

27520

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI
PROF. DR. ALİ TAHSİN GÜNEŞ

**ANTHRALİN İLE ANTHRALİN VE GALVANİK AKIM
KOMBİNE SAĞALTIM ETKİNLİĞİNİN
PSORİASİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. EMEL FETİL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR - 1993

ÖNSÖZ

Topikal ve sistemik çeşitli yöntemlerin kullanıldığı psoriasis tedavisinde değişik kombine tedavi yöntemleri de denenmiştir. Çalışmamızda da anthralin ile galvanik akım sağaltımları kombine olarak kullanılıp additif etkinin varlığı araştırılmıştır.

Anthralin ile anthralin ve galvanik akım kombine sağaltım etkinliğinin psoriasis alan şiddet indeksi ile değerlendirilmesi adlı tez konumu belirleyerek görüşleri ile katkıda bulunan, ihtisas sürem boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Hocam Prof. Dr. Ali Tahsin GÜNEŞ'e, varlığı ve deneyimleri ile destek olan Sayın Hocam Prof. Dr. Reşad Tahir KINACIGİL'e, her zaman bilgisinden faydalandığım Sayın Hocam Doç. Dr. Oktay AVCI'ya, bilgi ve deneyimleri ile bana tezim dahil her konuda yardımcı olan Sayın Hocam Doç. Dr. Şebnem ÖZKAN'a ve tüm çalışma arkadaşlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emel FETİL

İÇİNDEKİLER

Giriş -----	1 - 48
Gereç ve Yöntem -----	49 - 54
Bulgular -----	55 - 62
Tartışma -----	63 - 92
Sonuç -----	93
Özet -----	94
Kaynaklar -----	95 - 109

GİRİŞ

Primer olarak genetik kökenli inflamatuvar bir deri hastalığı olan psoriasis, kronik rekürrent seyirli, özellikle saçlı deri ve ekstensor alanlarda yerleşmeye eğilim gösteren, keskin sınırlı, eritemli skuamli papül ve plaklarla belirlenir (23,27,7,1).

Psoriasis eski çağlardan beri bilinmesine rağmen klinik olarak 19. yüzyılın başına kadar tarif edilmemiştir (67). Bu hastalığın anlatıldığı tahmin edilen en eski bilgiler "Corpus Hippocraticum" da mevcuttur. Hippocrates hastalığı tanımlarken "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmış, (27) Celsus ise "impetigo" başlığı altında "De re medica" da psoriasis tanımlamıştır (67, 49, 52). "Psoriasis" terimini ilk kullanan Galen olmakla beraber orijini grekçe "psora" "kaşıntı" olan bu terim ile muhtemelen seboreik ekzemayı tarif ettiği tahmin edilmektedir (1,49,52). 18. yüzyılın başına kadar psoriasis lepra ile beraber sınıflandırılmıştır. 1808 yılında Willan, psoriasis ilk olarak doğru tanımlayan kişi olmakla birlikte lepra ile kesin olarak ayrımını yapmamış, (67, 49, 1, 52) 1841 yılında ise Hebra psoriasis lepradan ayrı bir antite olarak tanımlamıştır (67, 49, 52).

Psoriasisin insidens ve prevalansı hakkında güvenilir bilgiler sınırlı olup özellikle İskandinav orijinlidir (7). Minor klinik bulguları olan hastalar ancak bulguların başlangıcından yıllar sonra kliniklere başvurduklarından klinik insidens de popülasyon insidensinden çok popülasyon prevalansını belirlemektedir (1, 7). Kuzey batı Avrupa'da prevalansın %1.5 olduğu tahmin edilmektedir (7). Amerika Birleşik Devletlerinde psoriasisin genel popülasyondaki görülme sıklığı %1-2 olarak bildirilmektedir (27, 1). Dünyanın çeşitli bölgelerinde değişik olan prevalansın %0.1 ile % 3 arasında değiştiği görülmektedir (1).

Prevalans ırk ve iklim özelliklerine göre değişiklik göstermektedir. Lomholt'un Faroe adalarındaki prevalansı %2.8 gibi yüksek bir oranda bulması, bu adalar 61° kuzeyde olduğundan güneş ışınlarının psoriasis üzerindeki olumlu etkisini akla getirmektedir (21, 27). Hellgren İsveç'in değişik kısımlarındaki prevalansın %1.3 ile % 2.5 arasında değiştiğini, Braathen ise Norveç'teki prevalansın % 1.4 olduğunu bildirmişlerdir (21). Ayrıca Güney Amerika'da %0.97, Almanya'da %1.3, İngiltere'de %1.6, Danimarka'da %1.7 gibi oranlar bildirilmiştir (27). Hastalık tropikal ve subtropikal iklimlerde çok daha seyrek görülmektedir (23). Beyaz ırk en sık etkileyen grup olup, hastalık eskimolar, zenciler, kızıl derililer ve sarı ırkta seyrek görülür (23,27,7,1). Ortalama olarak dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis olguları oluşturmaktadır (23).

Kadın ve erkekler eşit oranda hastalığa yakalanır (21, 23, 7, 27, 1). Başlangıç sıklıkla hayatın 2. ve 4. dekadları arasında olmakla birlikte, (106, 1, 27, 23) doğumla beraber hastalığın başladığı olgular yanında geç yaşlarda başlangıç da bildirilmiştir (27). Buntin ve arkadaşları 108 yaşında başlangıç olan bir olgu, Farber ve Jacobs ise 2 yaşından ufak 14 psoriasis olgusu bildirmiştir (27, 1). Bir araştırmada ortalama başlangıç yaşı 27.8 olarak hesaplanmıştır (106). Kadınlarda erkeklere nazaran daha erken yaşta başlamaktadır (23, 7, 27). Ayrıca psoriasis aile anemnezi olanlarda da hastalık daha erken yaşta başlayabilmektedir (106, 7, 27).

ETİYOLOJİ

Psoriasisin temel nedeni bilinmemekle beraber etiyojide birden fazla faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir (23, 1). Halen bu faktörlerin deri lezyonlarını oluşturma mekanizması tam olarak açıklanmasa da, bunlar patogenez yolunu çözmek için gerekli olan ipuçlarını sağlamaktadır (49). Psoriasis nedenini açıklayacak herhangi bir teorinin iki ana karakteristik bulgu olup muhtemelen aynı patolojik prosesin sonucu olan epidermal hiperplazi ve inflamasyonu açıklayabilmesi gerekir (76).

Braun-Falco psoriasisın üç ayrı gelişim evresi olduğunu ileri sürmüştür.

I- Latent psoriasis : Psoriasis genetik olarak belirlenebilen bir eğilim olsa da, klinik olarak hastalık mevcut değildir. Deride fonksiyonel ve morfolojik değişiklikler bulunmadığından hastalığı teşhis etmek mümkün olmamaktadır.

II- Prepsoriasis : Klinik olarak tutulmamış deride biokimyasal metodlarla saptanabilen belirli epidermal ve dermal değişiklikler mevcuttur. Epidermal DNA sentezinde artış, yaralanma sonrası oluşan epidermal hiperregenerasyon, epidermisde glikoliz artışı, terleme ya da deri yüzeyindeki lipid bileşiminde değişiklikler ile dermisde mast hücreleri ve makrofajların sayısında artış saptanabilen bulgulardır.

III- Manifest psoriasis : Tipik klinik ve histopatolojik bulgular mevcuttur (23).

Konu genetik faktörleri de içeren predispozisyon, provokasyon ve immunolojik faktörler içeren patogenez sırasıyla incelenebilir.

PREDİSPOZİSYON

Latent psoriasis olarak belirtilen psoriasis vulgarise predispozisyonun genetik bir zemini vardır (23). Bu genetik zemin tartışılmaz olup, populasyon araştırmaları, ikiz çalışmaları, pedigrı analizleri ile histokompatibilite antigen araştırmalarına dayanmaktadır (27, 7).

Geniş populasyon araştırmaları psoriasisdeki ailesel unsuru desteklemektedir (23, 7, 1). Genel populasyona göre hastaların ailelerindeki psoriasis oranında artış vardır. Ailesel sıklık için %5 ile %50 arasında rakamlar verilmiştir (154). Hoede'un Wurzburg'daki 1925 yılından itibaren psoriasisli hastalar ve ailelerini içeren ilk incelemelerinde bulduğu %34 oranında olumlu aile anemnezi 1931 yılında %39'a, 1957 yılında %56'ya yükselmiştir (49). Bu konudaki genel görüş hastaların 1/3'ünün olumlu aile hikayesine sahip olduğu şeklinde olsa da, (76, 49, 27) insidens çok çeşitli olabilen faktörlere dayandığından literatürde farklı sonuçların yayınlanması da şaşırtıcı değildir (49).

İkiz alışmaları da psoriasisdeki herediter faktörleri desteklemiş fakat geçiş mekanizmasını aydınlatmamıştır (49, 7). Dizigot ikizlere nazaran monozigot ikizler arasında %90'a varan daha yüksek bir oranda birliktelik bulunsa da bu oranın %100 olmaması genetik faktörler yanında çevresel faktörlerin de etkili olduğunu ortaya koymaktadır (1, 23, 7, 154, 55). Bandrup ikiz çalışmaları sonucunda psoriasisin klinik tipi, başlangıç yaşı ve şiddetinin büyük oranda genetik faktörlere bağlı olduğunu bulmuştur (49).

Bununla beraber genetik komponentin olmadığı, pek çok olgu da vardır. Bu da psoriasisin sık görülen spontan mutasyon olduğunu yada genetik geçişinin anlaşılmadığını düşündürmektedir (27). Basit otozomal dominant, çift otozomal resesif ve multifaktöriyel heredite dahil olmak üzere hemen hemen her tip genetik geçiş öngörülmüşse de bu konuda fikir birliği ile yeterli delil yoktur ve tüm hastalarda spesifik heredite şekli kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır (23, 27, 1) . Bununla beraber pedigrı

analizleri, ve ikiz araştırmaları, multifaktöriyel paterni desteklemektedir (154, 1, 27). Watson ve arkadaşları da 1972 yılında ebeveynlerinden hiçbirisi psoriasisli olmayan ile her ikisi ya da biri hasta olan değişik grup kardeşler arasındaki araştırmaları sonucuna göre hastalığın nedeninin birkaç gene bağlı olduğunu belirterek hereditenin multifaktöriyel olduğunu öne sürmüşlerdir (27, 49). Lomholt'un Faroe adalarında 30.000, Hellgren'in ise İsveç'te 40.000 kişilik araştırmaları da multifaktöriyel heredite görüşünü desteklemektedir (49). Psoriasis, her biri etkilenen kişiyi çevresel faktörlerin klinik olarak manifest simptom oluşumuna yol açabileceği eşiğe getiren, poligenetik bir hastalık olarak kabul edilebilir (23).

HLA (Histokompatibilite antigen) sistemlerinin keşfi psoriasis genetiğinin açıklanmasına hız kazandırmıştır (7). Psoriasis ile birlikte olan HLA'leri bu hastalıktaki primer genetik belirleyici olarak açıklanmış ve değişik HLA'leri ile psoriasisin birlikteliği gösterilmiştir (154) HLA sistemi kişinin immun fonksiyonlarında önemli olan hücre yüzeyel antigenlerini belirleyen 6. kromozom üzerindeki dört lokusdan oluşmuştur (1). HLA sistemi ile psoriasis arasında birliktelik saptanmışsa da, HLA genlerinin doğrudan hastalıktan sorumlu olmadığı ancak hastalık genlerinin HLA kompleksi yanında olması ve aralarındaki birliktelik nedeni ile HLA durumunun saptanmasının hastalık riski yönünden iyi bir delil oluşturduğu düşünülmektedir (55, 49). Suarez - Almazor en azından iki kardeşin psoriasisli olduğu 12 aile arasında yaptığı araştırma sonucunda psoriasis predispozisyonunun HLA bölgesinde bulunan birden fazla gen tarafından belirlendiğini fakat HLA sisteminin psoriasis gelişmesinde direkt olarak etken olup olmadığının henüz bilinmediğini belirtmiştir (154).

HLA genlerinin psoriasisli hastalarda bir gösterge olabileceğini ilk olarak 1972 yılında Russell ile White ortaya koymuş ve B-lokus antigenleri olan HLA - B₁₃ ile HLA - B₁₇'de artış olduğunu göstermişlerdir. Bunu takiben de HLA - B_{w16} ile HLA - B₃₇ seviyelerinde artış olabileceğini gösterilmiştir. (1, 7, 49, 27). B₁₃ ve B₁₇ ile olan kuvvetli birliktelik pek çok ülkede yapılan çalışmalarda doğrulanmıştır (7, 55). Seignalet ve arkadaşları 1974'de,

Woodrow ve arkadaşları, 1975'de, Williams ve arkadaşları ise 1976'da psoriasisli hastalar üzerindeki çalışmaların da HLA - B_{w17} oranında belirgin yükselme olduğunu saptamışlardır (170). Sonraki çalışmalarda ise psoriasisdeki primer birlikteliğin CW₆ ile olduğu ve B₁₃, B₁₇, B₃₇ birlikteliklerinin sekonder olup aslında bunların da CW₆ ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir (49, 27, 7, 55). Ayrıca C, D veya DR lokus antijenleri arasındaki bağlantının göz önüne alınması DR₇ ile olan birlikteliğin bulunmasına önem kazandırmıştır. DR₇ pozitif olguların az oranda olması DR₇'nin tek primer birliktelik olmadığını göstermiş ve 6. kromozomun biri DR₇ bölgesinde diğeri CW₆ bölgesinde olan iki genli hipotez öne sürülmüştür (7, 49). McMichael ve arkadaşları da çalışmasında daha önce tanımlanan B lokus antijenlerine nazaran psoriasisin C ve D lokus ile olan birlikteliğinin daha kuvvetli olduğunu, ayrıca iki yeni HLA olan CT₇ ve DMA'nın psoriasisli hastalarda arttığını ve bu iki yeni antijenin daha önce bulunan B₁₃, B_{w16}, B_{w17} ile sıklıkla birlikte bulunduğunu göstermişlerdir (100). Tüm hastaların bu belirleyicilere sahip olmaması ve populasyon grupları arasında varyasyonların bulunması önemlidir (49).

Psoriasisli hastalarda belirli HLA'lerinin artışı bu hastalığın patogenezinde immun mekanizmanın etkili olacağına dair kuvvetli klinik delil sağlamaktadır. HLA-DR'nin epidermal Langerhans hücreleri, dermisdeki aktive T hücreleri, ayrıca keratinositler üzerinde belirlenmesi genetik bulguları hastalığın patogenezi ile bağlamaktadır (7, 55, 159). HLA-DR pozitif T hücreleri tutulmamış deriye ya da iyileşmiş lezyon alanlarına oranla aktif psoriasis plaklarında daha yüksek oranda bulunmuştur (55). Terui ve arkadaşları da HLA-DR pozitif keratinositlerin özellikle yeni başlayan punktat lezyonlar ile aktif plakların kenarında %50 oranda mevcut olduğunu göstermişlerdir (159).

Psoriasisli 40 yaşından önce manifest hale gelenlerde HLA-C_{w6} birlikteliğine daha sık rastlanırken, 40 yaşından sonra manifest hale gelenlerde ise HLA-C_{w2} ve HLA -B₂₇ birlikteliği daha sık görülmektedir. Buna göre de araştırmacılar nonpustular psoriasisli ikiye ayırmışlardır.

Tip I- HLA-C_{w6} antigen ile birlikte olan ve 40 yaşından evvel başlayan, Tip II-HLA-C_{w6} antigen birlikteliği olmayan ve 40 yaşından sonra başlayan tiptir, Tip I'de, Tip II'ye göre ailesel görülme sıklığı daha yüksek oranlardadır (23, 28). Her iki tip nonpustular psoriasisın klinik olarak benzer olmalarına rağmen genetik olarak ayrımları önemli kabul edilmektedir (23). Psoriasis guttata ile HLA - C_{w6} ve HLA - B₁₇ birlikteliği, HLA-B₁₃'ün ise streptokokal infeksiyonlara bağlı olan ekzaser basyonlarla ilişkisi açıklanmıştır (27, 49, 23) Psoriasis pustulosa generalisata ve psoriasis arthropathica ile HLA_{B27} birlikteliği gösterilmiştir (49, 27, 23, 55).

PROVOKASYON

Genetik olarak predispoze kişilerde manifest psoriasis oluşumu tetikleyici çevresel faktörlere bağlıdır. Psoriasisın çevresel faktörlerle tetiklenen poligenetik bir hastalık olduğu göz önüne alındığında çok çeşitli olabilen ekzojen ve endojen stimülasyonların latent psoriasisden manifest psoriasis'e geçişi presipite edeceği farkedilebilir. Ekzojen veya endojen bir faktör manifest lezyon oluşumuna yol açıncaya kadar hasta latent psoriasis döneminde kalır (1,23). Psoriasisli hastalarda manifest psoriasis oluşumuna yol açan tetikleyici faktörler arasında trauma, ilaçlar, infeksiyonlar, endokrin , metabolik ve psikojen faktörler ile iklim değişiklikleri sayılabilir (7).

TRAUMA

Mekanik, fiziksel, allerjik veya başka kaynaklı olabilen traumanın psoriasis lezyonları oluşumundaki rolü ilk olarak 1872 yılında Heinrich Koebner tarafından tarif edilmiş ve Koebner fenomeni adı verilmiştir (49,1,101,20,62). Psoriasisli hastaların derilerinde uzun süre latent kalan fakat çeşitli internal ve lokal stimulus karşısında manifest olabilen özel bir eğilim olduğunu göz önünde tutan Koebner, sonuç olarak da tedavinin

sadece simptomatik değil de trauma olasılığını da azaltmaya yönelik olması gerektiğini belirtmiştir (49). Her tür kutan trauma, irritasyon, dermatoz ve bazı tedavi ajanları Koebner cevabini oluşturabilir (23, 27,20). Ayrıca Koebner fenomeni psoriasisde erken histolojik ve kimyasal değişiklikleri belirlemede bir deneysel metod olanağında sağlamıştır (49, 101, 62, 122). Koebner fenomeninin psoriasisli hastalar arasındaki pozitiflik insidensi için %30 ile 50 arasında oranlar bildirilmektedir (27, 7, 122). Melski ve arkadaşları 1253 kişilik çalışmada %33 oranda, Baker ve arkadaşları ise 27 kişilik çalışmada %21.6 oranda Koebner pozitifliği saptamışlardır (101, 8). Genellikle lezyonlar travmadan ortalama 10-14 gün sonra oluşmaktadır (23, 20).

Koebner pozitifliği hep veya hiç kanununa uygun olarak meydana gelmektedir. Herhangi bir alanda Koebner pozitif olursa başka bir lokalizasyonda da pozitif olması beklenir ve bu da Koebner fenomeninin en azından bir oranda sistemik faktörlerle regüle edildiğini belirtmektedir (49, 7, 8). Fakat aynı hastada değişik zamanlarda Koebner pozitifliği farklı olabilmektedir (49). Koebner bu reaksiyonun insidensinin hastalığın alevlendiği dönemlerde arttığını ileri sürmüştür (27).

Koebner reaksiyonu oluşturabilmek için hem dermal, hem de epidermal trauma oluşturulması gereklidir (101, 27, 62). Bu yüzyılın başlangıcında araştırmacılar Koebner fenomenindeki primer olayın vasküler, dolayısıyla dermal olduğunu ileri sürmüşlerse de sonraki çalışmalarla Koebner fenomeni oluşturulması için epidermal hasarın da gerekli olduğu ve sadece dermal hasarın yeterli olmadığı gösterilmiştir (49, 23, 101, 27). Powles ve arkadaşları da çalışmalarında epidermisdeki hasarın Koebner cevabını başlatabildiğini fakat psoriasis lezyonu oluşumu için sekonder dermal olayların gerekli olduğunu göstermiştir (122).

1982 yılında Eyre ve Krueger, hastaların %67'sinde trauma ile mevcut psoriasis lezyonlarının iyileştiğini göstererek, buna reverse Koebner reaksiyonu adını vermişlerdir. Fakat bu reaksiyonun mekanizması kesin olarak açıklanamamıştır (49, 7, 27, 20, 157). Takematsu da hastalarının

onundan yedisinde reverse Koebner pozitif olduğunu göstermiştir (157). Eyre ve Krueger araştırmalarında hastaların %67'sinde pozitif reverse Koebner reaksiyonu saptarken, %25'inde pozitif Koebner reaksiyonu saptamışlar fakat hiç bir hastanın hem Koebner hem de reverse Koebner reaksiyonu pozitifliğini birlikte göstermediğini gözlemişlerdir (20). Reverse Koebner pozitif olan hastaların hepsi Koebner negatiftir (49, 27).

Koebner reaksiyonu pozitif olan hastalarda manifest psoriasisin daha erken yaşta başladığı ve bu hastaların herhangi bir tedaviden sonra lezyonlarının alevlenmeye eğiliminin daha fazla olduğundan hastalığı kontrol altında tutabilmek için çok çeşitli tedavi yöntemleri denendiği açıklanmıştır (49, 27). Melski ve arkadaşları da 15 yaşından önce hastalığı başlayıp dörtten fazla tedavi yöntemi uygulanmış hastaların %75'inde, hastalığı 30 yaşından sonra başlayıp tedavi görmemiş hastaların ise %5'inde Koebner pozitifliği saptamışlardır (101). Koebner reaksiyonunun hastalığın klinik tipi, lokalizasyonu, yaygınlığı, tedaviye rezistansı ile ilgili olmadığı bildirilmiştir. Melski ve arkadaşları da kendi çalışmalarında bu bulguları destekleyen bulgular bulmuşlardır (101, 49, 7).

İLAÇLAR

Bazı ilaçların psoriasisde presipitasyon, ekzazerbasyon ya da tedaviye dirence neden olduğu gösterilmiştir. Bunlar arasında en önemlileri lithium, beta adrenerjik blokerler, antimarial ajanlar ile nonsteroidal antiinflamatuvarlardır (27,7,1,2). Psoriasisdeki ilaç reaksiyonlarının biokimyasal mekanizmasının temelinde siklik adenzin monofosfat (cAMP), lökotrien, prostoglandin sentezi değişiklileri ile polimorf nükleer lökosit kemotaksisi yanında bozulmuş limfokin salınımı ve hipersensitivite reaksiyonlarını içeren immonolojik etkiler bulunabilir (2). Koebner fenomeni yolu ile psoriasisin nonspesifik indüksiyonu, ilaçla oluşan ekzazerbasyonun bir başka mekanizmasını oluşturur. Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlar da Koebner fenomeni ile sonuçlanan irritasyon, fototoksisite veya

hipersensitivite reaksiyonu nedeni ile bazen alevlenmelere sebep olabilir. Antipsoriatik tedavilerden anthralin, katran kömürü, ultraviyole veya PUVA belli durumlarda ekzazerbasyona neden olabilir Ayrıca sistemik ya da geniş alana topikal olarak uygulanan potent kortikosteroidlerin kesilmesinin özellikle pustular tipte olmak üzere psoriasis ekzazerbasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (2, 27, 7, 1).

Psoriasisde ekzazerbasyon ya da presipitasyona neden olduğu bildirilen lithium tedavisi ile ekzazerbasyon oluşan üç hasta ilk olarak Carter tarafından yayınlanmıştır. Ayrıca lithiumu izleyen nonspesifik histolojik bulguları olan psoriasiform dermatit yayınları, diğer yayınlanan vakaların bazılarının da klasik psoriasis yerine psoriasiform ilaç erüpsiyonu olabilme olasılığını ortaya koymuştur. Lithium tedavisi sonrasında deri bulguları oluşumu için daha önce aktif psoriasis olmayanlarda 10 aya kadar, daha önce aktif psoriasis olanlarda ise 6 aya kadar geçen latent süreler bildirilmiştir. Bu sürenin 3 yıl veya daha fazla olduğu vakalar ise lithiumun etiyolojik ilgisi konusunda şüphe uyandırır. Bazı araştırmacılar tarafından ise lithium ile tedavi edilen ve ekzazerbasyon görülmeyen psoriasisli hastalar da olduğu bildirilmiştir (2, 137).

Ekzazerbasyona neden olan lithiumun etki mekanizmasının başında lezyoner ve nolezyoner deride adenil siklazı inhibe ederek cAMP seviyesini azaltması sayılabilir. Lithium ile tedavi edilen çeşitli doku kültürlerinde selüler proliferasyon gözlenmiştir. Kemotaksis üzerine olan etkileri ise özellikle psoriasis pustulosa tipinin alevlenmesinde rol oynar (2, 137, 1). Dolaşan nötrofil sayısı yanında bunların deriye göçünde artış olduğu deneysel olarak da gösterilmiştir. Nötrofillerin mobilitesi ve fagositik aktivitesindeki artış cAMP bozukluğu ile de bağlantılı olabilir. Lithium ile stimule edilen nötrofillerden inflamatuvar mediatör salınımında artış olduğu da gösterilmiştir (2).

Çeşitli B₁ ve B₂ adrenerjik antagonistlerin psoriasis başlangıcı ve alevlenmesinde etkin olduğu belirtilmiştir (2,1,53,151). Propranololun cAMP'yi inhibe ettiği ve epidermal proliferasyonda artışa neden olduğu

gösterilmiştir (1, 2). Ayrıca propranolol polimorf nükleer lökosit mobilite artışı ile lökotaktik ajan olan lökotrien B₄ seviyesi artışı yolu ile de provokasyona neden olabilir (69). Beta adrenerjik blokerlerin T limfosit membranları üzerine etki ederek immunolojik mediatör aktivasyonunu sağladığı konusunda bilgiler mevcuttur. Beta adrenerjik blokerlerin intradermal injeksiyonu sonucunda nonlezyoner psoriasisli deride, normaldekine nazaran selektif olarak DNA sentezini stimüle ettiği deneysel olarak gösterilmiştir. Bu ilaçlarla deri bulguları gelişinceye kadar geçen tedavi süreleri ortalama 1 yıl olmakla beraber 2 ile 21 ay arasında değişebilir (2, 1). Plak tipi psoriasisli olan bir hastada 3 günlük propranolol tedavisi sonrası generalize pustular psoriasis oluşumu yayınlanmıştır. Jansen ve arkadaşları, 10 aylık propranolol tedavisi ile 6 hastada, Felix ve arkadaşları ise 26 haftalık practolol tedavisi sonrası 14 hastada psoriasiform erüpsiyon oluştuğunu yayınlamışlardır (69). Ayrıca oxprenolol, pindolol, alprenolol, atenolol, metaprololun da psoriasiform deri erüpsiyonları oluşturduğu yayınlanmıştır (2).

İlk olarak 1956 yılında antimalarial ajanların psoriasisli etkilediği gösterilmiş ve 6 hastada 2 haftalık quinacrine, chloroquine veya hydroxy chloroquine uygulamalarının, bir hastada eritrodermi olmak üzere tüm hastalarda ekzazerbasyona neden olduğu gösterilmiştir. Tüm olgularda ilacın kesilmesi ile düzelme olduğu da gözlenmiştir. Fakat çeşitli çalışmalarla antimalarial ajanlar ile psoriasisli hastaların hepsinde alevlenme olmadığı da gösterilmiştir. Bir çalışmada artrit nedeni ile chloroquine veya hydroxychloroquine tedavisi verilen 6 hastanın sadece 1 tanesi tedaviyi kesmek zorunda kalmıştır (2,142). Farber ise artrit tedavisinde antimalariallerin psoriasisli hastalarda kullanılmaması gerektiğini belirtmiştir (1). Kammer ve Abel antimalarial tedavi ile ekzazerbasyon görülse de bunun insidensinin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Psoriasis arthropathicada antimalarial kullanımı ile ilgili literatürde çelişkili raporlar vardır (2). Schopf ve arkadaşları Psoriasisli hastalarda chloroquin'in limfosit proliferasyonunu stimüle ettiğini göstermişlerdir (142).

Araşidonik asid (AA) birikimi ve AA metabolizmasının 5- lipoksigenaz yoluna sevk edilmesi ile lökotrienlerde yükselmeye neden olarak, nonsteroidal antiinflamatuvar droglar gibi siklooksigenaz yolunu inhibe eden ajanların psoriasis ekzazerbasyonuna neden olduğu bildirilmiştir (2). Prostaglandin sentez inhibitörü olan indomethacin prostoglandin (PG) seviyesinde azalmaya, kemotaktik aktivitesi olan ayrıca keratinosit proliferasyonunu stimüle eden hidroksieikosotetraenoik asid (HETE) ile lökotrien B₄ (LTB₄) artışına neden olarak ekzazerbasyona yol açar (128, 123,1). PG'lerin immunoreglatuvar etkileri olup, limfosit proliferasyonunu engellemekte ve T baskılayıcı hücre aktivitesini arttırmaktadır. PG azalışı da immun aktivitede stimulasyonla ekzazerbasyon oluşturur (123). Indomethacin ile ekzazerbasyonda ek mekanizmalar arasında cAMP kinaz inhibisyonu ve kalsiyum antagonizması sayılabilir (1). Powles indomethacin tedavisi ile 5 hastadan 2'sinde, Ben-Chetrit ise ibuprofen tedavisi ile 1 hastada ekzazerbasyon bildirmiştir (123, 13). Reshad phenylbutazon ve oxyphenbutazon tedavisi ile 2 hastada pustular psoriasis oluşumu bildirmiştir (128).

Ekzazerbasyona neden olduğu yayınlanan diğer ajanlar arasında alfa adrenerjik bloker klonidin, potasyum iodyür, digoxin sayılabilir (2). Fisher ve arkadaşları hipolipidemik fibrik asid derivesi olan gemfibrozil ile, Harrison ve arkadaşları ise terfenadin ile ekzazerbasyon olduğunu bildirmişlerdir (43, 59). Generalize pustular psoriasis provakasyonunda procaine, sulfonamid, morfin, sulfapyridin, progesteron, nystatin ve amiodaronun etkin olabileceği yayınlanmıştır (128, 69, 77). Tsankov ve arkadaşları tetrasiklin kullanımı ile 19 hastada ekzazerbasyon, 5 hastada ise presipitasyon bildirmiştir (161). Barth ve arkadaşları serotonin antagonisti olan antidepresan trazodone hydrochloride ile, Katz ve arkadaşları, Handida ve arkadaşları, Ryan ve Baker, Lindgren ve Groth, Privat ve arkadaşları da penisilin ile generalize pustular psoriasis oluşumunu yayınlamışlardır (11, 77).

İNFEKSİYONLAR

Psoriasis başlangıcı ve ekzazerbasyonunda infeksiyonların rolü uzun zaman önce farkedilmiş ve özellikle çocuklarla gençlerde streptokokal üst solunum yolu infeksiyonlarının akut guttat psoriasisini provoke etmedeki rolü tesbit edilmiştir. Akut guttat psoriasisini olan hastaların %56 ile 85'inde geçirilmiş streptokokal infeksiyona ait delil mevcuttur (49, 27, 7, 158). İnfeksiyonların provokan etkisini Hellgren 255 hasta üzerindeki çalışmasında %15 oranda, Braun-Falco ise 500 kişilik araştırmasında %76 oranda saptamıştır. Norholm - Pederson ise 133 hastalık çalışmasında infeksiyonların provokan etkisini %44 oranda pozitif bulmuştur. Nyfors 245 psoriasisli çocuk üzerindeki araştırmasında özellikle üst solunum yolu infeksiyonlarından 2-3 hafta sonra %54 oranda ekzazerbasyon oluştuğunu saptamıştır (27, 49, 158). Tervaert ve Esseveld akut guttat psoriasisini olan 34 hastanın %97'sinde boğaz kültürlerinde streptokok izole etmiştir (158). Akut guttat psoriasisini olan hastalar üzerinde Narrlind'in çalışmasında 32 hastanın %56'sında, Whyte ve Baughman'ın çalışmasında ise 20 hastanın %85'inde streptokokal infeksiyona ait serolojik delil saptanmıştır (158, 49). Telfer ve arkadaşları çalışmalarında akut guttat psoriasisini olan 33 hastanın %58'inde ve guttat ekzazerbasyon göstermiş olan kronik psoriasisli 27 hastanın %26'sında geçirilmiş streptokokal infeksiyona ait serolojik delil saptamıştır. Telfer ve Chalmers çalışmalarında streptococcus pyogenes ile geçirilmiş bir infeksiyonla guttat psoriasisini kuvvetli birlikteliğini teyit etmekte fakat guttat psoriasisini tetikleme özelliğinin serotipe spesifik olmadığını önermektedir (158, 25). Chalmers ve arkadaşları çalışmasında akut guttat psoriasisli hastaların %26'sında, guttat alevlenme gösteren plak tipi psoriasisli hastaların %14'ünde ve kronik psoriasisini olan hastaların %16'sında streptococcus pyogenes izole etmiştir (27). Streptokokal infeksiyonların psoriatik artrit, pustular psoriasis ve kronik plak formlarında da presipitasyon ya da ekzazerbasyona neden olabileceği bildirilmiştir. Beta hemolitik streptokoklardan grup A (*S. pyogenes*) psoriasis ekzazerbasyonu ile en fazla ilişkili bulunan

tiptir. Sadece bazı çalışmalarda grup C ve G'nin ilişkisi gösterilmiştir (158). Henderson ve arkadaşları çalışmalarında grup C streptokokal selülitli olan bir hasta ile grup G streptokokal intertrigosu olan bir başka hastada akut psoriasis erüpsiyonu ile birliktelik bildirmişlerdir (61).

Streptokokal infeksiyonların guttat psoriasisde major presipitan faktör olduğu genel olarak kabul edilse de streptokokal infeksiyonların psoriasisini nasıl aktive ettiği halen tartışmalıdır (49). Bu konuda immunolojik mekanizma ile ilgili destek streptokok antigenleri ile çapraz reaksiyon veren antigenleri gösteren psoriatik epidermis üzerindeki immunofluoresens çalışmalardan gelmiştir (158). Streptokok antikoru ile ilgili bir çalışma keratinosit komponentlerine bağlanmayı göstermiştir. Eğer streptokokal antigenler ile keratinosit komponentleri arasında çapraz reaksiyon varsa bu hastalığın başlangıcını da açıklayabilir (49). Antistreptokokal immun cevap da benzer olan epidermal antigenlerle çapraz reaksiyon vererek hastalığı başlatabilir (158). Ayrıca genetik faktörlerde etkin olabilir. İnfeksiyonların genetik olarak predispoze olan kişilerde hastalığı presipite edebileceğine dair deliller de vardır. HLA-B₁₃'ün streptokokal infeksiyonlara bağlı ekzazerbasyonlarla ilişkisi gösterilmiştir (49, 158).

DİĞER PROVOKAN FAKTÖRLER

Puberte ve menapozda insidensin arttığı bildirilmiştir. Ayrıca psoriasisin gebelikte iyileştiği ve daha sonra relaps olduğu da bildirilmiş, seyrek olarak da generalize pustular psoriasisin gebelikte ve yüksek doz progesteron tedavisi ile provoke olduğu gösterilmiştir (7). O'Driscoll ve arkadaşları östradiol-testosteron preparatı kullanılan bir hastada ekzazerbasyon olduğunu fakat yalnız östradiol kullanıldığında bir etkisi olmadığını bildirmiştir (113).

Hipokalseminin de presipitan etkisi bildirilmiştir. Ayrıca hastalık kış aylarında kötüleşip, yazın güneş etkisi ile düzelmektedir. Bazı hastalarda ise güneş ışını ekzazerbasyona neden olabilir (49, 7)

Psikolojik faktörlerin psoriasis üzerindeki etkisini değerlendirmek güç olsa da, stresin psoriasis presipite ve agreve edici etkisine dair yayınlar mevcuttur. Klinik çalışmalar hastaların %30-40'ının psoriasislerinin stresle şiddetlendiğine inandıklarını göstermiştir. Çocuklarda ise bu oran %90'a varabilir. Bir araştırmada da emosyonel stres ve anksiyetenin psoriasisli hastaların hemen hemen yarısında ekzazerbasyona yol açtığı bildirilmiştir. Bir başka çalışmada Seville alevlenme öncesi olan spesifik stres olayları olduğunu hatırlayan hastaların tedaviye daha iyi cevap verdiğini göstermiştir. Fakat stresin hastalığı presipite eden biyolojik olayları nasıl etkilediği anlaşılamamaktadır (49, 1, 27, 7).

PATOGENEZ

Ekzojen ve endojen provokan faktörlerin etkisi ile latent psoriasisden manifest psoriasis geçiş olduğu takdirde deride önemli fonksiyonel değişikliklerin mevcut olması da olasıdır. Fakat protein, karbonhidrat, lipid metabolizması, endokrin ve immunolojik faktörlerle ilgili psoriasis için spesifik olan değişiklikler mevcut değildir. Bu nedenle deneysel bir model de mevcut olmayıp psoriasis patogenezi kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır (23, 27). Psoriasis lezyonundaki primer patogenetik faktör hücre replodüksiyonunun normal kontrol mekanizmasının kaybı ile oluşan epidermal proliferasyonda artış, inkomplet keratinizasyon ve epidermal barier fonksiyonundaki hasar ile birlikte olan inflamasyon bulgularıdır (27, 1, 76, 33).

Mikroskobik olarak lezyonlar parakeratoz granuler tabakanın kaybı, akantoz, epidermal ve dermal inflamatuvar infiltrasyon ile karakterizedir (7). Akantotik epidermis normalin dört beş katı kalınlaşmıştır. Reteler uzamış olup alt kısımları ödemlidir. Papillalarda da uzama ve ödem mevcuttur. Suprapapiller alanlarda stratum malpighi incelmış olup spongiform püstül formasyonu vardır. Parakeratotik tabakada ise nötrofil lökosit topluluklarından oluşan Munro mikroabseleri mevcuttur (23, 90).

Spongiform püstül ve Munro mikroabseleri psoriasis için diagnostiktir (90). Papiller dermiste kapiller dilatasyon ve perivasküler histiosit, limfosit ile az oranda nötrofil lökositleri de içerebilen inflamatuvar infiltrasyon mevcuttur (23).

Psoriasis lezyonlarındaki mevcut skuam epidermal hücre proliferasyon ve keratinizasyon bozukluğunun göstergesidir (23). Keratinizasyon anomalisi psoriatik epidermin hiperproliferatif lezyonlarının karakteristik bir özelliğidir (89). Bu alanlarda histopatolojik olarak normal stratum corneum gelişmemekte, nukleusu olan keratinositler ve granuler tabakanın kaybı gözlenmektedir (33, 89). Son zamanlara kadar psoriasisde hücre maturasyonundaki normal gelişimin keratinosit transit zamanının kısalması ile sonuçlanan proliferasyon artışı nedeni ile tamamlanamadığı öne sürülmüştür (14, 89). Bu şekilde de psoriatik keratinositlerin normal hücrelerle aynı maturasyon yolunu izlediği farz edilmişse de, son zamanlarda epidermal maturasyonda blok yerine değişmenin primer neden olduğu öngörülmüştür. Bernard ve arkadaşları da çalışmasında aktif psoriasis lezyonlarındaki keratinositlerin maturasyon yolunun normale nazaran nitel olarak değiştiğine dair delil sunmuştur (14). Detmar ve arkadaşları çalışmasında invitro olarak keratinositlerin hiperproliferasyonunun sadece kısa bir süre sürdürülebildiğini, diferansiyasyon bozukluğunun ise çok daha uzun süre kaldığını göstererek hiperproliferasyon ve diferansiyasyon bozukluklarının birbirinden ayrı olarak meydana geldiğini öne sürmüştür (34). Psoriasisdeki epidermal hiper proliferasyonun genellikle bazal hücre kompartmanındaki hiperproliferasyon olduğu düşünülür. Psoriatik epidermin standard modelinde de normaldeki bir hücre kalınlığı yerine üç hücre kalınlığında bir bazal proliferatif zon tarif edilir. Proliferatif kompartmandaki bu artışın aynı sayıdaki hücrelerin daha hızlı bölünmesine mi yoksa bölünen hücre sayı oranının artışına mı bağlı olduğu ya da her ikisinin birlikte mi etken olduğu konusu tartışmaya açıktır (89).

Psoriasisin primer olarak epidermal ya da dermal başlangıcı olduğu konusu da açıklığa kavuşmamıştır (49, 23,1). Koebner cevabının sadece dermal hasarla değil epidermal hasarla da oluşturulabilmesinin göz önüne alınması epidermal orijini desteklese de, erken histolojik değişiklikler öne sürülerek dermal başlangıç üzerinde de durulmaktadır (1). More ve arkadaşları akut punktata papüller ve yayılan plakların kenarından aldığı örnekler üzerindeki incelemesinde inflamatuvar infiltratin sıklıkla akantozdan evvel oluştuğunu göstermiş, bu bulgusu da daha önce yapılan pek çok çalışma ile uyumlu bulunmuştur (33). Van de Kerkhof ve arkadaşları da epidermisdeki hasarın lezyonların kenarından tutulmamış deriye sadece 2-4mm kadar uzandığını, oysa kapiller anomalilerin lezyon kenarından tutulmamış deriye doğru 2 cm'lik bir alanda saptandığını belirterek dermal değişikliklerin epidermisdekilerden önce başladığı sonucuna varmış, çalışmasının Civatte ile Pinkus ve Mehregan'ın çalışmaları ile uyumlu olduğunu belirtmiştir (164). 1896 yılında Crocker psoriasisın başlangıcı konusunda dermisdeki inflamasyonun primer ve hiperplazinin sekonder, inflamasyonun sekonder ve hiperplazinin primer olduğu şeklinde iki ayrı teori öne sürerek ikisinin de psoriasisın patolojik prosesi konusuna açıklık getirmediği ve prosesi neyin başlattığını belirleyemediğini öne sürmüştür. Aynı yıl Unna da inflamasyon ve hiperplazinin hangisinin primer olduğu konusunda tereddüte düşerek ikisinin de aynı prosenin parçaları olduğunu belirtmiştir (49). Braun-Falco dermis ve epidermisin integre bir sistem olarak ekzojen ve endojen provakasyona karşı birlikte reaksiyon göstererek bunun epidermal diferansiyasyon ve proliferasyonda bozuklukla sonuçlandığını ifade etmiştir (23).

1963 yılında van Scott ve Ekel karakteristik bir özellik olan psoriasisdeki hiperplazi ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlar, psoriasisde mitozun arttığını mitotik sayının 2 mm'lik psoriasis lezyonunda 50.4, normalde ise 1.86 olduğunu belirleyerek göstermişler ve normalde 27 gün olan transit zamanının psoriatik epidermiste 4 güne indiğini hesaplamışlardır (49, 27, 7, 23). Rowe ve arkadaşları da çalışmalarında psoriasislilerin tutulmamış

derilerinde mitozun normale nazaran anlamlı bir derecede arttığını göstermişlerdir (130). Rico ve arkadaşları psoriasisli hastaların tutulmamış derileri ile normal kişilerin bantla oluşturulan hasara karşı olan mitotik cevabını hesaplamışlar ve 48 saat sonunda mitozun psoriasisli tutulmamış deride ortalama 24.7, normal kişilerde ise 2.7 olduğunu bulmuşlardır. Rico ve arkadaşları çalışma sonuçlarının Wiley ve Weinstein tarafından önerilen tutulmamış derinin hasara karşı hiperproliferasyon cevabı olduğu görüşünü desteklediğini de belirtmiştir (129).

Psoriasisde epidermis volümü normale göre 4-6 kat fazla olup aynı zamanda özellikle stratum spinosumdaki epidermal hücreler normalden büyüktür ve metabolik olarak aktiviteleri artmıştır. DNA sentezindeki artış da hem tutulmuş hem de tutulmamış epiderminin karakteristiğidir (23, 7). Kragballe ve arkadaşları tutulmamış psoriatik epidermisdeki DNA sentez artışının epidermal keratinosit kültürlerinde de sürdürülmesinin mümkün olduğunu göstermiştir. Tutulmamış psoriatik epiderminin *in vivo* olarak gözlenen anormal proliferatif aktivitesi lokal dermal faktörlerle ya da sistemik faktörlerle başlatılabilse de epidermal keratinositlerin anormal DNA sentezini *in vitro* olarak devam ettirmesi psoriasisdeki bu anomalinin epidermal keratinositlerin tabiatında var olan bir defekte bağlı olduğunu göstermektedir (83).

Epidermal proliferasyonun mu keratinizasyon bozukluğunun mu önce başladığı konusunda tartışmalar olmuştur. Van Scott ve Ekel çalışmaları sonucunda psoriasisin diğer epidermal karakteristiklerinin keratinositlerin mitozunun artışına sekonder olduğu sonucuna varmışlar ve buradan da antimitotik ilaçların psoriasisdeki primer hasarı düzelterek etkin olduğu görüşünü ortaya atmışlardır. Fakat öncelikle yara iyileşmesi veya başka deri hastalıklarında mitoz artmış olmasına rağmen psoriasis meydana gelmemektedir ayrıca Fry ve McMinn 1968 yılındaki çalışmalarında psoriasis tedavisi sırasında mitozdaki azalmadan önce granüler tabakanın belirlediğini göstermişlerdir. Bu da artmış mitozun

psoriasisde primer olay olmadığını ve psoriasis tedavisinde kullanılan ajanların primer etkilerini mitoz üzerinde değil psoriatik prosesin başka safhaları üzerinde gösterdiğini ortaya koymuştur (1, 49).

Mitozda artış ve transit zamanında kısalma varsa hücre siklusunda da değişiklik olması muhtemeldir. Bu da ilk olarak 1968 yılında Weinstein ve Frost tarafından incelenmiş ve hücre siklusunun 457 saatden 37.5 saate düştüğü açıklanmıştır (49, 7, 27, 23).

Bu olayların altında yatan primer defektin ne olduğu konusu ise anlaşılmamıştır (7).

MEDİATOR SİSTEMLER

Psoriasis lezyonlarında saptanan epidermal proliferasyondaki çarpıcı artış araştırmacıları derinin diğer bölümlerinde mevcut olabilecek artmış proliferasyon üzerinde çalışmaya sevk etmiş ve fibroblastlar, endotelial hücreler, mast hücreleri ile ilgili Proliferasyon anomalileri saptanmıştır. Araştırmalar sadece artmış proliferasyonun yeterli olmadığını, lezyon oluşumu için inflamasyonun da önemli bir unsur olduğunu ortaya koymuştur. Modifiye eden faktörler uygun olduğu takdirde proliferasyona neden olan defektin inflamatuvar olayları da başlatması olasıdır. Dikkat keratinosit proliferasyon ve diferansiyasyon bozukluğu ile epidermisdeki polimorf nükleer lökosit mevcudiyetini açıklayabilecek olası anomaliler üzerine toplanmıştır. Defektin oluşmasında etkili olan mediator sistemler arasında stratum corneum antijen-antikor reaksiyonu, normal hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etkili olan siklik nukleotid, poliamin proteas-anti proteas sistem ve araşidonik asid metabolizması sayılabilir (27, 7).

İMMUN FAKTÖRLER

İmmunolojik faktörlerin etkisi konusunda geniş araştırmalar yapılmış ve autoimmun reaksiyonların etkin olduğu görüşü öne sürülmüştür (23). İmmunolojik hipotezde psoriatik derideki mevcut hiperproliferasyonun epidermal, dermal ve sirküle eden immunogenlere karşı oluşan immun cevap etkisi ile başlatıldığı düşünülmüştür. Öngörülen muhtemel immunogenler arasında stratum corneum antigenleri dışında streptokokal ve mikobakteriyel antigenler, retroviral protein sayılabilir (18).

Streptokokal infeksiyonların psoriasis presipite ettiği uzun süredir bilinmektedir. Fry ve arkadaşları çalışmasında streptokokal antigenlerin Langerhans hücreleri ve keratinositlerin selüler komponentleri ile çapraz reaksiyon verdiğini göstermiştir. Böylece hastalığın başlamasında streptokokal antigen veya bir autoantigen etken olabilir. Epidermiste antigen mevcut olduğunda Langerhans hücresi tarafından alınarak ortama T yardımcı hücreler de çekilir ve antigenle aktivasyonu sağlanır. Bu aktive olan T yardımcı hücreler dilate kapiller, aktive fibroblastlar ve epidermal proliferasyonla karakterize histolojik özelliklere neden olan limfokinleri salgılar (9,49).

Psoriasis patogenezinde immun sistemin rolü Epstein tarafından 1971 yılında belirtilmiştir. Psoriasisdeki immunolojik patogenezele ilgili major hipotez ile Cormane ve arkadaşları tarafından 1976 yılında formüle edilmiş ve T baskılayıcı hücre defekti ileri sürülmüştür. Beutner ve arkadaşları ise 1982 yılındaki hipotezinde gizli stratum coneum antigenini ileri sürerek kompleman aktivasyonu ve nötrofilik infiltrasyon üzerinde durmuştur (18). Valdimarsson ve arkadaşları, 1986 yılında immunolojik hipotezinde keratinosit, T hücre ve dendritik hücrelerin intraepidermal reaksiyonu üzerine eğilerek, Langerhans hücrelerini stimule ederek immun reaksiyonu başlatacak olan T limfositlerin epidermise gelmesine neden olan bir antigenin varlığını teklif etmiştir (18, 125). Ramirez-Bosca ve arkadaşları da çalışmaları sonucunda Valdimarsson'un fikirlerini

destekleyerek bazı kişilerin hücrelerindeki genetik olarak belirlenen değişiklik sonucu Langerhans hücrelerinin uzak infeksiyöz bir fokus yolu ile devamlı olarak T_4 hücrelerini stimüle edebileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada güneş ışınının langerhans hücre sayısında azalmaya neden olarak psoriasis düzelttiği de belirtilmiştir (125).

Psoriatik epidermiste stratum corneumda IgG ve kompleman birikimi normal insan serumunda başlıca IgG olan stratum corneuma karşı antikor olduğunu da ortaya çıkarmıştır. Normal deriye bağlanmayan stratum corneum antikor psoriatik skuamlara bağlanarak kompleman fiksasyonunu sağlar. Antikoru psoriatik serumdaki titresi normaldekinden yüksek değildir. Bu da stratum corneumdaki antigenik belirleyicilerin normalde saklı olduğunu ve psoriasisde açığa çıkarak stratum corneum antikor ile komplemanı bağladığını göstermektedir (7, 27, 125). Latent psoriasislilerde trauma ya da infeksiyon gibi provakan faktörlere sekonder olarak stratum corneum antigeni açığa çıkar ve antikorla reaksiyona girer (27). Stratum corneum antikorlarının *in vivo* fiksasyonu psoriatik skuamlarda interselüler lokalizasyonda gösterilmiştir (1)

Psoriasisde dolaşan immün kompleksler çeşitli yazarlar tarafından gösterilmiştir. Kapp ve arkadaşları da çalışmalarında psoriasisde sirküle eden immün kompleks konsantrasyonunda belirgin bir yükselme olduğunu saptamışlar ve bunun kompleman sistemindeki değişiklikten sorumlu olabileceğini belirtmişlerdir. İmmunglobulin ve komplemanın dermiste birikimi immün komplekslerin psoriasisdeki inflamatuvar prosede rol oynayabileceği önerisine yer vermiştir. Kompleman sistemi aktivasyonu kompleman parçalanma ürünleri olan ve hastalığıdaki inflamasyonun gelişiminde önemli rol oynayan C_{3a} ve C_{5a} 'da yükselmeye neden olmaktadır (74, 18). Dermisteki immün kompleksler tarafından kompleman sisteminin aktive olduğuna dair deliller mevcuttur (74). Acevedo ve arkadaşları çalışmasında C_3 komponentinin total miktarının psoriasisli hastalarda kontrol gurubuna oranla yüksek olduğunu ve major değişikliğin ise C_{3b} komponentinde olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar da C_3 'ün psoriasisde

direkt olarak etkilendiğini göstermektedir C_{3b} 'nin B limfosit proliferasyonunu ve keratinositleri stimule ettiğinin gösterilmiş olması da ilginçtir (3). Ohkohchi ve arkadaşları psoriatik hastalardaki C_{3a} ve C_{4a} serum konsantrasyonunda artış saptamış, Takematsu ve arkadaşları ise psoriasis skuam parçalarında C_{3a} , C_{4a} ve C_{5a} seviyelerinde artış saptamıştır (114, 156). Özellikle C_{5a} 'daki yükselme migratuar ve sekretuar cevap ile fagositik aktivite artışı gibi granülosit fonksiyon değişiklikleri ile enzimlerin aktivite artışından sorumlu olabilmektedir (114).

Boynuzsu tabadaki immun kompleks presipitasyonu ile kompleman aktivasyonu psoriatik skuamların lökotaktik özelliğinden sorumlu olan kemotaktik faktör salınımına neden olur. Kemotaktik faktörler psoriatik skuamlarda gösterilmiştir. Sonuçta da bu olaylar lökotaksis yolu ile Munro abse formasyonuna neden olmaktadır (23,1, 58). Polimorf nükleer lökositlerin bazal membran zonundan suprapapiller alana göç etmesi ve fokal akümüasyonu ile oluşan mikroabse formasyonu psoriasisin devamlı bir bulgusudur (156). Epidermisdeki kemotaktik aktivitenin esas olarak kompleman komponentlerine bağlanabileceği 1975'de Joblonska ve arkadaşları tarafından ortaya atılmıştır (58). Komplemana ek olarak psoriatik skuamlarda bulunan çeşitli kemotaktik faktörler arasında bakteriyel olanlar, denatüre proteinler, polimorf nükleer lökositler, hücre yüzeyel proteas ve lökotrien B_4 sayılabilir (156, 27).

Lezyonların devamlılığı bu olayların tekrarı ile mümkündür. Bu sistemin devamlılığını bozan olaylarla sistemin proliferasyon ve diferansiyasyon anomalilerine nasıl yol açtığı bilinmemektedir. Stratum corneum antikorlarının psoriasis erken dönem lezyonlarında mevcut olmaması bu sistemin lezyonların başlamasında önemli olmayabileceği görüşünü ortaya atmaktadır (27). Johannesson, Hammar ve Sunguist keratinosit hiperproliferasyonunun immunglobulin ve kompleman birikiminden önce olduğunu göstermiştir. Buna göre de immunglobulin ve kompleman birikiminin lezyon oluşumunda sekonder olay olması muhtemeldir (18). Bu olayların lezyonların devamlılığındaki önemi de

kesin olarak bilinmemekle beraber klinik düzelme olurken stratum corneum antikor depositlerinin azaldığı gösterilmiştir (27).

Psoriasisın başlangıcı, devamı ve rezolusyonunda infiltran hücrelerin rolünü destekleyen bilgiler çoğalmaktadır. Deneyler inflamasyon olmadan Munromikroabse formasyonu ve keratohyalin granül yokluğu gibi psoriasisın çeşitli histolojik özelliklerinin de mevcut olamayacağını göstermektedir (27). Munro mikroabse formasyonu ile şiddetli vakalarda belirgin steril püstül oluşumuna neden olan subkorneal polimorf nükleer lökosit birikimi psoriasisın karakteristik histopatolojik bir özelliğidir (18, 49, 23). Ayrıca monositler de subepidermal infiltrasyonun bir parçası olmakla beraber bunların kesin rolü belli değildir (18). Aktif psoriasisde fagositik ve sitotoksik aktivitelerinde artış gösterilmiştir (7). Genellikle mononükleer hücre infiltrasyonuna, akantoz ve mitoz artışına oranla polimorf nükleer lökosit infiltrasyonunun daha geç dönem özelliği olduğu konusunda fikir birliği vardır (49). Preissner ve arkadaşları çalışmasında psoriasisde polimorf nükleer lökositlerin kemotaksinlere kontrol gurubuna oranla çok daha az konsantrasyonlarda cevap verdiğini ve kemotaksinlere migrasyonun arttığını göstermiştir (124). Langerhans hücrelerinin epidermis proliferasyon ve diferansiyasyonunda etken olduğuna dair mevcut deliller bunların psoriasis etiopatogenezindeki rolünü göstermektedir Bu hücrelerin psoriasisde aktive olduğuna dair delil olması ve lezyoner epidermiste suprapapiller alanda langerhans hücre topluluklarının gösterilmesine rağmen sayılarının azalmış ya da artmış olduğu konusu tartışmalıdır. PUVA tedavilerinin Langerhans hücre sayısını azalttığı gösterilmiştir (1,7,125,30,49). Psoriasisdeki inflamatuvar selüler infiltrasyonda plasma hücreleri ve eosinofilik lökositler mevcut değildir. Dermal mononükleer infiltrasyonun çoğu T hücrelerinden oluşmaktadır (23,7,9). Dolaşan T limfosit sayısının ise normal mi yoksa azalmış mı olduğuna dair farklı yayınlar mevcuttur (49). Ramirez-Bosca lezyoner deri biyopsileri üzerinde araştırmasında infiltratta T limfositlerin B hücrelerinden fazla olduğunu göstermişlerdir. T yardımcı/baskılayıcı

oranında da değişiklikler saptanmıştır. Bos ve arkadaşları 1983'de infiltratta T₄ limfositlerin T₈'lerden fazla olduğunu göstermiştir. Baker ve arkadaşları 1984'de hasta kanında total ve yardımcı T hücrelerinde azalma olduğunu, kandaki orana göre lezyonlarda T yardımcı/baskılayıcı oranında fazlalık olduğunu göstermiştir. Ramirez Bosca ise guttat psoriasisde yardımcı T limfositlerin aktive olduğu ve T yardımcı hücre kaybolup T baskılayıcı hücre aktivasyonu ile lezyonlarda rezolusyon oluştuğunu göstermiştir. Ramirez Bosca ve arkadaşları psoriasisde biri inflamatuvar diğeri immunolojik olan iki siklusun mevcut olduğunu ve bunlar arasındaki etkileşmenin epidermal hiperproliferasyona neden olduğunu belirtmişlerdir (125, 49).

Lezyon alanlarındaki dermal papillalarda kapillerin uzamış ve genişlemiş olduğu, postkapiller venül endotelial hücrelerinde de hiperproliferasyon saptanmıştır. Kapiller permeabilite artışına bağlı olarak da inflamatuvar hücre göçü meydana gelmektedir. Fototerapi sırasında epidermal proliferasyon hızı normale dönmeden bu vasküler değişiklikler düzeltilmektedir (23,27,18).

Dolaşan immun kompleksler dışında IgA, IgG, IgM ve IgE seviyelerinde yükselme saptanmıştır. Hall ve arkadaşları IgA yüksekliğini gösterirken, Kapp ve arkadaşları IgA yanında IgG, IgM ve IgE artışını da göstermişlerdir. Ayrıca bazal hücre nükleusuna karşı oluşan antikorların (ANA) varlığı özellikle psoriasis arthropathica ve pustulosada gösterilmiştir (23, 7,1).

Bu bulgular immünolojik bulguların psoriasisde primer olduğu ve immun reaksiyonların sonucunda epidermal hücre bölünme ve maturasyon anomalilerinin meydana geldiği hipotezini ortaya atmıştır (7).

SİKLİK NUKLEOTİD

Normal hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda önemli olan ve psoriasis patogenezinde etkili ikinci mediatör sistem siklik nukleotidlerdir.

Siklik nukleotidlerin psoriasisin temel hatası olduğu konusu şüpheli kalsa da önemli bir ikinci mesajcı oldukları muhakkaktır (27). Psoriasisde defektif siklik adenozin monofosfat (cAMP) sistemi olasılığını destekleyen pek çok delil olsa da, cAMP seviyesinin psoriatik epidermisde azaldığına dair bilgiler ihtilafıdır. Lezyoner epidermisde azalmış, normal veya artmış cAMP seviyesini gösteren yayınlar vardır. Psoriatik epidermisde siklik guanozin monofosfat (cGMP) seviyesinin yükseldiği daha kesin olmakla beraber cGMP'in rolü belirsizdir. Lezyoner, epidermisdeki cAMP/cGMP oranındaki azalma adenil siklaz aktivitesindeki azalmaya yada fosfodiesteraz aktivitesindeki artmaya bağlanmıştır (7, 5).

Voorhees ve Duell 1971 yılındaki hipotezinde psoriasisin adenil siklaz, cAMP kaskadındaki poligenetik, çevresel faktörlerle başlatılan defekte bağlı olduğunu ve cAMP artışının epidermal hücre bölünmesini yavaşlatarak glikojen bölünmesine aracılık ettiğinden, bu hastalıktaki epidermal proliferasyon ile glikojen içeriği artışı ve selüler diferansiyasyondaki azalmanın cAMP aktivitesindeki azalmaya bağlı olabileceğini belirtmiştir (166,168,49,1). Bullough ile Laurence de epinefrinin hücre bölünmesinde inhibisyona neden olduğunu göstermiş, Voorhees ile Duell de bu görüşü destekleyerek, adenil siklazın epinefrin ile stimülasyonunun cAMP seviyesinde artış ve cAMP'ye bağlı protein kinazda stimülasyonla sonuçlandığını göstermiştir. Bu da glikojen sentetaz ve fosforilazları etkileyerek glikojen konsantrasyonunu kontrol etmektedir. Aynı sistem epidermal hücre siklus hızını da fosforilasyon yolu ile etkileyebilir. Böylece cAMP'ye bağlı protein kinaz sistemi hücre bölünmesi ve glikojen metabolizması gibi iki ayrı hücresel prosesi kontrol edebilir ve böylece de epidermal cAMP'ye bağlı protein kinaz aktivitesi azalması sonunda hücre bölünme hızı ile glikojen içeriğinin artması beklenebilir (168). Psoriasis lezyonlarında ve tutulmamış epidermisde beta katekolamin ve prostoglandin E'nin cAMP oluşumunu stimüle etme yeteneği azalmış cAMP'yi harap etme yeteneği ise artmıştır (166). Pek çok hücrede cAMP artışı mitotik aktiviteyi kontrol edip glikojen metabolizmasına aracılık

ederken cGMP bu olaylara engel olmaktadır (1).

Voorhees ve arkadaşları psoriasislilerin tutulmamış epidermisi ve normal kişilere nazaran psoriatik lezyonlarda epidermiste cAMP seviyesinde %55-36 oranda belirgin bir azalma olduğunu saptamışlar, Harkönen ve arkadaşları ile Yashikawa ve arkadaşları ise psoriatik epidermiste cAMP seviyesinin normal olduğunu hatta tutulmamış epidermiste oranla yüksek bile olabileceğini öne sürmüşlerdir. Marcelo ve arkadaşları da psoriasisli hastalarda lezyoner ve tutulmamış epidermiste cAMP seviyelerinde normale göre azalma olduğunu saptamışlar . Fakat psoriasisli lezyoner ve nonlezyoner epidermis arasındaki tek farkın lezyon alanlarındaki cGMP seviyesindeki artış olduğunu bulmuşlar ve lezyoner deride cAMP seviyesinde, tutulmayan deriye oranla belirgin bir azalma saptamamışlar (1). Marcelo ve Duell epidermiste yüksek cAMP'nin proliferasyonu inhibe, düşük cAMP'nin ise stimüle ettiğini çalışmalarında göstermişlerdir (166).

Çeşitli çalışmalar cAMP seviyesindeki azalmanın sıklıkla cGMP seviyesindeki artışla birlikte olduğunu göstermiştir. Bu nedenle de cAMP, cGMP oranı epidermal dengeyi kontrol etmede önemlidir (1, 77). Voorhees ve arkadaşlarının da psoriatik epidermiste cGMP seviyesinin tutulmamış deriye oranla yüksek olduğunu bulmaları, epidermis proliferasyonundaki kontrol mekanizmasının cGMP elevasyonu ile cAMP depresyonuna bağlı olduğu hipotezini ortaya atmalarına yol açmıştır (1, 166). cGMP normale göre lezyoner epidermiste 10 kat, tutulmamış epidermiste 3 kat artmıştır. Araşidonik asid, 12-HETE, histamin, epidermal büyüme faktörü psoriatik epidermiste cGMP seviyesini stimüle ederler (166).

Adenozin trifosfatdan (ATP) cAMP'yi sentezleyen enzim adenil siklaz ile cAMP'yi 5-AMP'ye metabolize eden enzim fosfodiesteraz aktiviteleri de araştırılmış. Voorhees ve arkadaşları psoriatik lezyonlarda adenil siklazda azalma ya da fosfodiesterazda artış saptamamıştır. Harkönen ve arkadaşları ise tutulmamış deriye oranla fosfodiesteraz seviyesinde lezyoner deride azalma saptamış, Lizuka ve arkadaşları ise

fosfodiesterazın psoriatik lezyonlarda iki kat daha aktif olduğunu göstermiştir (1, 166).

cAMP formasyonunun lithium ve propranolol gibi psoriasis ekzazerbasyonuna yol açan ajanlar tarafından inhibisyonu siklik nukleotidlerin psoriasisın başlaması ve devamındaki rolünü desteklemektedir. Fosfodiesteraz inhibitörleri gibi cAMP seviyesini arttıran ajanlar ise lezyonlarda düzelmeye neden olur (1, 7, 166).

POLİAMİN

Poliaminler psoriasisde üçüncü önemli mediatör sistemdir. Hücre proliferasyonunda önemli rol oynayan poliamin inhibisyonu hücre büyüme ve bölünmesini engeller. Pek çok hücre etkili hücre proliferasyonu için poliaminlere gerek duyduğu için hızlı selüler proliferasyon dönemlerinde seviyesi artan poliaminlerin psoriasislilerin lezyoner ve nonlezyoner derisinde arttığı gösterilmiştir (49, 27, 7,125, 166, 92,75). Hücre büyüme ve bölünmesinde etkin olan ve psoriasisde artan poliaminler arasında putresin, spermidin ve spermin sayılabilir (92,18,7). Bohler ve arkadaşları 1978'de anthralinin lezyoner derideki artmış poliamin konsantrasyonunu azalttığını göstermiştir. Lowe ve arkadaşları putresin seviyesinde ve spermidin/spermin oranında nonlezyoner deriye oranla lezyoner deride daha fazla artış olduğunu saptamışlardır (92).

Poliamin biosentezinde hız kısıtlayıcı enzim olan ornitin dekarboksilazın (ODC) aktivitesinde epidermal hiperplazinin erken dönemlerinde arttığı gösterilmiştir (27, 166). ODC selüler proliferasyon için önemli bir göstergedir (6). Psoriasis lezyonlarında da tutulmamış deriye oranla ODC aktivitesinde artış saptanmıştır. Tutulmamış derideki ODC oranı ise normale nazaran daha yüksek bulunmuştur (92). Bouclier ve arkadaşları çalışmasında band ile oluşturulan hasarla psoriatik kişilerde ODC aktivitesinin normal kişilere göre daha fazla arttığını göstermiştir (19). Arnold ve arkadaşları ise band ile oluşturulan hasara karşı cevapta

psoriatik ve normal kişiler arasında herhangi bir fark saptayamamıştır (6).

ODC aktivitesi çeşitli dokularda cAMP tarafından regüle edilir. Artmış ODC aktivitesi cAMP tarafından inhibe edilir. Artmış ODC aktivitesinin inhibisyonu cAMP'nin epidermal proliferasyonu regülasyonunda mekanizmalardan biri olabilir (166).

PROTEAS

Psoriasis lezyonlarında proteas aktivitesindeki artışın gösterilmesi proteas/antiproteas sisteminin güçlü bir mediatör olduğunu ortaya koymuştur. Plasminogen aktivatör gibi belirli proteaslar ve çeşitli katepsinler ile bunları inaktive eden α_1 - antitripsin gibi antiproteasların hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda önemli rolleri vardır. Ayrıca bunların kompleman sistemi yolu ile inflamatuvar mediatörleri toplama özellikleri de mevcuttur. Katepsin I özellikle güçlü kompleman aktivatörü ve polimorf nükleer lökosit çekicisidir (27,7). Psoriasis lezyonlarında plasminogen aktivatör aktivitesinin tutulmamış ve normal epidermise göre arttığı gösterilmiştir (166, 49). Çeşitli hücre kültürlerinde plasminogen aktivatör formasyonu cAMP seviyesini arttırmakla inhibe edilebilir. Epidermal hücrelerde de bu tip bir regülasyon varsa cAMP aktivite azalışı psoriatik plaklardaki plasminogen aktivatör seviyelerindeki artışın açıklamasını yapabilir (166).

ARAŞİDONİK ASİD

Psoriasisde bir başka mediatör sistem olan araşidonik asid (AA) doymamış yağ asidi olup prostoglandin (PG), hidroksieikosotetraenoik asid (HETE), tromboksan (TX) ve lökotrien (LT)'lerin prekursorudur (49, 7, 167). Epidermal fosfolipaz A₂ (PLA₂) dokuya fiziksel hasar ile stimüle olarak AA ile epidermal lesitinin 2. karbon atomu arasındaki ester bağı

koparıncı açığa çıkan serbest AA de prekursoru olduğu maddelere çevrilebilir (167, 166). PGE₂ , PGF_{2α} , PGD₂ PGI₂ ve TX'lar siklo - oksijenaz yolu ile, 12-HETE 12 - lipoksigenaz yolu ile, LTA₄ ise 5-lipoksigenaz yolu ile meydana gelen ürünlerdir. LTA₄ daha sonra LTB₄, LTC₄, LTD₄ veya LTE₄'e dönüşür. Keratinositlerde LTA₄ başlıca LTB₄'e dönüşür Epidermisde PGI₂ ve TX gösterilmemiştir (49, 167) Esas olarak hasar gören veya stimüle olan epidermis serbest AA'ı 12-HETE, LTB₄ , PGE₂ ve PGF_{2α} 'ya çevirir (167, 166).

Fosfolipaz A₂ (PLA₂) stimulasyonu yokluğunda invivo serbest epidermal AA miktarı çok azdır. Lezyonlardaki AA artışı ve eikosanoid oluşumunun primer olarak PLA₂ aktivitesinin artması ile oluştuğuna inanılmaktadır (167,18). Ayrıca artmış AA'e ek bir kaynak olarak AA'e metabolize olan diasilgliserol (DG) gösterilmiş olup bu da PLC tarafından ortaya çıkarılmaktadır. PLA₂ aktivitesinin nonlezyoner deride de arttığı gösterilmiştir (18). Forster ve arkadaşları da yaptıkları iki ayrı çalışmada PLA₂ aktivitesinin nonlezyoner psoriasisli epidermisinde normale nazaran yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine inflamatuvar bir durum olan ekzemada nonlezyoner epidermisde PLA₂'nin artmamış olması bu enzimin seviyesinin artmasının tüm inflamatuvar hastalıkların özelliği olmadığını ve psoriasis patogeneğinde önemli bir rolü olduğunu ortaya koymaktadır (46, 47).

Hammarström ve arkadaşları 1975'de psoriasislilerin lezyoner ve nonlezyoner derilerinde AA seviyesinde artış olduğunu göstermişlerdir (63). Aktive epidermis tarafından salınıp çeşitli metabolitlere çevrilen AA yolu, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve epidermal proliferasyon için mediatör görevini üstlenmiştir (27 7). Psoriasisde AA ile 5 ve 12-lipoksigenaz ürünleri olan LTB₄ ve 12-HETE'de belirgin olarak yükselme görülürken, siklo-oksijenaz ürünü olan prostoglandinlerdeki yükselme daha hafiftir (49, 7, 31, 60). Duell ve arkadaşları da çalışmalarında bu bulguları desteklemişlerdir. Psoriatik derinin AA'ı lipoksigenaz yoluna döndüren endojen bir siklo-oksijenaz inhibitörüne sahip olduğu öne sürülmektedir

(18). 5-lipoksigenazın hem lezyoner hem de nonlezyoner deride artmış olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (27). Ziboh ve arkadaşları nonlezyoner psoriatik epidermisinde normale nazaran 5-lipoksigenazda artış olduğunu gösterirken, Voorhees ve Ziboh birlikte yaptıkları çalışmada lezyoner epidermiste nonlezyonere oranla 5-lipoksigenaz aktivitesindeki artışın daha fazla olduğunu göstermişlerdir (167). Kragballe ve arkadaşları nonlezyoner dermiste normale göre belirgin olarak fazla 12-HETE oluşturduğunu saptamışlardır (85). Ruzicka ve arkadaşları psoriasislide tutulmamış derinin LTB_4 seviyesinde hafif bir yükselme varken, lezyoner deride LTB_4 seviyesinin çok yüksek olduğunu göstermiş ve sonuçlarının psoriatik plaklardaki yüksek LTB_4 olduğunu ilk gösterenlerden olan Brain ve arkadaşları ile Grabbe ve arkadaşlarınıninkilerle uyumlu olduğunu belirtmişlerdir (133). Stüning ve arkadaşları da psoriatik polimorf nükleer lökositlerin ekzojen AA'den normal kişilerdekine göre daha fazla LTB_4 sentez ettiğini göstermişlerdir (153). Maurice ve arkadaşları çalışmalarında psoriatik hastalarda lipoksigenaz derivesi 12-HETE'nin metabolik ürünü olan 12, 20-di HETE'de yükselme bulurken, siklo-oksigenaz ürünlerinde azalma saptamışlardır. Penneys ve arkadaşları 1975 yılındaki çalışmalarında da psoriatik plaklarda prostoglandin sentez inhibitörleri saptamış ve AA ile 12-HETE seviyelerinde yükselme saptarken, PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ seviyelerinde çok daha az oranda bir artış olduğunu göstermişler (99). Lezyoner epidermiste tutulmamış epidermiste oranla serbest AA ve 12-HETE seviyelerinde sırayla normalden %2500 ile %8100 oranda fazlalık saptanmış. Tutulmamış epidermiste AA oranı ise normale oranla %35 oranda yüksek bulunmuştur. Serbest AA ve 12-HETE'den farklı olarak PGE_2 ve $PGF_{2\alpha}$ seviyelerinde tutulmuş ve tutulmamış psoriasisli epidermisinde sadece %40 ile %86 oranında artışlar saptanmıştır (166, 167). Kragballe ve arkadaşları 15-lipoksigenaz yolu ürünü olan ve 5-lipoksigenaz ile 12-lipoksigenazı inhibe eden 15-HETE'nin tutulmamış psoriatik dermiste azaldığını göstermiştir (85). Remy ve arkadaşları çalışmalarında PGE_2 jelin lezyonları iyileştirdiğini göstererek, bulgularının

psoriatik plaklardaki siklo-oksigenaz aktivitesinin inhibe edildiğine dair ortaya atılan hipotezi desteklediğini öne sürmüşler (126). Bulunan bu sonuçlarda psoriasislide siklo-oksigenaz aktivitesinin diğer iki lipoksigenaz aktivitesine göre çok daha az olduğunu göstermektedir (167). Lipoksigenaz ürünleri ile karşılaştırıldığında, yeterli oranda prostoglandin oluşturulmaması, bunlar immunosupresif olarak bilindiğinden ve psoriasisdeki immunolojik prosesi etkileyebileceğinden psoriatik proses ile uyumlu bulunabilir (49).

Siklo-oksigenaz ve lipoksigenaz ürünlerinin epidermal proliferasyon ve diferansiyasyon regülasyonundaki rolünü tarif eden çeşitli araştırmalar mevcuttur PGE₂'nin etkin olduğu epidermal hücre proliferasyonunda PGE₂ etkisi için ek olarak lipoksigenaz ürünlerine gerek vardır. Bu da hem siklo-oksigenaz hem de lipoksigenaz ürünlerinin epidermal mitogenez için gerekli olduğunu ortaya koymaktadır. PGE₂ intradermal olarak enjekte edildiğinde vazodilatasyonla vasküler permeabilitede artış sonucunda eritem ile ödeme ayrıca epidermal DNA sentezinde artışa neden olur. Buradaki DNA sentezindeki artış PGE₂'nin direkt etkisine yada epidermisi stimüle eden artmış kan akımının indirekt etkisine bağlı olabilir (167). Serbest AA'nin intraepidermal injeksiyonundan sonra derimde polimorf nükleer lökositlerin birikimi olur 12-HETE ve LTB₄'de polimorf nükleer lökosit için güçlü kemotaktik olarak bilinmektedir (49,167,27, 7,18,99,133,163,153,132). Polimorf nükleer lökosit için kemotaktik stimulus olarak 12- HETE'ye göre LTB₄ 20 kez daha güçlüdür (167) LTB₄'ün nonlezyoner psoriasisli deriye epikutan uygulaması bazı psoriasis klinik ve histolojik özelliklerini oluşturur Eritem, ödem şeklinde kendini gösterir ve polimorf nükleer lökosit infiltrasyonu ile intraepidermal mikroabse formasyonuna neden olur (167, 163, 18, 31, 133, 84) fakat nonlezyoner deride LTB₄ uygulaması ile psoriasis geliştirilemez. Bu da LT formasyonunun primer patogenetik olay olmadığını göstermektedir (18). 12 HETE'nin topikal uygulaması ilede benzer bulgulara rastlanmıştır (133). Kragballe ve arkadaşları epidermal keratinosit kültürlerinde LTB₄'ün

DNA sentezine etkisini incelemiş ve DNA sentesinde %100 artış olduğunu saptamışlardır (84). Diğer bir deneyde de LTB₄ ve 12-HETE'nin topikal uygulamasının epidermal hiperproliferasiyona neden olduğu gösterilmiştir (133). LTB₄ yanında arttığı gösterilen LTC₄'ünde polimorf nükleer lökosit infiltrasyonuna ve keratinosit DNA sentez stimülasyonuna neden olduğu gösterilmiştir (84, 167, 121).

Endojen siklo-oksijenaz inhibitörleri serbest AA'yi 5 ve 12-lipoksijenaz yoluna sevkettiğinden LTB₄ ve 12-HETE artışı ile ekzazerbasyona neden olurlar. Siklo-oksijenaz inhibitörü olan indomethacin, phenylbutazane, meclofenamic acid'in ekzazerbasyona neden olduğu gösterilmiştir (167, 60, 99). Katayama ve Kawada 10 hastada, Voorhees 20 hastada indomethacinin ekzazerbasyona neden olduğunu göstermiş, bu çalışmalar da LTB₄ ve 12-HETE'nin psoriatik lezyonların önemli mediatörleri olduğu hipotezini güçlendirmiştir (167). Psoriasis tedavisinde kullanılan ve lipoksijenaz yolunu inhibe ettiği bilinen ajanlar arasında benoxaprofen, anthralin etretinat vardır (27, 7, 49, 167, 86, 99). Degreef çalışmasında 5-lipoksijenaz inhibitörü olan R 68151, lonapalene'in de tedavide etkin olduğunu göstermiştir (31). Adrenal steroidler psoriasis iyileştirirken, AA salınımını inhibe etmektedir. Psoriasis plaklarında 5-lipoksijenaz ile LTB₄ elevasyonu, indomethacin ile lezyonların ekzazerbasyonu ve benoxaprofen gibi LTB₄ inhibitörü ile lezyonların düzelmesi, LTB₄'ün psoriasisdeki inflamatuvar ve proliferatif proseslerde önemli rol üstlendiği hipotezini güçlendirmektedir (167).

KLİNİK

Psoriasis vulgaris papuloskuamoz hastalıklar arasında sınıflandırılmaktadır. İnisyel olarak ufak, eritemli, keskin sınırlı maküli veya makülopapül olup, süratle büyüyerek plaklar oluşturan ve üzeri gümüşü beyaz skuamla kaplı lezyonlar şeklinde belirlenmektedir (23,1). Eritematopapüler lezyonun kalınlığını geçen gümüşü beyaz skuamla lezyonun merkezine periferinden daha sıkı bağlanmış olup, kronik lezyonlarda skuam yığınlar halinde üst üste görülse de akut lezyonlarda minimal olup kronik lezyonlardaki kadar yapışık değildir (1). Skuam altındaki deri parlak, homojen eritem gösterir. Hastalar arasında lezyonların büyüklüğü, şekli ve yeri konusunda farklılıklar vardır. Psoriasis vulgaris olarak adlandırılan klinik tip en sık görülmekte olup bu formda eritemli skuamli lezyonlar aylar hatta yıllarca devam edebilmektedir (27, 23).

Teşhiste yardımcı olan üç fenomen mevcuttur Gümüşü beyaz skuamla küretaj ile kaldırılırsa düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabakalar halinde kalkmasına benzetilerek mum lekeli fenomeni denilmektedir. Küretaja devam edilirse skuamla kalktıktan sonra dermal papillaların üstündeki epiderminin en alt tabakasının kalktığı görülür ve buna da son zar fenomeni denilmekte olup psoriasis için tipiktir. Son zar kaldırıldıktan sonra küretajla dermal papillaların uçlarının ortadan kaldırılması ile papilla uçlarına uyan kısımlardaki kapillerlere ait nokta şeklinde kanama odakları görülmesine de Auspitz fenomeni denir. Psoriasis teşhisinde son zar fenomeni en önemlisidir. Nokta tarzında kanama odakları başka dermatozlarda da görülebildiğinden eğer nokta tarzında kanama odakları olduğu halde son zar görülmezse bu psoriasis için spesifik değildir (23,1).

Keskin sınırlı olan eritematopapüler lezyonlar sıklıkla simetrik olarak görülse de istisnalar olabilmektedir. Lezyonlar karakteristik olarak travmaya maruz kalan ekstensor yüzeylerde özellikle dirsekler, dizler ayrıca

lumbosakral alan, saçlı deri ve genital alanda yerleşmektedir (23, 1, 27). Streptokokal infeksiyon sonrasında gelişen psoriasis guttatada olduğu gibi disseminasyon da gösterebilir. Lezyonlar sadece intertriginöz alanlarda lokalize olduğunda psoriasis inversa olarak adlandırılmaktadır. İntertriginöz alanlardaki ısı ve nem skuamaların oluşumunu engellemekte ve lezyonlar keskin sınırlı, hafif infiltrate eritemli plaklar olarak izlenmektedir. Sıklıkla ekstensor ve fleksor alan lezyonları kombine olarak görülür. Psoriasis lezyonlarının klinik görünümü hastalığın akut, subakut yada kronik olmasına da bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir. Fakat lezyonların temel klinik karakteristikleri aynı kalır. Lezyonlar ufak eritematoskuamöz papüller olarak başlayarak, periferik büyüme gösterip plaklar oluşturabilir. Pek çok papül ve plaklar birleşerek değişik şekiller meydana getirebilir (23, 1).

Lezyonlar morfolojisine göre isimlendirilmektedir. Psoriasis punctata veya psoriasis guttata genellikle dissemine nokta veya damla şeklindeki lezyonların oluşumu şeklindedir. Özellikle çocuklarda ve gençlerde üst solunum yollarının streptokokal infeksiyonlarından sonra görülmektedir. Lezyonlar özellikle gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarında lokalize olmakta ayrıca yüz ve saçlı deride de görülebilmektedir. Psoriasis follicularisde lezyonlar kıl folliküllerine lokalize olup sıklıkla gövdede görülen çok ufak eritemato skuamöz şekildedirler. Bu form da sıklıkla çocuklarda ve streptokokal infeksiyonlardan sonra oluşmaktadır. Madeni para büyüklüğünde sıklıkla gövde, gluteal alan ile diz ve dirseklerde lokalize olan lezyonlara psoriasis nummularis adı verilir. En sık görülen form olup oval yada irregüler şekiller gösterebilir. Lezyonlar tek yada çok sayıda olabilir ve özellikle bacaklarla sakral alanda birleşmesiyle plaklar oluşturabilir (23, 7). Genişleyen psoriasis lezyonları değişik şekillerde gösterebilir. Psoriasis nummularis lezyonları büyüyerek birleşir ve haritaya benzetilerek psoriasis geographica olarak adlandırılır. Lezyonlar lateral olarak genişler ve pek çok plağın birleşmesi ile sirsine bir hal alırsa psoriasis gyrata veya periferik genişlemeyle santral alanda iyileşme

gösterirlerse psoriasis annularis olarak adlandırılır. Özellikle ayaklarda görülen koni şeklinde hiperkeratoz gösteren lezyonlara rupioid psoriasis, eski plaklarda derinin kalın, fissürlü ve kalın skuamla kaplı olduğu formuna ise psoriasis inveterata adı verilir (23, 27, 7,1).

Psoriasis saçlı deride çok sık olarak meydana gelir ve sıklıkla keskin sınırlı eritematoskuamoz plaklar şeklindedir. Bazen şiddetli eczema seborrhoica Koebner fenomeni yolu ile psoriasise dönebilmektedir. Bu da sebopsoriasis veya seboriasis olarak adlandırılmaktadır. lezyonlar saçları matlaştırabilirse de saç kaybına neden olmaz. Tüm saçlı deri diffüz olarak tutulmuş olabilir ya da multipl çeşitli büyüklükte plaklar görülebilir. Sıklıkla 2-5cm genişliğinde saç çizgisinden alna doğru çıkan corona lezyonları olabilir (23, 1, 7).

Palmoplantar alanlardaki psoriasis vulgaris lezyonları keskin sınırlı, çeşitli boyutlarda, eritemli sıkıca yapışık olan sarımsak skuamli lezyonlar şeklindedir. Ayrıca palmoplantar alanları salim bırakarak sadece parmakların uç kısımlarında da oluşabilir ve derin, ağrılı fissür oluşumuna da neden olabilirler (23, 1).

Mukoza lezyonları sıklıkla psoriasis pustulosa ve exfoliativa formlarında görülür. Gri veya beyaz, belirgin sınırlı plaklar veya annular lezyonlar bukkal mukoza, damak yada dil üzerinde oluşur (27, 7).

Psoriasisde tırnak değişiklikleri çok sık görülür ve teşhiste önemlidir. Tırnak bulguları psoriasisli hastaların %30-50'sinde görülmekle beraber psoriasis arthropathicada %70'e varan bir oranda görülmektedir. Tırnak plağında toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar şeklinde görülen unguium punctata en sık görülen bulgudur ve keratinizasyon bozukluğuna bağlıdır. Olay daha şiddetli ise derin transvers oluklar oluşabilir. Tırnak yatağı ve hyponychiumun belli alanlarda diskolorasyonu yağ lekeli olarak adlandırılır. Subungual hiperkeratoz dışında onikolizis de sık görülmektedir. Psoriasis pustulosa da ise subungual püstül formasyonu görülebilir. Kıymıksa hemorajiler de normale göre psoriasislilerde daha sık görülmektedir (23, 7, 27,1).

Eritrodermik psoriasis kronik psoriasis üzerinden geçişle meydana gelebileceği gibi doğrudan eritrodermi şeklinde de başlayabilir. Tüm deri eritem ve skuamla kaplı olup pruritus şiddetli olabilir. Dermatopatik limfadenopatiye bağlı limf nodu büyümeleri tabloya eşlik edebilir. Deri yüzeyinden su, protein ve ısı kaybı olmaktadır. Bu da bazen tehlikeli boyutta hipotermiye neden olabilir. Ter bezlerinin intraepidermal okluzyonuna bağlı olarak hipohidroz veya anhidroz gelişebilir. Deri kan akımı veya kardiyak output artması kardiovasküler sisteme ait bozukluğa neden olabilir. Protein kaybı yanında az oranda demir kaybı da olmaktadır. Zamanla inflamasyon ve kardiyak yetmezlik sonucu oluşan ödeme hipalbuminemi de katkıda bulunur. Eğer hasta yeterince sıvı almazsa, dehidratasyon gelişebilir (7, 23).

Psoriasisin tüm tiplerinde epidermiste nötrofil toplanması karakteristik olup histolojik olarak tüm psoriasis tipleri pustulardır. Klinik olarak ise psoriasis pustulosa terimi makroskopik püstüllerin görüldüğü forma denmektedir. Psoriasis pustulosa genaralize ve lokalize olmak üzere ikiye ayrılabilir. Psoriasis pustulosa generalisata (Von Zumbusch tipi) seyrek görülen, akut veya subakut gidişli, yaygın olarak inflamatuvar eritem ve steril püstüllerle seyreden bir formdur. Burada da infeksiyonlar, ilaçlar, hormonal bozukluklar ve hipokalsemi gibi çeşitli provokan faktörler etkin olmaktadır. Sıklıkla ateş ve kırıklığın eşlik ettiği tabloda dalgalar halinde püstül formasyonu görülür. Tabloya sıklıkla tırnak bulguları eşlik etmekte ayrıca mukoza tutuluşu da görülebilmektedir. İnflamatuvar poliartrit de sıktır. Akut dönemde fatal olabilen tabloda sistemik komplikasyonlar açısından dikkatli olmak gerekir. Psoriasis pustulosa, localisata (Barber-Königsbeck) tipi palmoplantar, tekrarlayan steril püstüllerle seyreden bir formdur. Diğer lokalize tipi ise özellikle lezyonların distal falankslardan başladığı acrodermatitis continua tipidir (23, 7).

Moll ve Wright psoriatik artriti romatoid faktörü negatif olan, psoriasisle birlikte görülen inflamatuvar artrit olarak tanımlamıştır. Psoriasis vulgaris olan hastaların %5-7'sinde eklem bulguları da görülebilir ve daha çok

erişkinlerde görülen tabloda hastaların %60'ında deri bulguları eklem bulgularından önce meydana gelir. Psoriatik artrit sıklıkla asimmetrik oligoartrit olarak belirlenir ve sakroiliak tutuluş da siktir. Sıklıkla psoriatik tırnak değışiklikleri de vardır. Tutulan eklemlerde ciddi kemik destruksiyonları oluşur (27, 23).

TEDAVİ

Psoriasis tedavisinde topikal ve sistemik çeşitli yöntemler kullanılabilir. Hangi tedavi yöntemi seçilirse seçilsin tedavinin başlangıcında ve devamında dekapajın yapılması gerekmektedir.

KORTİKOSTEROİD

1952 yılından itibaren inflamatuvar deri hastalıklarının tedavisinde önemli bir yer tutmuş olan topikal kortikosteroidler psoriasis tedavisinde de antiinflamatuvar, antimitotik ve antipruritik etkilerinden dolayı etkin bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmiştir (7, 160, 2).

Topikal kortikosteroidler deriye uygulandığında ilk olarak vazokonstrüksiyon, bunu izleyen inflamatuvar değışikliklerde azalma ile en son olarak da mitoz hızında azalmaya neden olur. Esas olarak keratinosit DNA sentez hızını ve mitozu suprese ederek etkilerini gösterirler. Tekrarlanan uygulamalarla bu etkilerde azalma meydana gelmektedir. Diğer etkiler arasında eleve poliamin düzeyini baskılama, lipokortin aktivite indüksiyonu ile fosfolipaz A₂ ve lökotrien seviyesini azaltma, fibroblast ve T limfositlerde DNA sentezi inhibisyonu, T limfosit ve mast hücreleri üzerinde sitolitik etki, aktive T limfositlerin limfokin salınımını bozmak ve keratinosit ile Langerhans hücrelerinden interleukin 1 salınımını baskılamak sayılabilir (160, 27).

Topikal steroidlerin bazıları önemlidir ve terapötik etkiyi değıştirebilir. İyi seçilmemiş baz absorpsiyonu sınırlayabilir ve belli bazlar spesifik anatomik alanlar için uygundur. Genel bir kural olarak jel ve pomad

preparatları krem ve losyonlardan daha etkilidir. Esas olarak vazelinenden oluşan pomadlar maksimal steroid salınımına neden olur. Özellikle kuru, skuamli lezyonlarda çok etkilidir. Üre ve salisilik asid steroid absorpsiyonunu arttırır. Psoriasis, etkili olabilecek enaz potent topikal steroidle tedavi edilmelidir (160, 7).

Uygun steroid preparatlarının intralezyoner injeksiyonu sınırlı alanlarda ve kronik lezyonlarda etkili olabilir. İnjesiyonun intradermal yapılması gerekir (23, 1).

Sistemik kortikosteroidler de antiinflamatuvar etkilerinden dolayı psoriasis tedavisinde kullanılabilir (23, 27).

KATRAN

Katran banyoları psoriasis tedavisinde popöler bir tedavi yöntemi olarak uzun yıllar kullanılmıştır. İlk olarak 1925 yılında Goeckerman tarafından ham katran kömürü ile birlikte ultraviyole tedavisi uygulanmış ve etkili, güvenli bir tedavi yöntemi olarak benimsenmiştir (109). Katranların kesin olarak ispatlanmamakla beraber antimitotik etkileri olduğu belirtilmektedir (7, 27).

FOTOTERAPİ

Ultraviyole tedavisinin psoriasisde etkin olduğu gösterilmiştir. Çalışmalar yararlı dalga boyunun 295-313nm arasında olduğunu göstermiş, 295'den kısa ve eritemojenik olan tüm dalga boyları ile hiç bir iyileşme saptanmamış ve kısa dalga boylarının terapötik olmaktan çok eritemojenik olduğu belirtilmiştir. Fototerapide etkinin en yüksek olduğu sınırların ise 300-310nm arasında olduğu belirtilmektedir. Bundan daha kısa olan dalga boylarını bırakmak terapötik etkiyi korurken eritemojenik etkiyi azaltmaktadır. Bu yüzden tedaviyi daha güvenli yapmak için selektif UVB tedavisi (300-320nm arasında) kullanılmıştır. Burada hariç tutulan daha

kısa dalga boylarının aynı zamanda DNA hasarı oluşturmaya muktedir olduğu göz önünde tutulduğunda selektif UVB tedavisi ile karsinojenik etkilerin de azaltılmış olduğu görülür (7, 117).

Ultraviyolenin terapötik etki mekanizması kesin olarak bilinmez. Esas olarak bu konudaki hipotezler ultraviyolenin DNA sentezinde azalmaya yol açtığı tahmini üzerinde toplanmıştır. Başka mekanizmalar arasında ise fototerapinin limfosit ve polimorf nükleer lökosit ile prostoglandin ve lökotrien gibi mediatörler üzerine olan etkisi sayılabilir. Son çalışmalarda da immun sistemin komponentlerinin etkilendiği ve limfosit ile Langerhans hücre fonksiyonlarında azalma olduğu gösterilmiştir (117).

FOTOKEMOTERAPİ

Sistemik psoralen ve UVA kombinasyonu ile oluşan fotokemoterapinin psoriasis tedavisinde etkin bir tedavi yöntemi olduğu 1974 yılında Parrish ve arkadaşları tarafından ispatlanmıştır (7, 27, 44).

Psoralen ve deriveleri pek çok bitkide bulunabilen doğal tricyclic furocoumarindir. Bazı sentetik psoralen bileşikleri de mevcuttur. Fotokemoterapide en yaygın kullanılan derivesi ise 8-meth oxypsoralendir. Ayrıca 4,58-Trimethylpsoralen ve 5-methoxypsoralen sayılabilir. Psoralenler topikal olarak uygulanabilirse de sistemik uygulamaları daha pratik ve güvenli bulunmuştur. Topikal tedavi yöntemi özellikle rezistan plakların ve palmoplantar lezyonların tedavisinde önerilmektedir. 8-methoxypsoralen (8-mop) oral alım sonrası absorbe edilerek tüm doku ve vücut sıvılarına dağılır. Aynı zamanda UVA'ya çekici olan lensde de depolanır ve hastalar psoralen alımı sonrası 8-12 saat içinde UVA bloke eden gözlüklerle gözlerini korumalıdır. Oral psoralen dozu 0.6-0.8 mg/kg olup, 1-3 saat içinde üst derecede fotosensitivite oluşarak 4 saatte reaktivite azalmaya başlayıp 7-8 saatte normale döner. UVA'nın fotosensitivitenin en üst düzeyde olduğu zaman yani ikinci saatte uygulanması önem taşımaktadır. UVA dozu J/cm² olarak verilir. İnisyal UVA dozuna deri tipi veyafototoksisite

testine göre karar verilir. Sürekli bir terapötik cevap sağlamak için UVA dozu tedricen arttırılmalıdır. Tedavide genel prensip psoralen dozunu ve ilaç alımı ile radyoterapi arasındaki zamanı sabit tutmak ve UVA dozunu hastanın sensitivitesine göre ayarlamaktır (27, 7).

Oral fotokemoterapide iki önemli tedavi protokolü mevcuttur. Amerikan protokolünde inisyel UVA dozu deri tipine göre ayarlanır ve hastalar haftada 2-3 kez tedaviye alınır. Avrupa protokolünde ise inisyel doz minimal fototoksisite dozu hesaplanarak ayarlanır ve hastalar haftada 4 kez tedaviye alınır (27).

İyileşme sonrası hastalar idame tedavisine alınır. Burada son kullanılan UVA dozu tedavi sıklığı azaltılarak verilir. Psoriasis minimum UVA dozu ile uzun süreli remisyonda tutabilmek için çeşitli idame protokolleri düzenlenmiş olup çeşitli çalışmalarda idame tedavisi hiç kullanılmayan hastalarda rekürrens daha sık görüldüğü saptanmıştır. Total kumulatif fototoksik doz alımı ile PUVA'nın uzun süreli riskleri açısından tehlike oluşturması ve hastaya en uzun süreyle remisyonda tutmak için gerekli olan idame süreci kesin olarak bilinememesi idame tedavisinin dezavantajlarını oluşturmaktadır (27). Kullanışlı bir yöntem de idame tedavisine ortalama 2 ay devam etmek ve psoriasisde alevlenme olmazsa PUVA'yı kesmektir (7).

PUVA'nın temeli tekrarlayan kontrollü fototoksik reaksiyon oluşumu ile remisyon oluşturmaktır. Klinik olarak PUVA tarafından başlatılan fototoksik reaksiyonlar gecikmiş güneş yanığına benzer eritem ile yüksek dozda vezikül ve superfisiyal nekroz oluşumuna neden olabilecek deri inflamasyonudur. Reaksiyon psoralen ve UVA'nın dozuna ayrıca hastanın fototoksik reaksiyona karşı olan sensitivitesine bağlıdır. Pigmentasyon PUVA'nın ikinci etkisidir. Eritem ve pigmentasyon PUVA tedavisinde sınırlayıcı faktörler olup, şiddetli eritem istenmeyen yan etki olduğundan bu tür reaksiyonlardan kaçınmak için dikkatli doz ayarlaması yapılmalıdır (27).

Psoralenin UVB iledeğil sadece UVA ile aktive olarak epidermal DNA ile birleşmesi, DNA sentezi ve hücre bölünmesinde supresyona neden olur ve kesin olarak ispatlanmamış olmakla beraber bu etkinin psoriasisdeki etki mekanizması olduğu bildirilmektedir. Ayrıca polimorf nükleer lökositlerin transpidermal göçünü ve birikimini engelleyerek etki gösterir (27, 26).

ANTHRALİN

Anthralin uzun yıllar önce psoriasis tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmış ajanlardan biridir. Sentetik bir anthrone türevi olan anthralinin kimyasal yapısı 1,8-dihydroxy, 9, anthrone'dur. Doğal ağaç kabuğu ekstresi olan chrysarobin'e kimyasal olarak benzese de daha etkili ve daha az iritan olduğundan chrysarobinin yerini almış olan anthralin psoriasis tedavisinde ilk olarak 1916 yılında Unna ve Galewsky tarafından kullanılmıştır (1, 7, 54, 39, 42, 23, 27, 139, 131,111).

Topikal anthralin uygulamasının sistemik toksik veya karsinojenik etkisi gösterilmemiştir, fakat deri ve çamaşırları boyayarak, nonlezyoner derinin iritasyonuna neden olabilir (7, 42, 27, 51, 139, 54,111).

Anthralinin psoriatik hastaların sağlam deri alanlarında araşidonik asid ve prostoglandin E₂ (PGE₂) seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir. Barr ve arkadaşlarıda PGE₂'yi anthralin iritasyonundan sorumlu bir inflamatuvar mediatör olarak göstermişlerdir. PGE₂ 'nin potent vazodilatatör olması ve vasküler permeabiliteyi arttırması bu hipotezi desteklemektedir (54). Kingston ve arkadaşları da anthralin iritasyonu olan deride PGE₂ seviyesinin arttığını bulmuşlardır. Kingston bu bulgu sonucunda anthralin iritasyonuna en azından bir ölçüde prostoglandinlerin aracılık ettiğini önermiştir (78). Ayrıca siklo-oksigenaza bağımlı prostoglandin sentezini inhibe eden indomethacinin anthralin iritasyonunu azaltması da burada

destekleyicidir (54). Kingtonda çalışmasında anthralin irritasyonunun indomethacin ile bloke edilebileceğini göstermiştir (78).

Anthralin klasik olarak çinko oksit, vazelin ve nişasta içeren bir karışım olarak hazırlanmaktadır ve antioksidan özelliğinden dolayı salisilik asit de eklenmektedir (23, 54,27).

Anthralinin psoriasisdeki etkisi bir oranda epidermal hücre DNA sentezini ve mitoz sayısını azaltması ile oluşur (93, 54,1). DNA replikasyonu ve onarım sentezini inhibe eden anthralinin etkisinin özellikle mitokondrial DNA'ya spesifik olduğu belirtilmektedir (39). Swanberk ve Thyresson anthralinin DNA ile kompleks oluşturduğu bilinen akridine kimyasal olarak benzer olması üzerinde önemle durmuşlar ve anthralinin de aynı şekilde DNA ile kompleks oluşturacağı teorisini öne sürmüşlerdir. Anthralinin aynı zamanda mRNA ve tRNA ile de kompleks oluşturup nükleik asit sentezini inhibe ettiği düşünülmüştür. Krebs ve Schaltegger anthralinin glukoz-6-fosfat-dehidrogenaz aktivitesini inhibe edip böylece pentoz-fosfat köprüsünü ve nükleik asit sentezini suprese ettiğine dair delil göstermiştir. Swanbeck ve Liden normal kobay epidermisinde anthralinin hücre bölünmesi üzerindeki etkisini incelemişler ve deriye anthralin uygulamasından 12 saat sonra mitozun normale göre üçte bir oranda azaldığını bulmuşlardır (169). Anthralinin mitokondrial fonksiyon üzerinde inhibitör olmasının klinik etkisinden sorumlu olabileceği ve bunun epidermal proliferasyondaki azalmanın sebebini oluşturabileceği belirtilmiştir (54,147). Keratinositlerdeki anthralin etkisine en sensitif olan selüler hedef mitokondrial fonksiyon inhibisyonudur. Ultra strüktürel araştırmalar mitokondrianın anthralin etkisinde hedef organeller olduğunu göstermiştir. Psoriasisdeki inflamatuvar hücreler anthralin etkisine keratinositlerden daha sensitiftir ve en önemli değişiklikler bunların mitokondrialarında oluşur (50, 105). Fuchs ve arkadaşları çalışmalarında anthralinin izole mitokondriada oksidatif fosforilasyonun inhibitörü olduğunu göstermişlerdir (50). Morliere ve arkadaşları da anthralinin mitokondria üzerindeki etkisini gösteren çalışmalarında, anthralinin en

önemli mitokondrial fonksiyonlardan biri olan oksidatif fosforilasyonu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bu sonuç da anthralinin epidermal hücrelerde adenozin trifosfat teminini inhibe ettiğini göstermektedir. Araştırmacılar hücre bölünmesi ve diferansiyasyonu için gerekli olan enerji azaldığından keratinositlerdeki bu enerji temini kaybının anthralinin psoriasisdeki etki mekanizmasına bir ölçüde açıklık getirdiğini belirtmişlerdir (105). Anthralinin diğer etkileri arasında poliamin ve siklik guanozin monofosfat seviyelerinde azalma oluşturması sayılabilir (54). Barr ve arkadaşları çalışmalarında anthralinin araziidonik asid konsantrasyonunda azalmaya neden olduğunu, 12-HETE ve LTB₄ seviyelerinin ise pek etkilenmediğini bulmuşlar (10). Saihan ve arkadaşları çalışmalarında psoriatik plaklardaki siklik guanozin monofosfat (cGMP) oranının tutulmamış deriye oranla %300 oranda artmış olduğunu ve anthralin ile tedavi sonrasında cGMP seviyesinin normale döndüğünü göstermişler (136). Anthralin süratle auto-oksidasyona uğramakta olup bu reaktif oksidanlar aynı zamanda immunosupresiftir ve limfosit proliferasyonu ile lökosit migrasyonunu önlerler (4,147). Ayrıca monosit aktivitesi üzerine de inhibitör etkileri vardır (108).

GALVANOTERAPİ

Psoriasis histolojisi iltihabı bir prosesin komponentlerini taşır. Bu iltihabi değişiklikler derinin elektrobiyolojisini etkiler. Çünkü iltihabi olaylar hücre membranlarının permeabilite değişimi ile yakından ilgilidir. Permeabilite değişimi ise intra ve ekstraselüler iyon konsantrasyon değişimine yol açar. Derideki biyokimyasal değişikliklerde derinin pasif elektriksel özelliklerinin değişimi ile beraberdir. Nitekim psoriasis lezyonlarında elektrik akımına karşı derinin direnci sağlam deriye göre büyük ölçüde düşüktür (72, 73).

Psoriasis plakları elektrobiyoloji bakımından özellikler gösterir. Parakeratotik hiperkeratoz havalı aralıklardan oluşmuş bir çeşit diskler sistemini temsil eder. Bunlar derinin o bölgedeki elektrik direncini artırır.

Skuam kalın olan bölgelerin direnç bakımından en kalın yerler olması gerekir. Bu özellik parakeratozik hücrelerin su kaybına uğramasından ve iletim yeteneğinden oldukça yoksun olan keratinden ileri gelir. Böyle olmakla beraber psoriasisli hastalarda lezyon yerlerinde özellikle skuamalarını kaybetmiş kısımlardaki deri direncinin normal deriye oranla çok azaldığı saptanmıştır. Bu kısımlarda elektrik akımına karşı direnci azaltan faktörler, kanlanmanın artmış olması, ter ve yağ bezlerinin içeriğinde ve çaplarında değişikliklerin meydana gelmesi ve hücre membranlarının geçirgenliklerinin artmış bulunmasıdır. Bütün bunlar iltihabi olay sonucu ortaya çıkan durumlardır. O halde psoriasis lezyonlarında elektrik akımına karşı direnci düşüren en önemli olay iltihaptır. Latent psoriasislilerde de derinin iletkenliğinin arttığı ve bu bakımdan elektriksel direncinin azaldığı bulunmuştur (72).

Psoriasis tedavisi konusunda derinin normal ve patolojik durumlarındaki elektrobiyolojisi, iletkenliği ve direnci noktalarından hareket ederek bu duruma etki edebilecek bir metodun hastalarda denendiğine dair Kapdağlı'nın çalışmasından önce, literatür bir bilgiye rastlanmamıştır. Tüm tedavi şekilleri dermatozun histopatolojik değişikliklerinden veya genel metabolik verilerinden esinlenerek düzenlenmiş metodlardır. Halbuki normal ve patolojik haldeki canlı dokuların bir de elektrobiyolojisi vardır (72).

Biyolojik bir elektriğin varlığına ilk olarak dikkati çeken araştırmacı 18. yüzyılın sonlarında Dr. L. Galvani olmuştur. Galvani yeni öldürülmüş bir kurbağanın kaslarına bakır ve çinko gibi iki ayrı metalden elektrodlarla dokunulması sırasında kasların titrediğini görmüş ve bu olayı animal elektriğin varlığı ile açıklamaya çalışmıştır. Birçok tartışmalara konu olmakla beraber Galvani'nin buluşu biyoelektrik bir olayın varlığını ortaya çıkarmıştır (72). Galvani akımı, doğru akım ve sürekli akım gibi isimlerle adlandırılır. Bu akım yoğunluğu değişmeyen sürekli ve tek yönlü elektrik akımı ile meydana gelir (82). Böyle bir akım damıtık su ile dolu bir kaptan geçirilmeye çalışıldığında devreye bağlı ampermetrede herhangi bir

sapma görülmez. fakat damıtık suya herhangi bir elektrolit örneğın NaCl karıştırılacak olursa ampermetreden akımın geçtiğı ve kutupların çevresinde de kabarcıkların ortaya çıktığı görülür. Bu reaksiyonda tuzun ayrışması ile ortaya çıkan Na^+ ve Cl^- iyonları elektrik yüklerine bağılı olarak ayrı ayrı kutuplara yani Na^+ katoda, Cl^- ise anoda gider. Bu bir elektroliz olayıdır. Daha sonra bu iki iyon gurubu gittikleri yerlerde nötrale olurlar. Sonunda + kutup çevresinde asit, - kutup çevresinde ise baz reaksiyon oluşur. Basit bir düşünce ile canlı organizma bir elektroliz kabına benzetilebilir. Nitekim bazı fizikoterapistler insan vücudunu şematik olarak ve özellikle elektroterapi bakımından mikroskobik kaplarında (hücrelerinde) NaCl eriyiğı bulunan bir deri torbasına benzetirler. Ancak bu benzetmede bir torba olarak tanımlanan deriyi vücuttan ayrı cansız doku olarak kabul etmek doğru değildir. Çünkü her organda olduğu gibi deride de elektroterapi bakımından pek çok elektrolitleri içeren sayısız mikroskobik kaplar vardır. Ayrıca vücuda elektroterapi uygulanması sırasında akımın ilk karşılaçacağı ve bu nedenle ilk olarak etkisini göstereceğı canlı organ deridir. Böyle bir organdan sürekli akım geçirildiğinde invitro olarak herhangi bir elektroliz olayında izlenen reaksiyonların ortaya çıkacağı düşünülemez. Canlı dokunun son derece kompleks bir yapıya sahip olması nedeni ile akımın uygulanması sırasında iyonların yer değıştirmelerinin sürekli olarak köstekleneceğı bir gerçektir. Buna karşılık sürekli akımın interpolar etkisine bağılı olarak pozitif ve negatif yüklü iyonlar elektrik yükü taşıyan kan hücreleri ile diğeri bağımsız hücreler yükleri ve kitleleri ile uygun bir şekilde az veya çok hareket ederler. Demek ki normal şartlarda denge halinde bulunan fakat patolojik durumlarda bozulan intraselüler ve ekstraselüler sıvıların kimyasal bileşimleri üzerine uygun bir elektrik akımı ile etki etmek mümkündür. Hatta elektrik akımından yararlanmak suretiyle bazı iyonların deri yolu ile vücuda sokulabileceğı deneysel olarak ispatlanmıştır (72, 73).

Sürekli akımın psoriatik deriye etki mekanizması şu şekildedir. Primer lezyonun papiller kapillerden başladığı ve psoriatik derideki dilate kapillerlere ait fenestrasyonların normale nazaran hem daha geniş hem de çok sayıda olduğu göz önüne alınırsa sürekli akımın vazomotor etkisine bağlı olarak fenestrasyonların muhtemelen normale döndüğü ve bu nedenle nötrofillerin periyodik olarak damar dışına çıkmalarının önlendiği düşünülebilir. Ayrıca yine bu vazomotor etkinin kapillerdeki dolaşım hızını %90 artırdığı düşünülürse lezyon bölgelerinde daha önce mevcut olan nutritif natürdeki dolaşım yavaşlaması sonucu biriken metabolik artıkların bu dolaşım hızlanması ile dokuda uzaklaştırılabileceği akla gelebilir. Normal deride suyun ve disosiyeye olan elektrolitlerin dokudan uzaklaştırmasını sağlayan stratum granulosumun psoriatik deride bulunmaması nedeniyle bu görev yerine getirilememektedir. Sürekli akım belkide stratum granulosumun bu görevini yerine getirmekte ve buna bağlı olarak lezyonlar iyileşmektedir. Tedavi sırasındaki histopatolojik bulgulara dayanarak stratum granulosumun mitotik aktivitenin azalmasından önce teşekkül ettiği bildirilmektedir. Hücre aralıklarını takip eden sürekli akımın interpolar etkisi ile ekstraselüler sıvıda bulunan elektrik yüklü moleküller kan hücreleri ve diğer bağımsız hücreler az veya çok hareket etmekte ve muhtemelen buna bağlı olarak intra ve ekstraselüler sıvıda patolojik durumlarda bozulan iyon dengesi transport sistemlerin harekete geçmesi ile düzelmektedir (73).

Sürekli akım doku içi dolaşımında kendisi için en kolay yol olan ekstraselüler sıvıyı, kapillerleri ve dokudaki boşlukları seçer. Hücre membranları ise oldukça yalıtkan olduklarından elektriği kolaylıkla geçirmezler. Sürekli akımın kapillerleri de takip etmesi sonucu vazomotor sinirler üzerinde 6-24 saat süren bir etki meydana gelir. Yapılan çalışmalar sürekli akım tatbik edilen deri damarlarında tatbikattan 20 dakika sonra %90'a varan bir dolaşım hızlanması ortaya çıktığını ve akım kesildikten 40 dakika sonra dolaşımın eski haline döndüğünü göstermektedir. Bu dolaşım hızlanmasına bağlı olarak deride 0.2 °C, deri altı ve adele

dokusunda da 0,4°C'ye varan ısı artışları görülür ki, doku ısısının artışı bu sahadaki metabolizmanında hızlandığının belirtisidir (73).

Galvani 4 kap tekniği ile sürekli akım psoriasisli hastalarda ilk olarak Kapdağlı tarafından uygulanmıştır (72).

SİTOSTATİK

Methotrexate antipsoriatik ajan olarak 1958 yılında ilk olarak kullanılmıştır. DNA sentezi, hücre bölünmesi ve lökotaksin üzerinde inhibitör etki gösterir. Ayrıca keratinosit diferansiyasyonu üzerinde etkilidir. Oral , intravenöz veya intramuskuler uygulanabilir (23, 27,144).

Psoriasis tedavisinde ilk olarak 1970 yılında kullanılan hydroxyurea'nın etkisi DNA sentezi inhibisyonu yolu ile olur. Etkisi methotrexate'dan daha azdır (23, 7).

Razoxane ilk 1980 yılında kullanılmıştır. Azathioprine çok seyrek olarak kullanılmaktadır ve psoriasisdeki etkisi hafiftir (7).

Topikal olarak kullanılan sistostatik ajanlar arasında mechlorethamine, thiopeta ve fluorouracil sayılabilir (7).

RETİNOİD

Aromatik retinoid etretinatdan sonra asid metaboliti olan acitretin de psoriasis tedavisinde kullanılmıştır. Etreinatın oral yolla kullanımının epidermal proliferasyonda ve inflamatuvar değişikliklerde regresyona neden olarak antipsoriatik etkisi olduğu gösterilmiştir. Etreinat dozu 0.5-1mg/kg/gün olarak kullanılır. Etreinat uzun süre depo edildiğinden ve acitretinin yarılanma ömrü daha kısa olduğundan acitretin tercih edilebilir (102, 23,27,7,45).

SİKLOSPORİN

İlk olarak 1979 yılında Mueller ve Herrman psoriasisın siklosporin tedavisi ile düzeldiğini bildirmiştir. Bu tedavi yöntemi son yıllarda çeşitli çalışmalarla denenerek psoriasis tedavisinde etkin bir ajan olarak kabul edilmiştir. Böylece bu ajanın bilinen immunosupresif özellikleri de psoriasis başlangıcı ve devamında immun sistemin rolünü desteklemiştir. Psoriasis plaklarında aktive CD4+ T hücre varlığı gösterilmiştir ve çalışmalarla siklosporin tedavisinin T yardımcı hücre baskılayıcı özelliği olduğu bildirilmiştir. Siklosporinin ayrıca sitokin salınımı bloke ettiği ve nötrofil lökositlerin kemotaktik aktivitesini azalttığıda gösterilmiştir. Genellikle 3 ile 5 mg/kg/gün dozlar kullanılmaktadır (107,15,29,102).

Psoriasis tedavisinde ayrıca additif etkiden yararlanmak amacı ile çeşitli kombine tedavi yöntemleri de uygulanmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Kombine tedaviler terapötik etkiyi artırır, tedavi süresini kısaltır ve yan etki incidensini azaltırsa tercih edilebilir. Çalışmamızda da anthralin ile dakika tedavisi galvanoterapi ile kombine edilerek additif etkinin varlığı araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran hastalar arasından seçilmiş 60 psoriasis vulgarisli olgu alınmıştır. 20 hastaya galvanoterapi, 20 hastaya anthralin ile dakika tedavisi, 20 hastaya ise anthralin ile dakika tedavisi ve galvanoterapi kombine olarak uygulanmıştır.

Psoriasis pustulosa, erythrodermica ve arthropathica formlarını gösteren olgular ile psoriasis dışında önemli bir dermatolojik veya sistemik hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca hastaların son bir ay içinde sistemik veya topikal tedavi görmemiş olmasına dikkat edilmiştir. Tedaviden önce tüm hastaların ürogram, hemoglobin, hematokrit, lökosit, lökosit formül, eritrosit, trombosit, açlık kan şekeri, üre, kreatinin, ürik asit, SGOT, SGPT, alkalin fosfataz tetkikleri yapılmış ve patolojik bulgu saptananlar çalışma kapsamına alınmamıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların fokus açısından da gerekli tüm tetkikleri yapılarak saptanan fokusların da tedavisi yapılmıştır. Olguların tümünde klinik olarak tanı koyulduktan sonra histopatolojik olarak da teyit edilmiştir.

Hastalarda değerlendirme psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ)'ye göre yapılmıştır. PAŞİ psoriasisli hastalarda tutulan alan ile birlikte hastalığın şiddetinin ölçülmesi ile elde edilen bir indekstir.

$$\text{PAŞİ} : \quad 0.1 (E_b + I_b + D_b) A_b + 0.3 (E_g + I_g + D_g) A_g + 0.2 (E_u + I_u + D_u) A_u + 0.4 (E_a + I_a + D_a) A_a$$

Baş Gövde Üst ekstremiteler Alt ekstremiteler

Psoriatik lezyonların şiddetini değerlendirmek için eritem (E), indurasyon (I), deskuamasyon (D) 0-4 arasında baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler için ayrı ayrı derecelendirilmiştir:

- 0: Kutan tutuluşun tamamen kaybolmasını,
- 1: Hafif derecede tutuluşu,
- 2: Orta derecede tutuluşu,
- 3: Şiddetli derecede tutuluşu,
- 4: En şiddetli derecede tutuluşu gösterir

Tutulan alanın ölçümü için üzerinde 1mm aralıklarla çizgiler bulunan ve lezyonların üzerine işaretlenebildiği şeffaf bir kağıt olan alanölçer kullanılmıştır. Alan hesaplamasında tutulan alanın vücut yüzeyine oranı, baş, gövde, üst ve alt ekstremiteler için ayrı ayrı hesaplanarak 0-6 derece arasında değerlendirilmiştir.

0: Tutuluş yok, 1: < %10, 2: %10 <30, 3: %30<50, 4: %50 <70, 5: %70 <90, 6 : %90 <100
Baş gövde üst ve alt ekstremiteler için ayrı ayrı hesaplanan şiddet ve alan derecelerinin formüle yerleştirilmesi ile PAŞİ değeri elde edilmiştir. Çalışmamızda her hasta için PAŞİ skoru tedaviye başlamadan önce, tedavinin 1. haftasında, 2. haftasında, 3. haftasında ve 4. haftasında ayrı ayrı hesaplanmıştır.

Klinik tipleri aynı ve PAŞİ skorları çok yakın olan hastalar araştırma ve kontrol gruplarına eşit olarak dağıtılmıştır. Hastaların gruplara dağıtılmasında yaşları, cinsleri ve hastalık süreleri dikkate alınmamıştır.

Araştırma grubunu oluşturan anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan gruptaki 20 hastanın (n= 20) 11'i kadın 9'u erkek hasta olup, kadın hastaların yaşları 22-65 arasında ve ortalama 39, erkek hastaların yaşları 27-57 arasında ve ortalama 41'dir. Hastalık süreleri kadınlarda 5 ay ve 25 yıl, erkeklerde 1 yıl-25 yıldır. 20 hastanın 10'unda plak tipi, 2'sinde nummular, 8'inde guttat tipte psoriasis mevcuttur (Tablo 1).

Kontrol grubunu oluşturan anthralin grubundaki 20 hastanın (n=20) 7'si kadın 13'ü erkek hasta olup, kadın hastaların yaşları 27-51 arasında ve ortalama 39, erkek hastaların yaşları 17-69 arasında ve ortalama 43'dür. Hastalık süreleri kadınlarda 6 ay-30 yıl, erkeklerde 4 ay-30 yıldır. 20 hastanın 10'unda plak tipi, 2'sinde nummular, 8'inde guttat tipte psoriasis mevcuttur (Tablo 2).

Diğer kontrol grubunu oluşturan galvanoterapi grubundaki 20 hastanın (n=20) 10'u kadın, 10'u erkek hasta olup, kadın hastaların yaşları 16-70 arasında ve ortalama 44, erkek hastaların yaşları 32-68 arasında ve ortalama 50'dir. Hastalık süreleri kadınlarda 1 yıl-17 yıl, erkeklerde 8 ay-24 yıldır. 20 hastanın 10'unda plak tipi, 2'sinde nummular, 8'inde guttat tipte psoriasis mevcuttur (Tablo 3).

<u>VAKA</u>	<u>Protokol</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cins</u>	<u>Hastalık Süresi</u>	<u>Klinik Formu</u>
1	248566	F.B.	38	Erkek	16 yıl	Plak
2	54720	M.G.	48	Erkek	12 yıl	Plak
3	255793	A.B.	40	Erkek	4 yıl	Plak
4	166701	S.K.	29	Kadın	14 yıl	Guttat
5	254906	G.D.	35	Kadın	10 yıl	Plak
6	40523	S.G.	42	Kadın	25 yıl	Guttat
7	245301	S.G.	51	Kadın	20 yıl	Guttat
8	270143	M.G.	41	Erkek	2 yıl	Plak
9	184418	İ.K.	56	Erkek	25 yıl	Plak
10	287314	S.T.	31	Kadın	15 yıl	Guttat
11	288169	D.G.	23	Kadın	5 ay	Guttat
12	303775	O.B.	38	Erkek	3 yıl	Plak
13	270284	A.S.	35	Kadın	6 ay	Guttat
14	276476	M.U.	35	Kadın	5 yıl	Guttat
15	304590	Ş.B.	65	Kadın	1 yıl	Plak
16	271357	T.Y.	33	Erkek	1 ay	Plak
17	306835	M.T.	57	Erkek	17 ay	Plak
18	275411	S.K.	22	Kadın	4 yıl	Nummular
19	292772	S.A.	63	Kadın	7 yıl	Nummular
20	292568	E.E.	27	Erkek	10 yıl	Guttat

Tablo 1: Anthralin ve galvanoterapi kombine tedavi grubu hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve klinik form verileri.

<u>VAKA</u>	<u>Protokol no</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cins</u>	<u>Hastalık Süresi</u>	<u>Klinik Formu</u>
1	133617	G.K.	33	Kadın	2 yıl	Plak
2	105419	F.E.	35	Kadın	6 ay	Guttat
3	104525	N.K.	17	Erkek	1 yıl	Guttat
4	178907	A.B.	30	Erkek	5 yıl	Plak
5	166701	S.K.	27	Kadın	1 yıl	Guttat
6	188989	E.O.	18	Erkek	8 yıl	Nummular
7	206022	A.B.	67	Erkek	4 ay	Guttat
8	193836	Z.T.	37	Kadın	10 yıl	Plak
9	92145	A.M.	57	Erkek	15 yıl	Plak
10	209059	Ş.K.	58	Erkek	1 yıl	Nummular
11	69980	C.Ç.	18	Erkek	10 yıl	Plak
12	218559	Z.A.	26	Erkek	1 yıl	Plak
13	100995	G.B.	51	Kadın	1.5 yıl	Guttat
14	41829	N.G.	50	Kadın	30 yıl	Plak
15	175505	İ.G.	45	Erkek	30 yıl	Plak
16	120889	İ.S.	22	Erkek	6 ay	Guttat
17	118427	M.Y.	40	Kadın	6 ay	Guttat
18	102216	H.S.	31	Erkek	7 yıl	Plak
19	167676	H.E.	69	Erkek	10 yıl	Plak
20	54720	M.G.	45	Erkek	5 yıl	Guttat

Tablo 2: Anthralin grubu hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve klinik form verileri.

<u>VAKA</u>	<u>Protokol</u>	<u>Adı Soyadı</u>	<u>Yaş</u>	<u>Cins</u>	<u>Hastalık Süresi</u>	<u>Klinik Formu</u>
1	45368	E.E.	6	Kadın	1 yıl	Guttat
2	60806	Y.G.	20	Kadın	3 yıl	Nummular
3	190422	K.Y.	58	Erkek	10 yıl	Plak
4	213876	M.P.	54	Erkek	5 yıl	Plak
5	102200	H.B.	30	Kadın	10 yıl	Guttat
6	82382	S.S.	33	Kadın	5 yıl	Plak
7	179417	Ş.H.	49	Erkek	15 yıl	Plak
8	217851	M.K.	19	Kadın	7 yıl	Guttat
9	72969	O.Ö.	36	Erkek	1 yıl	Guttat
10	19400	A.U.	45	Kadın	4 yıl	Plak
11	153052	C.U.	70	Kadın	10 yıl	Plak
12	212665	Z.B.	53	Kadın	2 yıl	Guttat
13	21967	A.K.	32	Erkek	1.5 yıl	Guttat
14	52196	N.T.	52	Kadın	3 yıl	Guttat
15	13775	R.Ö.	40	Kadın	17 yıl	Plak
16	147737	A.S.	40	Erkek	6 yıl	Plak
17	146644	A.Y.	68	Erkek	8 yıl	Guttat
18	221336	C.G.	50	Erkek	24 yıl	Plak
19	144099	N.Ç.	59	Erkek	5 yıl	Plak
20	22784	M.G.	59	Erkek	1.5 yıl	Nummular

Tablo 3: Galvanoterapi grubu hastalarının yaş, cinsiyet, hastalık süresi ve klinik form verileri.

Her üç gruptaki hastalarda lezyonlar vaseline salicylee %5-20 ile dekape edilmiştir. Anthralin tedavisi uygulanan hastalara %1 anthralin içeren pomad 1/3 oranda vaseline salicylee %5'lik ile karıştırılarak lezyonlar üzerine uygulanmış, 20 dakika sonra ise savon noir ile yıkanarak pomad artıkları uzaklaştırılmıştır. Ardından lezyonlara %5'lik vaseline salicylee uygulanmıştır. 3 gün sonra anthralin konsantrasyonu 2/3 çıkarılmış, sonraki 3 gün sonunda ise anthralin pomad %1'lik saf olarak lezyonlara uygulanmıştır. Doz arttırılırken hastalar iritasyon açısından dikkatle izlenmiş eritem ile yanma meydana gelen olgularda tedaviye 1 gün ara verilerek, bir önceki konsantrasyonla tedaviye devam edilmiştir. Yan etki nedeni ile tedaviden çıkarılan vaka olmamıştır. Anthralin tedavisi uygulanan hastalarda boyama etkisinde gözlenmiştir.

Galvanoterapi için sürekli akım elde edilmesinde Erbe Elektromedizin'in Erbogolvan SE üreticisinden yararlanılmıştır. Sürekli akım hastalara Galvani 4 Kap yöntemi ile uygulanmıştır. Galvani 4 Kap yönteminde her ekstremitte için ayrı kaplar hazırlanarak iletken olarak çeşme suyu kullanılmıştır. Kapların içine üreticiden gelen kabloların uçlarına lehimlenmiş yüzeyleri 4cm² olan kalay levhalar yerleştirilmiştir. Uygulanan akım şiddeti genellikle 30 mA olmak üzere 10-40 mA arasında olmuştur. Akım verilmeye başlandığında hastaların iğnelenme ve karıncalanma şeklinde tarif ettikleri yakınmaları olmuştur. Her gün 30 dakika uygulanan tedavi bitimi sırasında da hastalarda ekstremitelerin suya giren kısımlarında hafif bir eritemin oluşup, yarım saat kadar sürdüğü gözlenmiştir. Galvanoterapi uygulanan hasta grubunda da tedaviden çıkarılan vaka olmamıştır.

Anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan gruptaki hastalara ise anthralin tedavisi aynen anthralin grubundaki hastalara uygulandığı şekilde uygulanmış, ayrıca hastalar galvanoterapiye de alınmışlardır.

Tedaviler her üç gruptaki hastalara 28 gün uygulanmıştır. Hastalar tedavi öncesinde, tedavinin 1. haftasında, 2. haftasında, 3. haftasında, 4. haftasında PAŞİ skoru kullanarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Anthralin grubunda PAŞİ skoru ortalaması tedaviden önce 11.0, tedavinin 1. haftası sonunda 4.9, tedavinin 2. haftası sonunda 3.0, tedavinin 3. haftası sonunda 1.7 ve tedavinin 4. haftası sonununda 1.3 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 4).

Galvanoterapi grubunda PAŞİ skoru ortalaması tedaviden önce 11.6, tedavinin 1. haftası sonunda 9.1, tedavinin 2. haftası sonunda 6.6, tedavinin 3. haftası sonunda 4.7 ve tedavinin 4. haftası sonunda 3.9 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 5).

Anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan grupta PAŞİ skoru ortalaması tedaviden önce 10.9, tedavinin 1. haftası sonunda 4.2, tedavinin 2. haftası sonunda 2.4, tedavinin 3. haftası sonunda 1.1 ve tedavinin 4. haftası sonunda 0.6 olarak değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Anthralin grubunda tedavinin 4. haftası sonunda 13 vakada %100 iyileşme, 2 vakada %93, 1 vakada %88, 1 vakada %80, 1 vakada %79, 1 vakada %50 iyileşme saptanmış, bir vaka ise tedaviye cevapsız kalmıştır.

Galvanoterapi grubunda tedavinin 4. haftası sonunda 4 vakada %100 iyileşme saptanmış diğer 12 vakada iyileşme oranları %96, %93, %88, %83, %82, %76, %71, %69, %66, %65, %52 ve %47 olarak belirlenmiş, 4 vaka ise tedaviye cevapsız kalmıştır.

Anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan gurupta tedavinin 4. haftası sonunda 14 vakada %100 iyileşme, 1 vakada %91, 1 vakada %89, 2 vakada %86, 1 vakada %80, 1 vakada %71 iyileşme saptanmıştır.

<u>VAKA</u>	<u>Tedavi öncesi</u>	<u>1. hafta</u>	<u>2. hafta</u>	<u>3. hafta</u>	<u>4. hafta</u>
1	13.5	4.5	2.0	0	0
2	12.8	4.5	0.5	0	0
3	8.4	4.3	2.5	1.0	1.0
4	17.3	8.0	4.5	0	0
5	13.5	4.0	1.5	0	0
6	12.1	5.2	4.5	3.7	2.5
7	7.2	2.0	1.0	0.5	0
8	17.5	7.0	6.0	5.2	3.5
9	14.4	14.4	14.4	14.4	14.4
10	8.4	3.0	1.0	0.5	0
11	12.3	4.0	1.5	0	0
12	9.0	7.0	6.0	6.0	4.5
13	7.4	3.4	1.0	0.8	0.5
14	8.2	3.5	0	0	0
15	7.5	3.0	1.0	0.5	0
16	8.2	3.0	1.0	0	0
17	8.0	3.5	2.5	0	0
18	9.5	3.2	2.5	0	0
19	15.0	6.5	5.0	2.0	1.0
20	10.5	4.0	3.0	0	0

Tablo 4 : Anthralin Grubu PAŞİ Skorları

<u>VAKA</u>	<u>Tedavi öncesi</u>	<u>1. hafta</u>	<u>2. hafta</u>	<u>3. hafta</u>	<u>4. hafta</u>
1	9	9	9	9	9
2	13.4	13.4	13.4	13.4	13.4
3	17.5	10.5	4.5	1.5	1.3
4	13.2	8	3.5	0	0
5	14.4	10.2	7.5	4.5	2.5
6	12.4	7.5	3.2	0	0
7	8	4.8	2.5	0	0
8	12	7.5	5.4	3.2	2
9	8.5	7.5	5	3.3	1
10	17	13.5	10	5	3.5
11	15.2	10	4	1.5	0.5
12	13	11	9.2	7.5	4.5
13	8.8	8.8	8.8	8.8	8.8
14	9.5	8	7.5	6	5
15	8.2	7.2	4.5	3.2	2.5
16	9	7.5	5.2	3.5	3
17	8.8	4.8	2.5	0	0
18	9.4	8.6	5.2	3.5	2.2
19	15.2	15.2	15.2	15.2	15.2
20	10.5	9.5	7.2	6.5	5

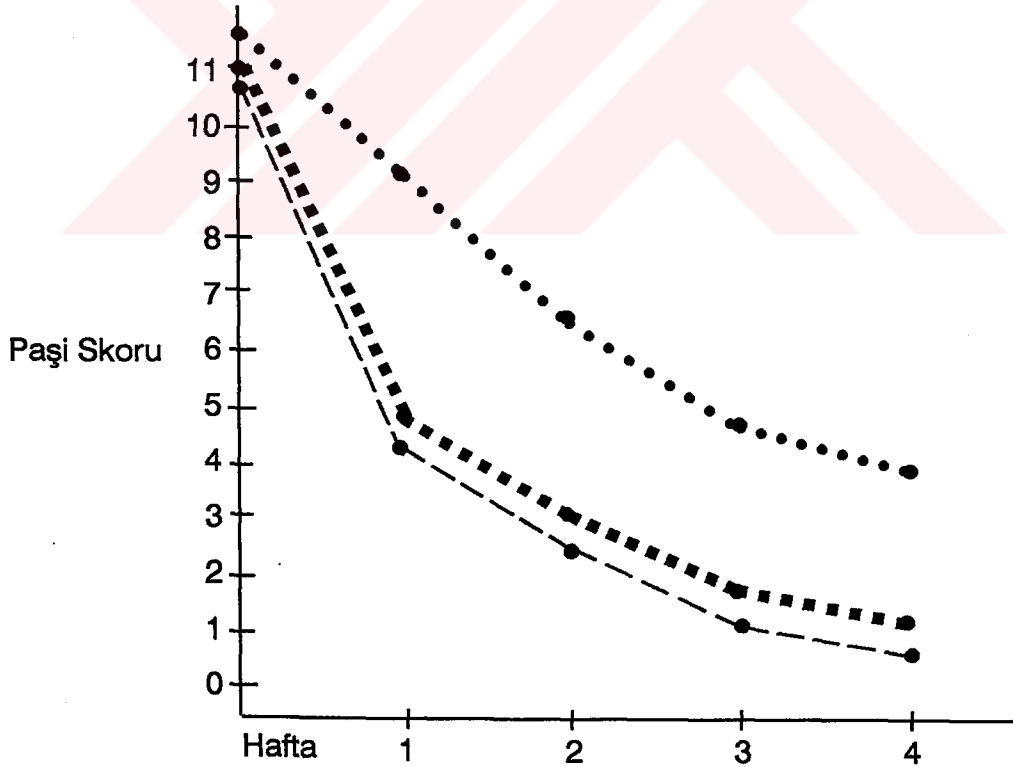
Tablo 5 : Galvanoterapi grubu PAŞİ skorları

<u>VAKA</u>	<u>Tedavi öncesi</u>	<u>1. hafta</u>	<u>2. hafta</u>	<u>3. hafta</u>	<u>4. hafta</u>
1	7.8	3.0	1.5	0	0
2	16.4	7.4	5.8	3.4	2.2
3	17.6	7.2	5.6	3.5	2.3
4	9.4	5.9	4.2	2.7	0
5	7.0	2.8	1.2	0	0
6	9.4	2.4	0.8	0	0
7	8.1	2.1	1.0	0	0
8	10.9	3.2	1.3	0	0
9	16.4	4.9	1.7	0.9	0
10	11.0	5.0	3.0	0.8	0
11	9.7	3.1	1.6	0	0
12	9.0	3.3	2.1	1.2	0
13	8.8	3.9	1.9	0	0
14	8.2	3.1	1.3	0	0
15	15.5	8.9	6.4	4.4	4.4
16	12.0	6.6	3.7	2.7	2.4
17	11.1	4.3	3.4	1.9	1.2
18	11.3	2.6	1.0	0	0
19	11.3	3.5	2.4	1.3	1.0
20	8.8	1.9	0	0	0

Tablo 6 : Anthralin ve Galvanoterapi kombine tedavi uygulanan grup PAŞİ skorları

	(n = 20) Anthralin Grubu	(n=20) Galvanoterapi Grubu	(n=20) Anthralin ve Galvanoterapi Kombine grubu
Tedavi Öncesi	11.0	11.6	10.9
1. hafta	4.9	9.1	4.2
2. hafta	3.0	6.6	2.4
3. hafta	1.7	4.7	1.1
4. hafta	1.3	3.9	0.6

Tablo 7 : Ortalama PAŞİ Skorları



Şekil 1 : Ortalama Paşi Skorları

- ■ ■ Anthralin grubu
- • • Galvanoterapi grubu
- — Anthralin ve Galvanoterapi Kombine grup

İstatistiksel olarak anthralin ve galvanoterapi grubu ile anthralin galvanoterapi kombinasyonu grubunun karşılaştırılması Student T testine göre yapılmıştır. Anthralin grubu ve galvanoterapi grubu ile kombine tedavi uygulanan grupların kendi içlerinde ayrı ayrı tedavi öncesi ve tedavinin 4. haftası sonu sonuçlarının karşılaştırılmasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.01$).

Anthralin grubu ile kombine tedavi uygulanan grubun tedavi öncesinde, tedavinin 1. haftası, 2. haftası, 3. haftası ve 4. haftası sonlarında birbiriyle karşılaştırılmasında anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0.05$).

Galvanoterapi grubu ile kombine tedavi uygulanan grubun tedavi öncesi karşılaştırılmasında anlamlı fark görülmezken ($p > 0.05$), tedavinin 1. haftası, 2. haftası, 3. haftası ve 4. haftası sonlarında birbiriyle karşılaştırılmasında ise anlamlı fark görülmüştür ($p < 0.01$).



Resim 1: Anthralin tedavisi öncesi



Resim 2: Anthralin tedavisi sonrası

Resim 3: Kombine tedavi öncesi



Resim 4: Kombine tedavi sonrası

TARTIŞMA

Psoriasisin kesin tedavisi mevcut değildir ve hiç bir tedavi metodu tamamen başarılı sayılamaz. Psoriasisde tedavi yöntemleri sadece hastalığı manifest dönemden latent döneme döndürebilir. Çalışmamızdaki amacımız da iki ayrı tedavi yöntemini kombine olarak kullanarak daha etkin bir tedavi oluşturmak ve daha kısa bir süre içinde hastalığı manifest dönemden latent döneme döndürebilmektir.

Deri lezyonları iyileştikten sonra yeni ataklar gelişebilir. Atakların nasıl ve ne zaman olacağı ise endojen erüpsiyon gücü ile provokan faktörlere bağlıdır. Herhangi bir tedavi yöntemine başlamadan önce ekzojen ve endojen provokan faktörler teşhis edilerek mümkün olduğunca bertaraf edilmelidir (23). Çalışmamızda da tedavi uygulanan hastaların hepsinde endojen yada ekzojen provokan faktörler tesbit edilerek bertaraf edilmeye çalışılmıştır. Bu provokan faktörler ortadan kaldırılmadığı takdirde tedaviden olumlu sonuç alma olasılığı da azalacak ve bu da çalışmanın sonucunu etkileyebilecektir. Böylece de hastaların tedaviye cevap verme hızları ve sonuçta tedavi süreleri etkilenecek belki de etkin olan bir yöntemin cevapsız kalmasına neden olabilecektir.

Lezyon üzerindeki skuamlar antipsoriatik ajanların penetrasyonunu önlediğinden tedavinin başlangıcında ve devamında dekapajın yapılması gereklidir. Salisilik asit ise en basit ve en etkin keratolitik ajandır (23) Çalışmamızda da tüm hastaların dekapajının yapılmasına önem verilmiş ve keratolitik etki için salisilik asit kullanılmıştır.

Psoriasis tedavisinde topikal ve sistemik çeşitli yöntemler kullanılabilir. Pek çok hastalığın tedavisinde olduğu gibi psoriasis tedavisi de çeşitli değişikliklerle gelişme göstermiştir (54). Çalışmamızdaki kombinasyonda kullanılan anthralin tedavisi ile galvanoterapi her ikisi de etkin ve güvenli tedavi yöntemleri olduğundan tercih edilebilir. Kullanım kolaylığı olması yanında özellikle potent kortikosteroidlerin uzun süre kullanımlarının ortaya çıkardığı yan etkiler, fototerapi ve fotokemoterapinin uzun süre

içinde aktinik dejenerasyon ve deri karsinomlarını da içerebilen etkiler gösterebilmesi ve tedavi sürelerinin uzun olması, yine tedavide kullanılabilen sitostatik ajanlar, retinoidler ve siklosporin gibi ajanların mevcut yan etkileri nedeni ile iki güvenli yöntem olan anthralin ve galvanoterapi kombinasyonda kullanılmak üzere seçilmiştir.

Güvenli ve kolay uygulanabilir olduğundan en sık kullanılan tedavi yöntemlerinden olan kortikosteroid tedavisi tek başına ya da diğer yöntemlerle kombine şekilde kullanılmaktadır. Özellikle alçak konsantrasyonlarda dahi anthralin ya da katran tedavisinin tolere edilemediği yüz, boyun, fleksural ve genital alan lezyonlarında ayrıca eritrodermik ve generalize pustular psoriasis vakalarında tercih edilebilir (7, 160,2). Çalışmamızda da anthralin tedavisi uygulanan hastalar arasına psoriasisin eritrodermik veya pustular formunu gösterenler dahil edilmemiştir.

Kortikosteroid kullanımının bazı dezavantajları da mevcuttur. Lokal steroid tedavisi kesildiğinde psoriasis aktivasyonu olabilir ve kortikoid tedavisi ile elde edilen remisyonlar anthralin ve katran tedavilerinden daha kısa sürmektedir. Topikal kortikoidlerin yan etkileri lokal olarak uygulama alanında sınırlı ya da sistemik absorpsiyona bağlı generalize olabilir. Potent kortikoidlerin özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda ya da okluzyon yöntemi ile uzun süreli uygulamalarının yan etkileri daha çoktur. Bu etkiler arasında teleangiektazi ile beraber deri atrofisi, purpura, stria, lokalize hipertrikoz sayılabilir. Deri permeabilitesi stratum corneum kalınlığı, deri ekleri dansitesi ve deri lipid içeriğine bağlıdır. Özellikle yüz, genital ve intertriginöz alanlarda permeabilite fazla, palmoplantar alanlar ise rezistandır. Permeabilitenin fazla olduğu alanlarda da yan etkiler daha sık ve hızlı gelişir. Saçlı derideki kalın skuamli yada rupioid lezyonlarda rezistan, eritrodermik formlarda ise permeabilite artışı vardır. Teleangiektazi ile birlikte atrofi en sık yüzde görülmekte olup ayrıca yüze uygulanan özellikle potent kortikoidlerin kesilmesi durumunda papulopustular alevlenmeler görülebilir. Yüz lezyonları için zayıf etkili kortikoidler

seçilmelidir. Özellikle intertriginöz alanlarda potent kortikoidlerin uzun süreli kullanımı stria oluşumuna neden olur. Bu alanlarda subkutan yağ dokusunun herniasyonuna neden olabilecek kadar şiddetli atrofi oluşumu da bildirilmiştir. Topikal kortikoidlerin sistemik etkileri daha seyrek olup sıklıkla çocuklarda görülür. Çocuklarda perkutan absorpsiyon daha fazladır. Ayrıca penetrasyonu arttırmak için okluzyon şeklinde uzun süreli potent kortikoidlerle tedavi adrenal supresyona neden olabilir. Okluzyon penetrasyonu artırır ve doğal okluzyon oluşan intertriginöz alanlar her zaman bu yönden akılda tutulmalıdır. Okluzyon rahatsızlık verici olup sıklıkla follikülit, ter retansiyonu, sekonder infeksiyon gibi yan etkiler oluşturur. Potent kortikoidlerin kesilmesi ile generalize pustular psoriasis oluşan vakalar da bildirilmiştir. Bu yan etkiler ile taşiflaksi kortikoidleri daha seyrek kullanıma teşvik eder. Tekrarlanan topikal uygulamalar vazokonstrüksiyon etkisinde toleransa neden olarak tedaviye zamanla cevap vermemeye yol açar. Bu yüzden kortikoidle remisyon sağlandıktan sonra doz zamanla azaltılmalıdır (160, 23,1).

Sistemik kortikosteroidlerin mevcut sistemik yan etkileri dışında tedavi kesilmesi ile ekzazerbasyonlara, özellikle de eritrodermik veya generalize pustular form presipitasyonuna neden olmaları kullanımını sınırlamaktadır. Bazen persistan kontrol edilemeyen eritrodermi, fulminan generalize pustular psoriasis veya psoriatik artropatide kullanılabilirler (23, 27).

Katran tedavisinin özellikle kronik plak tipi psoriasisliilerde etkili olduğu ve hastaların %80'inde 3 ile 6 hafta arasında düzelme sağladığı belirtilmektedir. Etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olup sistemik toksik etkisi gösterilmemiştir. Sadece yüz, genital ve fleksural alanlarda primer irritasyona neden olabilir ve çok seyrek olarak allerjik kontakt dermatit görülebilir. En sık görülen yan etkisi follikülitdir. Güvenliğine rağmen katran tedavisinde bazı kontrendikasyonlar mevcuttur. Eritrodermik ve generalize pustular psoriasisde en hafif katran dozu dahi tolere edilemez (7, 27).

Ultraviyolenin psoriasisini düzeltebileceği ve PUVA kadar etkin olduğu gösterilmiştir. UVB tedavisi PUVA gibi sistemik ajan kullanımını gerektirmez. Son zamanlarda PUVA'nın uzun dönemdeki güvenilirliği ile ilgili şüpheler, 8-MOP ile oluşan bulantı ve gözlük kullanımının verdiği zorluk UVB tedavisine önem kazandırmıştır (7, 117).

Fototerapinin akut yan etkileri arasında inflamasyon belirtileri olan kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı sayılabilir. Kronik etkileri ise kronik güneş ışını etkileri ile aynı olup deri karsinomu ve aktinik dejenerasyondur. Uzun süreli fototerapi kumulatif solar enerji yükünü arttıracaktır (117).

Başarılı tedavi protokolleri ile tolere edilemeyen semptomlar bertaraf edilmekte ve haftada 3-7 defa verilen ortalama 15-30 seans ile tedavi sağlanabildiği belirtilmektedir. Genel olarak UVB tedavisi diskoid psoriasisde, guttat ve seboreik formlarda etkili olmaktadır. Psoriatik eritrodermi ve generalize pustular psoriasisde pek etkili olmamaktadır hatta bu formlarda agrevasyona dahi neden olabilmektedir (7, 117).

Van Weelden çalışmasında fototerapinin PUVA kadar etkili olduğunu ayrıca daha rahat ve muhtemelen daha az karsinojen olduğunu bildirmiştir (165). Boer ve arkadaşları ise gövdenin %50'sinden azı tutulan hastalarda UVB ve PUVA tedavisi arasında fark saptamamışlar fakat %50'den fazla tutulma olan hastalarda PUVA'nın UVB'ye göre daha etkili olduğunu saptamışlardır (16).

Sistemik ve topikal PUVA tedavisinin çeşitli psoriasis tiplerinde etkin olduğu pek çok çalışma ile desteklenmiştir (7, 27, 44).

Amerikan protokolü ile tedavi edilen 1139 hastada, hastaların %88'inde iyileşme saptanmış ve ortalama iyileşme süresi 11.6 hafta, ortalama kumulatif UVA dozu 200J olarak bulunmuştur. Avrupa protokolü ile tedavi edilen 3175 hastada, hastaların %89'unda iyileşme saptanmış ve ortalama iyileşme süresi 5.3 hafta, ortalama kumulatif UVA dozu 100 J olarak bulunmuştur (27). E. Christophers Avrupa protokolü uygulanan 3136 hastalık çalışmasında hastaların %88'inde başarılı sonuç alındığını, ortalama iyileşme süresinin 5.7 hafta olduğunu yayınlamış ve iyileşme

için gerekli olan total kumulatif UVA dozunu $103\text{J}/\text{cm}^2$ olarak saptamıştır. Bu protokolda avantaj iyileşmek için gerekli olan total kumulatif dozda ortalama %50 olmak üzere azalma sağlanmış olması, böylece de uzun süreli yan etkilerden koruma sağlanmasıdır (44). Burada tedavi süresi anthralin tedavisine oranla daha uzun olarak belirlenmektedir. Kombine tedavi uyguladığımız 20 hastanın 14'ünde tedavinin 4. haftasında %100 iyileşme saptanmıştır. Tedavi, örneğin anthralin gibi başka bir yöntemle başlandıktan sonra da az dozda PUVA tedavisi uygulamak mümkündür (7).

PUVA ile diskoid psoriasis vulgarisde iyi terapötik cevaplar alınmıştır. PUVA tedavisi aynı zamanda generalize pustular psoriasis, eritrodermik psoriasis, kronik palmoplantar pustular psoriasisde de etkili olsa da bunlardaki başarı oranı çok daha düşüktür (7).

PUVA tedavisi primer tedavi yöntemi olarak sadece 55 yaşın üzerindeki hastalarda ve vücudun %20'sinde fazlasının tutulduğu durumlarda, topikal tedavi yöntemleri ile kontrol edilemeyen vakalarda tercih edilmelidir (7). Anthralin tedavisi ve galvanoterapi ise her yaşta ve az oranda mevcut olan lezyonlara da uygulanabilir.

PUVA'nın yan etkileri akut ve kronik olarak ayrılabilir. En sık görülen eritem oluşumudur. Doza bağımlı ödem ve vezikül oluşabilir. Ayrıca pruritus, mide bulantısı sık görülür. Bazı hastalarda ağrılı yanma duyusu görülebilir. Seboreik dermatite benzer ve glabella, yanaklar ve nasolabial alanı içeren hafif facial dermatit izlenebilir. Pigmentasyon doza bağımlı olarak meydana gelir. Diffüz, poikiloderma benzeri veya lentigo şeklinde olabilir. Ayrıca akne benzeri erüpsiyonlar, polimorf ışık erüpsiyonu benzeri lezyonlar, subungual hemorojiler, hipertrikoz gibi etkiler görülebilir. Sistemik lupus erythematosus veya pemphigoid ekzazerbasyonu görülebilir. Aktinik keratoz insidensi çelişkilidir. Hepatotoksik etkiyi destekleyen bulgular mevcut değildir ve karaciğer fonksiyon testlerinde çok seyrek olarak değişiklik saptanmıştır. Akut yan etkileri sınırlı ve

reversibl olmasına rağmen kronik yan etkiler daha önemlidir. Fotokemoterapi en etkili tedavi yöntemlerinden biri olmasına rağmen kronik yan etkilerinin riski konusu kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Psoralen ve UVA'nın mutajenik ve karsinojenik etkileri olduğu bilinmektedir. Çalışmalara göre solar elastoz, prematüre yaşlanma, kuru ve buruşuk deri, hiper ve hipopigmentasyon, çillenme gibi kronik aktinik deri hasarı, kutan epitelial tomorlar, okuler hasar ile immunolojik değişiklikler oluşturduğu ve bu etkilerin total kumulatif UVA dozuna bağlı olup 10-15 yıl içinde olduğu görüşü mevcuttur (7, 27, 171).

PUVA'nın uzun zaman içinde karsinojen etki gösterebilmesi, okuler hasar oluşturabilmesi ve immunolojik etkileri kullanımını sadece şiddetli deri tutulumu olan hastalara sınırlamıştır (118).

Kontrendikasyonları arasında renal, hepatik yada kardiovasküler hastalıklar, katarakt, lupus erythematosus veya porphyria gibi ışınla agreve olan hastalıklar, arsenikle temas ya da radyoterapi, kutan malignite anemnezi, gebelik ve 18 yaşından küçük olmak sayılabilir (27, 7).

Sitostatik ilaçlar psoriasisde supresyona neden olsa da %80-90 oranda rekürrens meydana gelebilir. Genellikle alternatif tedavi yöntemleri kullanılmadığı zaman tedaviye rezistan generalize psoriasis vulgaris, generalize psoriasis pustulosa ve psoriasis arthropathicada kullanılabilir (23). Methotrexate'ın akut dönem yan etkileri arasında gastrointestinal sistem üzerine etkiler dışında kemik iliği inhibisyonu, deride toksik diffüz alopecia ile deri ve mukoz membranlarda erozyon ya da ülserasyonlar sayılabilir. Uzun süreli kullanımda ise hepatotoksik ve nefrotoksik etkileri dışında akciğer tüberkülozunu aktive edici etkisi gösterilmiştir. Gebelikte, karaciğer ve böbrek hastalıklarında, gastrik ve duodenal ülserlerde, alkolizm, kronik infeksiyon hastalıkları ile anemi, lökopeni, trombositopeni durumlarında kullanım kontrendikedir (23,27,38,112). Hydroxyurea'nın en önemli yan etkisi kemik iliği depresyonudur. Gebelikte, hematolojik ve renal hastalığı olanlarda kontrendikedir (23,7). Razoxane ile oluşan kemik iliği depresyonu da kullanımı kısıtlamaktadır (7).

Psoriasis vulgaris dışında retinoid tedavisi özellikle şiddetli pustular ve eritrodermik formlarda tercih edilmektedir. Retinoidlerin mukokutan, oftalmolojik, nöromuskular, hiperlipidemik ve teratojenik yan etkileri vardır. Yan etkileri doza bağımlı olup cheilitis, generalize pruritus, deride kuruluk ve eritem, palmoplantar alanlarda stratum corneum kaybı, saçlarda incelme, özellikle geçmişte karaciğer hastalığı olanlarda da hipertrigliseridemi görülebilir ve tedavi sırası ile evvelinde karaciğer fonksiyon testlerinin yapılması gerekir (102, 23,27,7,64).

Siklosporin ile yapılan çalışmalar psoriasisde %90 iyileşme olduğunu göstermiştir. Fakat tedavi kesildiğinde relaps sık görülmektedir(102). Schopf ve arkadaşları 10 haftada hastalarda %80 oranda iyileşme olduğunu saptamışlardır (141). Siklosporin tedavisinin özellikle uzun süreli tedavilerdeki güvenilirliği sınırlıdır ve tedavinin risk ile avantajları iyi değerlendirilmeli diğer tedavi yöntemleri etkisiz olduğunda seçilmelidir (41,119). Bu tedavi yöntemini diğer tedavi ajanları ile kombine olarak kullanarak da riskleri azaltılmaya çalışılmıştır. Fakat başka immunosupresif tedavilerle birlikte kullanılması sakıncalı bulunmaktadır (41,119,79). Kontrendikasyonları arasında renal fonksiyon bozukluğu hipertansiyon, hiperlipidemi, malignite ve aktif infeksiyonlar sayılabilir (102,41,15,80,152).

Anthralin popülaritesi değişiklik göstermekle birlikte psoriasisde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak her zaman yerini korumuştur (54, 42, 39). Kullanımında çeşitli modifikasyonlar geliştirilmiştir. Değişik bazlar, konsantrasyonlar, uygulama süreleri ve yeni türevler geliştirilmiş, additiv etki kazanma amacı ile de anthralin bizim çalışmamızda olduğu gibi diğer yöntemlerle kombine olarak da uygulanmıştır (39).

Topikal anthralin uygulamasının sistemik toksik yada karsinojenik etkisi gösterilmemiş fakat allerjik kontakt dermatit oluşumu çok seyrek de olsa bildirilmiştir (7, 42, 27, 51, 139, 54). Gay ve arkadaşları renal hastalığı olup antralin kullanan hastalarda renal fonksiyonlarda hiç bir değişiklik saptamamış ve renal hastalığı olanlarda topikal anthralin kullanımının bir kontrendikasyon oluşturmayacağını bildirmişlerdir (51).

Anthralinin yan etkisi arasında oksidasyon ürünlerine bağlı deri ve çamaşırları boyaması ile tutulmayan derinin irritasyonuna neden olması sayılabilir (23, 1, 27, 54, 39, 42, 51, 110, 139). Bu yan etkileri de sıklıkla hospitalize edilen hastalarda kullanılmasını gerektirmiştir (23,139). Çalışmamızda da her iki grupta anthralin uygulanan hastalarda boyama ve irritasyon yan etkileri gözlenmiş, tüm hastalar hospitalize edilerek tedaviye alınmışlardır. Anthralinin irritasyon ve boyama etkileri geçicidir (39, 42). Çalışma gruplarımızdaki irritasyon gözlenen hastaların da tedavilerine 1 ya da 2 gün ara verilmesi ve daha düşük konsantrasyonla tedaviye yeniden başlanması ile sorun çözümlenmiştir. Anthralin deride doza bağımlı bir inflamatuvar cevap oluşturmaktadır. Çok hafif uygulamalar rezistansa neden olabileceğinden hafif eritem şeklinde bir irritasyon beklenebilir. Fakat Koebner reaksiyonuna neden olabileceğinden bu irritasyonun irritan dermatit oluşturacak şiddette olmamasına dikkat edilmelidir (23, 27, 42). Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde irritasyon bu derecede şiddetli olmamıştır.

Yüz, boyun, intertriginöz alanlar ve genital alan anthralin irritan etkisine fazla sensitiv olduklarından bu alanlarda kullanılmamalıdır. Özellikle gözde de irritan olduğundan bu açıdan dikkat edilmelidir (7, 42, 139). şiddetli anthralin irritasyonu olduğunda tedaviye birkaç gün ara verilmeli, irritasyon alanları iyileştikten sonra tekrar daha düşük konsantrasyonlarda tedaviye yeniden başlamalıdır (23, 42, 139, 54). Anthralin tedavisi uygulanan her iki gruptaki hastalarımızda irritasyon şiddetli olmamıştır ve 1-2 gün aradan sonra tedaviye bir önceki daha düşük konsantrasyonda anthralin ile devam edilmiştir. Anthralin eritrodermi ve pustular psoriasis olan vakalarda minor irritasyona bağlı, ekzazerbasyonlara neden olduğundan nisbeten kontrendike sayılmaktadır (42). Çalışmamızda her iki gruba da sadece psoriasis vulgaris olan hastalar dahil edilmiş, çalışma kapsamına psoriasisin eritrodermik, pustular ve artropatik tipleri alınmamıştır. Anthralin ilk olarak tedavi edilen plağın etrafındaki deriyi kahverengi boyayıp, şon olarak da plak iyileşirken bu alanı da boyayarak, boyama derecesi

tedavinin etkinliğini belirlemektedir (42). Çalışma guruplarımızdaki anthralin uygulanan tüm hastalarda boyama etkisi de gözlenmiştir.

İrritan ve boyama etkilerini azaltmak için kullanılan yöntemler arasında tedaviye az oranda başlayıp giderek artan konsantrasyonlar kullanılması, dakika tedavisi uygulanması, daha az yayılımı sağlamak için çubuk kullanımı, ultraviyole ile örtedavi ve antralinin değişik derivelerinin kullanımı sayılabilir (39). Çalışmamızda anthralin uygulamasında tedaviye az oranda başlanarak giderek artan konsantrasyonlarda anthralin dakika tedavisi şeklinde uygulanmıştır. Anthralin değişik derivelerinden 10-butyryl dithranol (butantrone)'un antipsoriatik etkisinin anthralin ile aynı olduğu fakat boyama ve irritasyon etkisinin daha az olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (39,111). Mustakallio ve arkadaşları, Göransson ve arkadaşları, Brandt ve arkadaşları çalışmalarında bunu destekleyen bulgular bulmuşlardır (110, 56, 22). Anthralinin etkili olabilecek en düşük konsantrasyonda hazırlanması irritan ve boyama etkilerini azaltabilir. Anthralin antipsoriatik etkisini serbest radikallerin oluşumuyla göstermektedir ve aynı radikaller oluşturduğu irritan etkilerinden de sorumlu olmaktadır. Bu yüzden tamamen yan etkilerden yoksun bir birleşim hazırlamak mümkün değildir (54).

Anthralini hızlı oksidasyondan koruyan salisilik asit aynı zamanda dekapaja da yardımcı olmaktadır (23, 54, 27). Çalışmamızdaki olgulara anthralin salisilik asit ile karıştırılarak uygulanmıştır.

Anthralin %0.1 ile %2 arası konsantrasyonda sıklıkla kullanılır ve sadece lezyonların üzerine uygulanır. Anthralin gecikmiş olarak başlayan dermatit oluşturabileceğinden tedavi hafif konsantrasyonda başlanarak (%0.05-%0.1) eğer irritasyon oluşmazsa konsantrasyon yavaş yavaş %2'ye kadar artırılır ve tedaviye lezyonlar tamamen düzelineye kadar devam edilir. Ayrıca antioksidan etkiden dolayı %1- %3 salisilik asit de eklenir. Anthralin konsantrasyonunda artış sıklıkla haftada iki olarak uygulanır (23, 27, 42, 54). Çalışmamızda her iki grupta anthralin uygulanan hastalarda %0.33 konsantrasyonda uygulamaya başlanmış ve hastalar

irritasyon açısından takip edilerek konsantrasyon 3-4 gün içinde %0.66 ve son olarak %1'e çıkarılmıştır. De Mare ve arkadaşları çalışmalarında kronik stabil plak psoriasis olan iki hasta grubuna anthralin ile dakika tedavisi uygulamışlar, grubun birinde konsantrasyonu haftada bir kere diğerinde ise haftada üç kere arttırmışlar. Konsantrasyon haftada 3 kez atırılan grupta daha kısa sürede iyileşme olduğunu saptamışlar (32). Statham ve arkadaşları çalışmalarında anthralin ile %2 ve %12 konsantrasyon kullanma sonuçlarını karşılaştırmışlar ve tedaviyi 30 dakika olarak uygulamışlar. Sonuçta %2'den fazla oranda anthralin konsantrasyonu kullanmanın herhangi bir avantaj sağlamadığını belirtmişler (148). Lowe ve arkadaşları kobaylar üzerindeki çalışmalarında anthralinin epidermal hücre DNA sentezi üzerindeki etkisini incelemiş ve %0.1 ile %0.4 konsantrasyonlar arasında anthralinin belirgin supresyona neden olduğunu fakat %0.05, %0.025, ve %0.01 anthralinin DNA sentezini inhibe edemediğini göstermişler (93). Montes ve Marley %0.01 ile iyileşme olduğunu belirtse de bu araştırmacılar anthralinle ultraviyoleyi kombine etmişler ve aldıkları iyi sonucun nedeninin de bu kombinasyon olabileceğini belirtmişlerdir (97).

Ingram anthralinin çinko patı içinde %3 salisilik asid eklenerek kullanımını önermiştir. Buradaki avantaj patın lezyona daha iyi adezyonu ile çevredeki normal deriye yayılımın azalmasıdır. Patın kullanım zorluğu nedeni ile anthralin krem ve pomad bazlarında da kullanılmış fakat bunlar daha yumuşak olduklarından normal deriye yayılma ile irritasyon ve boyama etkilerinin artmasına neden olmuştur (54, 23). Çalışmamızda anthralinin pomad bazı kullanılmıştır. Gay ve arkadaşları çalışmalarında anthralin patı ve pomadı kullanımında iyileşme derecesinde ve hızında herhangi bir fark tesbit edememişlerdir (51).

1953 yılında Ingram katran kömürü banyosu takiben ultraviyole tedavisi ve 24 saat anthralin uygulaması şeklinde kombine bir tedavi yöntemi ortaya atmıştır (54, 23, 27, 7, 1, 42, 169). Ingram %0.2 - 0.8

oranda anthralini çinko oksid patı (Lassar's) içinde kullanarak lezyonlara uygulamış ayrıca sertleştirici olarak paraffin ve salisilik asid kullanmıştır (42, 169, 23, 27). Ingram yöntemi ile kronik plak psoriasisli olan hastalarda günlük tedavilerle 3 ile 4 hafta içinde düzelme sağlanmaktadır (1, 7, 103, 91). Çalışmamızda da anthralin ile dakika tedavisi uygulanan hastalarda 3. hafta sonunda 20 hastanın 10'ünde %100 iyileşme saptanmış, 4. hafta sonunda ise %100 iyileşme saptanan hasta sayısı 14 olarak belirlenmiştir.

Ingram yöntemi etkili ve güvenli olmasına rağmen uzun ve zahmetli olup zaman kaybına yol açtığından uygulamaya ilişkin bazı değişik ve daha pratik olan yöntemler ortaya atılmıştır. Bu değişiklikler formül, uygulama şekli ve kullanım sıklığı ile ilgili değişiklikleri içermektedir (54, 135,111).

Anthralinin kısa sürelerle uygulanmasına dakika tedavisi adı verilmiş ve bu yöntem ilk olarak Schaefer ve Farber tarafından ortaya atılmış olup klasik yöntemlere göre daha kullanışlıdır (54,140). Bu nedenle çalışmamızda da anthralin dakika tedavisi şeklinde uygulanmıştır. Schaefer %1 anthralin ve %1 salisilik asid vazelin içinde lezyonlara 1 saat uyguladıktan sonra su ve sabun ile yıkanmasını önermiş ve bu şekilde 1 saatlik uygulamanın psoriasis tedavisinde etkili olabileceğini belirtmiştir (140, 139). Bu tedavide anthralinin önerilen konsantrasyonu %0.1 ile %1 arasında olup tedaviye %0.1 ve yarım saatlik uygulama ile başlanıp iritasyon açısından takip edilerek konsantrasyon artırılmaktadır. Pomad artıkları tümüyle temizlendikten ve deri kuru hale getirdikten sonra yeniden yağlanmalıdır. Konsantrasyon %1'den %3'e çıkabilir ve bu dozda idame tedavi yapılabilir. Ara verilirse tekrar az dozda tedavi başlanmalıdır (139). Terapötik etki için 20-30 dakikalık uygulamanın da uygun olduğu ispatlanmıştır. Bu dakika tedavisi özellikle evde kullanım için uygundur (54,131).

Bu yöntem topikal tedavide ilaçları kısa bir süre sonra temizlemenin yan etkileri azaltacağı fikrinden yola çıkarak bu fikrin anthralin ile psoriasis tedavisine uygulanmıştır. Normal deride penetrasyonun daha az ve daha

yavaş olduğu fikrinden yola çıkarak yan etkileri azaltmak amacı ile ilk olarak %1 antralin 1 saat uygulaması denenmiştir (139, 140). Schaefer'e göre bu tedavinin avantajları yan etkilerinin azaltılmış olması ve evde tedavi imkanı sağlamış olmasıdır. Dakika tedavisi kullanılan diğer yöntemlere göre çok daha kullanışlıdır. Bu tedavi yöntemi etkili, güvenli ve ucuz bir tedavi yöntemi olarak evde kullanma olanağı sağlamıştır (54, 65) Anthralin tedavisinde normalde görülen hafif irritasyon ve pigmentasyon burada da saptanmış olmakla beraber yan etkiler nedeni ile tedaviyi bırakan hasta olmamıştır (140).

Bu yöntem topikal olarak uygulanan anthralinin ortokeratotik deriye oranla parakeratotik lezyoner deriye daha hızlı penetre olacağı ve burada daha yüksek konsantrasyonlara ulaşacağı temeline dayanmaktadır. Bu da psoriatik lezyonlarda terapötik konsantrasyona ulaşıldığında ilacın fazlasını henüz çevre normal deride irritasyon oluşturmadan uzaklaştırmayı sağlamaktadır. Sonuçta normal deride minimal irritasyonla cevap alınır (140, 139, 39, 65). Ortalama 10 ile 45 dakika içinde fazla anthralin temizlendiğinde psoriatik deride önemli derecede penetrasyon oluşmaktadır (54). Steroidlerle yapılan daha önceki çalışmalarda da normal deriye göre steroidlerin ekzamalı deriye penetrasyonunun daha hızlı ve fazla olduğu gösterilmiştir. Boynuzsu tabakanın hasar görmüş olması penetrasyon hızında artmaya neden olmaktadır. Boynuzsu tabakanın tutulduğu dermatozlarda penetrasyon hızının arttığını söylemek mantıklıdır. Ayrıca Schaefer insektisidlerde ilk 2 saatte yıkanırsa absorpsiyonun azaltılabileceği yoksa etkin olunamayacağı fikrinden hareket ederek en yüksek derecede penetrasyonun dermatozlarda 2 saatten evvel olacağı sonucuna varmış ve erken yıkamanın lezyoner deriye etkide değişiklik yapmazken çevredeki nonlezyoner deriye penetrasyonu azaltmış olacağı ve yan etkileri de azaltacağı fikrini savunmuştur (139). Schaefer'den sonra da Schalla ve arkadaşları ile Selim ve arkadaşları da benzer sonuçlar elde etmişler. Schalla lezyoner derideki anthralinin penetrasyonunun arttığını ve böylece anthralini belli

bir süre sonra yıkamanın lezyoner deriye oranla daha çok nonlezyoner deriden çıkaracağını göstermiş. Selim ise topikal anthralinin çoğunun bir saat içinde epidermise girdiğini göstermiştir (71, 66).

Çeşitli çalışmalar dakika tedavisinin psoriasis tedavide etkin olduğunu göstermiştir. İyileşme süreleri de klasik anthralin tedavisi ve topikal kortikoid tedavileri ile karşılaştırılabilir. Tedaviye iyi cevap ilk olarak Schaefer ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve %1-5 oranında vazelin içinde anthralini 10-30 dakika arasında günlük uygulamalarla kullanan diğer araştırmacılar tarafından da desteklenmiştir (54, 24). Çalışmamızda da %0.33'den başlayıp %1'e çıkan konsantrasyonlarda anthralin sadece lezyonlara 20 dakika uygulanmış ve ardından yıkanmıştır.

Runne ve Kunze 1982 yılında 85 kişilik psoriasisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada standart 24 saatlik tedavi ile 3 saatlik %0.1'den %2'ye çıkan konsantrasyonlarda ve 10-20 dakikalık %1-2-3 olarak tedricen artan konsantrasyonlarda anthralin tedavilerini karşılaştırmışlar. Standard tedaviye göre 3 saatlik tedavinin eşit etkide olduğunu fakat dakika tedavisinin daha etkin olup tedavi süresini kısalttığını bulmuşlar. fakat burada 24 saatlik tedaviye göre dakika tedavisinde kullanılan anthralin konsantrasyonunun daha fazla olmasının tedaviyi hızlandırabileceği belirtilmiştir (131).

Marsden ve arkadaşları 1983'de 36 kişilik psoriasisli hasta üzerindeki çalışmasında 60 dakikalık %2, 30 dakikalık %4 ayrıca 30 dakikalık %2'den tedricen %8'e çıkan anthralin uygulayarak bunları %0.05-%1 konsantrasyonda 24 saatlik anthralin tedavisi ile karşılaştırmış. 24 saatlik ve kısa süreli tedaviler arasında klinik iyileşme süresinde belirgin bir farklılık gözlememişlerdir. Dakika tedavisi ile yanmada artış olmasına rağmen hastalar bu tedaviyi tercih etmişlerdir. Dakika tedavisi daha kolay uygulanabilir olduğundan ve özellikle evde kullanılabildiğinden tercih edilmektedir. Ayrıca dakika tedavisi daha az boyamaya neden olmaktadır (98).

Hindryckx ve arkadaşları 1983 yılında 40 hasta üzerindeki çalışmalarında %1-2 veya 3 konsantrasyonda anthralin pomad 10-30 dakika olarak uygulamışlar ve plak ile guttat tipi lezyonlarda tedavinin etkin olduğunu belirtmişlerdir (65).

Statham ve arkadaşları 1984 yılındaki çalışmalarında anthralin ile dakika tedavisini Ingram yöntemi ile 43 psoriasisli hasta üzerinde karşılaştırmışlardır. Ingram yönteminin daha hızlı iyileşme sağladığını ve dakika tedavisinin daha fazla yanmaya neden olduğunu fakat dakika tedavisi ile boyanmanın daha az olduğunu saptamış, dakika tedavisinin evde kullanım olanağı sağladığından tercih edilebileceğini belirtmiş, iritan etkinin ise kullanılan bazın yumuşak olup yayılması nedeni ile olduğu oysa sert olan Lassar patının böyle yayılmayacağı da belirtilmiştir (149).

Ryatt ve arkadaşları 1984 yılında Lassar patı içinde anthralin ile 30 dakikalık ve 2 saatlik tedavileri Ingram yöntemi ile karşılaştırmışlar. 30 dakika ve 2 saatlik tedavi yöntemlerinin ikisi de psoriasisli tedavi etmede etkin bulunmuş, 2 saatlik tedavi ise 30 dakikaya göre daha etkin bulunmuş ve aynı zamanda Ingram kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Araştırmacılar Lassar patı içinde 2 saatlik tedavinin Ingram kadar etkin olmakla beraber daha az boyamaya neden olması, Ingramdan ve dakika tedavisinden daha az iritasyon oluşturması gibi avantajları olduğunu belirtmişlerdir (135). Hastane dışında yüksek konsantrasyonda anthralin ile dakika tedavisi Donaldson ve Cunliffe tarafından uygulanmış ve %0,2-2 anthralin 30 dakika ile 3 saat arası kullanmakla iyileşme sağlandığı belirtilmiş fakat bu standard anthralin tedavisi ile karşılaştırılmamıştır (71).

Lowe ise hem dakika tedavisi hem de klasik tedavinin eşit oranda etkili olduğunu göstermiştir (71).

Jones ve arkadaşları, plak tipi psoriasisli olan hastalarda klasik anthralin tedavisi ile dakika tedavisini karşılaştırmışlar ve ikisi arasında istatistiksel bir fark saptamamışlardır. Dakika tedavisi ise pratik olduğundan özellikle evde tedavide tercih edilebilecek yöntem olarak belirtilmiştir

(71).

Macdonald ve arkadaşları kronik plak tipi psoriasis olan 18 hasta üzerindeki çalışmalarında %2 anthralini kullanmışlar ve anthralini uyguladıktan sonra hemen yıkamakla 20 dakika bekletmek arasında bir fark olup olmadığını araştırmışlar. Sonuçta da anthralin uygulandıktan birkaç dakika sonra yıkamanın uygun olacağını ve etkinin bu şekilde yeterli olacağını belirtmişlerdir (94).

Anthralin özellikle plak tipi psoriasisilerde etkili olmaktadır ve sadece tutulan deri alanına dikkatli olarak uygulanmalıdır. Bu tip psoriasisli hastalarda anthralin ilk tedavi metodu olarak seçilebilir (139, 54).

PUVA tedavisi yatırım ve gerekli merkez gerektirdiğinden, özellikle hafif derecede tutulumu olan hastalarda pek gerekli değildir. Anthralin ile dakika tedavisi ise hafif derecede tutulumu olan hastalarda güvenli, etkin ve rahat uygulanabilir bir yöntem olarak tercih edilebilir.

Marks ve arkadaşları çalışmalarında Ingram yöntemine uygun olarak uyguladıkları anthralin tedavisi ile PUVA tedavisini karşılaştırmış ikisi arasında istatistiksel olarak iyileşme sürelerinde fark olduğunu bulmuşlar. Anthralin ile daha hızlı ortalama 20.4 günde iyileşme saptanırken PUVA ile daha uzun sürede ortalama 34.4 günde iyileşme saptamışlardır (96).

Çalışmamızda da etkin ve daha rahat uygulanabilir olduğundan tercih edilen bir yöntem olan anthralin ile dakika tedavisi kullanılmış, anthralin lezyonlar üzerine en fazla %1 konsantrasyonda uygulandıktan 20 dakika sonra yıkanarak uzaklaştırılmış, hastalar irritasyon açısından izlenerek tedaviye her gün devam edilmiştir. Tek olarak anthralin tedavisi uygulanan grupta üçüncü haftada hastaların %50'sinde, dördüncü haftada ise hastaların %65'inde tam iyileşme saptanmıştır.

Topikal anthralin tedavisi etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olarak psoriasisde tek ya da diğer tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılabilir. Potent kortikoid, retinoid ve PUVA tedavilerinin kazandırılmasına rağmen anthralin halen deri ve elbiseleri boyaması ile irritasyon oluşturması

dezavantajları dışında kullanılabilir en iyi tedavi yöntemlerinden biri olarak kabul edilebilir (172). Kortikosteroidli krem, pomad ve solusyonlar kullanımı kolay olduğundan ve ani yan etkileri sınırlı olduğundan genellikle ilk seçilen ajanlardır. Anthralin ise iritasyon ve boyama etkisi nedeni ile sıklıkla ilk seçilen ajan olmaz fakat dikkatli ve devamlı anthralin kullanımı iyi bir cevap oluşumuna neden olmaktadır (42). Ayrıca potent kortikoidlerin uzun süreli ciddi yan etkileri de bu ajanlar ilk seçilenler arasında olsa da kullanımını sınırlamış ve diğer tedavi yöntemlerini araştırmaya yöneltmiştir (54). Son zamanlarda PUVA tedavisi ve sitotoksik tedavilerin yan etkileride iliyi anthralin üzerinde toplamıştır (7). Uzun remisyon süreleri de topikal kortikoidlerle sağlanamazken anthralin ile sağlanabilmektedir (42). Additif etkiden yararlanmak amacı ile de anthralin diğer tedavi yöntemleri ile kombine olarak kullanılmıştır. Çalışmamızda da anthralin tedavisi additif etkiden yararlanmak amacı ile galvanoterapi ile kombine olarak uygulanmıştır.

Galvani 4 kap tekniği ile sürekli akım psoriasisli hastalarda ilk olarak Kapdağlı tarafından uygulanmıştır. Kapdağlı her hasta için günde 30 dakikalık seanslar şeklinde 20 günlük tedavi uygulamıştır. Bu yöntemin hiçbir yan etki göstermeden psoriasisli hastalarda uygulanabileceği belirtilmiştir (72). Çalışmamızda galvanoterapi hastalara 30 dakikalık seanslar şeklinde 4 hafta süreyle uygulanmıştır.

Sürekli akım uygulanması sırasında tarif edilen subjektif belirtilerin yanı sıra gerek tedavi devam ederken gerekse tedaviden sonra objektif olarak izlenebilen deri belirtileri ortaya çıkar .Akım verilmeye başlandığı anda hastalar tarafından önce hafif bir tirmalanma ve iğnelenme hissi tarif edilir. Çok kısa süren bu devreden sonra akım şiddeti biraz daha yükseltildiğinde bu tirmalanma ve iğnelenme hissi hafif bir sıcaklığa dönüşür. Objektif olarak saptanan deri belirtileri ise aktif bir eritemdir. Bu eritem tedavi seansından sonra 20-30 dakika kadar sürer (72).

Çalışmamızda da galvanoterapi sırasında akım verilmeye başlandığında hastalar iğnelenme, karıncalanma şeklinde tarif ettikleri

yakınmalarda bulunmuşlar ayrıca tedavi bitiminde ekstremitelerin suya giren kısımlarında yarım saat kadar süren hafif bir eritemin oluştuğu gözlenmiştir.

Kapdağlı 30 psoriasisli hasta üzerinde yaptığı araştırmada Galvani 4 kap tekniği ile 20 günlük tedavi sonunda hastaların %46.6'sında çok iyi, %10'unda iyi, %13,3'ünde orta, %16,8'inde hafif derecede cevap almış, vakaların %13.3 ü ise tedaviden hiç yarar görmemişlerdir (72). Kapdağlı 300 psoriasisli hasta üzerinde Galvani 4 Kap tekniği ile yaptığı tedavi sonucunda ise hastaların %51,3'ünde çok iyi, %15'inde iyi, %12'sinde hafif, %8,3'ünde zayıf cevap alırken hastaların %13.3'ünün tedaviye cevapsız olduğunu gözlemiş ve sürekli akıma bağlı hiç bir komplikasyon saptamamıştır (73).

Köse Galvani 4 Kap tekniği ile tedavi ettiği 40 hastadan %28'inde çok iyi, %28'inde iyi %15'inde orta derecede cevap almış, hastaların %23'ünün cevapsız ve yine %8'inin cevapsız olup aktivasyon geliştiğini bildirmiştir (82).

Öztürk 12 psoriasisli hastayı Galvani 4 Kap tekniği ile tedavi etmiş ve hastaların %16.7'sinde çok iyi, %16.7'sinde iyi, %50'sinde orta, %16.7'sinde zayıf cevap elde etmiştir (115).

Herhangi bir dermatozda iki ayrı yöntemin kombine olarak kullanılmasının terapötik cevabı artırıp arttırmayacağı incelenebilir. Psoriasis tedavisinde de additif etkiden yararlanmak amacı ile çeşitli kombine tedavi yöntemleri uygulanmış ve değişik sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmamızda da anthralin ile dakika tedavisi galvanoterapi ile kombine edilerek additif etkinin varlığı araştırılmıştır.

Kombine tedaviler terapötik etkiyi artırır tedavi süresini kısaltır ve yan etki insidensini azaltırsa tercih edilebilir. Tüm tedavi merkezlerinde de kombine yöntemler tedaviye cevabı hızlandırarak, tedavi etkinliğini arttırmak ve tedavi sonucu oluşan risk oranını azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Kombine tedavi yöntemleri özellikle uzun zaman zarfında ve birbirinden değişik mekanizmalarla farklı farklı toksik etkiler gösteren

ajanların birlikte kullanılmaları sonucunda her birinin tedavi için gerekli olan kumulatif dozunun azalmasına neden olarak bu ajanların toksik etkilerini azaltmayı da amaçlamaktadır (118, 37, 134).

Çalışmamızdaki kombine tedavide kullanılan anthralin tedavisi ile galvanoterapi toksik etkileri olmayan ajanlar olarak kabul edilebilir. Buradaki amaç iki yöntemi kombine ederek terapötik etkiyi arttırıp tedavi süresini kısaltmaktır. Fakat, tedavide hangi yöntem seçilirse seçilsin kısa sürede iyilik sağlayabilmek için önem verilmesi gereken iki hususdan biri mevcut olan provokan faktörlerin bertaraf edilmesi ve hastaların dekapajının yeterli olarak yapılmasıdır.

Çeşitli çalışmalarla değişik kombine tedavi yöntemleri denenmiş ve farklı sonuçlar alınmıştır. Bazı topikal ajanların UVB etkisini arttırdığı gösterilmiştir. Bunlardan en sık kullanılan ajan ise ham katran kömürüdür. Katran tek başına kullanıldığında da terapötik etkilidir. Ultraviyole ile birlikte kullanıldığında ise additif etkisinin olacağı ve UVB dozunun azaltılmasını sağlayacağı belirtilmiştir (117). İlk olarak Goeckerman ham katran kömürü uygulaması ardından ultraviyole tedavisinin psoriasis iyileştirmede etkin olabileceğini göstermiştir (7). Goeckerman'ın ham katran kömürü ile ultraviyole kombine tedavisinin başarısına ilişkin yayınlarından sonra bu yöntemdeki esas önemli komponentin ne olduğu konusunda ihtilaflar olmuştur (12). Bazı araştırmacılar bu yöntemdeki major terapötik komponentin UVB olduğunu belirtmiştir (117). le Vine ve arkadaşları ultraviyole ile kombine edilen vazelinin, ultraviyole ile kombine edilen katran kadar etkin olduğunu göstermiştir. Belsito ve arkadaşlarının psoriasisli 17 hasta üzerindeki çalışmalarında hastaların bir yarısına %5 ham katran kömürü vazelin bazı içinde, diğer yarısına ise sadece vazelin bazı uygulanmış ve hastalara ultraviyole verilmiştir. Ultraviyole ile kombine edilen her iki ajan, ham katran kömürü ya da sadece vazelin psoriatik plakları iyileştirmede eşit etkide bulunmuştur. Bu ve yapılan daha önceki başka çalışmalarda göz önüne alınarak Belsito da Goeckerman yöntemindeki katranın terapötik rolü konusunda şüpheli olunabileceğini

öne sürmüştür (12). Daha az ultraviyole dozu ile psoriasisini etkin olarak tedavi edebilmek amacı ile başka çalışmaların da yapılması gerekmektedir (117).

UVB tedavisi kumulatif dozu azaltmak amacı ile PUVA, anthralin, kortikoidler, methotrexate ve retinoidlerle kombine olarak da kullanılmıştır. Bu tedavi yöntemlerinin hepsi uzun süreli kullanıldığında toksik etkilere sahip olmakla beraber toksik etki mekanizmaları farklı olduğundan kombine kullanımları herbirinin total dozunu azaltarak toksik etkiyi de azaltabilir. Bu şekilde de kombine tedaviler uzun süreli yan etkilerin azalmasına yardımcı olabilir (117). Fototerapinin bu şekilde retinoidlerle kombine edilmesi de terapötik etkiyi arttırmakta ve total ultraviyole dozunu azaltarak ultraviyolenin uzun sürede oluşturacağı yan etkileri de azaltmaktadır (134). Etreinat da toksik etkileri nedeni ile psoriasisde tek tedavi yöntemi olarak değil de ultraviyole ile kombine şekilde önerilmektedir. Oral retinoid etretinat UVB ile kombinasyonda etkili bir ajan olarak gösterilmiştir. Fakat bu ajanın yağ dokusunda depolandığından yarı ömrünün uzun olması gibi bir dezavantajı vardır. Etreinatın başlıca metaboliti olan acitretin benzer antipsoriatik etkilere sahip olmakla beraber etretinat tersine acitretinin yağ dokusunda depolanmama avantajı vardır ve yarılanma ömrü çok daha kısadır (70, 138). Iest ve arkadaşları çalışmalarında plak tipi psoriasisini olan 41 hastada acitretin ve UVB kombine tedavisini, tek olarak ayrı ayrı uygulanan acitretin ve UVB tedavileri ile karşılaştırmışlardır. Acitretin ve UVB kombinasyonu belirgin olarak tek başına verilen UVB tedavisinden daha etkili bulunmuştur. Re-UVB grubundaki tedavi için kullanılan total UVB dozu daha az olmuştur. Re-UVB grubunda tedavi için 19.3, UVB grubunda 24.9 seans tedavi gerekmiş ayrıca Re-UVB grubunda sadece acitretin kullanılan gruba oranlarda iyileşme oranı daha fazla bulunmuştur, Re-UVB grubunda %89 iyileşme saptanırken, UVB grubunda %62.5 bulunmuş. Acitretin ve UVB kombinasyonu inisyel dönemde etkili bulunmuş olsa da retinoidlerle kombinasyonun remisyon dönemi üzerindeki etkisi belirli değildir (70).

Ruzicka ve arkadaşları ise çalışmalarında 82 hasta üzerinde acitretin ve UVB kombinasyonunun etkisini placebo ve UVB kombinasyonu ile karşılaştırmışlar. Sonuçta da acitretinin UVB tedavi sonuçlarını etkileyerek etkili kumulatif UVB dozunu azalttığını ve kombine tedavinin daha etkili olup daha kısa sürede remisyonu başlattığını belirtmişlerdir. 8 hafta sonunda psoriasis şiddet indeksi kombine grupta %79 oranda azalırken, tek UVB uygulanan grupta %35 oranda azalmıştır. Her iki gruptaki yan etkiler ise benzer özellikte gözlenmiştir (134).

Fotokemoterapinin uzun sürede oluşturduğu riskleri kesin olarak açıklığa kavuşmadığından total kumulatif UVA dozunu azaltmaya yönelik çalışmalar yapılmaktadır ve PUVA'nın etkisi çeşitli diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilerek arttırılmaktadır. Bir çalışmada PUVA tedavisi UVB ile kombine edilmiş ve her iki yöntemin tek başına kullanılmasına göre tedavi için gerekli olan dozun azaldığı gözlenmiştir. Hastalara 8-MOP sonrası UVA ve UVB aynı anda verilmiş ve kullanılan total UVA dozu yarıya total UVB dozu ise %20'ye inmekle beraber, uzun süre içindeki PUVA ve UVB'nin additif fototoksik sonuçları konusu ise şüpheli kalmıştır (27).

PUVA tedavisi ayrıca topikal kortikosteroidler, anthralin, etretinat ve methotrexate ile de kombine edilmiştir. Topikal katran preparatlarının ise PUVA'ya eklenmesi herhangi bir yarar sağlamamıştır (27, 7, 104).

Retinoidlerle kombine edildiğinde PUVA'nın klinik etkisi artmakta ve uzun süreli yan etkileri azaltılmaktadır (171). Retinoidlerin fotokemoterapiye eklenmesi ile, kullanılan total UVA dozunun azaltılması yanında tedavi süresinde kısalma elde edilmiştir. PUVA tedavisinden 5-7 gün evvel başlayan retinoid tedavisi ile lezyonların tedaviye verdiği cevap hızında artış saptanmış ve kullanılan total UVA dozunun azaltılması ile uzun süreli yan etkiler açısından yararlı olacağı belirtilmiştir. Ayrıca sadece PUVA tedavisi ile düzelmeyen hastaların da kombine tedaviye cevap verdikleri gözlenmiştir. Bu yöntem ile remisyon sonrasında retinoidler kesilerek PUVA idame tedavisi devam edildiğinde relaps da tek PUVA

tedavisine oranla bir farklılık gözlenmemiştir. Kombine tedavideki bir avantaj da idame tedavisinde kullanılan ve son tedavi dozu olan UVA dozunda daha düşük olması nedeni ile idamede kullanılan kumulatif UVA dozunun da az olmasıdır (27, 138). Retinoid ve PUVA'nın sinerjistik etki mekanizması bilinmemektedir. Klinik gözlemler retinoidlerin psoriatik lezyonları fotokemoterapiye daha hassas bir duruma getirdiğini önermektedir. Bu etkinin bir kısmı hızlanan deskuamasyona bağlı olsa da retinoidler psoriasis plaklarındaki infiltrasyonu da azaltmaktadır (27). Saurat ve arkadaşları 65 hasta üzerindeki çalışmalarında PUVA tedavisine acitretin eklenmesinin kullanılan total UVA dozunu azalttığını göstermişler. Ayrıca placebo PUVA kombinasyonuna göre acitretin PUVA kombinasyonunda 6 haftada lezyonların skorunda daha fazla düşüş olduğu saptanmıştır. Etreinat PUVA kombinasyonunda da tek PUVA tedavisine göre kullanılan total UVA dozunda azalma görülürken sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve burada sadece lezyon skorundaki azalma oranı karşılaştırması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (138). Etreinatın uzun eliminasyon zamanı olması dezavantajı olduğundan metaboliti olan acitretin psoriasis tedavisinde etreinat kadar etkin bulunarak, daha kısa eliminasyon zamanına sahip olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır. La uharanta ve arkadaşları 34 hasta üzerindeki çalışmalarında acitretin ve PUVA kombinasyonunu, etreinat ve PUVA kombinasyonu ile karşılaştırmış, sonuçta bir fark bulamamışlar. Tüm hastalarda 6 ile 10 hafta arasında %90 iyileşme ile remisyon sağlandığını gözlemişlerdir (87).

Korstanje ve arkadaşları da çalışmalarında siklosporin - A ve PUVA kombine tedavisinin, PUVA tedavisine göre additif bir etkisi olmadığını göstermiş (81). Petzelbauer ve arkadaşları ise siklosporin A ve PUVA kombinasyonu ile etreinat ve PUVA kombinasyonu tedavilerini karşılaştırmış, siklosporin ile kombine ettiği grupta tedavi için gerekli olan kumulatif UVA dozunun daha fazla olduğunu ve bu grupta daha erken relaps oranının fazla olduğunu bulmuşlar. Sonuçta da siklosporin PUVA

kombinasyonunun retinoid PUVA kombinasyonundan daha az etkin olduğunu belirtmişlerdir (120).

Topikal steroidlerin de diğer tedavi yöntemleri ile kombine edilmesinin psoriasis tedavisinde additif etkiye neden olacağı farz edilerek çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu konu ile ilgili literatür incelendiğinde çok farklı sonuçlarla karşılaşılır. Bir çalışmada az dozda oral etretinat ile kombine edilen triamcinolone kremin, tek başına yüksek dozda etretinat tedavisi kadar etkin olduğu bulunmuştur. Ayrıca bu yolla retinoid yan etkilerinin de azaldığı belirtilmiştir (160).

Topikal kortikosteroidler sıklıkla UVB tedavisi ile kombine olarak da kullanılmış fakat UVB'ye olan terapötik cevabı arttırdığına dair fikir birliği oluşmamıştır (32). Çalışmaların çoğunda topikal kortikosteroidlerle UVB kombinasyonu sonucunda psoriasisde daha hızlı iyileşme olduğu gösterilmiş fakat kullanılan total UVB dozunda ve tam iyileşme süresinde bir değişiklik gözlenmemiştir. Bazı çalışmalarda kombinasyonla daha hızlı relaps olduğu gösterilirken diğerlerinde remisyonun uzadığı gösterilmiştir. Dover ve arkadaşlarının 53 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada UVB tedavisine topikal kortikosteroid eklemenin etkisi araştırılmış. Kombine tedavi uygulanan grupta daha hızlı cevap elde edilirken sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış. Sonuçta kesin tedavi için gereken UVB dozunda ve tedavi sayısında bir fark saptanmamış. Fakat kombine tedavi uygulanan grupta remisyon süresinin daha uzun olduğu bulunmuştur. Larho ve arkadaşları 60 hasta üzerindeki çalışmalarında UVB tedavisine kortikosteroid eklemekle tedavinin erken döneminde daha hızlı düzelme gözlendiğini fakat her iki yöntemde tedavi olan hasta sayısında ve tedavi için gerekli olan ultraviyole seansı sayısında bir fark olmadığını gözlemişler. Ayrıca kombine grupta remisyon süresinin daha kısa olduğunu saptamışlardır (160, 35).

Pek çok çalışmada kortikosteroidlerin PUVA tedavisi ile birlikte kullanıldığında psoriatik plakların iyileşme hızını arttırdığı bildirilmiş. Fakat bu kombinasyonla idame tedavisi sırasında yüksek oranda alevlenme

olduğu gözlenmiştir (27, 160). Topikal kortikosteroid PUVA kombinasyonu erken cevap oluşumuna neden olsa da bu kombinasyonla kullanılan total ultraviyole dozunun azalmadığı bildirilmiştir (95).

Hydrocortisone valerate Goeckerman yöntemi ile birlikte kullanıldığında tedavi hızında herhangi bir değişiklik saptanmamış fakat kombine tedavi uygulanan grupta daha kısa remisyon dönemi olduğu gözlenmiştir (160). Parrish ve arkadaşları 25 hasta üzerindeki çalışmalarında UVB ve katran kömürü tedavisine kortikosteroid eklemenin ilk 5-10 tedavide daha hızlı düzelmeye neden olduğunu fakat tedavi için gerekli olan UVB tedavi sayısının değişmediğini gözlemişler (35). Horwitz ve arkadaşları da 19 hasta üzerindeki çalışmalarında Goeckerman yöntemine hydrocortisone valerate eklemenin tedavinin erken döneminde daha hızlı cevap oluşumuna neden olmakla beraber bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve kesin tedavi için gerekli olan UVB sayısında bir fark olmadığını bulmuşlar. Ayrıca kombine tedavi uygulanan grupta 5.9 hafta sonra relaps olurken kontrol grubunda relapsın 17.9 haftada olduğunu bildirmişlerdir (68).

Anthralin tedavisinde de çeşitli modifikasyonlar ortaya atılmıştır. Anthralin tedavisine katranlar ya da kortikoidlerin eklenmesi yanında UVA yada UVB tedavilerinin eklenmesi denenmiştir. Ingram yönteminde anthralin, katran banyosu ve UVB ile kombine olarak kullanılmaktadır. Çeşitli merkezlerde Goeckerman yöntemi ile anthralin dakika tedavisi kombine edilmektedir. PUVA dışında retinoid ile PUVA kombine tedavileri de anthralin tedavilerine eklenmiştir. Ayrıca anthralin ile sadece retinoidler ya da methotrexate da kombine edilmiştir (42).

Ingram yönteminin üç komponentinin değeri Bowers tarafından 1966 yılında incelenmiştir. Bowers özellikle Ingram yöntemindeki katran kömürünün önemi konusunda şüpheye düşmüştür (48). Bowers ve arkadaşları çalışmalarında psoriatik hastaları ya sadece anthralin ile ya da anthralin ve katran banyosu kombinasyonu, anthralin ve ultraviyole kombinasyonu ya da anthralin, ultraviyole ve katranı birlikte kullanarak

tedavi etmişler. En iyi kombinasyonun anthralin ile beraber ultraviyole olduğunu bulmuş ve katran banyolarının değerinin şüpheli olduğunu ortaya atmışlardır (169). Frödin ve arkadaşları da 11 hasta üzerinde Ingram yöntemindeki katran banyosunun önemini belirlemek için yaptıkları çalışma sonucunda Ingram yöntemine katran kömürü banyosu eklemenin herhangi bir avantaj sağlamadığı sonucuna varmışlar ve her iki grupta da hastalarda ortalama 3-4 hafta içinde belirgin bir düzelme sağlandığını gözlemişlerdir (48). Seville 1975 yılındaki çalışmasında anthralinin Ingram yönteminin etkili komponenti olduğunu ve katran banyosu ile ultraviyolenin ancak az oranda bir etkisi olduğunu göstermiştir (145, 149). Duhra ve arkadaşları kronik plak tipi psoriasis olan 19 hastada kombine ultraviyole, katran kömürü ve anthralin tedavisini tek anthralin tedavisi ile karşılaştırmış ve katran kömürü eklemenin tedavi süresinde kısalmaya neden olmadığını, sadece iki hastada kombine tedavi ile irritasyon ve boyamanın azaldığını bildirmişlerdir (37). Steigleder ve Schulze kombine katran kömürü ve anthralin kullanımının tedaviyi hızlandırdığını ve anthralin irritasyonunu azalttığını bildirirken, Downey ve Finlay kronik plak tipi psoriasis olan 24 hasta üzerindeki çalışmalarında kombine tedavinin anthraline göre bir üstünlüğü olmadığını bildirmişlerdir (150, 37, 36). Schulze ve arkadaşları da kronik plak tipi psoriasis olan 44 hastada kombine anthralin ve katran kömürü tedavisini, anthralin tedavisi ile karşılaştırmışlar, sonuçta da kombine tedavinin daha güçlü olmadığını fakat anthralin tedavisine göre daha az irritasyon oluşturduğunu bildirmişler. Araştırmacılar ayrıca her iki yönteme de ayrı ayrı UVB eklemenin additif bir etkiye neden olmadığını göstermişlerdir (143).

Paramsothy ve arkadaşları anthralin ile dakika tedavisine UVB eklemenin etkisi olup olmayacağını 53 hasta üzerinde araştırmışlardır. 27 kişilik bir gruba anthralin uygulamasından sonra katran banyosu ve UVB verilmiş, 26 kişilik diğer gruba ise verilmemiş. Sonuçta UVB eklemenin anthralin ile dakika tedavisinde iyileşme hızında bir değişiklik yapmadığını fakat remisyon süresini uzattığını belirtmişlerdir. Sadece anthralin tedavisi

uygulanan hastaların ortalama 19.5 günde, anthralin ile UVB kombine tedavisi uygulanan hastaların ise ortalama 20.3 günde iyileştiğini gözlemişlerdir (116).

Anthralin öncesi uygulanan UVB tedavisi ile anthralin irritasyonunun azaltıldığı bildirilmiştir (139, 88). Marley ve arkadaşları anthralin ile UVB'yi kombine etmişler ve bu kombinasyon sonucunda anthralin irritasyon ve boyama etkisinin azaldığını belirtmişler (97). Farber ve arkadaşları ile Brun ve arkadaşları da anthralin ile dakika tedavisi öncesinde UVB tedavisi eklemenin irritasyonu azalttığını bildirmişlerdir (39, 24).

Lebwahl ve arkadaşları 11 hasta üzerindeki çalışmalarında UVB ile anthralin dakika tedavisi kombinasyonunu karşılaştırmışlar ve kombine tedavinin sadece UVB tedavisine göre bir üstünlüğü olmadığı sonucuna varmışlardır (88). Boer ve arkadaşları da aynı şekilde 15 hasta üzerinde UVB tedavisine anthralin ile dakika tedavisi eklenmesinin additif etkisi olup olmayacağını araştırmış ve sonuç olarak da UVB tedavisine anthralin ile dakika tedavisini eklemenin hastaların sadece çok azında tedavi süresini kısalttığını bildirmişlerdir. Schauder ve Mahler de anthralin ile dakika tedavisine UVB eklemenin additif etki sağlamadığını belirtmişlerdir (17).

PUVA tedavisi psoriasisde etkili bir yöntem olmakla beraber uzun süre içinde oluşabilen kutan karsinom ile ilgili bildiriler, PUVA'nın emniyeti konusunda şüpheye sevk etmektedir ve PUVA'nın diğer tedavi yöntemleri ile olduğu gibi anthralin ile kombinasyonu da kumulatif PUVA dozunu azaltmayı amaçlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda PUVA tedavisinin anthralin ile kombinasyonun kumulatif PUVA dozunu azaltacağı iddia edilmiştir (127). Hindson ve arkadaşları anthralin ile dakika tedavisi uyguladıkları 20 hastaya UVA tedavisini eklemiş ve ortalama iyileşme süresini 14 gün olarak bulmuş fakat kontrol grubu kullanmamışlardır (66). Reshad ve arkadaşları ise anthralin ile dakika tedavisini UVA eklemenin güçlendirip güçlendirmeyeceğini kontrol grubu kullanarak araştırmışlardır. Kronik plak tipi psoriasis olan 10 hastada UVA ile anthralin dakika tedavisini

kombine olarak uygulamışlar ve tek anthralin tedavisi ile karşılaştırmışlar. İki grupta da iyileşme hızında herhangi bir fark saptamamış ve UVA eklemenin anthralin ile dakika tedavisine bir fayda sağlamadığını belirtmişlerdir (127).

Swinehart ve arkadaşları ise katran kömürü ile anthralin dakika tedavisine UVA ve UVB eklemişler. Bu kombine tedavi yönteminin Ingram yönteminden, ya da anthralin ile dakika tedavisinden ya da UVB tedavisinden daha etkin olduğunu, iyileşme süresini kısalttığını bildirmişlerdir (155).

Farr ve arkadaşları 24 hasta üzerinde anthralin tedavisi ile ultraviyole ve anthralin kombine tedavisini karşılaştırmışlar. Burada hastaların fototerapisinde üç çeşit ultraviyole lambası kullanmışlar. Sonuçta anthralin ile UVB kombinasyonunun daha etkili olduğu bulunmuş fakat kombine grupta %0.9 oranda UVC yayan lambalar kullanıldığında tedavi süresi %31 oranda kısalmış, %26 oranda UVC yayan lambalar kullanıldığında ise tedavi süresi %18 oranda kısalmış ve %66 oranda UVC yayan lambalar kullanıldığında bir değişiklik saptanmamış. Farr ve arkadaşları sonuç olarak eğer UVC yaymayan ultraviyole lambaları kullanılırsa o zaman ultraviyole ile anthralin kombinasyonunun iyileşme süresini kısalttığını belirtmişler. Ayrıca araştırmacılar Ingram yöntemi ya da anthralin ile dakika tedavisi uygulanan gruplar arasında hiçbir fark saptamamışlar ve katranın UVB ve anthralin tedavisine eklenmesinin additif etki sağlamadığını belirtmişlerdir. Seville ve arkadaşları ise anthralin tedavisine UVB eklemenin additif etkisi olmadığını göstermişlerdir. Farr ve arkadaşlarının çalışmasına göre ise UVB kombinasyonunun additif etki sağlamadığını belirten araştırmacıların fazla oranda UVC yayan lambalar kullanmalarının bu sonuca neden olabileceği sonucu çıkabilir (40).

Van de Kerkhaf çalışma sonuçlarına göre şiddetli psoriasis inisyali olarak Ingram yöntemi ile tedavi ettikten sonra PUVA ile idame tedavisi uygulamanın remisyon süresini 7 haftadan 1 yıla kadar uzatacağını, böylece de kumulatif UVA dozunda çok az kullanılmış olacağını belirtmiştir (162).

Topikal kortikosteroidlerin anthralin ile kombinasyonu yaygın olarak kullanılmıştır. Kombinasyonun avantaj ve dezavantajları tartışılmış, kortikoidlerin remisyon süresini kısalttığı ve tedavi kesildiğinde relapsa neden olduğu belirtilmiştir (91). Seville ve arkadaşları çalışmalarında anthralin ile betamethasone valerate'yi kombine olarak kullanmışlar ve kombine grupta iyileşme süresini 3.4 hafta bulurken sadece anthralin kullanılan grupta 4 hafta olarak saptamışlar. Fakat kombine grupta relaps süresi 5.3 hafta olarak bulunurken, anthralin grubunda 27.9 hafta olarak bulunmuştur (146). Lidbrink ve arkadaşları plak tipi psoriasis olan 50 hastaya anthralin ile UVB tedavisi vermiş ve hastaların 26'sına topikal clobetazol propionate eklemişlerdir. Kortikoid ile kombine edilen grupta ortalama iyileşme süresi 2.5 hafta olarak bulunurken anthralin ve UVB kullanılan grupta iyileşme süresi 4 hafta olarak bulunmuş. Fakat anthralin ve UVB tedavisine kortikoid eklendiğinde daha kısa sürede düzelme sağlanırken her iki grupta remisyon sürelerinde bir fark saptanmamıştır. Kortikoid eklenen grupta relaps daha sık görülmesine rağmen sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (91). Monk ve arkadaşları çalışmalarında Lassar patı içinde anthralin, katran kömürü banyosu ve UVB tedavisi kullanılan Ingram yöntemi ile yine katran kömürü banyosu ve UVB tedavisine ek olarak clobetazol propionate içinde anthralin kullanarak uyguladıkları kortikoid ile kombine tedavi yöntemini, kronik plak tipi psoriasis olan hastalarda karşılaştırmışlar ve kortikoidle kombine edilen grubun daha hızlı iyileştiğini saptayarak ortalama iyileşme süresinin 14.9 gün olduğunu oysa diğer grupta iyileşme süresinin 18.5 gün olduğunu bulmuşlardır. Bununda anthralin ile clobetazol propionate'ın sinerjik etki göstermesinden dolayı olduğunu ve kombine tedavinin sadece anthralin tedavisine oranla epidermal DNA sentezinde daha fazla inhibisyon oluşturduğunu belirtmişlerdir. Her iki grupta ise relaps hızı açısından belirgin bir fark saptanmamıştır (103). Grattan ve arkadaşları 24 hasta üzerindeki araştırmalarında anthralin ile anthralin ve fluocinonide kombinasyon tedavisini karşılaştırmışlardır. Kombine tedavi uygulanan

kısımda psoriasis şiddetinde daha hızlı bir gerileme olduğu gözlenirse de her iki grupta kesin tedavi süresinde bir fark saptanmamıştır (57).

Çalışmamızda anthralin ile dakika tedavisi ve galvanoterapi kombinasyonu tedavi etkinliğini artırarak, tedavi süresini kısaltmak, her iki ajanın additif etkisinden yararlanmak amacı ile uygulanmıştır.

Yayınlanmış olan çeşitli kombine tedavi protokollerinde anthralin ile diğer tedavi yöntemlerinin kombinasyonları yanında anthralin dışındaki tedavi yöntemleri de kendi aralarında değişik şekillerde kombine olarak denenmiştir. Sonuç olarak da bazı kombine tedavi yöntemlerinin bir üstünlüğü olmadığı bazı kombine tedavilerin iyileşmeyi hızlandırarak tedavi süresini kısalttığı, bazılarının ise iyileşmede hızlanma oluştursa da tedavi süresini etkilemediği şeklinde değişik bulgular ortaya atılmış ayrıca kombine yöntemlerle bazı protokollerde yan etkilerin azaltıldığı şeklinde yorumlar yapılmıştır.

Etkili ve güvenli bir tedavi yöntemi olan anthralin ile dakika tedavisi deri ve çamaşırları boyaması ile irritasyona neden olması dışında bir yan etkisi olmadığından ve uygulama kolaylığı nedeni ile tercih edilebilir bir yöntemdir. Psoriasisde ilk defa Kapdağlı tarafından uygulanan galvanoterapi de hiç bir yan etkisi olmayan etkin bir tedavi yöntemi olarak tercih edilebilir. Çalışmamızda da güvenli ve etkin tedavi yöntemleri olan bu iki yöntem kombine edilerek tedavi süresinin kısaltılıp kısaltılamayacağı araştırılmıştır. Ayrıca kombine olarak kullandığımız bu iki yöntemin etki mekanizmaları da farklıdır. Şimdiye kadar incelenen kombine tedavi yöntemlerinin hiçbirinde anthralin ve galvanoterapi kombinasyonu kullanılmadığından bu çalışmayla yeni bir kombine tedavinin etkinliği ilk olarak denenmiş olmaktadır.

İki tedavi yönteminin karşılaştırılmasında kullandığımız PAŞİ skoru hassas bir değerlendirme yöntemi olduğundan tercih edilmiştir. Klinik formları aynı ve PAŞİ skorları birbirine çok yakın olan hastalar araştırma ve kontrol gruplarına eşit olarak dağıtılarak değerlendirme sonuçlarının daha doğru olması amaçlanmıştır.

Araştırma grubunu oluşturan kombine tedavi uygulanan grubun tedavi öncesi PAŞİ skoru ortalaması 10.9 ve kontrol gruplarını oluşturan anthralin tedavisi uygulanan grubun tedavi öncesi PAŞİ skoru ortalaması 11.0, galvanoterapi uygulanan grubun ise tedavi öncesi PAŞİ skoru ortalaması 11.6 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak da her üç grubun tedavi öncesi PAŞİ skoru ortalamaları farklı bulunmamıştır. Bu da çalışmanın doğruluğu açısından önemlidir ve eşit PAŞİ skoru olan hastaların karşılaştırıldığını göstermektedir.

PAŞİ skoru ortalaması tedavinin 1. haftası sonunda araştırma gurubunda 4.2, kontrol gruplarından anthralin grubunda 4.9, galvanoterapi grubunda 9.1, tedavinin 2. haftasının sonunda araştırma gurubunda 2.4, anthralin grubunda 3.0, galvanoterapi grubunda 6.6 tedavinin 3. haftası sonunda araştırma gurubunda 1.1, anthralin grubunda 1.7, galvanoterapi grubunda 4.7 ve tedavinin 4. haftası sonunda araştırma gurubunda 0.6, anthralin grubunda 1.3, galvanoterapi grubunda 3.9 olarak bulunmuştur.

Tedavinin 1., 2., 3., ve 4. haftaları sonunda PAŞİ skoru ortalamalarının anthralin grubu ile karşılaştırıldığında her zaman kombine tedavi uygulanan grupta daha düşük olduğu gözlenmektedir. Fakat her iki grubun PAŞİ skoru ortalamalarının tedavinin 1., 2., 3., ve 4. haftası sonunda karşılaştırmalarında gözlenen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Sonuç olarak da anthralin tedavisine göre anthralin ve galvanoterapi kombinasyonu uygulandığında tedavi boyunca PAŞİ skorunda daha hızlı bir gerileme saptanarak iyileşmede hızlanma gözlenmiştir. Fakat bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olacak kadar fazla olmadığı saptanmıştır. Ayrıca bu fark hastaların tedavi sürelerini kısaltmamış belli bir süre içinde tedavi olan hasta sayısında artışa neden olmamıştır. 3. hafta sonunda %100 iyileşen hasta sayısı her iki grupta eşit olup, 4. hafta sonunda %100 iyileşen hasta sayısı anthralin grubunda 13'iken, kombine tedavi uygulanan gurupta 14 olarak belirlenmiştir. Bu bir kişilik fark ise anlamlı kabul edilemez ve tedavi yöntemi dışında çeşitli nedenlere bağlı olabilir.

Tedavinin 1.,2.,3. ve 4. haftası sonunda PAŞİ skoru ortalamalarının galvanoterapi grubu ile karşılaştırıldığında ise kombine tedavi uygulanan grupta belirgin olarak düşük olduğu gözlenmektedir. Bu iki grubun PAŞİ skoru ortalamalarının tedavinin 1., 2., 3. ve 4. haftası sonunda karşılaştırmalarında gözlenen bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ($p<0.01$). Sonuç olarak galvanoterapi ile karşılaştırıldığında kombine tedavi uygulanan gruptaki hastalarda daha hızlı bir iyileşme saptanmıştır. 4. hafta sonunda %100 iyileşen hasta sayısı kombine tedavi uygulanan grupta 14 iken galvanoterapi grubunda sadece 4 olarak gözlenmiştir.

Bu çalışmada ilk olarak anthralin ile galvanoterapi kombine olarak uygulanmış ve kombine tedavi etkinliği hassas bir yöntem olan PAŞİ skoru kullanılarak incelenmiştir. Kombine tedavinin tek anthralin tedavisine göre daha hızlı bir düzelme sağladığı belirlenmiş olmakla beraber saptanan bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Kombine tedavinin galvanoterapiye görede daha hızlı bir düzelme sağladığı belirlenmiş olup buradaki fark ise istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Buna göre de kombine tedavide ki anthralinin galvanoterapiye göre daha etkin bir komponent olduğu sonucuna varmak mümkün olmaktadır. Hastalarda başlangıçta iyileşme skorunda bir miktar hızlanma sağlamak amacı ile kombine tedaviye başlansa da galvanoterapi evde tedavi olanağı sağlamaması açısından ve anthralin tedavisinde belirgin bir hızlanma oluşturmadığından bir süre sonra bırakılabilir. Hastalarda kesin iyileşme sağlayıncaya kadar evde de tedavi olanağı sağlayan ve kombinasyondaki daha etkin ajan olan anthralin tedavisini devam ettirmek önerilebilir.

SONUÇ

Çalışmamızda polikliniğimize başvuran psoriasis vulgaris olan hastalar arasından seçilen 20 hastaya anthralin ile dakika tedavisi, 20 hastaya galvanoterapi 20 hastaya ise anthralin ile dakika tedavisi ile galvanoterapi kombine olarak uygulanmış ve kombine tedavinin bir üstünlüğü olup olmadığı araştırılmıştır.

Hastaların değerlendirmesi hassas bir yöntem olan psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanılarak yapılmıştır.

PAŞİ skoru ortalaması tedaviden önce araştırma grubunu oluşturan anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan grupta 10.9, kontrol grubunu oluşturan anthralin tedavisi uygulanan grupta 11.0, galvanoterapi uygulanan grupta 11.6 tedavinin 1. haftası sonunda araştırma grubunda 4.2, anthralin grubunda 4.9 galvanoterapi grubunda 9.1, tedavinin 2. haftası sonunda araştırma grubunda 2.4, anthralin grubunda 3.0, galvanoterapi grubunda 6.6, tedavinin 3. haftası sonunda araştırma grubunda 1.1, anthralin grubunda 1.7 galvanoterapi grubunda 4.7 ve tedavinin 4. haftası sonunda araştırma grubunda 0.6, anthralin grubunda 1.3 galvanoterapi grubunda 3.9 olarak bulunmuştur.

Sonuç olarak da anthralin tedavisine göre anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan grupta tedavinin 1., 2., 3. ve 4. haftaları sonundaki değerlendirmelerde PAŞİ skorunda daha fazla bir düşme saptanmış ve kombine tedavinin daha hızlı yanıt oluşturduğu sonucuna varılmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat galvanoterapiye göre kombine tedavi uygulanan grupta tedavinin 1., 2., 3. ve 4. haftaları sonundaki değerlendirmelerde PAŞİ skorunda saptanan belirgin düşüş kombine tedavinin galvanoterapiye göre daha hızlı yanıt oluşturduğunu göstermiş ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur. Böylece de kombine tedavideki anthralinin galvanoterapiye göre daha etkin bir komponent olduğu sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Çalışmamızda Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp fakültesi polikliniğine başvuran psoriasis vulgaris olan hastalardan seçilen 20 hasta anthralin ile dakika tedavisine, 20 hasta galvanoterapi, 20 hasta anthralin ile dakika tedavisi ve galvanoterapi kombine tedavisine alınmışlardır.

Her üç grubun karşılaştırılması tedavi öncesinde, tedavinin 1., 2., 3. ve 4. haftaları sonunda PAŞİ skoru kullanılarak yapılmıştır.

Anthralin grubunda PAŞİ skoru ortalaması tedaviden önce 11.0, tedavinin 1. haftası sonunda 4.9, 2. haftası sonunda 3.0, 3. haftası sonunda 1.7 ve 4. haftası sonunda 1.3 olarak, anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan grupta tedaviden önce 10.9, tedavinin 1. haftası sonunda 4.2, 2. haftası sonunda 2.4, 3. haftası sonunda 1.1, 4. haftası sonunda 0.6 galvanoterapi grubunda tedaviden önce 11.6, tedavinin 1. haftası sonunda 9.1, 2. haftası sonunda 6.6, 3. haftası sonunda 4.7, 4. haftası sonunda 3.9 olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçta anthralin ve galvanoterapi kombine tedavisi uygulanan grupta tedavinin 1., 2., 3. ve 4. haftaları sonunda PAŞİ skoru ortalaması anthralin tedavisi uygulanan gruba göre daha düşük olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Fakat kombine tedavi uygulanan grupta tedavinin 1., 2., 3. ve 4. haftaları sonunda PAŞİ skoru ortalaması galvanoterapi uygulanan gruba göre daha düşük saptanmış ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- 1- ABEL, E.A., FARBER, E.M.: Psoriasis. Clinical Dermatology. Ed. DEMIS, D.J. et al, 14. baskı, 1. cilt, Harper-Row, Philadelphia, s: 1-28, 1987.
- 2- ABEL, E.A., DiCICCO, L.M. et al: Drugs in exacerbation of psoriasis. J. Am Acad Dermatol. 15: 1007-1022, 1986.
- 3- ACEVEDO, F., HAMMAR, H: Complement C₃ proteins in psoriasis. Br J Dermatol. 121: 329-335, 1989.
- 4- ANDERSON, R., LUKEY, P.T., et al: Dithranol mediates pro-oxidative inhibition of polymorphonuclear leukocyte migration and lymphocyte proliferation. Br J. Dermatol. 117: 405-418, 1987.
- 5- ARCHER, C.B., HANSON, J.M., et al: Mononuclear leukocyte cyclic adenosine monophosphate responses in psoriasis are normal. J Invest Dermatol. 82: 316-317, 1984.
- 6- ARNOLD, W.P., et al: Induction of ornithine decarboxylase following sellotape stripping in normal and psoriatic skin. Br J Dermatol. 123: 581-585, 1990.
- 7- BAKER, H.: Psoriasis. Textbook of Dermatology. Ed. ROOK, A. et al, 4. baskı, 2. cilt, Blackwell Scientific, Oxford, s: 1469-1532, 1986.
- 8- BAKER, B.S., POWLES, A.V., et al: A prospective of the Koebner reaction and T lymphocytes in uninvolved psoriatic skin. Acta Derm Venereol (Stockh) 68: 430-434, 1988.
- 9- BARKER, J.N.W.N.: The pathophysiology of psoriasis . The Lancet 338: July 27, 1991.
- 10- BARR, R.M., WONG, E., et al: Effect of dithranol treatment on arachidonic acid and its lipxygenase products in psoriasis. Arch Dermatol Res. 280: 474-476, 1989.
- 11- BARTH, J.H., BAKER, H.: Generalized pustular psoriasis precipitated by trazodone in the treatment of depression. Br J Dermatol. 115: 629-630, 1986.

- 12- BELSITO, D.V., KECHIJLAN, P.: The role of tar in Goeckerman therapy. *Arch Dermatol.* 118: 319-321, 1982.
- 13- BEN-CHETRIT, E. et al: Exacerbation of psoriasis by Ibuprofen. *Cutis* 38 (1): 45, 1986.
- 14- BERNARD, B.A., ROBINSON, S.M., et al: Abnormal maturation pathway of keratinocytes in psoriatic skin. *Br J DERMATOL.* 112: 647-653, 1985.
- 15- BJERKE, J.R.: Cyclosporine in the treatment of psoriasis *Tidsskr. Nor Laegeforen* 20; 112 (22): 2863-5, 1992.
- 16- BOER, J., HERMANS, J., et al: Comparison of Phototherapy (UV-B) and Photochemotherapy (PUVA) for clearing and maintenance therapy of psoriasis. *Arch Dermatol.* 120: 52-57, 1984.
- 17- BOER, J., SMEENK, G., DEVENTER, M.D.: Effect of short-contact anthralin therapy on ultraviolet B irradiation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 15: 198-204, 1986.
- 18- BOS, J.D.: The pathomechanisms of psoriasis; the skin immune system and cyclosporin. *Br J Dermatol.* 118: 141-155, 1988.
- 19- BOUCLIER, M. et al: Hyper-induction of skin ornithine decarboxylase activity in psoriatic patients *Br J Dermatol* 115: 193-198, 1986.
- 20- BOYD, A.S., NELDNER, K.H.: The isomorphic response of Koebner. *Int J Dermatol.* 29 (6): 401-10, 1990.
- 21- BRAATHEN, L.R., BOTTEN, G., BJERKEDAL, T: Prevalence of psoriasis in Norway. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl.* 142: 5-8, 1989.
- 22- BRANDT, H.: Antipsoriatic activity of 10-acyl analogues of dithranol (anthralin) *Acta Derm Venereol (Stockh)* 67: 55-61, 1987.
- 23- BRAUN-FALCO, O., PLEWIG, G., WOLFF, H.H., WINKELMANN, R.K.: *Dermatology.* 3. baskı, Springer-Verlag, Berlin, s: 417-437, 1991.

- 24- BRUN, P., et al: Short contact anthralin therapy of psoriasis with and without UV-irradiation and maintenance schedule to prevent relapses *Acta Derm Venereol (Stockh)* 64: 174-177, 1984.
- 25- CHALMERS, R.J.G., EAD, R.D., et al: Guttate psoriasis, glomerulonephritis and streptococcal infection. *Arch Dermatol.* 119: 956, 1983.
- 26- CHANG, A., ALKEMADE, J.A.C., VAN DE KERKHOF, P.C.M.: PUVA and UVB inhibit the intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. *Br J Dermatol.* 119: 281-287, 1988.
- 27- CHRISTOPHERS, E., KRUEGER, G., et al: Psoriasis. *Dermatology in General Medicine.* Ed. FITZPATRICK, T.B., et al, 3. baskı, 1. cilt, Mac Graw Hill, New York, s: 461-491, 1987.
- 28- CHRISTOPHERS, E., HENSELER, T.: Patient subgroups and the inflammatory pattern in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 69: Suppl 151: 88-92, 1989.
- 29- CHRISTOPHERS, E., et al.: Cyclosporine in psoriasis: A multicenter dose finding study in severe plaque psoriasis. *J. AM. Acad Dermatol,* 26: 86-90, 1992.
- 30- CZERNIELEWSKI, J., et al: Langerhans cells in patients with psoriasis: Effect of treatment with PUVA, PUVA bath, etretinate and anthralin. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 65: 97-101, 1985.
- 31- DE GREEF, H., et al: A double-blind vehicle- controlled study of R68 151 in psoriasis: A topical 5-lipoxygenase inhibitor. *J Am Acad Dermatol.* 22: 751-5, 1990.
- 32- DE MARE, S., CALLIS, N., et al: Outpatient treatment with short-contact dithranol. The impact of frequent concentration adjustments. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 69: 449-451, 1989.
- 33- DE MARE, S., DE JONG, E., et al: Markers for proliferation and keratinization in the margin of the active psoriatic lesion. *Br J Dermatol.* 122: 469-475, 1990.

- 34- DETMAR, M., MAYER-DA-SILVA, A., et al: Initial hyperproliferation and incomplete terminal differentiation on of cultured human keratinocytes from lesional and uninvolved psoriatic skin. *Acta Derm Venereol (Stock)* 70: 295-299, 1990.
- 35- DOVER, J.S., et al: Are topical corticosteroids useful in phototherapy for psoriasis? *J Am Acad Dermatol.* 20: 748-54, 1989.
- 36- DOWNEY, D.J., FINLAY. A.Y.: Combined short contact crude coal tar and dithranol therapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 11: 498-501, 1986.
- 37- DUHRA, P., RYATT, K.S.:Lack of additive effect of coal tar combined with dithranol for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 13: 72-73, 1988.
- 38- DUHRA, P.: Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 28: 466-9, 1993.
- 39- FARBER, E.M.: Topical treatment of psoriasis with dithranol. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 112: 11-6, 1984.
- 40- FARR, P.M., DIFFEY, B.L., MARKS, J.M.: Phototherapy and dithranol treatment of psoriasis: new lamps for old. *Brit Med J.* 294: 205-207, 1987.
- 41- FINZI, A.F., IPPOLITO, F., et al.: Cyclosporin Therapy in Psoriasis: Recommendations for Treatment. *Dermatology* 187 (Suppl 1): 38-40, 1993.
- 42- FIORE, M., ALTO, P.: Practical aspects of anthralin therapy. *Cutis.* 46: 351-354, 1990.
- 43- FISHER, D.A., ELIAS, P.M., et al: Exacerbation of psoriasis by the hypolipidemic agent, gemfibrozil. *Arch Dermatol.* 124: 854-55, 1988.
- 44- FITZPATRICK, T.B.: Photochemotherapy of psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl*, 112: 29-35, 1984.
- 45- FRITSCH, P.O.: Retinoids in psoriasis and disorders of keratinization *J. Am Acad Dermatol* 27 (6pt2): 8-14, 1992.

- 46- FORSTER, S., ILDERTON, E., et al: The level of phospholipase A₂ activity is raised in the uninvolved epidermis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 108: 103-105, 1983.
- 47- FORSTER, S., et al: Characterization and activity of phospholipase A₂ in normal human epidermis and in lesion free epidermis of patients with psoriasis and eczema. *Br J Dermatol.* 112: 135-147, 1985.
- 48- FRÖDIN, T., SKOGH, M., MOLIN, L.: The importance of the coal tar bath in the Ingram treatment of psoriasis. Evaluation by evaporimetry and laser Doppler flowmetry. *Br J Dermatol.* 118: 429-434, 1988.
- 49- FRY, L.: Psoriasis. *Br J Dermatol.* 119: 445-61, 1988.
- 50- FUCHS, J., MILBRADT, R., ZIMMER, G.: Multifunctional analysis of the interaction of anthralin and its metabolites anthraquinone and anthralin dimer with the inner mitochondrial membrane. *Arch Dermatol Res.* 282: 47-55, 1990.
- 51- GAY, M.W., MOORE, W.J., et al: Anthralin toxicity. *Arch Dermatol.* 105: 213-15, 1972.
- 52- GLICKMAN, F.S., BROOKLYN, M.D.: Lepra, psora, psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 14: 863-866, 1986.
- 53- GOLD, M.H., HOLY, A.K., et al: Beta-blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 19: 837-41, 1988.
- 54- GORSULOWSKY, D.C., VOORHEES, J.J., ELLIS, C.N.: Anthralin therapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 121: 1509-1511, 1985.
- 55- GOTTLIEB, A.B., KRUEGER, J.G.: *Arch Dermatol.* 126: 1083-1085, 1990.
- 56- GÖRANSON, A.M., KOLLARI, P.J., MUSTAKALLIO, K.K.: Irritation and straining by dithranol (anthralin) and related compounds. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 64: 134-139, 1984.
- 57- GRATAN, C.E.H., et al: Double-blind comparison of a dithranol and steroid mixture with a conventional dithranol regimen for chronic psoriasis *Br J Dermatol.* 119: 623-626, 1988.

- 58- GROVE, H.: Neutrophil polymorphonuclears, mediators and the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 109: 115-118, 1983.
- 59- HARRISON, P.V., STONES, R.N.: Severe exacerbation of psoriasis due to terfenadine. *Clin Exp Dermatol.* 13: 275, 1988.
- 60- HEBBORN, P., JABLONSKA, S., et al: Action of topically applied arachidonic acid on the skin patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* 124: 387-391, 1988.
- 61- HENDERSON, C.A., HIGNET, A.S.: Acute psoriasis associated with lancefield group C and group G cutaneous streptococcal infections. *Br J Dermatol.* 118: 559-562, 1988.
- 62- HENG, M.C.Y., KLOSS, S.G., et al: The sequence of events in psoriatic plaque formation after tape-stripping. *Br J Dermatol.* 112: 517-532, 1985.
- 63- HENSBY, C.N., SHROOT, B., et al: Prostaglandins in human skin disease. *Br J Dermatol.* 109: Suppl, 25: 22-25, 1983.
- 64- HESSE, S., et al: Psoriasis and Birdshot Chorioretinopathy: Response to Aromatic Retinoids *Dermatology.* 187: 137-139, 1993.
- 65- HINDRYCKX, P., DE BERSAQUES, J.: Short-duration dithranol therapy for psoriasis. *Dermatologica.* 167: 304-306, 1983.
- 66- HINDSON, C. , et al: Dithranol-UVA phototherapy (DUVA) for psoriasis: a treatment without dressing. *Br J Dermatol.* 108: 457-460, 1983.
- 67- HOLUBAR, K.: Psoriasis-100 years ago. *Dermatologica.* 180: 1-4, 1990.
- 68- HORWITZ, S.N. et al: Addition of a topically applied corticosteroids to a modified Goeckerman regimen for treatment of psoriasis: Effect on duration of remission. *J Am Acad Dermatol.* 13: 784-791, 1985.

- 69- HU, C., MILLER, A.C., et al: Generalized pustular psoriasis provoked by propranolol. Arch Dermatol. 121: 1326-27, 1985.
- 70- IEST, J., BOER, J.: Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. Br J Dermatol. 120: 665-670, 1989.
- 71- JONES, S.K., CAMPBELL, W.C., MACKIE, R.M.: Out-patient treatment of psoriasis: short-contact and overnight dithranol therapy compared. Br J Dermatol. 113: 331-337, 1985.
- 72- KAPDAĞLI, H: Psoriasis tedavisinde Galvani 4 kap. Doçentlik tezi, Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi, Dermatoloji Kürsüsü, İzmir, 1980.
- 73- KAPDAĞLI, H.: Psoriasis tedavisinde yeni bir yöntem (Galvani 4 kap) T KI Tıp Bil Araşt. Dergisi. 2: 77-82, 1984.
- 74- KAPP, A., KEMPER, A. , et al: Detection of circulating immune complexes in patients with atopic dermatitis and psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) 66: 121-126, 1986.
- 75- KAPYAHO, K., et al: Effect of polyamine antimetabolites on cultured human keratinocytes from normal and uninvolved psoriatic skin. Br J Dermatol. 111: 403-411, 1984.
- 76- KARASEK, M.A.: New developments in our understanding of the biology of psoriasis. Cutis. 46: 307-309, 1990.
- 77- KATZ, M., et al: Penicillin induced generalized pustular psoriasis. J. Am Acad Dermatol 17: 918-20, 1987.
- 78- KINGSTON, T., MARKS, R.: Irritant reactions to dithranol in normal subjects and psoriatic patients. Br J Dermatol. 108: 307-313, 1983.
- 79- KORSTANJE, M.J.: How to improve the risk-benefit ratio of cyclosporin therapy for psoriasis. Clin. Exp. Dermatol 17 (1): 16-9, 1992.
- 80- KORSTANJE, M.J., BİLO, H.J., STOOF, T.J.: Sustained renal function loss in psoriasis patients after withdrawal of low-dose cyclosporin therapy. Br J. Dermatol 127 (5): 501-4, 1992.

- 81- KORSTANJE, M.J., HULSMANS, R.F.H.J.: Acta Derm Venereol (Stockh) 70: 89-90, 1990.
- 82- KÖSE, A., AYDEMİR, E.H., et al.: Galvanoterapinin psoriasis tedavisindeki yeri. Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi 26 (3): 161-163, 1992.
- 83- KRAGBALLE, K., DESJARLAIS, L., MARCELO, C.L.: Increased DNA synthesis of uninvolved psoriatic epidermis is maintained in vitro. Br J Dermatol. 112: 263-270, 1985.
- 84- KRAGBALLE, K., DESJARLAIS, L., VOORHEES, J.J.: Leukotrienes B₄, C₄ and D₄ stimulate DNA synthesis in cultured human epidermal keratinocytes. Br J Dermatol. 113: 43-52, 1985.
- 85- KRAGBALLE, K., DUELL, E.A., VOORHEES, J.: Selective decrease of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) formation in uninvolved psoriatic dermis. Arch Dermatol. 122: 877-880, 1986.
- 86- KRAGBALLE, K., HERLIN, T.: Benoxaprofen improves psoriasis. Arch Dermatol. 119: 548-552, 1983.
- 87- LAUHARANTA, J., GEIGER, J.M.: A double-blind comparison of acitretin and etretinate in combination with bath PUVA in the treatment of extensive psoriasis. Br J Dermatol. 121: 107-112, 1989.
- 88- LEBWOHL, M., BERMAN, B., FRANCE, D.S.: Addition of short contact anthralin therapy to an ultraviolet B phototherapy regimen: Assessment of efficacy. J Am Acad Dermatol. 13: 780-784, 1985.
- 89- LEIGH, I.M., PULFORD, K.A., et al: Psoriasis: maintenance of an intact monolayer basal cell differentiation compartment in spite of hyperproliferation. Br J Dermatol. 113: 53-64, 1985.
- 90- LEVER, W.F.: Noninfectious Erythematous, Papular and Squamous Disease. Histopathology of the Skin Ed. Lever, W.F., 7. baskı, J.B. Lippincott, Philadelphia, s: 156-161, 1990.
- 91- LIDBRINK, P., et al: Psoriasis treatment: Faster clearance when UVB-dithranol is combined with topical clobetasol propionate. Dermatologica. 172: 164-168, 1986.

- 92- LOWE, N.J., BREEDING, J., RUSSELL, D.: Cutaneous polyamines in psoriasis. *Br J Dermatol.* 107: 21-26, 1982.
- 93- LOWE, N.J.: Anthralin. *Arch Dermatol.* 117: 698-700, 1981.
- 94- MACDONALD, K.J.S., MARKS, J.: Short contact anthralin in the treatment of psoriasis: a study of different contact times. *Br J Dermatol.* 114: 235- 239, 1986.
- 95- MAIBACH, H.: Topical treatment of psoriasis with corticosteroids. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 112: 17-23, 1984.
- 96- MARKS, J., et al: Clearance of chronic plaque psoriasis by anthralin-subjective and objective assessment and comparison with photochemotherapy. *Br J Dermatol.* 105, Suppl, 20: 96-99, 1981.
- 97- MARLEY, W., M., et al: The effectiveness of low-strength anthralin in psoriasis. *Arch Dermatol.* 118: 906-908, 1982.
- 98- MARSDEN, J.R., et al: Measurement of the response of psoriasis to short-term application of anthralin. *Br J Dermatol.* 109: 209-218, 1983.
- 99- MAURICE, P.D.L., ALLEN., et al: Arachidonic acid metabolism by peripheral blood cells in psoriasis. *Br J Dermatol.* 114: 553-566, 1986.
- 100- McMICHAEL, A.J., MORHENN, V., et al: HLA C and D antigens associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* 98: 287-291, 1978.
- 101- MELSKI, J.W., BERNHARD, J.D., et al: The Koebner (isomorphic) response in psoriasis. *Arch Dermatol.* 119: 655-659, 1983.
- 102- MENTER, A., BARKER, J.N.W.: Psoriasis in practice. *The Lancet.* 338: 231-34, 1991.
- 103- MONK, B.E., et al: Anthralin corticosteroid combination therapy in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 124: 548-550, 1988.
- 104- MORISON, W.L.: PUVA combination therapy. *Photodermatol.* 2 (4): 229-36, 1985.

- 105- MORLIERE, P., et al: The effect of anthralin (dithranol) on mitochondria. *Br J Dermatol.* 112: 509-515, 1985.
- 106- MORRIS, J.A.: The age incidence of psoriasis *Clin Exp Dermatol.* 14: 92-94, 1989.
- 107- MOZZANICA, N., et al.: Cyclosporin in Psoriasis: Pathophysiology and Experimental Data. *Dermatology* 187 /Suppl 1): 3-7, 1993.
- 108- MROWIETZ, V., et al: Inhibition of human monocyte functions by anthralin. *Br J Dermatol.* 127 (4): 382-6, 1992.
- 109- MULLER, S.A.: Topical treatment of psoriasis with tar. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 112: 7-10, 1984.
- 110- MUSTAKALLIO, K.K.: Irritation, staining and antipsoriatic activity of 10-acylanalogues of anthralin. *Br J Dermatol.* 105, Suppl. 20: 23-26, 1981.
- 111- MUSTAKALLIO, K.K.: The history of dithranol and related hydroxyanthrones, their efficacy, side effects, and different regimens employed in the treatment of psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl,* 172: 7-9, 1992.
- 112- NOHL GARD, C., RUBÍO, C.A., et al: Liver fibrosis quantified by image analysis in methotrexate-treated patients with psoriasis. *J. Am Acad Dermatol* 28: 40-5, 1993.
- 113- O'DRISCOLL, J.B., AUGUST, P.J.: Exacerbation of psoriasis precipitated by an oestradiol-testosterone implant. *Clin Exp Dermatol.* 15: 68-69, 1990.
- 114- OHKOHCHI, K., TAKEMATSU, H., TAGAMI, H.: Increased anaphylatoxins C_{3a} and C_{4a} in psoriatic sera. *Br J Dermatol.* 113: 189-196, 1985.
- 115- ÖZTÜRK, R.: Psoriasisde galvanoterapi üzerine bir çalışma (Uzmanlık tezi) Haydarpaşa Numune Hastanesi Fizik Tedavi Kliniği, İstanbul, 1987.

- 116- PARAMSOTHY, Y., et al: Effect of UVB therapy and a coal tar bath on short contact dithranol treatment for psoriasis. *Br J Dermatol.* 118: 783-89, 1988.
- 117- PARRISH, J.A.: Phototherapy of psoriasis with UVB. *Acta Derm Venereol (Suppl)* 112: 25-27, 1984.
- 118- PECKHAM, P.E., et al: The treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol* 123: 1303-1307, 1987.
- 119- PETER, R.U., RUŽICKA, T.: Cyclosporin A in the therapy of inflammatory dermatoses. *Hautarzt* 43 (11): 687- 94, 1992.
- 120- PETZELBAUER, P., et al: Cyclosporin A in combination with photochemotherapy (PUVA) in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol.* 123: 641-647, 1990.
- 121- PIPER, P.J.: The evolution and future horizons of research on the metabolism of arachidonic acid by 5-lipoxygenase. *J Allergy Clin Immunol.* 74: 441-43, 1984.
- 122- POWLES, A.V., BAKER, B.S., et al: Epidermal rupture is the initiating factor for the Koebner response in psoriasis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 70: 35-38, 1990.
- 123- POWLES, A.V., GRIFFITHS, C.E.M. et al: Exacerbation of psoriasis by indomethacin. *Br J Dermatol.* 117 (6): 799-800, 1987.
- 124- PREISSNER, W.C., SCHRÖDER, J.M., CHRISTOPHERS, E.: Altered polymorphonuclear leukocyte responses in psoriasis: chemotaxis and degranulation. *Br J Dermatol.* 109: 1-8, 1993.
- 125- RAMIREZ-BOSCA, A., et al: A study of local immunity in psoriasis. *Br J Dermatol.* 119: 587- 595, 1988.
- 126- REMY, W., SIGL, I., LEIPOLD, B.: Prostaglandin E₂ gel improvement of psoriatic lesions. *Int J Dermatol.* 25: 266-268, 1986.
- 127- RESHAD, H., BARTH, J.H., DARLEY, C.R., BAKER, H.: Does UV-A potentiate short-contact dithranol therapy? *Br J Dermatol.* 111: 155-158, 1984.

- 128- RESHAD, H. et al: Generalized pustular psoriasis precipitated by phenylbutazone and oxyphenbutazone. *Br J Dermatol.* 108: 111-113, 1993.
- 129- RICO, M.J., HALPRIN, K.M., et al: Stimulated mitotic counts in the non - lesional skin of patients with psoriasis and controls. *Br J Dermatol.* 113: 185-188, 1985.
- 130- ROWE, L., DIXON, W.J., FORSYTHE, A.: Mitoses in normal and psoriatic skin. *Br J Dermatol,* 98: 293-299, 1978.
- 131- RUNNE, U., KUNZE. J.: Short-duration (minutes) therapy with dithranol for psoriasis: a new out-patient regimen. *Br J Dermatol.* 106: 135- 139, 1982.
- 132- RUZICKA, T.: The role of the epidermal 12-hydroxyeicosotetraenoic acid receptor in the skin. *Eicosanoids.* 5 suppl: 63-5, 1992.
- 133- RUZICKA, T., et al: Skin levels of arachidonic acid derived inflammatory mediators and histamine in atopic dermatitis and psoriasis. *J Invest Dermatol.* 86: 105-108, 1986.
- 134- RUZICKA, T., SOMMERBURG, C., BRAUN- FALCO, O.: Efficiency of acitretin in combination with UV-B in the treatment of severe psoriasis. *Arch Dermatol.* 126: 482-486, 1990.
- 135- RYATT, K.S., STATHAM, B.N., ROWELL, N.R.: Short contact modification of the Ingram regime. *Br J Dermatol.* 111: 455- 459, 1984.
- 136- SAIHAN, E.M., ALBANO, J., BURTON, J.L.: The effect of steroid and dithranol therapy on cyclic nucleotides in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol.* 102 (5): 565-9, 1980.
- 137- SASAKI, T., SAITO, S., et al: Exacerbation of psoriasis during lithium treatment *J Dermatol.* 16: 59-63, 1989.
- 138- SAURAT, J.H., GEIGER, J.M., et al: Randomized double-blind multicenter study comparing acitretin-PUVA, etretinate-PUVA and placebo-PUVA in the treatment of severe psoriasis. *Dermatologica.* 177: 218-224, 1988.

- 139- SCHAEFER, H.: Short-contact therapy. Arch Dermatol. 121: 1505-1508, 1985.
- 140- SCHAEFER, H., FARBER, E.M., et al: Limited application period for dithranol in psoriasis. Br J Dermatol. 102: 571-73, 1980.
- 141- SCHOPF, R.E., et al: Etretnate or cyclosporin-A treatment normalizes the enhanced respiratory burst of polymorphonuclear leukocytes in psoriasis. Arch. Dermatol. Res. 284 (4): 227-31, 1992.
- 142- SCHOPF, R.E., et al: Chloroquine stimulates the mitogen - Driven lymphocyte proliferation in Patients with Psoriasis. Dermatology. 187: 100-103, 1993.
- 143- SCHULZE, H., et al: Combined tar-anthralin versus anthralin treatment lowers irritancy with unchanged antipsoriatic efficacy. J Am Acad Dermatol. 17: 19-24, 1987.
- 144- SCHWARTZ, P.M., et al: Methotrexate induces differentiation of human keratinocytes. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 15: 89 (2): 594-8, 1992.
- 145- SEVILLE, R.H.: Simplified dithranol treatment for psoriasis. Br J Dermatol. 93: 205- 208, 1975.
- 146- SEVILLE, R.H.: Relapse rate of psoriasis worsened by adding steroids to a dithranol regime. Br J Dermatol. 95: 643- 646, 1976.
- 147- SHROOT, B.: Mode of action of dithranol, pharmacokinetics / dynamics Acta Derm Venereol (Stockh) Suppl. 172: 10-12, 1992.
- 148- STATHAM, B.N., ROWELL, N.R.: Short contact dithranol therapy twice daily and high concentration regimes. Br J Dermatol. 113: 245-250, 1985.
- 149- STATHAM, B.N., RYATT, K.S., ROWELL, N.R.: Short dithranol therapy-a comparison with the Ingram regime. Br J Dermatol. 110: 703- 708, 1984.
- 150- STEIGLEDER, G.K., SCHULZE, H.J.: A new cologne therapy scheme-addition of tar to cignoline-salicylic acid-white vaseline therapy in psoriasis vulgaris. Z. Hautr. 59 (3): 188, 191-2, 1984.

- 151- STEINKRAUS, V., et al.: Beta adrenergic blocking drugs and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 27 (2 pt 1): 266-7, 1992.
- 152- STILLER, M.J., PAK, G.H., et al.: Elevation of fasting serum lipids in patients treated with low-dose cyclosporine for severe plaque type psoriasis. *J. Am Acad. Dermatol* 27 (3): 434-8, 1992.
- 153- STÜNING, M., et al: Metabolism of (14 γ) arachidonic acid by polymorphonuclear leukocytes in patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 116: 153-159, 1987.
- 154- SUAREZ-ALMAZOR, M.E., RUSSELL, A.S.: The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol.* 126: 1040-1042, 1990.
- 155- SWINEHART, J.M., LOWE, N.J.: UVABA therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 24: 294-7, 1991.
- 156- TAKEMATSU, H., OHKOHCHI, K., TAGAMI, H.: Demonstration of anaphylatoxins C_{3a}, C_{4a} and C_{5a} in the scales of psoriasis and inflammatory pustular dermatoses. *Br J Dermatol.* 114: 1-6, 1986.
- 157- TAKEMATSU, H., TAGAMI, H.: Pressing and stretching of psoriatic lesions induces their involution. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 70: 176- 179, 1990.
- 158- TELFER, N.R., CHALMERS, R.J.G., et al: The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol.* 128: 39-42, 1992.
- 159- TERUI, T., AIBA, S., et al: HLA-DR antigen expression on keratinocytes in highly inflamed parts of psoriatic lesions. *Br J Dermatol.* 116: 87-93, 1987.
- 160- TROZAK, D.J.: Topical corticosteroid therapy in psoriasis vulgaris. *Cutis.* 46: 341-349, 1990.
- 161- TSANKOV, N., et al: Psoriasis and drugs: Influence of tetracyclines on the course of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 19: 629- 32, 1988.
- 162- VAN DE KERKHOF, P.C.M., MALI, J.W.H.: Low-dose PUVA maintenance in psoriasis following Ingram therapy. *Br J Dermatol.* 104: 681-684, 1981.

- 163- VAN DE KERKHOF, P.C.M. et al: Methotrexate inhibits the leukotriene B₄ induced intraepidermal accumulation of polymorphonuclear leukocytes. Br J Dermatol. 113: 251a - 255a, 1985.
- 164- VAN DE KERKHOF, P.C.M. et al: Metabolic changes at the margin of the spreading psoriatic lesion. Br J Dermatol. 108: 647-652, 1983.
- 165- VAN WEELDEN, H., et al: Comparison of narrow-band UV_B phototherapy and PUVA photochemotherapy in the treatment of psoriasis. Acta Derm Venereol (Stockh) 70: 212-215, 1990.
- 166- VOORHEES, J.J.: Cyclic adenosine monophosphate regulation of normal and psoriatic epidermis. Arch Dermatol. 118: 869-873, 1982.
- 167- VOORHEES, J.J.: Leukotrienes and other lipoxygenase products in the pathogenesis and therapy of psoriasis and other dermatoses. Arch Dermatol. 119: 541- 46, 1993.
- 168- VOORHEES, J.J., DUELL, E.A., et al: Psoriasis as a possible defect of the adenyl cyclase-cyclic AMP cascade. Arch Dermatol. 104: 352-358, 1971.
- 169- WEIGAND, D.A., EVERETT, M.A.: Clearing of resistant psoriasis with anthralin. Arch Dermatol. 96: 544- 559, 1967.
- 170- WILLIAMS, R.C., MCKENZIE, A.W. et al: HLA antigens in patients with guttate psoriasis. Br J Dermatol. 95: 163, 1976.
- 171- WOLFF, K.: Side effects of psoralen photochemotherapy (PUVA) Br J Dermatol. 12: Suppl, 36: 117- 125, 1990.
- 172- YOUNG, E.: Treatment of psoriasis with dithranol cream compared with dithranol paste. Dermatologica. 173: 285-287, 1986.

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