

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSORİASİS DE IL-17 GEN POLİMORFİZMİ

Dr. Nuriye ÖZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN

ZONGULDAK
2013

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PSORİASİS DE IL-17 GEN POLİMORFİZMİ

Dr. Nuriye ÖZER

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN

ZONGULDAK
2013

TEZ ONAY TUTANAĞI

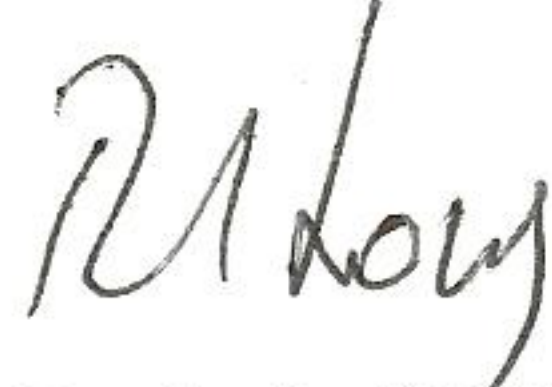
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

Tez Başlığı : Psoriasis de IL-17 Gen Polimorfizmi

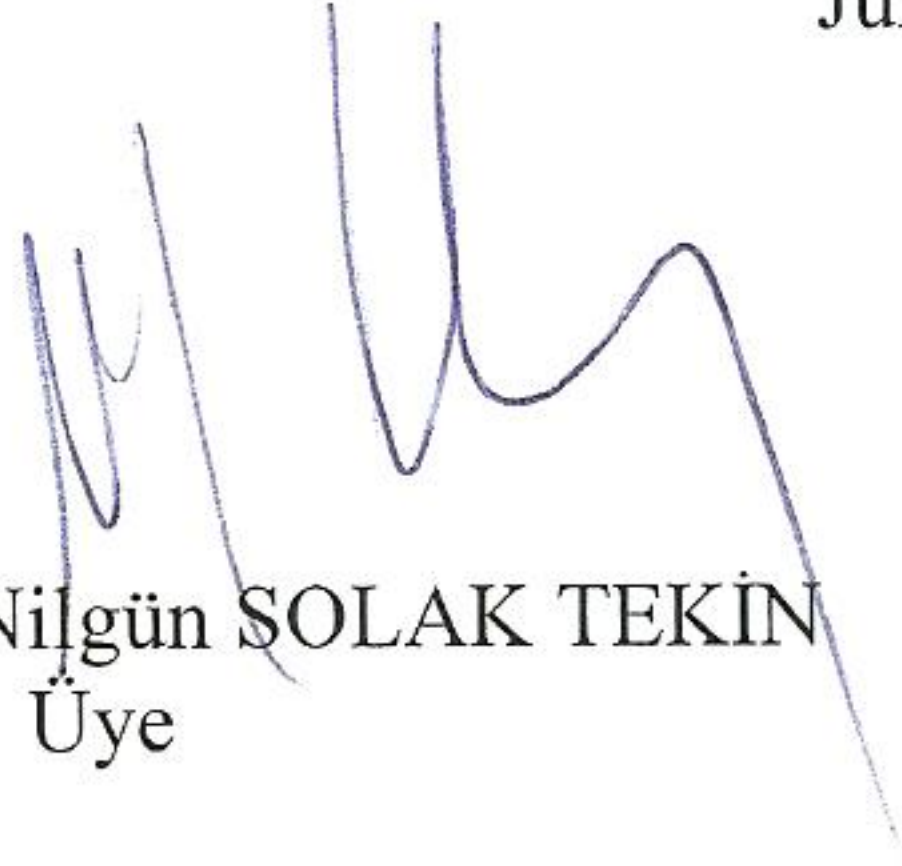
Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Nuriye ÖZER

Tez Savunma Tarihi: 07/01/2014

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN



Prof. Dr. Rafet KOCA
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN
Üye



Yrd. Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK
Üye

UYGUNDUR
20/03/2014

Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan Vekili



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimini almak için asistanlık yaptığım süre içerisinde her konuda yardımını, bilgisini ve zamanını esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Rafet KOCA olmak üzere, tezimi hazırlarken bana büyük sabır ve özveri ile danışmanlık yapan Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN'E ve değerli hocalarım Dr. H. Cevdet ALTINYAZAR, Yrd. Doç. Dr. Saniye ÇINAR'a;

Tezimin istatistiklerinde yardımlarını esirgemeyen öğretim görevlisi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a;

Çalışmamın genetik incelemelerinde katkılarından dolayı Yrd.Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK, Dr. Güneş ÇAKMAK'a ve tüm Tıbbi Genetik Anabilim Dalı çalışanlarına;

Dört yılımı keyifle paylaştığım, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, değerli arkadaşlarım Uzm. Dr. Tuna SEZER, Uzm. Dr. Selda IŞIK, Uzm. Dr. Ayşegül ALPAY, Uzm. Dr. Serdar BOSTAN, Uzm. Dr. Sibel DUYSAK, Uzm. Dr. İbrahim YEŞİLDAĞ, Dr. Seda Sevinç KAYA ve Dr. Duygu GENCER'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca destek olan çalışkan, yardımsever ve güleryüzlü başta sorumlu hemşiremiz Esin TEKİN ÜNLÜER olmak üzere tüm Deri ve Zührevi Hastalıkları servisi hemşireleri, sekreterleri ve personeline;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum poliklinik hemşiremiz Ayşegül OKUMUŞ ve sekreterimiz Kezban DEMİR KAYIK'a;

Tezimi hazırlamam da yardımcı olan ve sonsuz sabır gösteren kardeşim Düriye ÖZER ve eşim İsmet KAYGISIZ'a;

Bana her konuda tecrübeleriyle yardımcı olan, dostluğunu esirgemeyen arkadaşlarım Dr. Zilha ÖZTÜRK ve eşi Sinan ÖZTÜRK'e

Bulduğum konuma gelmemde en büyük pay sahibi olan aileme her şey için teşekkürler.

Dr. Nuriye ÖZER
ZONGULDAK, 2013

ÖZET

Özer N. Psoriasisde IL-17 Gen Polimorfizmi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Tezi. Zonguldak 2013

Psoriasis, ortalama görülme sıklığı %2 olan, immün aracılı mekanizmalarla gelişen, kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojide primer neden tam olarak açıklanmamış olsa bile multifaktöryel ve multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu çalışmada psoriasis hastalarında IL-17F (Glu126Gly, His161Arg) ve IL-17A (G197A) gen polimorfizmlerinin sıklığının belirlenmesi ve bunun psoriasis gelişim riski, başlangıç yaşı, tırnak tutulumu, psoriasis tipleri ve psoriatik artrit gelişimi üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya Dermatoloji polikliniğine başvuran 100 psoriasis hastası ve kendilerinde ve ailelerinde psoriasis ve otoimmün hastalığı bulunmayan 100 sağlıklı gönüllü alındı. Hasta ve kontrol gruplarında PCR (Polymerase chain reaction) yöntemi ile IL-17F (Glu126Gly, His161Arg) ve IL-17A (G197A) gen polimorfizmleri belirlendi, elde edilen değerler çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontroller arasında IL-17F (Glu126Gly) ve IL-17A (G197A) gen polimorfizmleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. IL-17F His161Arg CT genotipi kontrol grubunda, psoriasis hastalarına göre anlamlı olarak yüksek olarak saptandı. (OR=5,35 P=0,003). Ayrıca gen polimorfizmleri psoriasis klinik karakterlerine göre hasta grupları arasında karşılaştırıldı. Artriti olan hastalar olmayan hastalarla karşılaştırıldığında; IL-17A (G197A) GG genotipi (p=0.028) anlamlı olarak yüksek saptandı. Tırnak tutulumu olmayan hastalar tırnak tutulumu olan hastalar ile karşılaştırıldığında IL-17F (Glu126Gly) AG genotipi (p=0.008) anlamlı olarak artmış olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunda üç polimorfizme ait alel sıklığı değerlendirildi. Kontrol grubunda ACA alel birlikteliği anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bu sonuçlara göre IL-17F His161Arg CT genotipinin psoriasis gelişim riski açısından koruyucu olabileceği, IL-17A (G197A) GG genotipinin ise psoriatik artrit gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği söylenebilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Polimorfizm, IL-17A, IL-17F

ABSTRACT

Özer N. IL-17 Gene Polymorphisms in psoriasis: Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Skin and Venereal Diseases Thesis. Zonguldak 2013

Psoriasis is a complex chronic inflammatory disease, developing by immune-mediated mechanisms with an average of 2% incidence. Although the primary cause of the etiology has not been fully disclosed its thought to be multifactorial and multigenic. In this study, in psoriasis patients, our aim was to determine the frequency of IL-17F (Glu126Gly, His161Arg) and IL-17A (G197A) gene polymorphisms and its effects on psoriasis development risk, age of onset, nail involvement, type of psoriasis and psoriatic arthritis.

The study includes 100 psoriasis dermatologic clinic outpatients and 100 healthy volunteers who have no diagnosis either psoriasis or autoimmune diseases at themselves and their family. PCR (Polymerase chain reaction) method was used to determine IL-17F (Glu126Gly, His161Arg) and IL-17A (G197A) gene polymorphisms in the patient and control groups than the results of study groups were compared.

There was no significant difference between in terms of IL-17F (Glu126Gly) and IL-17 (G197A) gene polymorphisms between psoriasis patients and healthy controls. IL-17F his161arg CT genotype was found to be significantly higher in the control group compared to patients with psoriasis. (P=0,003). In addition, psoriasis gene polymorphisms were compared between groups of patients according to the character. Psoriatic arthritis patients compared with psoriasis patients and IL-17 (G197A) GG genotype (p=0,028) were found to be significantly higher. Patients without nail involvement compared to patients with nail involvement and IL-17F (Glu126Gly) AG genotype (p=0,008) were found to be significantly increased. Three allelic frequencies that belong to these polymorphisms was evaluated in the patient and control groups. ACA allele was found to be significantly higer in the control group.

In conclusion, IL-17F his161arg CT genotype may be protective in terms of the risk of developing psoriasis. In addition, IL-17A (G197A) GG genotype may be a risk factor for the development of psoriatic arthritis.

Key words: Psoriasis, Polymorphism, IL-17A, IL-17F

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	ii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
TABLO DİZİNİ.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
1 GİRİŞ	1
2 GENEL BİLGİLER	2
2.1 Psoriasis	2
2.1.1 Tanım	2
2.1.2 Tarihçe	2
2.1.3 Epidemiyoloji	2
2.1.4 Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler	3
2.1.5 Patogenez	9
2.1.6 Klinik.....	21
2.1.7 Tanı.....	26
2.1.8 Ayırıcı tanı	28
2.1.9 Tedavi.....	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1 Çalışma Düzeni ve Olgu Seçimi	44
3.1.1 Genetik Değerlendirme	44
3.1.2 İstatistiksel Yöntem.....	49
4. BULGULAR	50
4.1 Sosyodemografik ve Klinik Bulgular	50
4.2 Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Veriler.....	51
4.3 Hasta grubu klinik özelliklerinin, genom analizleri ile karşılaştırılması	54
4.3.1 Tırnak Tutulumu ile IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması	54

4.3.2 Aile hikayesine göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması	55
4.3.3 Psoriasis başlangıç yaşına göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması	56
4.3.4 Psoriasis tipine göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizimlerinin karşılaştırılması	56
4.3.5 Psoriatik artirit varlığına göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizimlerinin karşılaştırılması	57
5. TARTIŞMA.....	59
6. SONUÇLAR.....	65
7. KAYNAKLAR.....	66
8. EKLER.....	80
Ek 1: Etik Kurul Onayı.....	80

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	: alfa
β	: beta
γ	: gama
AMP	: antimikrobiyal peptitler
ANA	: Anti nükleer antikor
APC	: Antijen sunan hücre
AS	: Ankilozan spondilit
C	: Sitozin
CD	: Farklılaşma kümesi
Cdsn	: Korneodesmosin
CLA	: Kutanöz lenfosit antijen
CRP	: C reaktif protein
DC	: Dendritik hücre
DIF	: Distal interfalangeal
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ESR	: Eritrosit Sedimentasyon Hızı
G	: Guanin
GMCSF	: Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
HCR	: Heliks coiled-coil rod
HIV	: Human İmmündeficiency Virus
HLA	: İnsan lökosit antijen
IBH	: İnflamatuar Bağırsak Hastalıkları
ICAM	: Intraselüler adhezyon molekülü
IFN	: Interferon
Ig	: İmmüoglobulin
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
IL-17R	: IL-17 reseptör
IMID	: İmmün Mediated Inflammatory Disease

INF-γ	: İnterferon gama
Kb	: Kilo baz
Kd	: Kilo dalton
LFA	: Lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen
MHC	: Major histokompatibilite kompleksi
MMP	: Matriks Metalloproteinazlar
mRNA	: Haberci ribonükleik asit
MS	: Multiple skleroz
NK	: Doğal öldürücü
NK-κB	: Nükleer faktör κ B
NO	: Nitrik oksit
OR	: Odds ratio
RA	: Romatoid artrit
PAF	: Platelet-aktive edici faktör
RAR	: Retinoik Asit Reseptörleri
PASI	: Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PCR	: Polymerase chain reaction
PDC	: Plazmasitoid dentritik hücreler
PsA	: Psoriatik artrit
PSORS	: Psoriazise yatkınlık
PUVA	: Psoralen+Ultraviyole A
RANTES	: Regulated and normal T cell expressed and secreted
sIL-2R	: Solubl İnterlökin 2 reseptörü
SLE	: Sistemik lupus eritematozus
ss	: standart sapma
T	: Timin
Tc	: T sitotoksik
TCR	: T hücre reseptörü
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
Th	: Yardımcı T lenfosit
TLR	: Toll-like reseptörleri
TMP	: 4,5,8-trimetilpsoralen

TNF	: Tumor nekroz faktör
Treg	: T regülatuar
UVA	: Ultraviole A
UVB	: Ultraviyole B
VCAM	: Vasküler hücre adezyon molekülü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
5-MOP	: 5-Metoksipsoralen
8-MOP	: 8-Metoksipsoralen

TABLO DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
Tablo 1: Psoriasis yatkınlık genleri (PSORS 1 dışında)	5
Tablo 2: IL-17 ligand ve reseptör ailesi üyeleri	43
Tablo 3: Gruplara ait sosyodemografik özellikler	50
Tablo 4: Psoriasis hastalarının klinik özellikleri	51
Tablo 5: Grupların IL-17F Glu126Gly genotip dağılımı	51
Tablo 6: İki grubun IL-17F Glu126Gly allel dağılımı	52
Tablo 7: Grupların IL-17F His161Arg genotip dağılımı	52
Tablo 8: İki grubun IL-17F His161Arg allel dağılımı	52
Tablo 9: Grupların IL-17A G197A genotip dağılımı	53
Tablo 10: İki grubun IL-17A G197A ael dağılımı	53
Tablo 11: Grupların IL-17F haplotip dağılımı	54
Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarında IL-17F ve IL-17A ael dağılımı	54
Tablo 13: IL17-F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile tırnak tutulumunun karşılaştırılması	55
Tablo 14: IL17-F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile aile hikayesinin karşılaştırılması	55
Tablo 15: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile psoriasis başlangıç yaşının karşılaştırılması	56
Tablo 16: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile psoriasis tiplerinin karşılaştırılması	57
Tablo 17: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile psoriatik artirit varlığının karşılaştırılması	57
Tablo 18: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile erken başlangıçlı psoriasisde psoriatik artirit varlığının karşılaştırılması	58

ŞEKİL DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
Şekil 1: T Hücrelerinin Aktivasyonu ve Migrasyonu.....	11
Şekil 2: IL-17A G197A gen polimorfizmi jel elektroforez görüntüsü	47
Şekil 3: IL-17F geni Glu126Gly gen polimorfizmi jel elektroforez görüntüsü	48
Şekil 4: IL-17F His161Arg gen polimorfizmi jel elektroforez görüntüsü.	49

1. GİRİŞ

Psoriasis, ortalama görülme sıklığı %2 olan, immün aracılı mekanizmalarla gelişen, fiziksel olduğu kadar psikolojik problemlere de yol açan, kompleks kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis, immün aracılıklı inflamatuvar bir hastalık (İmmün Mediated Inflammatory Disease (IMID)) olarak da tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Psoriasisin etyopatogenezi hala tam olarak bilinmese de birçok genetik ve çevresel faktörler hastalık gelişiminde rol oynamaktadır (1).

Patogenezde başlıca T hücreleri, dendritik hücreler ve inflamatuvar sitokinler rol oynamaktadır. Son zamanlarda, psoriasisin büyük olasılıkla Th1/Th17 yolağı tarafınca indüklenmiş inflamatuvar bir hastalık olduğuna inanılmaktadır (2). Th17 hücreleri tarafınca salgılanan İnterlökin(IL)-17'nin hayvan modellerinde otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogenezinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir (3). Psoriatik deride ve serumda artmış IL-17 düzeyi ile püstüler psoriasis ve şiddetli psoriasis arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. IL-17 sitokin ailesinin altı üyesi bulunmakta olup (17A-F) yapılan çalışmalarda psoriatik deride IL-17A, IL-17C, IL-17F'nin düzeyleri normal deriye oranla yüksek bulunmuştur. Yapılan birçok çalışmada IL-17A ve IL-17F'nin romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, tip 1 diabetes mellitus ve psoriasis gibi otoinflamatur hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (4). IL-17A ve IL-17F inflamatuvar sitokinler olup bu sitokinleri kodlayan genlerdeki polimorfizimlerin IL-17A ve IL-17F'nin üretiminde değişikliğe neden olduğu bilinmektedir.

Araştırmacılar psoriasis ile IL-17A ve IL-17F arasındaki ilişkiyi göstermiş olmasına rağmen literatürde IL-17 gen polimorfizmi ile psoriasis arasında ilişkiyi irdeleyen, tek bir çalışma mevcuttur. Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarında IL-17F (Glu126Gly, His161Arg) ve IL-17A (G197A) gen polimorfizimlerinin sıklığının belirlenmesi ve bunun psoriasis gelişim riski, başlangıç yaşı, tırnak tutulumu ve psoriasis tipleri üzerine etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Psoriasis

2.1.1 Tanım

Psoriasis, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş keskin sınırlı, parlak, sedefi-beyaz skuamalarla karakterize, genetik ve immünolojik mekanizmaların etyolojide rol oynadığı düşünülen kronik seyirli inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamaların renginden dolayı halk arasında ‘sedef hastalığı’ olarak bilinmektedir (5, 6).

2.1.2 Tarihçe

Psoriasis hakkında ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipocrates (M.Ö.416-377) kuru, kepekli döküntülerin hepsini ‘lopoi’ başlığı altında gruplandırmıştır. Bu grup muhtemelen psoriasis ve leprayı içermekte olup psoriasis olan birçok kişinin de toplum tarafından dışlanmasına yol açmıştır. ‘Psora’ terimi ilk kez Galen tarafından MÖ (129-99) kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Hastalığın tipik özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1798) ise hastalığın lepradan farklı ve özel bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Psoriasis günümüzde tariflendiği şekliyle ilk kez tanımlayan ve hastalığı psoriasis terimiyle ilk kez adlandıran isim ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur. Heinrich Koebner 1879’da psoriasis tanılı hastaların psoriasis lezyonu bulunmayan deri bölgelerinde travmayı takiben psoriatik plakların görülmesini tanımlamıştır. 1890’da da hastalığın diğer fenomenlerinin tanımlarını yapmıştır (7-9).

2.1.3 Epidemiyoloji

Psoriasis prevalansı çeşitli ülkelerde ve ırklarda %0,5–4,6 arasında değişmektedir. ABD ve Kanada’da sırasıyla %4,6 ve %4,7 gibi yüksek bir prevalans bildirilirken; Afrikalılar ve Asyalılar’da %0,4 oranına düşmektedir. Psoriasisın tüm dermatozların %1-3’ünü oluşturduğu kabul edilmektedir(10). Türkiye’de yapılan bir çalışmada prevalansı %1-3, kadınlarda erkeklere göre 1,5 kat daha sık görüldüğü ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir (11).

Psoriasis, en sık gençler ve orta yaşlılarda görülmekle birlikte, her yaşta görülebilmektedir. Psoriasis, kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkilemektedir. Hastalık hayatın herhangi bir döneminde başlayabilmekle birlikte hayatın iki döneminde pik yaptığı bilinmekte olup birinci pik ortalama 22,5 yaşında görülürken, ikinci pik ortalama 55 yaş olarak saptanmıştır. Bundan dolayı diabetes mellitustaki gibi bir hipotezin ileri sürülmesine neden olmuştur: Erken başlangıçlı tip (Tip I) psoriasis, güçlü aile öyküsü olan, insan lökosit antijeni (HLA) ile ilişkili olduğu düşünülen, daha şiddetli seyretmeye eğilimli olan tiptir. Daha geç başlayan tip (Tip II) psoriasis ise HLA birlikteliği olmayan, sporadik ve daha hafif seyretmeye eğilim göstermektedir (12).

2.1.4 Etyoloji ve Tetikleyici Faktörler

Hem çevresel (doğrudan deriyi etkileyerek) hem de sistemik tetikleyici faktörler genetik olarak predispoze kişilerde psoriasis neden olabilir (13).

2.1.4.1 Genetik Faktörler

Çok sayıda popülasyon çalışması ve ikizlerdeki konkordan çalışmalar psoriasisde genetik faktörlerin önemli olduğunu göstermektedir. Çocukluk çağında psoriasis tanısı alan hastaların %71'inde aile öyküsü pozitif saptanmıştır. Popülasyon çalışmalarında çocuklarda psoriasis riski her iki ebeveynde de psoriasis varsa %50, bir ebeveynde varsa %16, hiçbir kardeş veya ebeveynde yoksa %8'dir (14). Monozigotik ikizlerde görülme sıklığı dizigotik ikizlerden üç kat daha fazladır; ancak monozigotik ikizlerde psoriasis için konkordans hiçbir zaman %100 değildir. Çeşitli çalışmalar bu oranın %35'e kadar düştüğünü bildirmektedir (15-17). Bu sonuçlar çevresel faktörlerin de psoriasis oluşumunda önemli rol oynadığı görüşünü desteklemektedir. Bunu açıklayan poligenik ve multifaktöryel kalıtım modeli "Genomik damga" olarak adlandırılmıştır (18).

Linkaj metodlarıyla, psoriasisle ilişkisi istatistiksel olarak kanıtlanan 10 kromozom lokusu tespit edilmiştir. Bunlardan en önemlisi, hastalığın kalıtsallığının %35-50'sinden sorumlu ve psoriasisle bağlantılı olduğu neredeyse tüm çalışmalarda gösterilmiş olan PSORS1'dir (14). PSORS1 6p21, kromozomu üzerinde majör

histokompatibilite kompleksine (MHC) lokalize olup burada insan lökosit antijen kompleksi (HLA)-B kromozomunun telomerik kısmında 300 kb'lık bir yer kaplar (19). Bu bölgede ayrıca HLACw6, CCHCR1(coiled-coil α -heli-calrodprotein) ve CDSN (corneodesmosin) genleri bulunmakta olup psoriasis ile ilişkili oldukları bildirilmiştir.

HLACw6, majör hastalık aleli olup psoriasis hastalarının %54-80'inde tespit edilmiştir (20). HLA-Cw*0602 pozitif hastalarda, hastalık erken yaşlarda başlar, guttat ve eruptif tip psoriasis bu hastalarda daha sık görülür. Bu hastalarda daha yüksek sıklıkta Köbner pozitifliği ve kadınlar için gebelik sürecinde iyileşme olasılığının yüksek olması gibi özellikler tespit edilmiştir (21). Başka bir çalışmada da tip 1 psoriasis olan psoriatik artiritli hastalarda HLA-Cw*0602 pozitifliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (19, 22).

CCHCR1(coiled-coil α -heli-calrodprotein) geni HLA-C ve CDSN genleri arasında PSOR1 lokusunda bulunur. Yapılan çalışmalarda HCR*WWCC haplotipini ürettiği gösterilmiştir. HLA-Cw6 gibi HCR alleli de erken başlangıçlı, boğaz enfeksiyonları ile tetiklenen, pozitif aile öyküsü olan, fototerapiye iyi yanıt veren psoriasis hastalarında daha sık izlenmektedir (23).

Corneodesmosin (CDSN), PSOR1 üzerinde lokalize, keratinositler arası kohezyonu sağlayan, granüler tabakadaki keratinositler tarafından eksprese edilen ve korneodesmosin isimli desmosomal bir glikoproteini kodlayan genidir. Korneodesmosinin degradasyonu normal deskuamasyonun meydana gelmesi için önemlidir. Psoriasisde CDSN-619C/T polimorfizmi birlikteliğini değerlendiren çalışmalar olsa da sonuçları tartışmalıdır (24). Diğer tanımlanan kromozom lokusları Tablo 1 de özetlenmiştir (25).

Tablo 1: Psoriasis yatkınlık genleri (PSORS 1 dışında).

Gen/lokus	Kromozom	Aday genler
PSOR2	17q25	RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD
PSOR3	4p	IRF-2
PSOR4	1q21	Loricrin, filaggrin, S100 genleri, LCE
PSOR5	3q21	SLC12A8, cystatin A, ZNF 148
PSOR6	19p13	JUNB
PSOR7	1p	IL23R, PTPN22
PSOR8	16q	CXCL1, CXCR1, CARD15
PSOR9	4q	IL15
PSOR10	18p	-

Psoriasisli hastalarda belli HLA tipleri ile başlangıç yaşı, klinik özellikler ve klinik tipler arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Başlangıç yaşına ve aile öyküsüne göre iki tip psoriasis formu tanımlanmıştır: Tüm psoriaticlerin %70'ini içeren tip 1 psoriasis 40 yaştan önce başlar. Bu grupta HLA-Cw6, B57 ve DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır ve ailesel kalıtım vardır. Tip 2 psoriasis daha geç başlangıçlı, 40 yaş üstünde görülen, nadir ailesel öyküsü bulunan ve genellikle daha hafif seyirli, HLA-Cw2 ve HLA-B27 allelleriyle artmış birlikteliği olan, eklem ve tırnak tutulumunun daha belirgin olduğu formudur (26, 27). Ayrıca püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua Hallopeau'da HLA B27, palmoplantar püstülozis HLA-Aw19 ve HLA-Bw35, guttat psoriasis ile HLA-B13, B17 ve Cw6 ekspresyonları arasında anlamlı bir ilişki rapor edilmiştir (28).

Son çalışmalarda MHC dışında spesifik immünolojik yolları etkileyen gen bölgeleri ile psoriasis arasında belirgin ilişki saptanmıştır (29). Bunlar IL-23R, IL4, IL13 ve CDKAL1 gen gruplarıdır (25, 30). Diğer birliktelikler ise psoriasisde fazla miktarda eksprese edilen epidermal defans genleri DEFB4 ve geç kornifiye envelop proteinleri 3B ve 3C (LCE3C/3D) içermektedir. Bu yeni bulunan genetik lokusların bazıları diğer immün aracılı inflamatuvar hastalıklar ile de overlap göstermektedir (25).

2.1.4.2 Tetikleyici veya Alevlendirici Faktörler

Latent formdaki bir hastada birçok ekzojen veya endojen faktör hastalığın klinik bulgularının ortaya çıkmasına neden olmaktadır (31).

Ekzojen Tetikleyici Faktörler

Ekzojen tetikleyici faktörler arasında radyasyon (UV, X-ray), cerrahi girişimler, intradermal ya da subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, haşare ısırıkları, toksik ajanlara maruziyet, yanıklar, kronik iritan dermatitler ve psoriasis tedavisinde kullanılan bazı topikal ajanlar sayılabilir (32, 33). Psoriatik lezyonlar morbiliform ilaç erüpsiyonları ve viral ekzantemler sonrasında da tetiklenebilmektedir (34).

Endojen Tetikleyici Faktörler

Fiziksel Travma (Köbner Fenomeni): İzomorfik reaksiyon olarak da bilinen Köbner fenomeni, lezyonsuz deriye fiziksel travma uygulandıktan 10-20 gün sonra bölgede tipik psoriasis lezyonlarının gelişmesidir. Hastalığın aktif olduğunu gösterir. İlk olarak 1877 yılında Heinrich Köbner tarafından tanımlanmıştır. Psoriasis için tipik olsa da psoriasis özü olmayan Köbner fenomeninin hastalar arasındaki sıklığı oldukça değişken olup %24-75 arasında bildirilmiş olmasına rağmen daha çok unstabil psoriatik hastalarda görülmektedir (35). Köbner fenomeni oluşum mekanizmasında sinir büyüme faktörü (NGF), T-hücre aktivasyonu ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi immün faktörler suçlanmıştır (36).

Enfeksiyonlar

a. Beta hemolitik streptokoklar: Beta hemolitik streptokoklar, özellikle Cw*0602 alleli taşıyan kişilerde akut psoriasis tetikleyicilerindedir. Psoriatik deriden izole edilen CD₄⁺ ve CD₈⁺ hücrelerinin streptokokal antijenlere yanıt verebildiği gösterilmiştir. Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofajlar, Langerhans hücreleri, keratinosit aktivasyonu ve etkileşimini ilgilendiren karmaşık kaskadı tetikler (37).

b. HPV (Human Papilloma Virüs): Psoriatik deri örneklerinde %89–90 HPV DNA'ları bulunmuştur. Bu virus ailesi non-litik siklusla keratinositlere girip E6 ve E7 gibi proteinlerle keratinosit proliferasyonunu indükleyebilir (38).

c. HIV enfeksiyonu: Psoriasis tetikleyen önemli bir faktör olup insidansı oldukça değişkendir. HIV (+) hastalarda psoriasis sıklığı artmaz ancak bu popülasyonda hastalık şiddeti daha fazladır. Bunun nedeni ise regülatuar CD₄⁺ T hücrelerindeki azalmaya ve CD₈⁺ T hücre aktivitesindeki artışına bağlanmıştır (38).

İlaçlar

Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta adrenerjik blokörler, Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, non-steroidal anti-inflamatuar ajanlar, simetidin, terbinafin, benzodiazepin ve interferon gibi ilaçların psoriasis alevlendirebildiği bilinmektedir. İlaçlarla alevlenen psoriasis iki grup altında değerlendirilmekte olup; birinci grup, (ilaçla indüklenen psoriasis) neden olan ilaç kesildikten sonra hastalık geriler. Bu gruptaki hastalarda ve aile bireylerinde psoriasis hikayesi yoktur. İkinci grupta ise (ilaçla şiddetlenen psoriasis) neden olan ilaç kesilse bile hastalık gerilemez hatta ilerler, hastaların genetik predispozisyonu veya aile hikayeleri mevcuttur (39).

Endokrin ve metabolik faktörler

Gebelikte hastalık seyri değişkendir. Boyd ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, psoriasis tanısı olan 90 gebe kadının %75'inde hastalığın seyrinde değişiklik olduğu, bunların %63'ünde ikinci trimesterde düzelme gözlenirken, %88'inde post-partum alevlenme bildirilmiştir. Murase ve arkadaşları da psoriasisli gebe hastaların takibinde benzer sonuçlarla karşılaşmışlardır. Sonuç olarak araştırmacılar, gebelikte psoriasisin daha iyi seyir göstermesini yüksek östrojen/progesteron oranının, immün cevabı Th1'den Th2'ye dönüştürmesine bağlamışlardır (40). Ancak gebelikte impetigo herpetiformis olarak adlandırılan hipokalsemi ile birlikte seyrebilen püstüler psoriasis gelişimi gözlenebilmektedir (34). Ayrıca bazı araştırmacılar yüksek doz östrojen içeren oral kontraseptif kullanan kadınlarda psoriasisde

iyileşme, menturasyon öncesinde ve menapozda ise hastalık şiddetinde artış bildirmişlerdir (41). Yaygın püstüler psoriasis gelişiminde hipokalseminin önemli olabileceği vurgulanmaktadır; çünkü hücre içindeki kalsiyum, keratinositlerin proliferasyonunda ve farklılaşmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar buna ek olarak da hipokalsemi kalsiyum bağımlı kadherinler gibi hücre adzeyon moleküllerine zarar vermektedir (42). Aktif vitamin D3 analogları psoriasis tedavisinde kullanılan ajanlardır; bu nedenle D vitamini düzeyi ve psoriasis ilişkisini araştıran çalışmalar yapılmış; fakat psoriasis ile ilişkisi gösterilememiştir (43).

Alışkanlıklar

Sigara içimi prevalansı psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollerden 2 kat daha yüksektir. Sigara içimi ile en belirgin ilişki palmoplantar psoriasisde bulunmuştur. Sigara, keratinositlerde bulunan nikotinerjik reseptörleri uyararak polimorfonükleer hücrelerin morfoloji ve fonksiyonlarını değiştirir. Buna ek olarak oksidatif doku hasarını tetiklediği bildirilmiştir. Psoriasis alkol bağımlılığından ziyade alkolün kötüye kullanımı ile daha sık ilişkilidir. Alkol kullanmak önceden var olan hastalığı tetikleyebilir. Alkol bağımlılığı olan psoriasislilerde daha şiddetli, daha yaygın ve daha inflame hastalık görülmektedir (44).

Psikolojik Faktörler

Psikojenik stres, psoriasis için iyi tanımlanmış sistemik tetikleyici bir faktördür. Depresyon, evlilik, finans problemleri, yakın bir kişinin ölümü gibi stres faktörleri psoriasisin tetiklenmesine, alevlenmesine ve daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Ayrıca tedaviye uyumu da azaltmaktadır. Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis hastalarında depresyon, anksiyete, obsesyon, sosyal izolasyon ve öfke gibi psikiyatrik bozukluklar saptandığı bildirilmiştir. Depresyon skorları ile hastalık şiddeti arasında korelasyon gösterilmiştir (45).

Obezite

Psoriasis ile obezite arasındaki ilişkiyi gösteren birçok çalışma mevcuttur. Obezitenin mi psoriasis tetiklediği, psoriasisın mi obeziteye yol açtığı konusu henüz kesin netlik kazanmasa da genetik, metabolik ve çevresel birçok etkenin psoriasis ile obezite arasındaki ilişkide rol oynadığı kabul edilmektedir (46). Obezite ve obezitenin neden olduğu komorbiditeler göz önüne alındığında, obez psoriasis hastalarında tedaviye yanıt azalmakta ve sistemik tedavilere bağlı daha fazla yan etki görülmektedir (47).

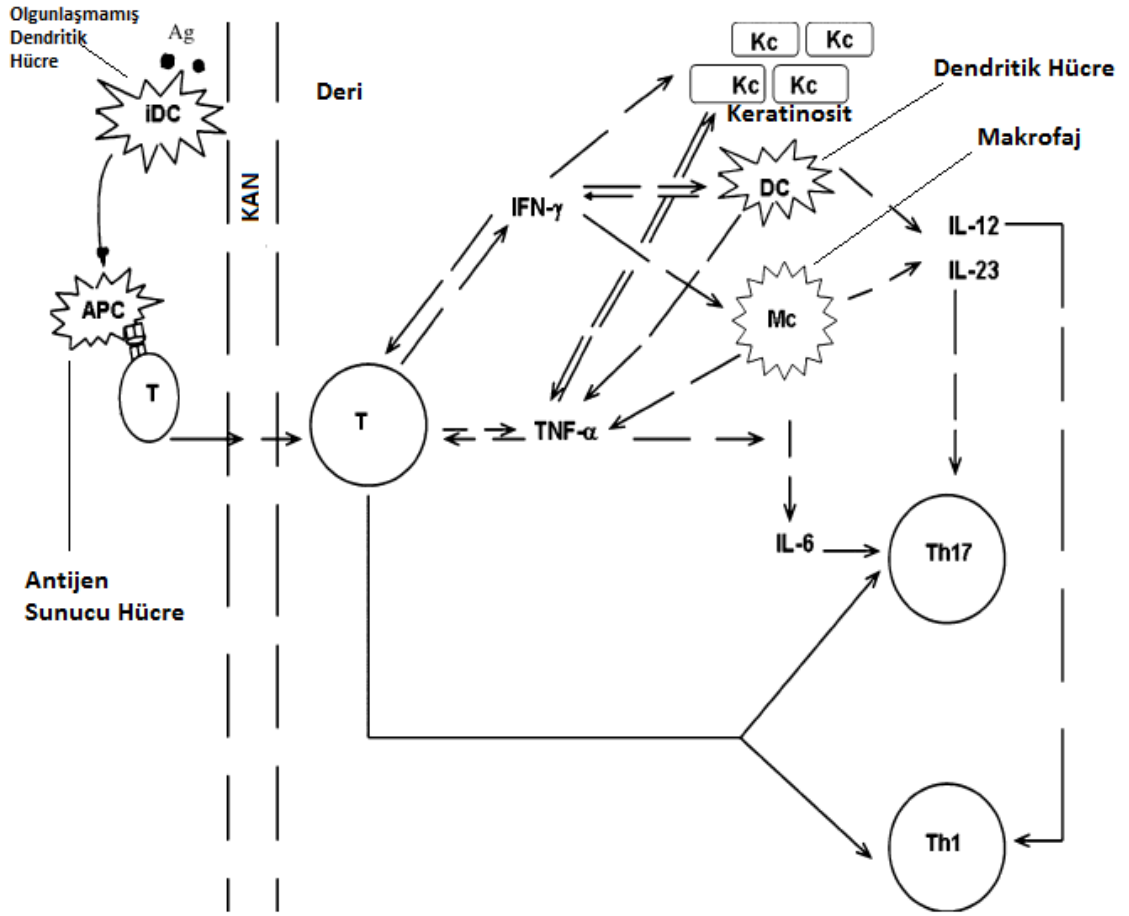
2.1.5 Patogenez

Psoriasis, patogenezini oldukça karmaşık multifaktoriyel bir hastalıktır. Son zamanlarda, psoriasisın büyük bir olasılıkla T helper(h)/Th17 yolağı tarafınca indüklenmiş inflamatuvar bir hastalık olduğuna inanılmaktadır. Buna ek olarak, endotel hücreleri, dendritik hücreler, monositler, nötrofiller, keratinositler ve çeşitli sitokinler, hastalığın farklı aşamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Psoriasis patogenezinde T hücreleri; sırasıyla aktivasyon, lezyonel deriye göç ve sitokin salınımı olmak üzere üç aşamalı bir yol izler (48).

T Hücrelerinin Aktivasyonu ve Migrasyonu

Deri vücudun en geniş organı olup, ilk seviye lenfoid organdır. Deriyle ilişkili lenfoid doku içerisinde: antijen sunan hücreler (ASH), sitokin sentezleyen keratinositler, epidermotropik T hücreler, dermal kapiller endotelial hücreler ve drene olan lenf nodları yer alır. En güçlü ASH olan dendritik hücreler (DH) immün sistemin en önemli hücreleridir. Normal deride DH'ler epidermiste (Langerhans hücreleri) ve dermiste (miyeloid ve plazmositoid DH) bulunur. Langerhans hücreleri aktive olduklarında yüzeylerindeki kemokin reseptörlerini aktive ederler ve deriyi drene eden lenf nodlarına giderek antijenik peptidleri naif T hücrelerine sunarlar. Psoriatik lezyonlardaki DH'ler T hücrelerini direkt olarak aktive edebilme yeteneğine sahipken, normal deride bulunan DH'lerde bu özellik mevcut değildir.

Psoriasisde Langerhans hücreleri olarak da adlandırılan olgunlaşmamış dendritik hücreler henüz tanımlanmamış bir antijeni tanır, yakalar ve T hücrelerine antijeni sunarak bu hücreleri uyarırlar (25, 48). Aktive olmuş bu T-hücreleri, psoriatik plakların epidermisinde ve dermisinde çoğalırlar. (Şekil 1) CD_4^+ T hücreleri esas olarak dermiste yerleşirken, CD_8^+ T hücreleri epidermiste yerleşmektedir. Epidermis içindeki CD_8^+ T hücreleri, psoriasisdeki epidermal değişimlerin devam ettirilmesinde ve yönlendirilmesinde önemli bir role sahiptirler (40). Psoriasisin streptokok enfeksiyonu sonrası şiddetlendiği ve tonsillektomi sonrasında iyileştiği gözlenmiş olup T hücre aktivasyonuna neden olan primer antijen olarak streptokok bakterileri proteinlerinin olduğu öne sürülmektedir. Psoriatik hastalarda dolaşımdaki T hücreleri streptokok antijenlerine yanıt olarak interferon(IFN)- γ üretimini arttırmaktadır. Psoriatik deride streptokok antijenlerine rastlanmamaktadır. Bu nedenle palatin tonsillerdeki streptokok antijenlerine karşı aktive edilmiş T hücrelerinin cilt içine diyapedezinden sonra psoriasisin olduğu düşünülmektedir. Diğer bir teori ise psoriatik plaklardaki streptokokların M-proteini ile benzerlik gösteren keratin-16 ve keratin-17 ile T hücreleri çapraz reaksiyon oluşturarak antijenden bağımsız aktive olmakta ve antijen-spesifik hafıza hücrelerine dönüşmektedir (25, 48, 49).



Şekil 1: T Hücrelerinin Aktivasyonu ve Migrasyonu

Psoriasisde Th1 ve Th17 Hücreleri

Antijen stimülasyonundan sonra T lenfositleri dolaşım sistemine giriş yaparlar, damarların endotel hücreleriyle etkileşime geçerek, inflamatuvar dokuya göç ederler ve dermal kan damarlarının çevresinde birikirler (48, 50).

Psoriasis T helper-1 hastalığı olarak değerlendirilmektedir; çünkü psoriasis plaklarında, Th1 yolağı sitokinlerinin artığı gözlemlenmiştir. Bu sitokinler: IFN- γ , tümör nekroz faktör- α (TNF- α), IL-2 ve IL-12'dir. Aynı zamanda bu sitokinler serumda da oldukça yüksek seviyede bulunmuştur; dahası, kandaki TNF- α , IFN- γ , IL-12 ve IL-18 seviyeleri psoriasisin şiddetiyle korelasyon göstermektedir.(51) Bu nedenle klasik tedavilerin başarısı Th1 cevabının Th2'ye dönüşümü ile bağlantılıdır (3).

Th-1 hücrelerindeki artış kısmen IFN- γ tarafından desteklenir. Böylece IL-12'ye spesifik reseptör zincirinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Bu sitokin, Th1 hücre

aracılıklı immün cevapların gelişiminden sorumlu tutulmaktadır ve in situ yeni psoriasis lezyonlarının indüklenmesinde önemli bir role de sahiptir. IFN- γ , özellikle de psoriasisin erken aşamalarında, oldukça önemlidir; çünkü immün sistem hücrelerinin migrasyonunu, monosit/makrofaj, dendritik hücrelerin ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu artırır. Aynı zamanda keratinositlerin apoptozisini engeller. Psoriasis lezyonlarındaki keratinositlerin, hiperproliferasyonuna katkı sağlar ve epidermal hücrelerin çoğalmasını uyarır. IFN- γ , doğal öldürücü hücreler (NK), dendritik hücreler ve Th1 hücreleri tarafından salgılanır. T hücrelerinden salgılanan IL-2 ve langerhans hücrelerinden salgılanan IL-12, TNF- α ve IFN- γ 'nın transkripsiyonunu düzenler. IL-2 aynı zamanda T hücrelerinin, efektör bellek hücrelerine diferansiyasyon, matürasyon ve proliferasyonundan sorumludur. Hücresele adezyon için önemli olan IL-8 de IFN- γ salınımının stimülasyonuna katkıda bulunur (48).

Th1 yolağındaki diğer önemli sitokin olan TNF- α , birçok hücre tipinin farklılaşmasını, aktivasyonunu ve çoğalmasını etkiler, apoptozisi uyarır, bazı sitokinlerin sentezini ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. Lokal T hücre proliferasyonu oldukça önemli olup TNF- α 'nın lokal üretimine bağlıdır. Birçok sitokinin özellikle de IL-6 ve C-reaktif proteininin (CRP) ekspresyonunu indüklediği bilinmektedir. Psoriasisde seviyesinin arttığı bilinen IL-6, keratinositlerin proliferasyonunu uyarır, T hücre aktivasyonuna ve akut faz reaktanlarının artışına neden olur. TNF- α , aynı zamanda nötrofiller için güçlü bir kemotaktik sinyal oluşturan IL-8 salınımını da artırır. TNF- α ve IFN- γ , hücreler arası adezyon molekülü-1'in ekspresyonunu, T hücreleri ve monositler gibi diğer inflamatuvar hücrelerin derideki infiltrasyonunu da artırmaktadır. Dermal makrofajlar, T hücreleri ve keratinositler psoriasisde önemli bir TNF- α kaynağıdır. CD11c+ dendritik hücreleri de TNF- α salınımını uyarmaktadır. TNF- α lokal olarak üretildiği ve etkisini lokal olarak gösterdiği için plazmadaki seviyesinin, inflamatuvar alanlardakinden daha düşük olabileceği bildirilmiştir. TNF- α nötralizasyonu, bu sitokinin hastalıkta önemli bir rolü olduğunu göstermektedir ve dolaylı olmasına rağmen, keratinositlerin proliferasyonunu da etkilemektedir (48, 52).

İmmün yanıtta rol oynayan diğer bir T hücre alt tipi Th-17 hücreleridir. Bu yeni grup T hücreleri IL-17 ve IL-22 üretimini sağlamaktadırlar. Hayvan

modellerinde otoimmün inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli bir role sahip olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler, CD4+T hücresi-aracılı adaptif immün sistemde çok önemli bir rolü olan belirli bir T helper hücre popülasyonunu kapsamayan hücreler olarak tanımlanmaktadır. Gelişimsel ve fonksiyonel olarak klasik Th1 ve Th2 serilerinden farklıdır (53). Th-17 immün sistem mediyatörleri IL-1, IL-6 ve transforming growth factor- β (TGF- β)'yı içerir ki bu naiv CD4+T hücrelerinin, aktif hafıza Th17 hücrelerine dönüşümünü uyarır; diğer bir mediyatör olan IL-23, Th-17 hücrelerinin çoğalmasını sağlar. In vivo yapılan deneylerde Th1 hücrelerinin indüksiyonu IL-12'nin üretimine bağlı gibi görünürken, Th17 hücrelerinin indüksiyonu IL-6 ve IL-23'e bağlıdır. IL-6, sitokin bağlı bir seri sinyalizasyon yolunun yöneticisi gibi görünmekte olup TGF- β ile birlikte Th-17 hücrelerinin orphan nükleer reseptör (ROR Yt), amplifikasyonuna bağımlı olarak farklılaşmasına neden olmaktadır. ROR Yt, Th17 hücreleri tarafından özel olarak eksprese edilen ilk transkripsiyon faktörü olarak tanımlanmıştır. IL-6 ve IL-21 ekspresyonunu arttırmaktadır, bu durum naiv CD4+ T hücrelerinde IL-21 ve IL-23 reseptörlerinin daha fazla indüklenmesiyle sonuçlanmaktadır. IL-6 ve IL-21'in etkileri, sinyal değiştiriciler ve transkripsiyon 3 (STAT3) aktivatörüne bağımlıdır. Ayrıca STAT3'ün, in vivo koşullarda Th17'nin farklılaşması için gerekli olan bir transkripsiyon faktörü olduğu gösterilmiştir. STAT3 aynı zamanda ROR-Yt'nin ekspresyonu için de gereklidir. IL-21 ve IL-23, ROR-Yt üretimini indükler bu da STAT3 ile birlikte IL-17'nin ekspresyonunu destekler (48, 53).

IL-23, IL-17, IL-17F, IL-6 ve TNF üretimine neden olmakta olup, IL-23 bağımlı T hücrelerinin oldukça patojenik olduğunu doğrulamaktadır. Günümüzde, psoriasisde mediyatörlerin, makrofajlar ve dendritik hücrelerden salgılanmasını uyaran Th1/Th17 hücrelerinin, deriye infiltrasyon derecesi olduğu kabul edilmektedir (54).

Psoriasis ile İlişkili Diğer Hücreler

T hücrelerinde olduğu gibi, diğer birkaç tip hücre de (dendritik hücre alt popülasyonları, mast hücreleri, monositler/makrofajlar ve nötrofiller), psoriasisin patogeneğinde önemli rol oynamaktadır (25).

Langerhans ve dermal dendritik hücreler uzun süredir derideki temel dendritik hücre tipleri olarak tanımlanmaktaydı. Fakat psoriasis lezyonlarında bulunan CD11c⁺ (myeloid) ve plazmositoid hücreler gibi dendritik hücre alt tipleri daha yeni yeni tanımlanmaya başlanmıştır. CD11c⁺ dendritik hücreleri, diğer dokulardaki intersiyel alanda bulunan dendritik hücrelere karşılık gelmektedir ve dermiste en bol bulunan dendritik hücre tipini oluşturmaktadır. Psoriasisın ilk aşamalarında önemli olduğu açıkça görülen Tip 1 interferonlar plazmositoid dendritik hücreler tarafından üretilir. Dendritik hücreler aynı zamanda hastalığın inflamatuvar sürecinde de oldukça büyük öneme sahiptir. Bunun nedeni, dendritik hücrelerin, psoriasis lezyonlarına neden olan birçok hücrenin aktivasyonu için gerekli olan sitokinlerin salgılanmasında önemli bir kaynak olması dolayısıyladır (48, 55).

Makrofajların asıl rolü henüz kesin değildir, bunun nedeni ise dermal dendritik hücrelerle birçok benzerlik taşımalarından dolayı çalışılmasının zor olmasındandır. Ancak, makrofajların hastalığın inflamatuvar sürecinde önemli bir rolü olduğu ve TNF- α 'nın temel kaynağı olduğu kabul edilmektedir. Aktifleşmiş makrofajlar, proteazları, büyüme faktörlerini ve diğer sitokinleri salgılayarak anjiogenezde önemli bir role sahip olabilirler (56).

Mast hücreleri büyük miktarlarda TNF- α , IFN- γ , IL-8 ve diğer birçok mediyatörlerin üretimini (VEGF gibi) sağlamaktadır. Mast hücreleri, nötrofillerin ve lenfositlerin migrasyonu için gerekli mikro çevrenin oluşumuna da katkıda bulunmaktadır (57).

Nötrofiller aktif ve erken psoriasis lezyonlarında bulunurlar. Psoriasis patogenezindeki rolleri tamamen anlaşılmış değildir, ancak T lenfositlerini aktiveleştirmede, T hücre bağıli hipersensivite cevaplarını hafifletirmede, keratinositlerin farklılaşması ve proliferasyonunda önemlidirler. Aktive nötrofillerin degranülasyonu, sitokinlerin, proteazların (örn; elastaz) ve katyonik proteinlerin (laktoferrin) salgılanması psoriasis patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır (58).

Nötrofillerin en önemli granüllerinden biri olan elastaz, diğer inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, matris proteinleri ile pıhtılaşma faktörlerinin parçalanmasını uyararak inflamasyon ve doku hasarına katkıda bulunmaktadır. Elastaz; nötrofiller, TNF- α ve IL-8 tarafından uyarıldığında inflamatuvar alandan

salınırlar. Dahası, elastazın proteolitik aktivitesinin, epidermal büyüme faktörü reseptörü aktivitesiyle keratinosit proliferasyonunu indüklediği bildirilmiştir; bu da, elastazın psoriasis plaklarının yayılmasında oldukça önemli olduğunu düşündürmektedir. İnflamatuar sürecin erken aşamalarında, elastaz, anti- inflammatuar progranülünü azaltarak, nötrofil aktivasyonu üzerinde pozitif bir otokrin-feedback oluşturmaktadır. Bazı granüler proteazların istenmeyen etkileri, α 1-antitripsin ve α 2-makroglobulin tarafından sınırlandırılmaktadır. Bu iki protein de akut-faz proteinleridir. Gerçekten de, elastaz aktivitesi, spesifik bir elastaz inhibitörü olan α 1-antitripsin tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir, ancak inflamatur bir durumda nötrofilik elastaz ve inhibitörü arasında dengesizlik oluşmaktadır. Granülositler, monositler ve epitel hücreleri tarafından sentezlenen laktoferrin, nötrofil-endotel hücre adezyonunu destekleyen, bir demir kaynağı olduğu için de Fenton reaksiyonunu indüklemekte ve hedef hücre cevaplarını düzenleyerek adaptif ve kalıtsal immün fonksiyonları arasında bağlantı sağlayan bir mediyatör olarak işlev görmektedir. Dahası, laktoferrin sitokin üretimini düzenler, dolayısıyla da mononükleer periferik kan hücrelerinin TNF- α ve IL-6 üretim yeteneklerini etkiler. Nötrofil aktivasyon ürünleri, psoriatik hastaların lezyonlarında ve periferik kanlarında yüksek bulunmuş olup hastalığın şiddetli ile bağlantılı olduğu görülmektedir. Ancak, nötrofil aktivasyonunun hastalığın nedenlerinden mi yoksa sonuçlarından mı olduğu henüz anlaşılabilmiş değildir (48).

Keratinositler TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 olmak üzere çok sayıda sitokin üreterek derideki inflammatuar reaksiyonda önemli rol oynamaktadır. Psoriasisde epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir. IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobiyal peptitlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik keratinositler rejeneratif maturasyon olarak isimlendirilen keratinosit farklılaşmasının alternatif bir yoluyla ilişkilidirler. Dermisde Th1 ve sitotoksik T hücrelerinin yüksek seviyelerde IFN- γ ve TNF- α açığa çıkarması keratinosit proliferasyonunu indüklemektedir. TNF- α ayrıca keratinositleri apoptozisten koruyan bir serin proteinaz inhibitörü olan plazminojen aktivatör inhibitörü tip-2'yi artırmaktadır. Aynı zamanda, immün hücrelerin göçüne, dermisteki stroma hücrelerinin aktivasyonuna ve anjiogenezisin indüklenmesine neden olabilecek

birçok mediyatör, endotel hücreleri için büyüme faktörleri ve nötrofil-çekici kemokinler üretir (IL-6, IL-8, TGF- α , TGF- β ve amfiregulin). TGF- α ve amfiregulin, keratinositlerin aşırı çoğalmasına neden olur ve TGF- β ile birlikte, IL-1 ve epidermal büyüme faktörü reseptörü için ligand görevi görmektedir (48, 59).

Psoriasis ile İlişkili Sitokinler

Sitokinler, inflamatuvar cevap, hücre maturasyonu, immün cevap, apoptozis, adezyon ve kemotaksis gibi olaylarda yer alan biyolojik açıdan aktif küçük proteinlerdir. Sitokin bağlı cevaplar doğal immünite için gerekli olmasına rağmen, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ve yanlış biyolojik içerikte üretimi, psoriasisin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların patogenezinde sorumlu tutulmaktadır (48).

Psoriasis lezyonları birçok farklı hücrenin etkileşimleri sonucu oluşmaktadır. Bu da hücreler ve hücrelerin aktivasyon ürünleri arasındaki güçlü ilişkiyi yansıtmaktadır. Gerçekten de, birçok kemokin ve büyüme faktörü hastalığın lezyonlarında tanımlanmış ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23 gibi birçok interlökin, çok sayıda proinflamatuvar sitokin, sistemik ve kutanöz aşırı ekspresyonu açığa çıkarılmıştır; ancak sitokin ağının karmaşıklığı ve çeşitliliği dolayısıyla bu ağın tam olarak tanımlanması zordur (60).

IL-6 proinflamatuvar sitokinlerden biridir ve dolaşımdaki miktarının yaklaşık üçte biri yağ dokusu kaynaklıdır. IL-6'nın psoriasisde görülen kronik inflamasyonda ve keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu bilinmektedir. Zalewska ve arkadaşları serumda IL-6 düzeyini psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve tedavi sonrası IL-6 seviyesinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Fibroblast kültürlerinde ise IL-6 düzeyinin farklı olmadığını göstermişlerdir. Sonuç olarak serum IL-6 düzeyinin psoriasis aktivitesini ve tedaviye yanıtı gösteren bir belirteç olabileceğini ve IL-6 düzeyinin fibroblast kültürlerinde yükselmemiş olmasını ise psoriasisde artmış IL-6'nın ana kaynağının fibroblastlar olmadığını belirterek açıklamışlardır. IL-6'nın psoriasis patogenezinde önemli rolünün olması yanında hastalığın şiddetini ve tedaviye olan yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek objektif bir gösterge olabileceği de savunulmaktadır (61).

IL-8, nötrofil kemotaksisinde önemli bir rol oynar, keratinositlerin hiperproliferasyonunu destekler, hasarlı deride de reseptörlerinin ekspresyonunda artışa ve anjiyogeneze neden olmaktadır. IL-8 bazı psoriatik hasta serumlarında yüksek seviyede bulunmuştur. IL-8, keratinositler tarafından üretilmektedir. Ancak, son çalışmalar T hücrelerinin de IL-8 üretimi ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Ferran ve arkadaşları deriye selektif migratuar T hücreleri (CLA+) tarafınca IL-8 salgılandığını göstermişlerdir. IL-8 psoriasisdeki Munro mikroabsesi ve Kogoj'un püstüllerinin oluşumuna katkıda bulunmaktadır (52).

IL-12, aktive miyeloid dendritik hücreler tarafından üretilmektedir. Bu sitokin psoriasis patogenezinde önemli kabul edilen Th1 hücrelerinin farklılaşmasını ve IFN- γ düzeyinin artmasını desteklemektedir. Psoriatik deride artmış Th1 hücreleri ve IFN- γ düzeyleri IL-12'nin psoriasis patogenezinde rol aldığını dolaylı bir yoldan göstermektedir. Bununla birlikte psoriatik deride IL-12'nin p35 alt ünitesinin upregülasyonunu tespit etmek için yapılan çalışmalardaki yetersizlik nedeni ile IL-12'nin psoriasis patogenezinde ne kadar etkin olduğu sorusunu ortaya çıkarmıştır (62, 63).

IL-17 adaptif immün sistemde rolü olduğu bilinen çok eski bir sitokindir. Psoriasis indüklemesinin ana mekanizması: immün hücreler, keratinositler ve fibroblastlar üzerindeki pleotropik etkilerinden kaynaklanmaktadır. Ayrıca sitokinler (IL-6, IL-8, IL-1 β , GM-CSF(granulocyte/macrophage colony-Stimulating factor), kemokinler (CXCL1, CXCL2, CCL20 ve CXCL8) matriks metalloproteinazları (MMPs), antimikrobial peptidleri (AMPs, LL37, Sl00s, β -defensin) ve kompleman da dahil olmak üzere birçok inflamatuvar mediatörü indükler. Bundan dolayı nötrofil, lenfosit ve myeloid serideki aktivasyon ve lokal kutanöz inflamasyona sebep olur (64). IL-17 blokajının otoimmün hastalıklarda etkin olduğunun ilk defa gösterilmesi 2010 yılında olmuştur. IL-17'nin bilinen 6 ligandından 3 tanesi psoriasisde aşırı ekspresyone edilmektedir: IL-17A, IL-17F ve IL-17C. IL-17A ve IL-17F, IL-17RA ve IL-17RC'den oluşan heteromerik IL-17 (IL-17R) reseptörüne bağlanırken; IL-17C, IL-17RA/IL-17RE kompleksine bağlanır. Çok az hedef farkı olan 3 tane anti IL-17 ajanı test edilmiştir. Secukinumab ve ixekizumab seçici olarak IL-17A'ya bağlanırken, bortalumab IL-17RA subünitini inhibe eder. Hueber ve ark. psoriasisdeki ilk klinik düzelmeyi anti-IL-17A monoklonal antikoru olan

secukinumab ile göstermişlerdir. Hafiften şiddetliye değişen psoriasis hastalarında IL-17RA antikoru olan bordalumab ile yapılan çalışmalar IL-17 blokajına hücrel ve moleküler düzeyde hızlı cevaplar alındığını göstermiş, aynı hasta grubunda ixekizumab ile de benzer yanıtlar alınmıştır. IL-17 inhibitörlerinin hücrel, moleküler ve psoriasisin klinik fenotipler üzerine olan etkisinin boyutu şaşırtıcıdır; çünkü psoriasisde multipl T hücre subtipleri aktivasyonu mevcuttur. Bu nedenle cevap bulunması gereken en önemli sorulardan biri IL-17 sinyalizasyonunun ciltte nasıl kompleks inflamatuvar fenotipe yol açtığının belirlenmesidir. Bu bağlamda, in vitro olarak keratinositlerin IL-17A ile tedavisi sadece 40 geni uyarmaktaydı. Öte yandan, in vivo yapılan çalışmalarda IL-17 ve TNF- α 'nın sinerjistik olarak yaklaşık 160 geni regüle ettiği gösterilmiştir. İki haftada, anti-IL-17A tedavisi, anti-TNF α tedavisine göre 6 kat daha fazla gen azaltmakta ve IL-17 ile TNF- α tarafından sinerjistik olarak regüle edilen genler anti-TNF tedavisine kıyasla anti-IL-17A tedavisinde daha yüksek oranda bloke edilmektedir. Ayrıca IL-17A ve IL-22, DH'ler ve proliferen olan keratinositlerden IL-20 salınımını indüklerler. IL-20 psoriasisde yüksek miktarda üretilir ve farelerde epidermal kalınlaşmaya yol açtığı gösterilmiştir. Bu da IL-17'nin, IL-22 ve IL-20 ailesi sitokinleri ile arasındaki sinerjiyi göstermektedir. Sonuç olarak IL-17'nin psoriasis patogenezinde en önemli rolü proinflamatuvar sitokinlerin kompleks sinerjik etkilerini desteklemektir (65).

IL-23 heterodimerik bir sitokindir, p19 (IL23A tarafından kodlanır) ve p40 (IL-12 ile ortak ve IL12B tarafından kodlanır) alt ünitelerinden oluşur ve IL23R ve IL12RB1 tarafından kodlanan reseptör kompleksine bağlanır.(25) IL-23 dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilir. Th17 hücrelerini aktive etmede, çoğalmalarında ve apoptozisinin inhibisyonunda etkili olup psoriasisde anahtar bir sitokin düzenleyici olarak görev almaktadır. IL-23 aynı zamanda dermal hücre infiltrasyonunu arttırarak, derideki tip1 yanıtın arttırılmasında önemli rol oynamaktadır. Bu sitokin makrofajlardaki TNF- α ekspresyonunu uyarma becerisine sahiptir. Psoriatik lezyonlarda IL-23 ve reseptörünün ekspresyonu belirgin olarak fazladır. Bu artış UVB tedavisi, etanersept, alefacept ve PUVA tedavileri ile baskılanmaktadır. IL-23 hem TNF- α hem de IL-22'yi arttırmakta dahası IL-23'ün downstream efektör sitokini olan IL-22 de, psoriatik deride görülen değişikliklerin birçoğunu ortaya çıkarabilmektedir. Sonuç olarak IL-23'ün psoriasis tedavisinde iyi

bir hedef olduğunun göstergesidir. Gerçekten de, IL-23/Th17 yolağının psoriasisde oldukça önemli olduğuna inanılmaktadır ve inhibisyonunun hastalığın tedavisinin merkezi bir rolü olduğu görülmektedir. Bu görüş, IL23R gen varyasyonlarının psoriasis için risk oluşturması ve IL-23 ve IL-12'nin p40 alt birimine bağlanan monoklonal antikorların tedavideki başarısıyla desteklenmektedir. Psoriasisde IL-23/Th17 aksı psoriatik keratinositlerin hiperplazisini ve nötrofillerin neden kronik inflamatuvar hastalıklarda ortaya çıktığını (IL-17'nin IL-8'i indüklemesi) açıklamaktadır (48).

IL-22; immün sistem ile epitelial hücreler arasındaki iletişimi düzenler, epidermal hiperplazi ve hipogranülozise neden olur, birçok hücre tipinden sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerinin salınımına neden olarak proinflamatuvar yanıt oluşturur, keratinositlerden antimikrobiyal proteinlerin salınımını sağlar ve bunların diferansiasyon ve migrasyonunu indükler. IL-22, bir Th17 sitokini olarak değerlendirilmektedir; ancak, son çalışmalar IL-22'nin, ayrı bir T hücresi alt kümesi olan Th22 tarafından da üretildiğini göstermiştir. Psoriasisde artmış olan IL-6 ve TNF- α , Th22 diferansiasyonunu arttırmaktadır, bunlara IL-1 β 'nin de eklenmesi ile Th17 hücrelerinden IL-17 ve IL-22 üretimi de artar. Farklı DH alt tipleri Th17 ve Th22 aktivasyonunu etkileyebilir, CD11c⁺ dermal DH'ler Th17'yi stimüle ederken, epidermal langerhans hücreleri Th22 yanıtını da stimüle etmektedirler. IL-22'nin aktivasyonu için TGF- β 'ya ihtiyaç duyulmaz, in vitro koşullarda IL-6 ve IL-23'ün, IL-22'nin üretimini uyarmasına rağmen, in vivo koşullarda IL-22 aktivasyonu için IL-23'ün zorunlu olduğu görülmektedir. Bu yüzden, IL-22 üretimi doğrudan IL-23 tarafından indüklenir ve IL-22, IL-23 tarafından indüklenen akantosiz ve dermal inflamasyona aracılık eder, bu da bu iki sitokin arasındaki ilginç bir ilişkiyi göstermektedir. IL-22'nin periferal kandaki düzeyi yüksek bulunmuş olup hastalığın şiddetli ile pozitif korelasyon göstermektedir (48, 66).

Vasküler Çoğalma ve Anjiogenesis

Psoriatik lezyonun eritemi, artmış, dilate olmuş ve kıvrılmış kapillerlere bağlıdır. Psoriasisdeki yüzeysel dermal mikrovasküler pleksus, anjiogenesis olarak bilinen, aktif vasoproliferatif sürecin sonucudur. Fizyolojik koşullar altında,

anjyogenez; endometrik döngüde ve hasarlı dokuların iyileşme sürecinde gerçekleşir. Patolojik anjyogenez, tümör gelişiminde ve metastazda, aterosklerozda ve bazı inflamatuvar hastalıklarda önemlidir. Anjyogenezdeki vasküler çoğalma anjyogenik faktörlerin lokal ekspresyonu sonucu tetiklenir (25).

Psoriasis lezyonlarında, birçok anjyogenik peptidin (TNF- α , TGF- α , IL-8, timidin fosforilaz, endotelial hücreleri stimüle eden angiogenetik faktör, anjyoprotein ve VEGF) aşırı derece eksprese edildiği bildirilmiştir. VEGF, keratinositlerden salınan, epidermis kökenli majör, damar spesifik büyüme faktörüdür ve lezyonların vaskülarizasyonunu sağlar. Bu büyüme faktörü, epidermal hiperplaziyi, vasküler büyümeyi ve derideki lökosit infiltrasyonunu stimüle eder ve psoriyatik keratinosit aktivitesinin regülasyonunda önemli rol oynar. Psoriasisde VEGF seviyeleri belirgin olarak artmıştır ve hastalığın aktif dönemlerinde plasma seviyesi de artmaktadır. Dahası, psoriasis lezyonlarında ve periferel kandaki VEGF seviyesi, PASİ (psoriasis alan şiddet indeksi) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Anjyogenez özellikle VEGF'ye bağlı olduğu için, psoriasisdeki rolünün anjyogenez ve inflamasyon arasındaki bağlantıda anahtar faktör olması olasıdır. Dahası, VEGF, TNF- α ile bağlantılı görünmektedir, bu da psoriasisde, inflamasyon ile anjyogenezin güçlü bir şekilde bağlantılı olduğu hipotezini desteklemektedir. Psoriasisde VEGF hakkındaki tüm bilgiler, VEGF'nin psoriasisin patolojisinde merkezi bir büyüme faktörü olduğunu ve VEGF seviyelerinin manipülasyonunun hastalığın tedavisinde gelecek vadede önemli bir hedef olabileceğini göstermektedir (48, 67).

LL37 ve diğer AMP'ler

Klasik sitokin ağına ek olarak, doğal immün reseptörleri aktive edebilen ve diğer sinyalleri taşıyabilen antimikrobiyal peptitler (AMP) adıyla bilinen küçük grup proteinler mevcuttur. AMP epidermiste eksprese edilmekte ve psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Çünkü bunlar IL-17 ailesi tarafından güçlü olarak indüklenmekte ve immün aktivasyonda daha güçlü cevaba yol açmaktadır. Plazmotoid DH'ler cAMP/LL37 tarafından aktive edildiğinde, çok miktarda IFN- α salınımına neden olmaktadır. IFN- α , LL37-self-RNA kompleksi

boyunca dermal myeloid DH'leri aktive etmekte, DH matürasyonunu sağlamakta, TNF- α ve IL-6 üretimine neden olmaktadır. Buna karşın, LL37'nin keratinositlerdeki AIM2 inflamasyon aktivasyonunu inhibe ettiği gösterilmiş bu da AMP'nin psoriasisin erken regulasyonunda rolü olduğunu göstermiştir (65).

2.1.6 Klinik

Psoriasis lezyonları, keskin sınırlı, eritemli papül ya da maküller üzerine yerleşmiş sedefi beyaz parlak skuamlarla karakterizedir. Skuamlar kuru ve gevrek olup kolayca dökülebilirler. Başlangıç şekilleri genellikle 2-3 mm çapında eritemli makülopapüller olup sonradan skuamlar gelişir (68, 69).

Lezyonların büyüklüğüne ve şekillerine göre punktata, guttata, numuler, plak, üniversal, anüler, geografik gibi isimler alır. Lezyonların morfolojilerine veya yerleşim yerlerine göre psoriasisin farklı klinik tipleri vardır. Lezyonlar morfolojik özelliklerine göre psoriasis vulgaris, guttata, püstüler, eritrodermik, folliküler ve seboreik psoriasis, yerleşim yerlerine göre saçlı deri psoriasis, palmoplantar psoriasis, invers psoriasis, tırnak psoriasis, psoriatik artrit, napkin psoriasis, genital ve perianal psoriasis olarak sınıflandırılır (69, 70).

Psoriasis, yavaş progresif bir seyir gösterebileceği gibi, guttata psoriasisdeki gibi akut da seyredebilir. Hastalığın gidişatı önceden tahmin edilemez. Uzun veya kısa süreli remisyonlar gösterebilir. Bazı hastalarda persistan seyrederek. Sık relaps gösteren hastaların lezyonları da genellikle geniş alanları kaplar (71).

2.1.6.1 Klinik Tipleri

Psoriasis Vulgaris

Klasik psoriasis formu olarak kabul edilir ve tüm yaş grupları içinde en sık bildirilen klinik formdur. Tüm psoriasisli hastaların %80-90'ı psoriasis vulgaristir. Gümüş beyazı, kalın, kaba skuamla kaplı, keskin kenarlı, eritemli plaklarla karakterizedir. Özellikle ekstremitelerde ekstansörlerine, dirseklere, dizlere, intergluteal

bölge ve saçlı deriye yerleşir. Yüz, kulaklar, genital bölge daha az tutulur. Genital psoriasisde ise lezyonlar keskin sınırlı, skuamsız ve parlak görünümündedir.

Psoriasis lezyonları skuamlı küçük papüller olarak başlar, gittikçe büyüyerek plakları oluşturur. Lezyonlar iyileşirken sıklıkla merkezden iyileşmeye başladıklarından polisiklik görünüm alırlar (annüler psoriasis). Bu formda prognozun daha iyi olduğu gözlenmiştir. İyileşme sonrası sıklıkla 'psoriyatik lökoderma' olarak adlandırılan hipopigmentasyon görülür. Lezyonlar laterale doğru yayılıp yer yer birleştiğinde oluşan görünüm 'psoriasis girata' olarak adlandırılır. Rupoid psoriasis, külah şeklini alan lezyonları tarifler. Ostraseus psoriasis, istiridye kabuğu gibi hiperkeratotik, yüzük gibi konkav lezyonları tariflemek için kullanılır. Elefantin psoriasis, alt ekstremitelerdeki büyük, kalın skuamlı plakları tarifler (72).

Küçük plak psoriasis

Guttat psoriasisde benzer ancak daha yaşlılarda görülmesi, lezyonların daha büyük, skuamların daha kalın olması nedeni ile guttat psoriasisden ayrılır. Kore ve diğer Asya ülkelerinde sık görülen erişkin başlangıçlı psoriasis şekli olarak bilinir (69).

Saçlı deri psoriasis

Psoriasis hastalarında, saçlı deri tutulumu %70-80 oranında bildirilmiştir (73). En sık kulak arkası ve oksipital bölgede görülür. Psoriasis hastalarında sıklıkla ilk tutulan bölgedir. Alın ve saçlı deri sınırında yerleşerek taç benzeri görünüme neden olmaktadır. Genellikle saçlı deri sınırını 2 cm'den fazla aşmaz. Lezyonlar kaşıntılı ve görünür olması nedeni ile hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemektedir (74).

Sebopsoriasis

Seboreik bölgeler olan nazolabial bölgeler, yanakların iç kısmı, burun, kulaklar, kaşlar, saç çizgisi, saçlı deri, presternal ve interskapular bölgeler tutulur. Lokalize, yağlı, skuamlı, eritemli, plaklarla karakterizedir. Tedaviye nispeten

dirençlidir. Pitrosporunun etiyolojik rolü ispatlanmamış olmasına rağmen antifungal ajanlar tedavide etkin olabilmektedir (72).

İnvers Psoriasis

Aksillar, boyun, meme altları, inguinal ve intergluteal, bölge gibi intertriginöz bölgelerin psoriasisine verilen addır. Skuam genellikle minimal veya yoktur. Lezyonlar parlak, keskin sınırlı eritemlidir. Etkilenen alanlarda terleme bozulmuştur. Bakteriyal, kandidal ve diğer fungal intertrigolarla sıklıkla karışır (70, 75).

Palmoplantar psoriasis (Püstüler Olmayan)

El içi ve ayak tabanında simetrik, keskin kenarlı, eritemli, skuamli lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Diğer klinik varyantlara eşlik edebilir. Deri yüzeyinin yalnızca sınırlı bir kesimini tutmasına karşın, yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilediği özel testlerle gösterilmiştir. Tedavisi dirençli psoriasis tipidir (76).

Guttat (eruptif) psoriasis

Yuvarlak, eritemli, hafif skuamli papüller (0,5-1,5 cm) ile başlar gövde ve ekstremitelerde yerleşir. Sıklıkla çocuklar ve genç erişkinlerde β -hemolitik streptokok veya viral bir enfeksiyondan 2 hafta sonra oluşur. Psoriasis hastalarının %10'unda guttat psoriasis öyküsü vardır. Psoriasisın bu formu HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan formudur. Fototerapiye iyi cevap verir (69, 77).

Eritrodermik psoriasis

Eritrodermik psoriasis, yaygın eritem ve deskuamasyonla karakterize, ateş, lenfadenopati, genel durum bozukluğu gibi sistemik semptomların da eşlik ettiği şiddetli bir psoriasis formudur. Hasta kronik plak psoriasis olup yaygınlaşarak eritrodermiye girebileceği gibi, psoriasis eritrodermisi olarak da başlayabilir.

Tetikleyiciler arasında sistemik steroid, metotreksat, siklosporin gibi ilaçların kesilmesi, fototoksik reaksiyon, katran gibi iritan topikal tedaviler ve enfeksiyonlar vardır. Tedaviye dirençlidir ve mortalitesi yüksektir (69, 70, 76).

Püstüler psoriasis

Psoriasisın steril püstüllerle seyreden formudur. Lokalize ve jeneralize olmak üzere iki klinik tipi vardır (71).

1. Lokalize püstüler psoriasis

Palmoplantar püstüloz ve akrodermatitis continua olmak üzere iki şekilde görülür.

a) Palmoplantar püstüloz

Palmoplantar püstülozda avuçlar ve ayak tabanlarında kaşıntılı ya da yangılı, diffüz eritemli zeminde 2-5 mm'lik püstüller görülür. Psoriasisın bir alt grubu mu, yoksa ayrı bir antite mi olduğu halen tartışılmaktadır. Kadınlarda daha sıktır. Sigara kullanımıyla yakından ilişkilidir. Jeneralize püstüler psoriasis geçiş bildirilmemiştir. Palmoplantar püstülozla, interlökin 19 ailesi genleri ve gluten sensitivitesiyle birlikteliğe işaret eden bilgiler mevcuttur. Palmoplantar püstüloz SAPHO sendromunun bir komponentidir (sinovit, akne, püstüloz, hiperostosis ve osteitis) (71, 78).

b) Akrodermatitis continua

Parmak uçlarından başlayıp yavaş yavaş proksimale doğru yayılan, steril püstüllerle karakterize kronik bir hastalıktır. Genellikle tek parmakta, travma sonrası başlar. Tırnak distrofisi, paronişi ve deskuamasyon karakteristiktir. Tırnak yatağı ve tırnak matriksini tutan püstüller onikodistrofi ve anonişiye neden olabilir. Kronik hastalıkta periungual eritem tipiktir (71).

2. Jeneralize Püstüler Psoriasis (JPP)

Generalize püstüler psoriasis, steril püstüllerle karakterize, akut, subakut veya nadiren kronik seyir gösteren şiddetli bir psoriasis formudur. Hastalığı tetikleyen faktörler arasında gebelik, sistemik kortikosteroid tedavisinin kesilmesi, hipokalsemi ve enfeksiyonlar sayılabilir. Jeneralize püstüler psoriasisde deri hassas ve kırmızıdır.

Ateş, halsizlik, anoreksi, bulantı gibi sistemik semptomlar olabilir. Lökositoz, sedimentasyon yüksekliği sıktır. Saatler içinde eritemli zeminde çok sayıda püstüller belirir. Bunlar birleşerek pü gölcükleri oluşturabilir. Püstüller şeklinde veya akut coğrafik dil şeklinde oral lezyonlar belirebilir. Subungual püstüller görülebilir. Psoriasis genellikle benign ve kronik bir seyir gösterirken, püstüler formları son derece ciddi veya fatal komplikasyonlara yol açabilir (69, 71).

İmpetigo herpetiformis, gebeliğin jeneralize püstüler psoriasis olarak bilinir. Sıklıkla gebeliğin son trimesterinde görülür. Fakat birinci trimesterde ve postpartum dönemde gelişen vakalar da bildirilmiştir. Daha sonraki gebeliklerde tekrarlayabilir. Gebelik sonrası oral kontraseptif kullanımına bağlı veya menstruasyonla tekrar eden olgular bildirilmiştir Klinik olarak eritemli skuamli plaklar üzerinde herpetiform patern gösteren yüzeysel püstüller ile karakterizedir. Ateş, terleme, deliryum, ishal, kusma gibi sistemik belirtiler, genel durum bozukluğu ve hipokalsemiye sekonder tetani görülebilir. İmpetigo herpetiformiste fetal anomali ve ölü doğum riski vardır (79).

Psoriatik Artrit (PsA)

Psoriatik artrit (PsA); negatif romatoid faktörle karakterize, psoriasis sırasında görülen artrittir. Artropati, psoriasisin tek sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriasisli hastaların %5-25'inde gözlenir. %10-15 olguda psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. PsA beş alt tipe ayrılmıştır: Distal interfalangeal (DIF) baskın tip, simetrik poliartrit, asimetrik oligoartrit, predominant spondilit ve artrit mutilans. PsA'nın %60'ı asimetrik oligoartiküler eklem tutulumu olarak başlar fakat daha sonra simetrik oligoartiküler tutulum dominant olur. PsA'li hastaların, hastalık başlangıcından 5-10 yıl sonra yaklaşık %30-40'ında eklem deformiteleri geliştiği bildirilmektedir. Tutulan eklem sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı ve artrit süresi ile klinik hasar arasında güçlü bir ilişki vardır. Daktilit ve entesopati hastaların yaklaşık üçte birinde görülen diğer önemli bulgulardır. Tırnak distrofisi, saçlı deri lezyonları veya perianal/intergluteal lezyonu olan hastalarda PsA gelişme riski yüksektir Yapılan çeşitli çalışmalarda HLA B27 ile sakroileit ve spinal tutulum, HLA Cw6 ile oligoartiküler tutulum, HLA DR4 ile

simetrik poliartiküler tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında korelasyon bildirilmiştir (80).

Psoriatik Tırnak

Psoriasisli hastaların yaklaşık %20-50'sinde tırnak tutulumu görülmektedir. Hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmiştir. Psoriatik tırnak önemli sosyal ve fonksiyonel bozukluklara yol açar. Psoriatik tırnağı olan hastaların %93'ü kozmetik sorunlardan, %52'si ağrıdan yakınırken %58'i hastalığın mesleklerini engellediğini düşünmektedir. Hastanın yaşı, hastalık süresi, şiddeti ve psoriatik artrit varlığı ile orantılı olarak tırnak tutulumunun şiddetinde artış görülür. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulur. Çocuklarda ise psoriatik tırnak nadirdir. Tırnak psoriasisinde görülen başlıca bulgular, renk değişiklikleri, lökonişi, pitting, onikolizis, tırnak yatağında yağ damlası görünümü, transvers sırtlanmalar, Beau çizgileri, splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz ve psoriatik paronişidir.(81)

2.1.7 Tanı

Psoriasis çoğunlukla klinik olarak tanı konulan bir hastalıktır. Ancak lezyonların karakteristik olmaması, atipik görünüm ve olağan dışı yerleşim varlığında tanı koymak zorlaşabilmektedir. Anamnez, klinik, hastalığa özgü fenomenler ve histopatolojik inceleme psoriasis tanısında yararlanılan yöntemlerdir.

2.1.7.1 Psoriasisde fenomenler

Köbner Fenomeni: Psoriasisde %38-76 oranında pozitifdir. Sağlam deri bölgesine uygulanan fiziksel veya kimyasal travmadan 10-20 gün sonra o bölgede tipik psoriasis plağının oluşmasıdır. Psoriasis için tipik olmakla beraber, psoriasisde özgü bir bulgu değildir. Köbner fenomeni, hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir. Köbner fenomenin patogenezi hala tam olarak bilinmemektedir. Yapılan

çalışmalar patogeneizde T hücre aktivasyonu, fibroblast büyüme faktörlerinin (B-FGF) olduğunu göstermektedir (5, 82).

Mum lekesi fenomeni: Psoriatik lezyon kazınacak olursa, beyaz deri rengi skuamlar daha da beyazlaşır ve belirgin olarak dökülür. Bu olay katılmış olan mumun kazınmasına benzediği için mum lekesi bulgusu olarak adlandırılır. Psoriasis özü olan bu fenomen, histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun göstergesidir (82).

Son zar fenomeni: Psoriasis plağındaki skuamların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilirse lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu epidermin dermal papillalar üzerindeki son tabakasıdır ve psoriasis için çok patognomoniktir (82).

Auspitz fenomeni: Lezyonun kazınması devam edilirse noktasal kanama odakları gelişir. Papillomatozisin klinik belirtisidir (82).

Woronoff halkası: Gerileyen psoriasis plaklarının etrafında milimetrik, hipopigmente bir halo belirmesidir (82).

2.1.7.2 Histopatoloji

Psoriasisin kesin tanısı histopatolojik inceleme ile konur. Histopatolojik açıdan psoriasis vulgaris tanısı epidermal bulgular ile yapılır. Tam gelişmiş lezyondaki dermopatolojik özellikler birleşik yatay parakeratozis, parakeratotik korneum içinde nötrofillerden oluşan epidermal mikroapse formasyonu (Munro mikroapseleri) ve spongioform püstül formasyonu (Kogoj apsesi), granüler tabakanın incilmesi ya da kaybolması, hiperplazi, akantozis ve beraberinde rete çıkıntılarında uzama, bazal hücrelerde mitoz artışı, dermal papillalarda uzama ve ödem, papiller dermiste epidermal bazal membrana neredeyse temas halinde yakınlaşan, genişleme ve yumaklaşma gösteren kapiller dilatasyon ve dermiste lenfositik hücre infiltrasyonudur (5, 83).

Histopatolojik tanıda zorluğa neden olan nokta: guttat psoriasis, erken dönem psoriasis ve eritrodermik formların yanında el, ayak ve genital bölgeyi içeren lokalizasyonlarda spongiozun gözlenmesidir (spongiotik psoriasis). Bu durumda papiller dermiste yumaklaşma gösteren konjeste damarların gözlenmesi önem

kazanır. Epidermiste nötrofil kümelerinin varlığı (Kogoj'un spongiform püstülleri) tanı koydurucu özellikte olmakla birlikte, her doku örneğinde görülmez. Uzun süren psoriasis lezyonlarında akantozun belirginleştiği görülür. Kronik spongiotik dermatitlerde de psoriasisde olduğu gibi belirgin akantozla birlikte spongiyozun da minimal olduğu bilinmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda, epidermal retelerde çomak şekilli kalınlaşmayla birlikte suprapapiller plakada incelmanın saptanması psoriasis lehine ayırıcı tanı kriteridir. Kronik spongiotik dermatitlerin prototipi olan liken simpleks kronikus ile ayırıcı tanıda hipo veya hipergranülozisin tek kriter olarak kullanılması hatalıdır. Çünkü psoriasisde kaşıma, kaşıntı kısır döngüsü nedeniyle reaktif bir doku yanıtı olarak granüler tabakada artış görülebilmektedir (83).

2.1.7.3 Laboratuvar

Psoriasis tanısında özel bir laboratuvar yöntemi yoktur. Çok yaygın lezyonlu hastalarda hızlanmış epitel proliferasyonu sonucu nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve püstüler psoriasisde negatif nitrojen dengesi gözlenebilir, Ayrıca hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri tespit edilebilir (82).

2.1.8 Ayırıcı tanı

Psoriasisin klinik tiplerine göre ayırıcı tanıda düşünülecek hastalıklar şunlardır:

Kronik plak tip psoriasis: Numuler ekzema, mikozis fungoides, dermatofitozlar, pitriazis rubra pilaris, seboreik dermatit, lupus eritematozus, nörodermatit, kontakt dermatit, pitriazis amiantasea, kandidiazis, Bowen hastalığı, Pağet hastalığı, AIDS.

Guttat psoriasis: Pitriazis rozea, liken planus, pitriazis likenoides kronika, sifiliz II. dönem papülleri.

Palmoplantar psoriasis: Mikozis fungoides, sifiliz II. dönem papülleri, edinsel keratodermalar, pitriazis rubra pilaris, Reiter sendromu, kronik ekzema, kronik hiperkeratotik tip tinea pedis, tinea manum, liken planus.

İnvers psoriasis: Seboreik dermatit, kandidiazis, intertrigo, Hailey-Hailey hastalığı, eritrazma.

Lokalize palmoplantar püstüler psoriasis: Püstüler bakterid, id reaksiyonu, dizhidrotik ekzema, tinea pedis, kontakt dermatit.

Akrodermatitis kontinua: Bakteriyel, viral, monial, sifilitik paronişi, Reiter Sendromu.

Jeneralize püstüler psoriasis: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaseus, yaygın herpes simpleks enfeksiyonu.

Eritrodermik psoriasis: Eritrodermi yapan hastalıklar.

Psoriatik artropati: RA, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut.

Mukoza tutulumu: Diskoid lupus eritematozus, moniliazis, lökoeritroplaki, plak müköz, Reiter Sendromu (82).

2.1.9 Tedavi

Psoriasis, yaşam boyu sürmesi, kesin tedavisinin olmaması nedeniyle hastaların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir. Hastalar uzun süre ilaç kullanmaktan sıkıldıklarından mucizevi tedavilere yönelmektedir. Bu nedenle psoriasis hastasının tedavisi ve takibi büyük önem taşımaktadır. Psoriasis tedavisi planlanırken hastalığı kontrol altına almak, uzun süreli remisyon sağlamak, hastanın yaşam kalitesini artırmak, ilaç toksisitesini ve tedavi maliyetini azaltmak amaçlanmalıdır. Tedavi seçiminde psoriasis tipi ve yaygınlığı, hastanın meslek ve sosyal yaşantısı, tedaviye ayracağı zaman, daha önce kullandığı tedaviler ve etkinlikleri, ekonomik faktörler, eşlik eden hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir (84, 85).

2.1.9.1 Topikal Tedavi

Psoriasis hastalarının %80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahiptir. Bu nedenle topikal tedavi, hastaların büyük çoğunluğunda seçilebilecek en yaygın tedavi şekli olup etkin ve uygun kullanılması önem taşımaktadır. Ayrıca topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastalardaki dirençli lezyonlarda da önemli bir destek sunmaktadır. Psoriasis topikal tedavisinde ilk seçenek ilaçlar kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini analogu kombine preparatı, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimustur (86).

Keratolitik ajanlar: Keratolitikler topikal ilaçların penetrasyonunu arttırmak amacı ile psoriatik lezyonlardaki skuamın giderilmesi için kullanılır. En fazla kullanılan keratolitik ajan salisilik asittir. Korneum tabakasında pH'ı düşürerek ve keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Sıklıkla %3-6 oranında günde bir kez uygulanır. Avuç içi ve ayak tabanlarında %15 gibi daha yüksek konsantrasyonlar tercih edilebilir. Hepatik ve renal yetersizliği olanlarda, vücut yüzey alanı %20'nin üzerinde tutulanlarda ve sistemik salisilat kullananlarda toksisite riski vardır. UV filtre edici etkisinden dolayı, fototerapiden önce uygulanmamalıdır (86).

Nemlendiriciler: Nemlendirici ve yumuşatıcılar psoriasis tedavisinde değerli ve ucuz yardımcılarıdır. Psoriatik cildi yumuşak ve nemli tutmak kaşıntı ve hassasiyet belirtilerini en aza indirir. Ayrıca, uygun cilt hidrasyonunu korumak tahrişi önlediği için köbnerizasyon da engellenmiş olur. En sık kullanılan nemlendirici üre olup keratolitik etkisi de bulunmaktadır (87).

Topikal kortikosteroidler: Lokalize, hafif şiddetli psoriasisde ilk seçenektir. Tüm dünyada psoriasis tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlardandır. Psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidlerin, antiproliferatif, immünsüpresif ve antiinflamatuvar etkilerinden yararlanılmaktadır. Vazokonstriktif yeteneklerine göre Stoughton-Cornell sınıflandırmasıyla yedi güç sınıfına ayrılan kortikosteroidlerin birçok farklı formülasyonu mevcuttur. Süperpotent ve potent kortikosteroidler psoriasisde en sık kullanılan ajanlar olup, optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir. Yan etkileri sebebiyle dikkatli kullanılmalıdırlar. Sınıf 1 kortikosteroidlerin kullanımı dört haftayı geçmemeli, kontrol altına alınan hastalıkta,

haftada 1-2 keze inen sıklıkta, daha zayıf kortikosteroidlerle devam edilmelidir. Bu şekilde aralıklı kullanım taşıflaksi riskini en aza indirmektedir. Topikal kortikosteroid kullanımına bağılı en sık lokal yan etkiler görülmektedir. Telenjektazi, eritem, hipopigmentasyon, stria ve hipertrikoz lokal yan etkiler arasında gelir. Sistemik yan etkiler de nadir görülmekle birlikte, özellikle çocuklarda hipotalamik-pitüiter-adrenal aksa baskılanmaya neden olabilmektedir (34, 86). Kortikosteroidlerin antralin, tazaroten ve vitamin D analogları ile kombine kullanımı, bu ajanların tek kullanımı ile oluşabilecek yan etkileri azaltabilir. Sistemik tedavi ajanlarından asitretin ile kombinasyonu başarılı bulunmuştur. Kortikosteroidlerin psoralen Ultraviyole A (PUVA) ile kombinasyonu iyileşme süresini kısalttığı gibi remisyon süresini de kısalttığı tespit edilmiştir. UVB ile kombinasyonun ise terapötik bir avantaj sağlamamış ancak remisyon süresini kısaltmıştır. Bu yüzden kortikosteroidlerin UV tedavisi sırasında rutinde kullanılmaması sadece dirençli lezyonlarda kullanılması önerilmektedir (87).

D vitamini analogları (Kalsipotrien): Psoriasis tedavisinde kullanılan vitamin D3 analogları kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitoldür. Topikal kortikosteroidlerle birlikte lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde ilk sıra tedavi seçeneğidir. D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe edip farklılaşmayı normal seyrine çevirir. İmmunmodülatör etkisi de mevcuttur. Kalsipotriol hafif ve orta şiddetli plak psoriasis olan, toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu olgularda endikedir. Topikal kortikosteroidler ve siklosporin, asitretin ve metotreksat ile kombine kullanımında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Lezyonel ve perilezyonel irritasyon, yanma hissi ve kaşıntı en sık rastlanan yan etkiler olup tedavinin devamında giderek azalır. Yetişkinlerde haftada 120 gramdan çocuklarda 45g/hafta/m²'den fazla kullanımda hiperkalsemi gelişme riski mevcuttur (88). Hiperkalsemik hastalarda ve renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon durumlarında kullanılmamalıdır. Kalsipotrien kolay inaktive olan bir ajandır. UV tedavisi sonrasında veya tedaviden en az 2 saat önce uygulanmalıdır.(87) Kastriol, Avrupa'da birkaç yıldır kullanılmaktadır. Kalsipotriol ile karşılaştırıldığında hassas cilt bölgelerinde daha az iritan özelliğı vardır. Yapılan çalışmalarda her ikisinin de etkinliğı aynı bulunmuştur (89).

Tazaroten: Ülkemizde bulunmayan topikal bir retinoid olan tazaroten %0,1 ve %0,5 konsantrasyonlarında jel ve krem şeklinde bulunur. Tazaroteninin keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği, hiperproliferasyonu sınırladığı ve inflamatuvar belirteçlerin salınımını azalttığı düşünülmektedir. En önemli yan etkisi iritasyondur. Kortikosteroidler ile kombine kullanımı iritasyon etkisini azaltır. Kullanımda dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmaması ve güneşten korunmaya da özen gösterilmesidir. Monoterapide kullanımı pek tercih edilmeyip, kalsipotriol ve UVB ile kombinasyonları yapılan çalışmalarda oldukça etkili bulunmuştur. Teratojen olduğu için gebelerde kullanımı kontrendikedir (86, 87).

Katran: Kömür katranı psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardandır. Antiinflamatuvar, antibakteriyel, antipruritik ve antimikotik etkileri mevcuttur. Uygulama zorluğu, kötü kokusu, giysi ve eşyaları boyaması nedeni ile günümüzde kullanımı sınırlıdır. Özellikle kalın skuamli plaklarda skuamli gidermekte oldukça etkilidir. %5-10 oranında katran içeren şampuanlar skalp psoriasisinin tedavisinde tercih edilmektedir (87). Katranın yan etkileri kullanım süresine göre sınıflandırılabilir. Akut yan etki olarak folikülit, kontakt alerji, fotokontakt reaksiyonlar, iritasyon ve astım hastalarında bronkokonstriksiyon görülmektedir. Meslek maruziyeti nedeni ile uzun vadede katran ile temas eden kişilerde akciğer kanseri, cilt ve skrotal karsinomlarda artış görülmüş; fakat katran kullanan psoriasis hastalarında artmış karsinojenite ispatlanmamıştır. Ancak PUVA ile tedavi edilen psoriatik hastalarda katran kullanımının karsinojenite riskini arttırdığı ileri sürülmektedir (90).

Antralin: Deride serbest radikaller oluşturarak antiproliferatif ve inflamasyonun modülasyonu ile sonuçlanan bir kaskadı tetiklemektedir (90). Oto-oksidasyonu engellemek için preparata %1-2 salisilik asit eklenmelidir. İritasyon yan etkisi sebebiyle yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde kullanılmamalıdır; yine stabil olmayan, eritrodermik ve püstüler psoriasisde de kullanılmamalıdır. Deri, giysi ve eşyaları boyaması, ve lokal yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır (87).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Atopik dermatit için geliştirilmiş olup günümüzde kullanılan iki formu mevcuttur. Aktive T hücrelerinde sitokin transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu inhibe ederek sitokin yapımını bloke

ederler. Kollajen sentezine etkisi olmadığından deri atrofisi oluşturmazlar. Takrolimus ve pimekrolimusun pomad formlarının yüz ve invers psoriasis tedavisinde etkinliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (90).

2.1.9.2 Fototerapi

Ultraviöle (UV) ışınları uzun yıllardır psoriasis lezyonlarını kontrol altına almak için kullanılmaktadır. UV, DNA sentezini ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, psoriatik derideki patojenik T hücrelerinin apoptozunu indükler. Ayrıca UV'nin lokal immüsupresyon etkisi mevcuttur. Bunu doğrudan langerhans hücrelerini ve dolaylı yoldan da sitokinleri ve adhezyon moleküllerini etkileyerek Th1 ağırlıklı immün yanıtı Th2 ağırlıklı immün yanıtıya dönüştürerek oluşturur.(91) Psoriasisde kullanılan fototerapi yöntemleri; dar-band UVB, geniş-band UVB, psoralenle UVA (PUVA) ve güneş banyosudur.

UVB: Psoriasis tedavisinde yetmiş beş yılı aşkın süredir kullanılan UVB hem monoterapide hem de kombine tedavilerde önemli bir yer tutmaktadır. UVB ışının dalga boyu 290-320 nm 'dir. UVB dalga boyu, güneş ışığındaki en aktif dalga boyudur ve güneş sonrası oluşan eritemin başlıca sorumlusudur. Ancak deride UVA kadar derine penetre olamamaktadır. Dar-band UVB tedavisi, 311–313 nm dalga boylarındaki UVB'nin antipsoriatik etkinliğinin en fazla olduğunun saptanmasıyla 1984 yılından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (92). UVB nükleik asitlerin sentezini engelleyerek epidermal keratinositlerin proliferasyonunu azaltır. UV'ye maruz kaldıktan sonra ilk olarak pirimidin dimer oluşumu, membran lipid peroksidasyonu ve transkripsiyon faktörlerinin indüksiyonu, sonrasında antijen sunan hücreler ve hücre sinyal mekanizmaları etkilenmektedir. UVB langerhans hücre sayısını azaltır, böylece antijen sunan dendritik hücreler yeteneğini kaybederler. Hücre membranının hasarı ve hücre yüzey moleküllerinin ekspresyonundaki azalmaya ikincil olarak makrofajların salgıladığı sitokinlerde değişikliğe neden olur. Epidermal T hücrelerinde apoptozisi indükler. Psoriasis immünotopogenezinde merkezi bir rol oynayan T hücrelerinin bir alt grubu olan Th17 hücreleri, UVB tarafından downregüle edilmektedir (91). Tedaviye minimal eritem dozunun %50-70'i ile başlanması, haftada üç gün süreyle tedavi verilmesi ve

toleransa göre %20 doz arttırılması önerilir. Tedavi süresi sıklıkla 6-8 haftadır. Guttat ve plak tip psoriasisde sistemik tedavi gereken olgularda ilk seçenek olarak dar-band UVB önerilmektedir. Gebelikte kontrendike olmaması nedeniyle sistemik tedavi endikasyonu olan gebelerde kullanılabilir. UVB'nin kısa vadeli yan etkileri, eritem, kaşıntı, kserosis, seyrek olarak bül oluşumu ve tekrarlayan herpes simpleks enfeksiyonlarıdır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise, özellikle yüz derisinde fotoyaşlanma ve karsinojenite riskidir. Karsinojenik risk, alınan UVB'nin total kümülatif dozuna bağlıdır. UVB ile hayat boyu tedavi 350 seansı aşmamalıdır (93).

PUVA: Dalga boyu 320-400 nm arasındaki ultraviyole ışınlar UVA olarak sınıflandırılır. Potent bir fotosensitizör olan psoralen ve UVA'nın birlikte uygulandığı rejim PUVA olarak bilinir. Oksijen bağımlı ve oksijen bağımsız iki mekanizma ile DNA sentezini ve hücre proliferasyonunu engellemektedir. Bu etkisiyle Langerhans hücrelerinin sayısını, lenfosit ve antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını azalttığı gösterilmiştir. (94) PUVA için psoralenin birkaç formu olmasına rağmen en yaygın olarak 8-metoksipsoralen (8-MOP) kullanılır. 8-MOP kristal formunda UVA'dan 2 saat önce 0,6 mg/kg'lık dozda, kapsül formunda 0,4mg/kg'lık dozda UVA'dan 90 dakika önce kullanılır. Kullanılmadığında 5-MOP 1,2-1,5 mg/kg dozda kullanılabilir. Sistemik derlemelerde PUVA tedavisinin psoriasisde %70-100 civarında lezyonları temizlediği, ortalama 24 seansta gerileme sağlayarak, 3 ile 6 ay süreyle remisyonlar sağladığı gösterilmiştir. PUVA psoriasisin tüm alt tipleri için yararlı bir tedavi olmasına rağmen püstüler ve eritrodermik tiplerin tedavisi bu tedaviyle daha zordur. PUVA tedavisi UVB penetrasyonunun sorunlu olduğu palmar plantar kalın lezyonlu hastalarda, yoğun skuamli psoriasisde, dar-band UVB ile kısa remisyon süreli ve düşük klinik yanıtı olgularda tercih edilmelidir (95). Psoralenin bulantı, kusma, baş ağrısı gibi yan etkileri olabilir. Tedavi sonrasındaki 24 saate kadar göz korunması katarakt oluşum riskini azaltmak için mutlaka uygulanmalıdır. Ayrıca erkeklerde genital bölgenin korunması, bu bölgenin skuamöz hücreli karsinoma duyarlılığı nedeniyle çok önemlidir. En sık gözlenen kronik yan etkisi aktinik deri hasarıdır. 12 yaş altı hastalarda PUVA tedavisi tercih edilmez. Kadın hastalarda tedavi süresince kontrasepsiyon uygulanmalıdır. Karsinogenez riskini artırması nedeniyle 200-250 seanstan daha fazla uygulanmamalıdır. PUVA, sistemik retinoidlerle kombine kullanıldığında etkinliği artmakta ve toplam uygulanan seans sayısı azalmaktadır.

Fotokarsinojenik etki riski nedeniyle diğer immünsüpresif ajanlarla birlikte kullanımı önerilmemektedir (93).

Topikal PUVA, deriye psoralen uygulanımı sonrası UVA maruziyeti prensibine dayanmaktadır. Lokal PUVA ve banyo PUVA olmak üzere iki ana uygulama şekli vardır. Lokal PUVA genellikle avuç içi ve ayak tabanlarında lokalize yaygın psoriasis için kullanılır. Trimetilpsoralen ile yapılan banyo PUVA sistemik psoralen gerekliliğini ortadan kaldırmakta, toksisiteyi minimize ederek avantaj sağlamaktadır. Yapılan çalışmalar banyo PUVA'nın klasik PUVA kadar etkili olduğunu ve klasik PUVA'ya göre 2 ile 6 kat daha düşük kümülatif UVA dozu sağladığını göstermiştir. Lokal PUVA'da 8-MOP içeren ajan doğrudan lezyonlar üzerine sürülürken, banyo PUVA'da etkilenen alanlar 8-MOP içeren suya batırılarak 30 dakika içinde UVA uygulanmaktadır (91).

Hedef Fototerapi (Excimer Lazer): Excimer lazer psoriasis tedavisinde kullanılan hedef tedavisine bir örnektir. Vücut yüzey alanının %10'dan az tutulumlu lokalize lezyonlarında, küçük çocuklarda, klasik tedavilerle UV temasının sıkıntılı olabileceği alanlarda (saçlı deri, kulak, aksilla, kasık, intergluteal bölge), dirençli alanlarda (dirsek ve diz, alt bacak ve ayak bilekleri, travma ile indüklenen kronik lezyonlar, avuç içi) yararlıdır. Standart fototerapilerle karşılaştırıldığında daha az tedavi süresi ve daha düşük kümülatif doz ile hem etkili hem de güvenli olduğu gösterilmiştir (95).

2.1.9.3 Sistemik Tedaviler

Sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriasisde, topikal tedavilerden sonra hızlı alevlenmeler olduğunda, akut jeneralize püstüler psoriasisde ve eritrodermik psoriasisde kullanılmaktadır. Ancak hafif şiddetli psoriasisde eğer hasta topikal tedavilerden fayda görmüyorsa veya yan etkiler gelişmişse, hastanın yaşam kalitesinin düşüklüğü ve kullanılacak sistemik tedavinin riskleri birbirini dengeliyorsa sistemik tedaviler kullanılabilir (96).

Metotreksat: Psoriasisin sistemik tedavisinde 45 yılı aşkın bir süredir kullanılan ve hastalığın kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili olan bir ajandır. Yapı olarak folik asite

benzeyen, kompetitif olarak dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eden, hücre siklusunda sentez fazına spesifik bir antimetabolit ajandır (93). Metotreksatın esas etkisi timidilat ve pürin sentezinin inhibisyonu ile DNA ve RNA sentezinin baskılanmasıdır. Aktive T hücreleri ve keratinositlerdeki nükleik asit sentezinin inhibisyonunun, metotreksatın psoriasisdeki temel etki mekanizmaları olan, antiproliferatif ve immünmodulator etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (86). Psoriatik artiritte oldukça etkili olduğundan hastalığın artropatik formunda tek ajanla hem deri hem eklem bulgularının düzelmesini sağlar (93). Metotreksat ciddi toksisiteleri olabilen bir ajandır. Akut dönemdeki yan etkileri: bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis, megaloblastik anemi ve aftöz stomatitdir. Günlük 1-5 mg folik asit kullanımının bulantı ve megaloblastik anemiyi engellediği gösterilmiştir (96). Uzun süre metotreksat kullanımında görülen en yaygın yan etki hepatik fibrozistir. Metotreksat tedavisi başlanacak hastada karaciğer hastalığı açısından risk varsa (alkolizm, diabet, obezite vb.) tedaviye başlandıktan sonraki ilk 4 ay içinde ve tüm hastalarda ilk 1,5 gr birikimsel dozun ardından ve sonrasında her 1-1,5 gr doz sonrasında biyopsi tekrarı önerilmektedir.

Siklosporin: Siklosporin bir toprak mantarı olan *Tolypocladium inflatum*'dan türetilen kısa bir peptiddir. İntrasellüler bir enzim olan kalsinörin fosfatazı inhibe ederek IL-2 salınımı azaltır. IL-2 üretiminin inhibisyonu: yardımcı T hücrelerinin, düzenleyici T hücrelerinin, doğal öldürücü hücrelerin ve monositlerin aktivasyonunu bloke ederek immünsupresif etki oluşturmaktadır. Geleneksel ajanlar içinde en çabuk etki gösteren ajan olduğundan hızlı remisyon gerektiğinde ilk seçilebilecek ajandır. Plak psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasisde endikedir. Başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gün olmalı ve bu doz ikiye bölünerek verilmelidir. Klinik yanıt, doz bağımlı olduğu için 5 mg/kg/güne kadar çıkılabilir. Eritrodermik ve şiddetli psoriasisde 4-5 mg/kg/gün dozunda kullanılır. İdame tedavisi uygulananlarda remisyon süresi uzarken, iyileşme sonrası ilacın hemen kesilmesi durumunda süratle tedavi öncesi duruma dönüş söz konusudur. Nefrotoksik etkisinden dolayı devamlı kullanım süresi 2 yılı geçmemelidir. Serum kreatinini %30 yükselirse, GFR bazal değerinin %30 altına düşerse tedavi sonlandırılmalıdır. Diğer yan etkileri arasında: hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, elektrolit düzensizlikleri, kas ağrıları, paresteziler, baş ağrısı, akneiform döküntü, flu-

like sendrom, bulantı, kusma, hipertrikoz ve diş eti hipertrofleri görülebilmektedir. Potasyum düzeyini yükseltebileceğinden hastaya diyetle potasyumdan zengin (kayısı, muz) beslenmemesi söylenir. Magnezyum düzeyini düşürebilir. Siklosporin, HIV, malignite öyküsü olanlarda, radyoterapi veya PUVA alan hastalarda kullanılmamalıdır (97).

Asitretin: Retinoidler, A vitamininin (Retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Retinoidlerin psoriasisdeki etkilerini açıklayan moleküler mekanizmalar tam bilinmemektedir. Biyolojik etkileri steroid/tiroid ailesinden nükleer reseptörler aracılığıyla gerçekleşmektedir. Bu reseptörler retinoid asit reseptörleri (RAR α,β,γ) ve retinoid X reseptörleri (RXR α,β,γ) dir. Asitretin RAR'ın üç alt grubunu da aktifleştirir. Antipsoriatik etkisini keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak (antianjiojenik etki), polimorfonükleerlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak (antiinflamatuvar etki) ve T lenfosit yanıtını module ederek (IL-6 tarafından yönlendirilen Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılama) gösterir (86). Plak, püstüler, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriasis tedavisinde endikedir. Püstüler psoriasis, özellikle etkili olduğu klinik tiptir. Yaygın püstüler psoriasisde monoterapi şeklinde 25-50 mg/gün başlanabilir. Etkisi ve yan etkileri doz bağımlı olduğu için 0,3-0,5 mg/kg dozla tedaviye başlanıp, yanıtı olmadığıda 1-1,5 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Fototerapi ile kombine edildiğinde kalın, dirençli plak lezyonları olan hastalarda daha hızlı yanıt alınmaktadır. Özellikle kalın skuamli plakların incelmesinde ve böylelikle hem yerel ajanlardan hem de ultraviyolede yararlanımın artması için en etkili ajandır. Diğer ajanlara üstünlüğü immüsupresyon yapmaması, her yaş grubunda kullanılabilmesi, toplam doz süre sınırının olmaması olarak sayılabilir (97). En önemli dezavantajları teratojenik olması ve monoterapi olarak kullanıldığında etkisinin düşük olmasıdır. Diğer yan etkileri, mukokutanöz bulgular (keilit, cilt kuruluğu, konjunktivit, saç dökülmesi gibi), hiperlipidemi, osteoporoz, ligamentöz kalsifikasyonlar ve diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu sendromu dahil iskelet anomalileridir (93).

2.1.9.4 Biyolojik tedaviler

Canlı hücrelerden rekombinan biyoteknoloji ile elde edilen farmakolojik aktiviteye sahip proteinlerdir. Monoklonal antikor, füzyon proteinleri veya rekombinan sitokin şeklinde olabilirler. Spesifik molekülleri hedeflediklerinden ve bu moleküllerle etkileşime girdiklerinden organ toksisitesi ile ilişkili sistemik yan etki ortaya çıkarmamaktadırlar. Psoriasisde biyolojik tedavide temel prensipler aktive T hücrelerinin eliminasyonu, T hücre aktivasyonu ve dokuya göçünün inhibisyonu, inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve immün deviasyonun sağlanmasıdır. Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar üç gruba ayrılmıştır; T hücre inhibitörü (efalizumab, alefasept), TNF-alfa inhibitörleri (adalimumab, etanersept, infliksimab, golimumab) ve IL-12-23 yolu inhibitörleridir (ustekinab) (97).

En sık yan etkileri; ağrılı injeksiyon yeri reaksiyonları, üst solunum yolu infeksiyonları, baş ağrısı, bulantı, trigliserid artışı, yorgunluktur. Fırsatçı infeksiyonlar, malignite (lenfoma) gelişim riskinde artış, pansitopeni de bildirilmiştir. Kesin kontrendike olduğu durumlar; aktif tüberküloz, ciddi infeksiyon varlığı, orta-ağır kalp yetmezliği, malignite, demiyelizan hastalık varlığıdır (98).

Adalimumab: TNF- α 'yı hedef alan tamamen insan monoklonal antikorudur. TNF- α 'ya bağlanarak onun hücre yüzeyindeki p55 ve p75'in TNF- α reseptörlerine etkileşimini engeller. Hem membrana bağlı hem de solubl TNF- α 'yı bağlar. Akut faz reaktanlarının ve IL-6'nın düzeylerini hızla düşürür. Plak psoriasis ve psoriatik artritte endikedir. Subkutan olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan 1 hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir 40 mg dozunda uygulanır. Yanıt tedavinin 16. haftasında değerlendirilir (97). Adalimumab'ın yan etkileri arasında baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, enjeksiyon bölgesinde ağrı, bulantı, trigliserid seviyesinde artış, öksürük, sinüs konjesyonu, nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonları, yorgunluk, kaşıntı, ANA pozitifleşmesi sayılabilir. Ciddi yan etkileri arasında ise stomatit, oral ülserler, karaciğer enzimlerinde yükseklik, lupus benzeri reaksiyon, nötralizan antikor gelişimi, hipersensitivite reaksiyonları, konfüzyon, konjestif kalp yetmezliği tetiklenmesi veya alevlenmesi, multipl skleroz, parestezi, subdural hematom, enfeksiyon, sepsis, tüberküloz reaktivasyonu, maligniteler yer almaktadır (98).

Etanercept: Etanercept TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. Etanercept kompetitif olarak TNF- α ve lenfotoksin- α 'ya bağlanır ve onların hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını engeller. Lezyonel deride NF κ B ekspresyonunu azaltarak epidermal hiperplaziyi bloke eder. Etanercept Fc kısmı barındırmasına rağmen invitro olarak kompleman lizisi yapamamaktadır (98). 25 mg'lık flakonlar şeklinde subkutan uygulanır. Psoriasisdeki kullanımı haftada 2 kez 25 mg veya haftada 2 kez 50 mg şeklindedir. Tedaviye yanıt 12. haftada değerlendirilir. Tedavi kesildikten sonra uzun süreli remisyon genellikle elde edilmez. Bu yüzden yanıt elde edildikten sonra doz aralıkları açılarak tedavi sürdürülebilir. Etanercept alan hastalarda yaklaşık %6 oranında ANA pozitifliği ve daha az sıklıkta lupus benzeri sendrom gelişebilmektedir. Lenfoma ve demiyelinizan hastalık riskinde artış bildirilmiştir (97).

İnfliksımab: %75 insan %25 fare kaynaklı kimerik bir anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Solubl, transmembranöz ve reseptöre bağlı TNF- α moleküllerine bağlanarak, stabil kompleksler yaparak TNF- α 'da biyoaktivite kaybına yol açar. 100 mg'lık flakonlar şeklinde, 0, 2 ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde intravenöz infüzyon şeklinde uygulanır. 14 hafta içinde cevap alınmazsa tedaviye devam edilmemelidir. %16-20 oranında görülen infüzyon reaksiyonları genellikle uygulamadan sonraki 1-2 saat içinde görülür. Baş dönmesi, nefes darlığı, terleme ve ürtiker görülebilir. Ciddi infüzyon reaksiyonları ilaca karşı antikor geliştiren (%61'inde 5. İnfüzyon sonrası) hastalarda daha sıktır ve birlikte metotreksat kullanılması antikor oluşumunu önleyerek bu reaksiyonların görülme sıklığını azaltabilmektedir (97).

Alefacept: İnsan LFA-3'ünün ekstraselüler kısmı ile insan IgG1'inin Fc kısmının füzyonu ile oluşturulmuş dimerik rekombinant füzyon proteindir. Alefacept geri dönüşümlü olarak CD2 eksprese eden T hücrelerine bağlanır ve CD2/LFA-3 interaksiyonunu bloke eder. Böylelikle kostimülasyonu ve T hücre aktivasyonunu bloke eder. CD2 en fazla CD45RO(+) aktive T hücrelerince eksprese edilmektedir. Psoriasisde lezyonlarda bulunan T hücrelerinin %75'i CD45RO+ T hücrelerdir ve alefacept bu hafıza-efektör T hücre popülasyonunu etkilemektedir. Naif CD45RA+ T hücreler ve B hücreler üzerinde etkisi olmadığından belirgin

immün baskılanma oluşturmaları söz konusu değildir. 12 hafta boyunca, haftalık olarak 10-15 mg intramusküler enjeksiyon veya 7,5 mg IV bolus veya 2-3 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Gerek duyulursa 12 hafta aradan sonra ilaç tekrar kullanılabilir. Alefacept uzun dönemde dahi iyi tolere edilen, güvenli bir ajandır. Hipersensitivite reaksiyonu, otoimmünite tetiklenmesi, malignite gibi yan etki insidansı düşüktür. Ciddi infeksiyon ve latent tüberkülozis reaktivasyonu ise hiç bildirilmemiştir. En önemli yan etkisi T lenfosit azalması olduğundan (%5-10), tedavi sırasında CD4⁺ T hücre sayısının haftada bir veya iki haftada bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir (98).

Ustekinumab: Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 ünitesine yönelik saf insan IgG1 monoklonal antikordur. IL-12 ve IL-23'ün IL-12R beta1 reseptörüne bağlanmasını bloke eder. IL-8, IL-18 ve IFN- γ sekresyonlarını azaltır. Böylece immün yanıtın hem Th1 hem de Th17 kollarını baskılar. Orta ve şiddetli psoriasisde 45-90 mg subkutan enjeksiyon şeklinde dört haftada bir uygulanmaktadır (98).

Gelecek Tedaviler: Th17 yolağındaki interlökinler psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Bu nedenle bu yolağı hedef alan ajanlar üzerinde çalışmalar yapılmaktadır. Yapılan faz iki çalışmalarında anti-IL-17 reseptörü monoklonal antikoru (bordalumab), anti-IL-17A monoklonal antikoru (secukinumab), anti-IL-17 monoklonal antikoru (ixekizumab) ve polietilen glikole bağlanmış humanize anti-TNF monoklonal antikoru Fab fragmanı, orta ve şiddetli psoriasisde etkin bulunmuştur (99-101). Briakinumab; IL-12/23 yolağını hedefleyen bir monoklonal antikordur. Yapılan çalışmalar etanersept ve metotreksattan daha etkin olduğunu göstermektedir (102).

Diğer potansiyel tedavilerden biri ise yine psoriasis patogenezinde rol alan JAK molekülü inhibitörü olan tofacitinibtir. Hem oral hem de topikal formu plak psoriasisde etkin bulunmuştur (103). Fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan Apremilast ile yapılan faz iki çalışmalarda günde iki kez 20 mg kullanımının plak psoriasisde etkin olduğu gösterilmiştir (104).

IL-17 Sitokin Ailesi

IL-17 sitokin ailesine ait 6 sitokin tanımlanmış olup bunlar; IL-17A, IL-17B, IL-17C, IL-17D, IL-17E (IL-25 olarak da bilinir) ve IL-17F'dir (105). Bu mediatörleri kodlayan genler 6p12 (IL-17A ve IL-17F), 5q (IL-17B), 16q (IL-17C), 13q (IL-17D), 14q (IL-17E) kromozomları üzerinde lokalizedirler (106). IL-17 sitokin ailesi 20-30 kd benzer molekül ağırlığında olup farklı biyolojik aktivitelere sahiptir.

IL-17A ve IL-17F: IL-17A homodimerik yapıda bir glikoproteindir. IL-17F ile % 55 homoloji gösterir. IL-17A ve IL-17F yüksek oranda aktive olmuş CD4⁺ Th17 efektör T hafıza hücrelerinden salgılanırlar. IL-17A, bunun dışında fibroblastlar, CD8⁺ T hücreler, NK hücreler, nötrofiller, epitel hücreleri, vasküler endotel hücreler, B ve T hücreler, monositlerden ve kemik iliği stromal hücrelerinden salgılanır. Nötrofillerin de IL-15 ile uyarılması sonrasında IL-17 üretebildikleri kesin olmamakla birlikte bildirilmektedir (107). IL-17A ve IL-17F reseptörleri bütün dokularda mevcuttur. IL-17AR aktivasyonu, monositlerden, stromal, epitel ve endotel hücrelerinden proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi sitokinlerin, koloni stimulan faktörlerin (GM-CSF ve G-CSF), kemokinlerin ve matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını indükler. Böylece üretilen bu proinflamatuvar sitokinler inflamasyonun olduğu alana nötrofillerin hızla gelmesini sağlar (108). IL-17A ve IL-17F enfeksiyonlar dışında romatoid artrit, multipl skleroz (MS), sistemik skleroz, inflamatuvar bağırsak hastalıkları (IBH), psoriasis, deneysel otoimmün ensefalomyelit gibi otoimmün ve inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde rol alırlar (4, 109).

IL-17B: IL-17A'nın aksine immün sistem hücrelerinden salgılanmaz. IL-17B, spinal kord, testis, ince bağırsak, pankreas, mide, prostat, over ve kolon mukozasında tespit edilmiştir. IL-17B, immün sistem hücrelerinden TNF- α ve IL-1 β 'nin salınımını stimüle eder (4). Bundan dolayı IL-17B'nin de, IL-17A gibi inflamatuvar yanıtın bir parçası olduğuna inanılmaktadır.

IL-17C: TNF ve IL-1B yanıtını yönetirler. CD4⁺T hücreleri, DC makrofajlar, keratinositler tarafından eksprese edilmektedir. IL-17C'nin konak savunmasında rol aldığı gösterilmiştir. IL-17C'nin IL-17A'nın reseptörünün olmadığı dokularda IL-17A benzeri fonksiyon gösterdiği düşünülmektedir (4).

IL-17D: Yüksek oranda iskelet kası, beyin, yağ dokusu, kalp, akciğer ve pankreastan az miktarda CD4⁺ T hücreler, CD19⁺ B hücreler CD8⁺ T hücreler ve CD14⁺ monositlerden salgılanır. IL-17D, IL-6, IL-8 ve GM-CSF'ün salgılanmasını stimüle ederken, miyeloid progenitor hücrelerin proliferasyonunu ve hematopoezi suprese eder (108).

IL-17E: IL-25 olarak da bilinir. IL-17E, Th2 hücreleri, mast hücreleri, epitelyal hücreler ve atopik kişilerdeki eozinofil ve bazofillerden salgılanır. IL-17E, IL-17 ailesinin diğer üyelerinin aksine antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5 ve IL-13 gibi Th2 tip sitokinlerin ve IgE ve IgG1'in salınımını arttırır (4).

IL-17R tek transmembran domain ve büyük sitoplazmik kuyruk içerir. Pek çok hücre tipinde ekspresse edildiği gibi nerdeyse tüm hücreler bu sitokinin potansiyel hedefidir. IL-17 reseptör kompleksi multimeriktir. IL-17A'nın en az iki IL-17RA alt ünitesi ve bir IL-17RC alt ünitesinin oluşturduğu bir reseptör kompleksine bağlandığı görünür. Ancak ne oranda birleştikleri tam olarak saptanamamıştır. IL-17F sinyal iletiminde hem IL-17RC hem de IL-17RA kullanır. IL-17RC'ye IL-17F'in bağlanma affinitesi IL-17RA'dan daha güçlü görünmektedir (110). Diğer üyelerin bağlandığı reseptörler, üretim yerleri ve patogenezinde etkili oldukları hastalıklar tablo 2'de özetlenmiştir.

Tablo 2: IL-17 ligand ve reseptör ailesi üyeleri

Ligand	Üretim yeri	Reseptör	Hastalık	Ekspresyon
IL-17A IL-17F IL-17A/17F heterodimer	<ul style="list-style-type: none">• Th17 hücresi• NKT Hücresi• CD8+ T hücresi• Nötrofil• $\gamma\delta$ T hücreleri	IL-17RA IL-17RC	RA IBD Psoriasis MS Ateroskleroz	Artmış
IL-17C	<ul style="list-style-type: none">• Keratinosit• Akciğer epitel hücresi• Kolon epitel hücresi	IL-17RA IL-17RE	Psoriasis	Artmış
IL-17E	<ul style="list-style-type: none">• T Hücreleri• İntraepitelyal lenfositler• Akciğer epitel hücresi• Eozinofil• Bazofil• Mast hücreleri	IL-17RA IL-17RB	Astım	Artmış
			Atopik Dermatit	Artmış
			IBD	Azalmış
IL-17B	Ekspresyon yeri ve fonsiyonları tam olarak bilinmemektedir	IL-17RB	Psoriasis	Artmış
IL-17D		Bilinmiyor	Psoriasis	Azalmış

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Düzeni ve Olgu Seçimi

Araştırmamız klinik karşılaştırmalı bir çalışma olarak planlandı. Çalışma öncesi etik kurul onayı 26/03/2012 tarihinde Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan alındı (Ek-1). Prospektif olarak yürütülen çalışmada Mart 2012-Mart 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümüne başvuran klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış 100 hastada ve kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyete göre benzer dağılım gösteren, kendilerinde ve ailelerinde psoriasis veya herhangi bir inflamatuvar hastalık bulunmayan 100 gönüllü sağlıklı bireyde IL-17 gen polimorfizmlerinin araştırılması planlandı. Araştırma kapsamına alınan tüm bireylere bilgilendirilmiş olur formu okutuldu, sözlü ve yazılı onayları alındı.

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından (Proje numarası 2012-20-00-18) desteklendi.

Bu çalışmada psoriasisli hastalarda IL-17A (G197A) gen ve IL-17F (Glu126Gly, His161Arg) gen polimorfizmlerini çalışarak, bunların psoriasis ile ilişkisinin olup olmadığını gösterilmesi amaçlandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaşı, cinsiyeti, tırnak tutulumu, hastalık başlangıç yaşı, psoriasis tipi ve ailede psoriasis hikayeleri kaydedildi. Hastalar aile öyküsüne (aile öyküsü bulunan ve bulunmayan), hastalık başlangıç yaşına (tip I \leq 40 yaş ve tip II $>$ 40 yaş), tırnak tutulumuna ve PsA varlığına göre gruplara ayrıldı.

3.1.1 Genetik Değerlendirme

Periferik kandan DNA elde edilmesi

Hasta ve kontrollerden tam kan tüpüne alınan 2 cc kandan, E.Z.N.A[®] Blood DNA İzolasyon Kiti kullanılarak periferik kandan DNA elde edildi. Kit içinde bulunan ve 1,5 ml hacme sahip tüplerin içine konan 250 μ l kan üzerine; 250 μ l Buffer BL, 5 μ l RNase A ve 15 μ l proteaz enzimi eklendi ve bu karışım 10 saniye

vortekslendikten sonra önceden 42°C'ye ayarlanmış su banyosunda 25 dakika inkübe edildi. Süre bitiminde su banyosundan alınan tüplerin üzerine 260 µl saf alkol eklendi ve HiBind® DNA spin kolona aktarıldı. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika santrifüj edildikten sonra, alttaki tüp atılarak yeni tüp kondu ve spin kolondaki içeriğin üzerine 500 µl HB Buffer ilave edildi. Santrifüj aşaması tekrarlandıktan sonra 650 µl Wash Buffer eklendi ve 1 dakika santrifüj edildi. Wash Buffer ile yıkama aşaması tekrarlandıktan ve spinler yeni tüpe yerleştirildikten sonra önceden 70 °C'ye ayarlanmış inkübatörde ısıtılmış 100 µl Elution Buffer eklendi. Dakikada 10.000 devir hız ile 1 dakika yapılan santrifüj sonrası tüpler değiştirilmeden yine 100 µl Elution Buffer eklendi ve son kez 10.000 devir/dak ile 1 dakika santrifüj edildi. Üstteki spin kolon atılarak alttaki tüpte bulunan DNA yeni tüpe aktarıldı ve bu aşamaların sonucunda yaklaşık 40-60 ng/µl konsantrasyonda 200 µl DNA elde edildi.

İlgili gen bölgesinin PCR ile amplifikasyonu

IL-17A G197A gen polimorfizmi

Araştırılmakta olan gen bölgesi IL-17A G197A polimorfizmi, EcoNI enzimi için birer kesim noktası içermekte olup kesim bölgesini içeren gen bölgesi IL-17A (Forward): 5'-GCATAACTCTTCTGGCAGCTGTA-3' ve IL-17A Reverse: 5'-GTATTTCTGGACCGTGGGCA-3' primer çifti kullanılarak amplifiye edildi. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 1,5 pmol, 15 mmol/L Tris-HCl (pH 8,3), 70 mmol/L KCl, 3,0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. no: 103001), her bir dNTP'den 0.2 mmol/µL, 4 unit Taq DNA polimeraz (Bioron, cat. no: 101005) ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanıldı, "the MWG Primus Thermal Cycler-Primus 96 PCR system" cihazı ile 95°C'de 3 dakikalık ilk denaturasyondan sonra 35 döngü; 95°C'de 1 dakika denaturasyon, 65°C'de 90 saniye bağlanma, 72°C'de 45 saniye uzama ve 72°C'de 3 dakika son uzama sağlandı; 445 baz çiftlik (bp) ürün elde edildi. Amplifiye edilen ürünler % 3'lük agaroz jelde koşturularak bant boyları görüntülendi.

IL-17F Glu126Gly ve His161Arg gen polimorfizmleri

Araştırılmakta olan IL-17F Glu126Gly ve His161Arg gen bölgeleri için IL17 (Forward(F)): 5'-GTGTAGGAACTTGGGCTGCATCAAT-3' ve IL17 (Reverse(R)): 5'-ATTGATGCAGCCAAGTTCCTACAC-3' primer çiftleri kullanılarak amplifiye edildi. Toplam 25 µL hacim içinde her primerden 1,5pmol, 30 mmol/L Tris-HCl (pH 8,3), 80 mmol/L KCl, 1,0 mmol/L MgCl₂ (Bioron, cat. No: 103001), her bir dNTP'den 0,6 mmol/µL, 4 unit Taq DNA polimeraz (Bioron, cat. no: 101005) ve 4 µL DNA'dan oluşan PCR miksi kullanıldı, "the MWG Primus Thermal Cycler-Primus 96 PCR system" cihazı ile 96°C'de 1,5 dakikalık ilk denaturasyondan sonra 35 döngü; 95°C'de 15 saniye denaturasyon, 58 °C'de 30 saniye bağlanma, 72°C'de 45 saniye uzama ve 72°C'de 3 dakika son uzama sağlandı; 470 bp ürün elde edildi. Amplifiye edilen ürünler % 3'lük agaroz jelde koşturularak bant boyları görüntülendi.

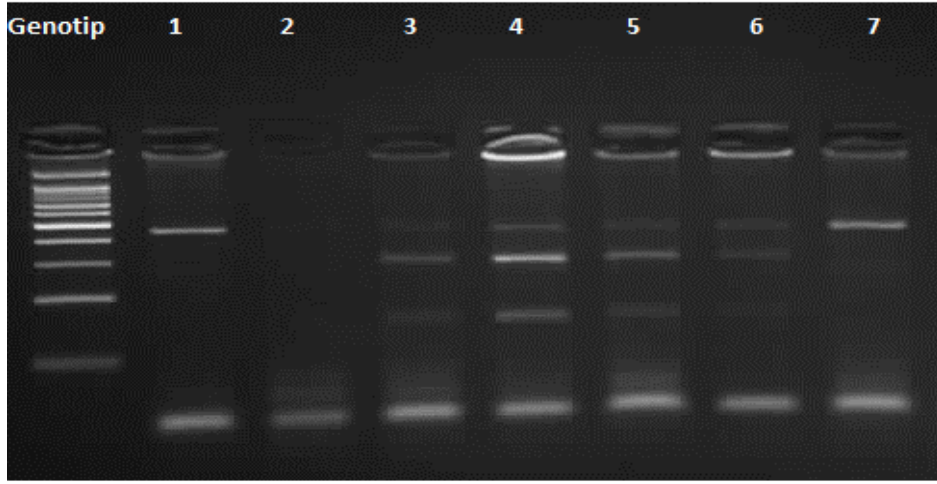
Jelin hazırlanması ve jel elektroforezde görüntüleme

Bir litre distile suyun içine 0.55 gram borik asit, 1.40 gram Tris Aminometan ve 0.074 gram EDTA konarak tampon çözelti hazırlandı. Konsantrasyonu, PCR sonrası ürünler için % 3'lük; enzim kesimi sonrası ürünler için % 3'lük olacak şekilde tampon çözelti ve agar karıştırılarak mikrodalga fırında 80°C'de ısıtıldı. Karışım, 60°C'ye soğutulduktan sonra üzerine %7'lik olacak şekilde etidyum bromid (Amresco, cat. no: 126K317) eklendi, jel kabına aktarılıp uygun taraklar yerleştirildikten sonra jelin oda ısısında donması sağlandı. Jel donduktan sonra taraklar çıkartıldı. İncelenecek örnekten 5 µL alındı ve daha önceden 5 kat distile su ile sulandırılarak 1X olarak hazırlanmış olan 5 µL jel yükleme solusyonu (DZJY001, lot: 0610J12) ile karıştırılarak her bir kuyucuğa yüklendi. Jel tankında (Blue marine serva 200) 120 mV güç kaynağı ile 40 dakika yürütülen örneklerin fotoğrafı, jel görüntüleme cihazı ile (SYNGENE, GeneGenius Bio Imaging System) alındı.

Değerlendirme

IL-17A G197A gen polimorfizmi

PCR sonrası elde edilen 445 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü % 3'lük agaroz jel elektroforezi ile görülmesinin ardından, 4 ünite EcoNI enzimi ile 16 saat 37°C'lik kuru etüvde inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası % 3'lük agaroz jelde 120 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütüldü. *IL-17* geni G197A değişimi EcoNI enzim kesim bölgesini ortadan kaldırdığından G aleli için 148ve 297 bp uzunluğunda kesim ürünü elde edilirken, A aleli için 445 bp uzunluğunda kesim ürünü elde edildi (Şekil 2).



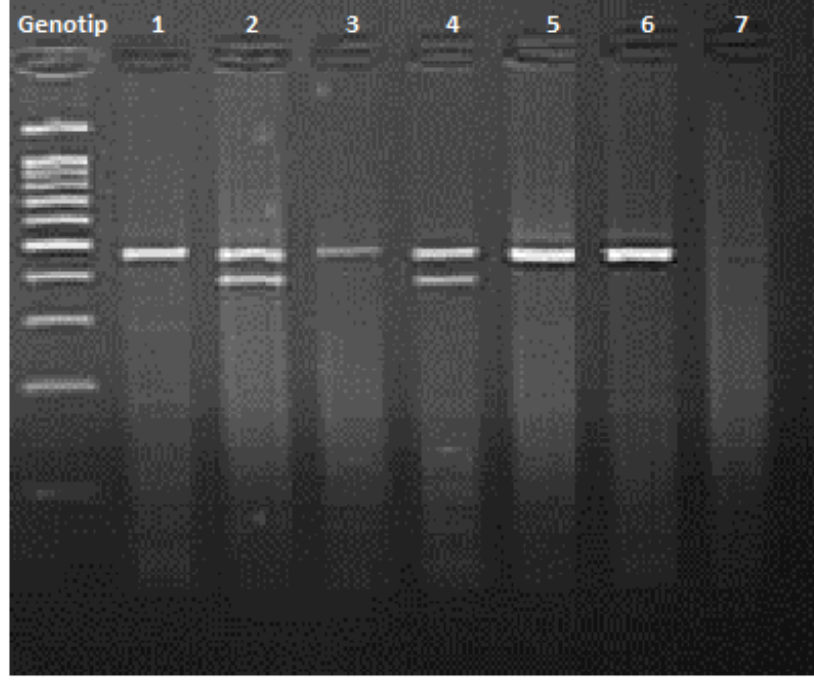
Şekil 2: IL-17A G197A gen polimorfizmi jel elektroforez görüntüsü

G197A gen polimorfizmi için 148 ve 297 baz çifti uzunluğunda görülen bantlar G, 445 baz çifti uzunluğunda görülen bant A olarak adlandırılmıştır. 1, 7 nolu örnekler AA; 3, 4,5 nolu örnekler AG genotipindedir.

IL-17F polimorfizmleri

Glu126Gly gen polimorfizmi

PCR sonrası elde edilen 470 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü, % 3'lük agaroz jel elektroforezi ile görülmesinin ardından 4 ünite AvaII enzimi ile 16 saat 37°C'lik kuru etüvde inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası % 3'lük agaroz jelde 120 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütüldükten sonra, *IL-17F* geni Glu126Gly değişimi AvaII enzim kesim bölgesi ortaya çıkardığından A aleli için 470 bp uzunluğunda bant elde edilirken, G aleli için 395 ve 75 bp boyunda kesim ürünü elde edildi (Şekil 3).

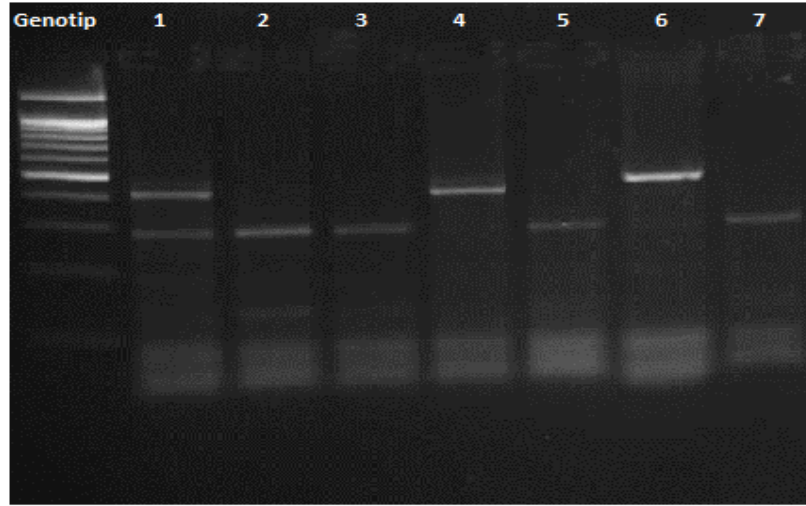


Şekil 3: IL-17F geni Glu126Gly gen polimorfizmi jel elektroforez görüntüsü

Glu126Gly gen polimorfizmi için 470 baz çifti uzunluğunda görülen bant A, 395 ve 75 baz çifti uzunluğunda görülen bantlar G olarak adlandırılmıştır. 1, 3, 5, 6, nolu örnekler AA; 2, 4 nolu örnekler AG genotipindedir.

His161Arg gen polimorfizmi

PCR sonrası elde edilen 470 bp uzunluğundaki amplifikasyon ürünü, % 3'lük agaroz jel elektroforezi ile görülmesinin ardından 4 Unit NlaII enzimi ile 16 saat 37°C'lik kuru etüvde inkübe edildi. Enzim kesimi sonrası % 3'lük agaroz jelde 120 mV güç ile yaklaşık bir saat yürütüldükten sonra, *IL-17F* geni His161Arg değişimi NlaII enzimi kesim bölgesi ortaya çıkardığından C aleli için 418, 52 bp uzunluğunda bantlar elde edilirken, T aleli için 288, 130 ve 52 bp uzunluğunda kesim ürünü elde edildi (Şekil 4).



Şekil 4: IL-17F His161Arg gen polimorfizmi jel elektroforez görüntüsü.

His161Arg gen polimorfizmi için 418, 52 baz çifti uzunluğunda görülen bant C, 288, 130, 52 baz çifti uzunluğunda görülen bant T olarak adlandırılmıştır. 1 nolu örnek CT, 2 nolu örnek TT genotipine örnektir.

3.1.2 İstatistiksel Yöntem

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile, sürekli değer alan değişkenler ortalama, medyan, standart sapma, minimum ve maksimum değerleriyle verilmiştir.

Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi (t testi), normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare, Yates ki-kare ve Fisher kesin ki-kare testleri kullanılmıştır.

Çalışmanın tüm istatistiksel analizlerinde p değeri 0,05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1 Sosyodemografik ve Klinik Bulgular

Çalışma, Bülent Ecevit Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğinde psoriasis tanısı almış 57 kadın (%57), 43 erkek (%43), toplam 100 hasta ve değişik nedenlerle Deri ve Zührevi hastalıkları polikliniğine başvurmuş herhangi bir otoimmün ve otoinflamatuvar hastalığı bulunmayan 54 kadın (%54), 46 erkek (%46) toplam 100 kontrol üzerinden yapıldı. Çalışmaya alınan tüm bireylerin yaşları 15-80 yaş arasında değişmekteydi. Hasta grubunun yaşları 20-80 arasında olup, ortalama $39,50 \pm 13,37$ yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 15-80 arasında olup ortalama $35,50 \pm 15,26$ yıl idi. Her iki gruba ait sosyodemografik özellikler Tablo 3’de gösterilmiştir

Tablo 3: Gruplara ait sosyodemografik özellikler

	Hasta (n=100)	Kontrol (n=100)
Yaş	$39,50 \pm 13,37$	$35,50 \pm 15,26$
Cinsiyet		
Kadın	57 (%57)	54 (%54)
Erkek	43 (%43)	46 (%46)

Psoriasis hastalarının klinik özellikleri

Hastalar psoriasisin klinik tipleri açısından değerlendirildi. 100 hastadan 60’ı plak tip psoriasis vulgaris (%60), 13 tanesi guttat tip psoriasis (%13), 13 tanesi artrit eşlik ettiği psoriasis (%13), 3’ü püstüler psoriasis (%3) ve bir tanesi eritrodermik psoriasis (%1) idi.

Hastalar tırnak tutulumu açısından incelendi. Çalışmaya alınan hastaların 42’sinde (%42) tırnak tutulumu saptanırken, 58 (%58) olgunun tırnakları normal olarak değerlendirildi.

Hastalar, hastalık başlangıç yaşına göre; erken başlangıçlı psoriasis (40 yaş ve altı) ve geç başlangıçlı psoriasis (40 yaş üstü olarak) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Hastaların 83 tanesi geç başlangıçlı, 17 tanesi erken başlangıçlı psoriasis idi.

Çalışmaya alınan psoriasis hastalarının 24 tanesinde aile hikayesi vardı, 76 tanesinde ise aile öyküsü yoktu. Hastaların tanımlayıcı bilgileri Tablo 2’de verilmiştir.

Tablo 4: Psoriasis hastalarının klinik özellikleri

Psoriasis tipleri n(%)	Tipik (plak+guttat)	83(%83)
	Atipik (Eritrodermik (n=1) +Artropatik (n=13)+Püstüler (n=3)	17(%17)
Aile hikayesi n(%)	Var	24(%24)
	Yok	76(%76)
Tırnak tutulumu n(%)	Var	42 (%42)
	Yok	58(%58)
Hastalık Başlangıç Yaşına göre n(%)	Erken başlangıç (Tip 1≤40 yaş)	83 (%83)
	Geç başlangıç (Tip 2 >40 yaş)	17 (%17)

4.2 Hasta ve Kontrol Grubuna Ait Veriler

IL-17F Glu126Gly Gen Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Grupların IL-17F Glu126Gly genotip dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı. (p=0,751)

Tablo 5: Grupların IL-17F Glu126Gly genotip dağılımı

	Genotip	Psoriasis	Kontrol	OR	%95 CI	p
IL-17F Glu126Gly	AG	18(%18)	15(%15)	1,21	0,54-2,74	0,751
	AA	82(%82)	83(%83)			

İki grubun IL-17F Glu126Gly allel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 6: İki grubun IL-17F Glu126Gly allel dağılımı

ALEL	IL-17F Glu126Gly		
	Hasta	Kontrol	p
A	182 (%91)	183 (%91,5)	1,000
G	18 (%9)	17(%8,5)	

IL-17F His161Arg Gen Polimorfizminin Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

Grupların IL17F His161Arg genotip dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. (p=0,003) CT genotipi kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek psoriasisde ise düşük bulunmuştur.

Tablo 7: Grupların IL-17F His161Arg genotip dağılımı

	Genotip	Psoriasis	Kontrol	p
IL-17F His161Arg	TT	94(%95,75)	79(%81,44)	0,003*
	CT	4(%4,25)	18(%8,56)	

İki grubun IL-17F His161Arg alel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. C alleli kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 8: İki grubun IL-17F His161Arg allel dağılımı

ALEL	IL-17F His161Arg		
	Psoriasis	Kontrol	p
C	4(%2)	18(%9,27)	0,005*
T	192(%98)	176(%90,73)	

IL-17A G197A Gen Polimorfizminin hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

Grupların IL-17A G197A genotip dağılımı incelendiğinde, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Bulgular tablo-9’te özetlenmiştir.

Tablo 9: Grupların IL-17A G197A genotip dağılımı

	Genotip	Psoriasis	Kontrol	p
IL-17A G197A	AA	13(%17)	13(%13)	1,000
	AG	49(%49)	46(%46)	0,670
	GG	38(%38)	41(%41)	0,664

İki grubun IL-17A G197A allel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 10: İki grubun IL-17A G197A alel dağılımı

ALEL	IL-17A G197A		
	Hasta	Kontrol	p
A	75(%37,5)	72(%36)	0,756
G	125(%62,5)	128(%64)	

IL-17F Glu126Gly ve His161Arg Haplo Tiplerinin Hasta ve Kontrol Grubu ile Karşılaştırılması

IL-17F Glu126Gly ve His161Arg polimorfizmlerine ait haplo tipleri hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırıldığında arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi

Tablo 11: Grupların IL-17F haplotip dağılımı

Haplotipler	Gruplar n(%)		p
	Psoriasis	Kontrol	
AACT	4(%25)	12(%75)	>0,05
AATT	76(%52,4)	69(%47,6)	
AGTT	18(%64,3)	10(%35,7)	

IL-17F Glu126Gly His161Arg ve IL-17 AG197A ait alellerin hasta ve kontrol grubu ile karşılaştırılması

İki grubun IL-17F Glu126Gly His161Arg ve IL-17 AG197A alel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ACA aleli kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 12: Hasta ve kontrol gruplarında IL-17F ve IL-17A alel dağılımı

Alel	Gruplar n(%)		p
	Psoriasis	Kontrol	
ATG	99(%49,3)	102(%50,7)	0,002*
ATA	76(%56,7)	58(%43,3)	
ACA	2(%12,5)	14(%87,5)	
ACG	6(%40)	9(%60)	
GTA	4(%100)	0(%0)	
GTG	13(%43,3)	17 (%56,7)	

4.3 Hasta grubu klinik özelliklerinin, genom analizleri ile karşılaştırılması

4.3.1 Tırnak Tutulumu ile IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

IL17-F Glu126Gly, genom dağılımları ile tırnak tutulumları karşılaştırıldığında AG genomu tırnak tutulumu olmayan psoriasis hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. IL-17F His161Arg, IL-17A G197A genom dağılımları ile tırnak tutulumunun karşılaştırıldığında anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 13: IL17-F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile tırnak tutulumunun karşılaştırılması

		Tırnak tutulumu		OR	%95 CI	p
		Yok (n=58)	Var (n=42)			
IL-17F Glu126Gly	AG	16(%27,58)	2(%4,76)	7,62	1,52-51,37	0,008*
	AA	42(%72,42)	40(%95,24)			
IL-17F His161Arg	TT	55(%94,8)	39(%92,85)	1,41	0,21-9,28	0,694
	CT	2(%3,4)	2(%4,75)	0,71	0,07-7,49	1,000
	CC	1(%1,8)	1(%1,4)	0,72	0,02-27,24	1,000
IL-17A G197A	AA	5(%8,62)	8(%19)	0,40	0,10-1,51	0,219
	AG	28(%48,27)	21(%50)	0,93	0,39-2,23	0,864
	GG	25(%43,11)	13(%31)	1,69	0,68-4,25	0,304

4.3.2 Aile hikayesine göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

IL17-F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17A G197A genom dağılımları ile aile ilişkisi karşılaştırılmış anlamlılık saptanmamıştır.

Tablo 14: IL17-F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile aile hikayesinin karşılaştırılması

		Aile hikayesi		OR	%95 CI	p
		Yok (n=76)	Var (n=24)			
IL-17F Glu126Gly	AG	16(%21)	2(%8,33)	2,93	0,57-20,12	0,226
	AA	60(%79)	22(91,67)			
IL-17F His161Arg	TT	71(%93,42)	23(%93,84)	0,620	0,03-5,98	1,000
	CT	3(%3,94)	1(%4,16)	0,950	0,08-24,80	1,000
	CC	2(%2,64)	0(%0)	-	-	1,000
IL-17A G197A	AA	9(%11,84)	4(%16,5)	0,67	0,16 – 2,93	0,506
	AG	36(%47,36)	13(%54,1)	0,76	0,27 – 2,10	0,729
	GG	31(%40,8)	7(%29,1)	1,67	0,56 – 5,09	0,435

4.3.3 Psoriasis başlangıç yaşına göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

Tip I ve Tip II psoriasis grupları IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmleri genotipleri açısından karşılaştırıldığında arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bulgular tablo-13'de özetlenmiştir.

Tablo 15: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile psoriasis başlangıç yaşının karşılaştırılması

	Genotip	Erken Başlangıç (Tip I) (n=83)	Geç Başlangıç (Tip II) (n=17)	OR	%95 CI	p
IL-17F Glu126Gly	AG	17(%20,48)	1(%5,9)	4,12	0,51 – 89,05	0,296
	AA	66(%79,52)	16(%94,1)			
IL-17F His161Arg	TT	78(%93,7)	16(%94,1)	0,70	0,03 – 6,78	1,000
	CT	3 (%3,6)	1(%5,9)	0,84	0,07 – 22,11	1,000
	CC	2 (%2,7)	0(%0)	-	-	1,000
IL-17A G197A	AA	11(%13,25)	2(%11,76)	1,15	0,20-8,35	1,000
	AG	40(%48,19)	9(%52,94)	0,83	0,26-2,63	0,928
	GG	32(%38,56)	6(%35,3)	1,15	0,35-3,92	0,982

4.3.4 Psoriasis tipine göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmlerinin karşılaştırılması

Psoriasis tiplerine göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizmleri genotipler açısından karşılaştırıldığında arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bulgular tablo-14'de özetlenmiştir

Tablo 16: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile psoriasis tiplerinin karşılaştırılması

	Genotip	Psoriasis tipleri		p
		Tipik (n=83)	Atipik (n=17)	
IL-17F Glu126Gly	AG	14(% 16,86)	4 (%23,52)	0,501
	AA	69(%84,14)	13(%76,48)	
IL-17F His161Arg	TT	78(%93,97)	16(%94,12)	0,539
	CT	3(%3,61)	1(%5,88)	
	CC	2(%2,42)	0(%0)	
IL-17A G197A	AA	12(%14,45)	1(%5,88)	0,458
	AG	43(%51,8)	6(%35,26)	0,330
	GG	28(%33,75)	10(%58,83)	0,095

4.3.5 Psoriatik artirit varlığına göre IL-17F ve IL-17A gen polimorfizimlerinin karşılaştırılması

IL17-F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, genom dağılımları ile PsA varlığı karşılaştırılmış anlamlılık saptanmamıştır. IL-17A G197A genom dağılımı ile PsA varlığı karşılaştırıldığında PsA + psoriasis hastalarında GG genotipi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 17: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile psoriatik artirit varlığının karşılaştırılması

	Genotip	Psoriatik Artrit + n=13 (%)	Psoriatik Artrit – n=87 (%)	p
IL-17F Glu126Gly	AG	4(%30,77)	14(%16,1)	0,243
	AA	9(%69,23)	73(%83,9)	
IL-17F His161Arg	TT	13(%100)	81(%93,1)	0,621
	CT	0(%0)	4(%4,59)	
	CC	0(%0)	2(%2,31)	
IL-17A G197A	AA	1(%7,8)	12(%13,83)	1,000
	AG	3(%23)	46(%52,87)	0,087
	GG	9(%69,2)	29(%33,3)	0,028*

IL-17A G197A genom dağılımları Tip 1 PsA + psoriasis hastalarında AA 1 (%16), AG 2 (%12), GG 8(%72) iken, tip 2 PsA negatif psoriasisde ise AA 10 (%14), AG 38 (%52,7) GG 24 (%33,3) tespit edilmiştir. Tip1 PsA+ psoriasis hastalarında GG genotipi anlamlı derecede yüksek iken AG, genotipi tip 1 PsA-psoriatic hastalada istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Tablo 18: IL-17F Glu126Gly, IL-17F His161Arg, IL-17 AG197A genom dağılımları ile erken başlangıçlı psoriasisde psoriatic artirit varlığının karşılaştırılması

	Genotip	Erken başlangıç (Tip 1) PsA+ n=11 (%)	Erken Başlangıç (Tip 1) PsA- n=72 (%)	p
IL-17F Glu126Gly	AG	4(%36,37)	13(%18,1)	0,224
	AA	7(%63,63)	59(%81,9)	
IL-17F His161Arg	TT	11(%100)	67(%93,1)	0,666
	CT	0(%0)	3(%4,59)	
	CC	0(%0)	2(%2,31)	
IL-17A G197A	AA	1(%6)	10(%14)	0,041*
	AG	2(%12)	38(%52,7)	
	GG	8(%72)	24(%33,3)	

5. TARTIŞMA

Psoriasis poligenik tip heredite gösteren, multifaktöriyel etyolojili, kronik ve tekrarlayıcı otoimmün, bir deri hastalığıdır. Son yirmi yıl içinde patogeneizde T hücrelerinin anahtar rolü olduğu açıkça anlaşılmıştır. Günümüzde keratinosit proliferasyonunun sekonder biyolojik bir fenomen olduğu, asıl rolü kesin olarak tanımlanmamış antijenik uyarana karşı deriye infiltre olan T hücrelerinden salınan IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-17 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokinin rol oynadığı kabul edilmektedir. Psoriasis son yıllarda ülseratif kolit, crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit ve behçet hastalığının içinde yer aldığı İmmün Mediated Inflammatory Disease grubunda sınıflandırılmaktadır (111). IMID grubu hastalıkların patogenezinde IL-17 üzerinde duran çalışmalar bulunmaktadır (112).

IL-17 konakçı savunmada koruyucu rolünün tersine doku hasarı ile sonuçlanan olumsuz etkilere de sahip olabilir. Th17 hücreleri ve artmış IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-23 düzeyleri ile IMID grubu hastalıkların patogenezinde etkin rol oynamaktadır. IL-17 ailesine ait altı üye tanımlanmış olup en iyi bilinenleri IL17A ve IL17F'dir. Araştırmacılar iki sitokinin TNF- α varlığında biyolojik etkisinin benzer olduğu bildirilmesine rağmen yapılan çalışmalarda TNF- α varlığında IL17-F'nin IL-17A'ya göre daha fazla eksprese edildiğini bildirilmişlerdir. IL-17A'nın kemokin cevabında IL-17F'ye kıyasla yaklaşık olarak 10 kat daha fazla potent olduğu da gösterilmiştir (113). IL-17F, IL-2'nin üretimini, anjiyogenezi, epitel hücrelerinden CXCL1, ICAM-1, IL-6, IL-8 üretimini ve endotel hücrelerinden TNF- β and TGF- β 'nin salgılanmasını regüle etmektedir (114). IL-17A ve IL-17F, psoriarik deride β -defensin ve AMP'leri nötrofil, makrofaj, lenfosit kaynaklı kemotaktanların (IL-8, CCL20 CCL2) üretimini sağlamak için keratinositleri doğrudan etkilemektedir. Johansen ve arkadaşları psoriatik deride IL-17A, IL-17C, IL-17F ekspresyonun arttığını bildirmişlerdir (115). Yılmaz ve arkadaşları yaptıkları çalışmada IL-17A'nın şiddetli plak psoriasisde ve püstüler psoriasisde arttığını göstermişlerdir (116). Sonuç olarak IL-17A ve IL-17F'nin psoriasis patogenezinde önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. Biz çalışmamızda otoinflamatuvar bir hastalık olan psoriasis ile IL-17A ve IL-17F gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

IL-17F geni 7742 bp uzunlukta olup ve üç eksondan oluşmaktadır. IL-17F genindeki 7488T/C tek nükleotid polimorfizmi (SNP), üçüncü eksonda Histidin-Arginin amino asidinin değişime yol açar. Bu mutasyon IL-6 ve IL-8 dahil olmak üzere birçok sitokin ve kemokin salgılanmasında etkili olan yabancı tip IL-17F'nin etkilerini antagonize eder (117). IL-17F'nin T7488C'deki T aleli, belirgin olarak kronik immün trombositopeni ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (113). Nakamura ve arkadaşları yaptıkları çalışmada Japon toplumunda IL-17F genindeki His161Arg mutasyonu ile psoriasis arasında bir ilişki saptamamışlardır (118).

Bizim çalışmamızda psoriatik hastalarda IL-17F His161Arg gen polimorfizmine ait genotip dağılımı TT 94 (%96), CT 4 (%4), kontrol grubunda ise TT 79 (%81,5), CT 18 (%18,5) olarak saptandı. Kontrol grubunda CT genotipinin anlamlı derecede yüksek (OR=5,35 P=0,003) bulunması bu genotipin psoriasis karşı koruyucu rolü olabileceğini düşündürdü. Psoriasis ve kontrol grubunun IL-17F His161Arg alel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve C alel sıklığı kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek (p=0,005) bulundu. C alel sıklığının kontrol grubunda artmış olması psoriasis karşı koruyucu olduğunu düşündürdü. Hayashi ve arkadaşları IL-17F ekspresyonun ve aktivitesinin IL-17F/7488C alel taşıyıcılarında bastırılmış olduğunu bildirmişlerdir (119). Bizim sonuçlarımız Hayashi ve arkadaşlarının sonuçları ile benzer bulunmuş olup IL-17F'nin psoriasis gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıkların patogenezinde etkin rol oynadığının ve His161Arg polimorfizminin IL-17F'nin etkilerini antagonize ettiğinin bir göstergesidir. Ancak psoriasis hasta grubu psoriasis tipine, aile öyküsüne, tırnak tutulumu, başlangıç yaşına ve psoriatik artirit varlığına göre IL-17F His161Arg polimorfizmi genotip dağılımı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Jang WC ve arkadaşları Behçet hastalığında yatkınlığa neden olan IL-17F geninde (7383A/G) ikinci bir gen polimorfizmi analiz etmişlerdir. Bu gen polimorfizmi yine 3. eksonda yerleşmiş ve glutamik asit-glisin aminoasit değişimine neden olmaktadır. Jang ve arkadaşları IL-17F 7383A/G polimorfizminde G alel frekansı kontrol grubunda yüksek olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak G alelinin Behçet hastalığında koruyucu olduğu gösterilmiştir (120). Paradowska-Gorycka ve

arkadaşları ise 7383A/G polimorfizmi ile romatoid artiritli hastalarda uzun hastalık süresiyle ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (114).

Çalışmamızda psoriatik hastalarda IL-17F Glu126Gly gen polimorfizmine ait genotip dağılımı AG 18 (%18), AA 82 (%82), kontrol grubunda ise AG 15 (%15,3) AA 83 (%84,7) olarak saptandı. Psoriasis ve kontrol grubu bu genotipler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Psoriasis ve kontrol grubunun IL-17F Glu126Gly alel dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Psoriasis hasta grubu tırnak tutulumu olan hastalarda IL-17F Glu126Gly gen polimorfizmine ait genotip dağılımı AG 2 (%4,7), AA 40 (%93,3) tırnak tutulumu olmayan hastalarda genotip dağılımı AG 16 (%21,59), AA 42 (%72,41) olarak saptandı. Tırnak tutulumu olmayan grupta AG genotipinin anlamlı derecede (OR:=7,62 p=0,008) yüksek bulunması, psoriasisde tırnak tutulumuna karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür. Yapılan çalışmalar PASİ skoru ile NAPSİ skorları arasında korelasyon olduğunu göstermektedir. Araştırmacılar tırnak tutulumunun, psoriasisdeki inflamasyonla bağlantılı olduğunu bildirmişlerdir (121). Çalışmamızda AG genotipi tırnak tutulumu açısından koruyucu olması bu genomun IL-17F'in inflamatur etkisini baskıladığı düşündürmüştür.

Psoriasis tipi ile IL-17F Glu126Gly genotip dağılımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır; fakat psoriasis alt tiplerinde genom dağılımı incelendiğinde püstüler ve eritrodermik psoriasisde sadece AA genomunun gözlendiği dikkati çekmektedir. Örneklem sayısı az olduğu için istatistiksel bir anlam elde edilememiştir. IL-17F Glu126Gly polimorfiziminin psoriasis subtipleri ile ilişkisinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

IL-17A promotor bölgesinde yer alan IL-17A G197A polimorfiziminin periferel mononükleer kan hücrelerinden IL-17 üretimi üzerine olan fonksiyonel etkisi hala net değildir. Chen ve arkadaşları 27 sağlıklı bireyde periferel mononükleer kan hücreleri incelenmiş ve IL-17A G197A polimorfiziminin IL-17 ekspresyon düzeyini etkilemediği bulmuşlardır (122). Bununla birlikte, Espinoza ve arkadaşları 197A alel-pozitif (AG/AA genotipleri) olan bireylerde 197A alel-negatif (GG genotip) olan bireylere göre periferel mononükleer kan hücrelerinden daha fazla IL-

IL-17 salgılandığı bildirilmişlerdir. IL-17A G197A polimorfiziminin IL-17 üretimi üzerindeki etkisi tartışmalı olsa da, pek çok çalışma da bu polimorfizm akut graft-versus-host hastalığı, romatoid artrit ve ülseratif kolit gibi birçok hastalıkla ilişkili olduğu göstermiştir. İlginç bir şekilde, IL-17A G197A polimorfizimi, IL-17 promotörünün önemli bir düzenleyicisi olan nükleer faktör aktif T hücreleri (NFAT) için bir bağlanma motifi içinde yer almaktadır. Bu nedenle, IL-17A G197A polimorfizimi IL-17'nin transkripsiyonun regülasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir (123). Correa ve arkadaşları kronik peridontal hastalıkta IL-17A G197A polimorfizimi alel A taşıyıcılarının GG genotipi taşıyıcılarına göre daha yüksek serum IL-17A düzeyi ve artmış nötrofil aktivitesi (MPO aktivitesi ve yüksek IL-8 düzeyi) gözlemlediklerini bildirmişlerdir (124). Hayashi ve arkadaşları da gastro-duodenal hastalıklarda IL-17A G197A gen polimorfizim ilişkisini araştırmışlar, GA ve AA genotipine sahip bireylerde şiddetli mukozal atrofi bildirmişlerdir (125). Rafiei ve arkadaşları gastrik kanserlerle aynı polimorfizmin ilişkisini araştırmışlar kanser gelişme riskini AA genotip taşıyıcılarında 2,8 kat, AG genotip taşıyıcılarında 1,5 kat olarak bildirmişlerdir. Sonuç olarak G197A polimorfizimi inflamasyon üzerindeki etkisi artmış doz-yanıt ilişkisine benzer bulunmuştur (126). Son zamanlarda IL17A G197A AA homozigot taşıyıcılığı ile astım arasında pozitif korelasyon bildirilmektedir (121).

Bizim çalışmamızda psoriasis hasta grubunda G197A polimorfizimi genotip dağılımı AA 13 (%13), AG 49 (%49), GG 38(%38), kontrol grubunda ise AG 46 (%46), AA 13 (%13), GG 41 (%41) olarak saptandı. Bizim çalışmamızda psoriasis ve kontrol grubu bu genotipler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Her iki grubun alel frekans sıklığı arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu.

IL-17A G197A genotipleri psoriatik artrit grubunda AA 1 (%7,2), AG 3 (%23), GG 9 (%69,2), eklem tutulumu olmayan psoriasis hastalarında ise AA 12 (%13,83), AG 46 (%52,87), GG 31 (%33,3) olarak saptandı. PsA tanılı hastalarda GG genotipi eklem tutulumu olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,028). Psoriatik artrit grubunda GG genotipinin artması GG genotipinin psoriatik artrit gelişimine yatkınlık ile ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan çalışmalarda IL-17A'nın, romatoid artrit ve PsA'nın

patogenezinde önemli rol oynadığını göstermektedir. Psoriatik epidermiste, CD8⁺T/CD4⁺T hücre oranı dermise göre daha yüksektir. Ayrıca, psoriasis ile güçlü bir ilişkisi ve MHC sınıf 1 molekülü olduğu bilinen HLA-Cw6, CD8⁺ T hücrelerine antijen sunumunda rol almaktadır (127). Başka bir çalışmada da tip 1 psoriasis olan psoriatik artiritli hastalarda HLA-Cw*6 pozitifliğinin daha sık olduğu saptanmıştır (19, 22). Bizim çalışmamızda erken başlangıçlı PsA + psoriasis hastalarındaki genotip dağılımı AA 1 (%6), AG 2 (%12), GG 8 (%72), erken başlangıçlı PsA - psoriasis hastalarında ise AA 10 (%14), AG 38 (%52,7), GG 24 (%33,3) olarak tespit edilmiştir. Erken başlangıçlı PsA+ hastalarda GG genomu anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup erken başlangıçlı psoriasis hastalarında PsA için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. PsA'te GG genotipinin anlamlı derecede artması IL-17A'nın PsA patogenezindeki yerini sorgulamamıza neden olmaktadır. Fakat Menon ve arkadaşları RA'da üretilen IL-17A'nın kaynağının CD4⁺ T hücreleri, PsA'da üretilen IL-17A'nın ise CD8⁺ T hücreleri kaynaklı olduğunu göstermişlerdir. PsA tanılı hastaların sinoviyal sıvılarında ölçülen Tc17 miktarı, PsA tanılı hastaların periferik kanında ve RA hastalarının sinoviyal sıvılarında ölçülen Tc17 düzeyinden yüksek bulunmuşlardır (127). Literatürde periferik kanda üretilen IL-17A'nın büyük bir bölümünün CD4⁺ T hücre (Th17) kaynaklı olduğu bildirilmiştir (128). Saraiva ve arkadaşları IL-17A G197A polimorfizminin IL17A ekspresyonun üzerine olan etkilerini değerlendirmişler ve IL17A + CD4⁺T hücrelerinin IL-17A (G197A) A alel taşıyıcısı olan kontrol grubunda arttığını gözlemlemişlerdir (129). Bu sonuçlar IL17A'nın PsA patogenezinde önemli rol oynadığını ve IL-17A G197A polimorfizminin IL-17A üreten hücreler üzerindeki etkilerinin farklı olabileceğini düşündürmektedir.

Psoriasis hasta grubu, psoriasis tipine, aile hikâyesine, tırnak tutulumu ve başlangıç yaşına göre IL-17A G197A polimorfizmi genom dağılımı ile karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalarda GA genotipinin sıklığı Japonlarda %53,4 ve Çinlilerde %54,8 olarak Korelilerde %35,3 GA varyantı taşıdığı bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımız Japon ve Çin toplumları ile benzer olup sağlıklı toplumda %46 sıklıkta GA genotipi tespit ettik. Bu sonuçlar IL-17A polimorfizminde etnik çeşitlilikler olabileceğini de ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda psoriatik hastalarda IL-17F (Glu126Gly-His161Arg) gen polimorfizmine ait haplotip dağılımı AACT 4 (%2), AATT 76 (%38) AGTT 18 (%9), kontrol grubunda ise AACT 12 (%6), AATT 69 (%34,4) AGTT 10 (%5) olarak saptandı. Psoriasis ve kontrol grubu bu haplotipler açısından karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Son olarak psoriasis hastalarında üç polimorfizmdeki alel dağılımı kontrol grubu alel dağılımı ile karşılaştırılmıştır. ACA aleli kontrol grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuş ($p=0,002$) bu alelin psoriasis karşılı koruyucu olduğu düşünülmüştür.

6. SONUÇLAR

IL-17F His161Arg gen polimorfizminde yabancı tip (toplumda sık bulunan) IL-17F'nin etkilerini antagonize eden C alelin ve CT genotipinin kontrol grubunda anlamlı derecede artmış olması IL-17F'nin psoriasis etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. IL-17F His161Arg gen polimorfizmine ait genotipler psoriatik artrit varlığına, aile öyküsüne, psoriasis başlangıç yaşı ve tırnak tutulumuna göre karşılaştırıldığında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Bu bize IL-17F His161Arg gen polimorfizminin hastalık gelişim riskini karşı koruyucu olmasına rağmen hastalık başlangıç yaşı, psoriatik artrit gelişim riski ve tırnak tutulumunu etkilemediği göstermiştir.

IL17F Glu126Gly gen polimorfizmlerine ait genotip frekansları psoriasis ve kontrol grubu karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. IL17F Glu126Gly gen polimorfizmlerine ait genotip frekanslarına bakıldığında tırnak tutulumu olmayan grupta AG genotipinin anlamlı derecede (OR=7,62 p=0,008) yüksek bulunmuş olup psoriasisde tırnak tutulumuna karşı koruyucu olabileceğini düşündürmüştür.

IL-17A G197A gen polimorfizmlerine ait genotip frekansları psoriasis ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. IL-17A G197A polimorfizminde GG genotipinin PsA + grupta anlamlı derece artması psoriatik artrit gelişiminde yatkınlığa neden olduğunu düşündürmektedir.

IL-17F haplotip sıklığı ile hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmış anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Çalışılan üç polimorfizimdeki alel sıklığı hasta ve kontrol grupları ile karşılaştırılmış kontrol grubunda ACA alelinin yüksek bulunması hastalığa karşı koruyucu olduğu düşünülmüştür.

IL-17F (Glu126Gly, His161Arg) ve IL-17A (G197A) gen polimorfizmlerinin psoriasis gelişim riski ve hastalık seyri üzerine olan etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için daha geniş kapsamlı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Yapılacak olan çalışmalar psoriasis hastalarında biyolojik tedavi seçimi açısından önem taşıyacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Gürer MA, Gökalp H, Psoriasis ve Obezite. *Türkderm* 2012; 46: p. 3-6
2. Erkek E. The Etiopathogenesis of Psoriasis. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1(3): p. 1-14
3. Klosner G., Trautinger F., Knobler R., Neuner P., Treatment of peripheral blood mononuclear cells with 8-methoxypsoralen plus ultraviolet A radiation induces a shift in cytokine expression from a Th1 to a Th2 response. *J Invest Dermatol*, 2001; 116(3): p. 459-62.
4. Song X. and Qian Y., IL-17 family cytokines mediated signaling in the pathogenesis of inflammatory diseases. *Cell Signal*, 2013; 25(12): p. 2335-47.
5. Cristophers E.. and Mrowietz U., Psoriasis. In: *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al, eds),. 8 ed. Psoriasis, ed. I. Freedberg, A. Eisen, and e. Wolff K et al. 2003; 407-36., New York: Mc Graw Hill Inc.
6. Odom R, James W., and Berger T., *Andrews' disease of the skin clinical dermatology*, . 9 ed. 2000; 218-35., Philadelphia: WB Saunders Company.
7. Braun-Falco O, Plewing G, and Wolff HH, *Burgdorf WHC: Dermatology*. 2 ed. 2000;585-607, Berlin: Springer-Verlag
8. Gürer M.A, Adışen E, Psoriasis, Genel Bilgiler, *Epidemiyoloji. Türkderm*, 2008; Özel Sayı 2: p. 15-7
9. Lyell A, Leprosy and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: p. 620-2
10. Raychaudhuri S.P., Farber E.M., The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2001; 15: p. 16-17

11. Kundakci N., Türsen U., Babiker M.O., Gürgey E., The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: p. 220-4
12. Bowcock A.M., Barker J.N., Genetics of psoriasis:the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49(2 Suppl): p. 51-6.
13. Braun-Falco O., Plewig G., Wolff H.H., Burgdorf W.H.C. *Dermatology* (2nd ed). Berlin, Springer-Verlag, 2000; p. 585-613.
14. Jullien D., Barker J.N., Genetics of psoriasis. *JEADV* 2006; 20(2): p.42–51
15. Rahman P., Butt C., Siannis F., Farewell V.T., Peddle L., Pellett F.J., et al., Association of SEEK1 and psoriatic arthritis in two distinct Canadian populations. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64(9): p. 1370-2.
16. Ammar M., Zaraa I., Bouchlaka-Souissi C., Doss N., Dhaoui R., Ben Osman A., et al., Immunogenetics of psoriasis: update. *Tunis Med*, 2012; 90(7): p. 512-7.
17. Pasić A., Lipozencić J., Ceović R., Kostović K., The genetics of psoriasis-selected novelties in 2008. *Acta Dermatovenerol Croat*, 2009;17(3): p. 176-81.
18. Gudjonsson J.E. and J.T. Elder, Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*, 2007;5(6): p. 535-46.
19. Mak R.K., Hundhausen C., Nestle F.O., Progress in understanding the immunopathogenesis of psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009 December; 100 (2): p. 2–13.
20. Nair R.P., Stuart P.E., Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*, 2006; 78(5): p. 827-51.

21. Gudjonsson J.E., Karason A., Runarsdottir E.H., Antonsdottir A.A., Hauksson V.B., Jónsson H.H., et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol*, 2006;126(4): p. 740-5.
22. Fojtíková M., Stolfa J., Novota P., Cejková P., Dostál C., Cerná M., HLA-Cw*06 class I region rather than MICA is associated with psoriatic arthritis in Czech population. *Rheumatol Int*, 2009; 29(11): p. 1293-9.
23. Suomela S., Kainu K., Onkamo P., Tiala I., Himberg J., Koskinen L., et al., Clinical associations of the risk alleles of HLA-Cw6 and CCHCR1*WWCC in psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2007; 87(2): p. 127-34.
24. Wu Y., Wang B., Liu J.L., Gao X.H., Chen H.D., Li Y.H. et al., Association of -619C/T polymorphism in CDSN gene and psoriasis risk: a meta-analysis. *Genet Mol Res*, 2011; 10(4): p. 3632-40.
25. Şentürk N., Psoriyazis Etyopatogenezi: Son Görüşler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 2012; 5(3): p. 8-20.
26. Henseler T. and Christophers E., Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*, 1985; 13(3): p. 450-6.
27. Queiro R., Alperi M., Alonso-Castro S., Ballina J., Huergo-Zapico L., Fernández-Guizán A., et al., Patients with psoriatic arthritis may show differences in their clinical and genetic profiles depending on their age at psoriasis onset. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30(4): p. 476-80.
28. Türsen Ü., Psoriasis Etyolojisi, *Dermatoz* 2010;1(2): p. 91-108
29. Duffin K.C., Krueger G.G., Genetic Variations in Cytokines and Cytokine Receptors Associated with Psoriasis Found by Genome-Wide Association. *J Invest Dermatol*, 2009 Apr;129(4): p. 827-33

30. Ariza M.E., Williams M.V., Wong H.K., Targeting IL-17 in psoriasis: From cutaneous immunobiology to clinical application. *Clinical Immunology*. 2013 Feb;146(2): p. 131-9.
31. Bilen N., Non-Püstüler Psoriyazis. *T Klin J Int Med Sci*, 2005;1: p. 22-6.
32. Kocsard E., Associated dermatoses and triggering factors in psoriasis. *Australas J Dermatol*, 1974; 15(2): p. 64-76
33. Fry L. and B.S. Baker, Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*, 2007; 25(6): p. 606-15.
34. Van de Kerkhof, Psoriasis. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, J.J., Rapini RP, et al. 1st edn. Edinburgh, Mosby, 2003; p. 125-49.
35. Weiss G., Shemer A., Trau H., The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2002;16: p. 241-248.
36. Yu R.X., Hui Y., Li C.R., Köebner phenomenon induced by cupping therapy in a psoriasis patient. *Dermatology Online Journal*, 2013 Jun 15; 19(6): p. 18575.
37. Gudjonsson J.E., Johnston A., Sigmundsdottir H., Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*, 2004;135: p.1-8
38. Mak R.K, Hundhausen C, Nestle F.O, Severe skin forms of psoriasis in black africans: epidemiological, clinical, and histological aspects related to 56 cases. *Autoimmune Dis*, 2013;2013: p. 561032.
39. Kim G.K., and J.Q. Del Rosso, Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance, *J Clin Aesthet Dermatol*, 2010;3(1): p. 32-8.
40. Landau J.L., Moody M.N., Kazakevich N., Goldberg L.H., Psoriasis and the pregnant woman: what are the key considerations? *Skin Therapy Lett*, 2011; 16(9): p. 1-3.

41. Murase J.E., Chan K.K., Garite T.J., Cooper D.M., Weinstein G.D., Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol*, 2005; 141(5): p. 601-6.
42. Sreekantha, Antioxidant Vitamins, Calcium and Phosphorus Levels In Psoriasis. *International Journal of Pharma and Bio Sciences* 2010; 1(4): p. 208-211.
43. Orgaz-Molina J., Magro-Checa C., Rosales-Alexander J.L., Arrabal-Polo M.A., Buendía-Eisman A., Raya-Alvarez E. et al., Association of 25-hydroxyvitamin D serum levels and metabolic parameters in psoriatic patients with and without arthritis. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69(6): p. 938-46.
44. Higgins E., Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 2000; 25(2): p. 107-10.
45. Erkek E., The Etiopathogenesis of Psoriasis. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1(3):1-14
46. Puig L., Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011; 25(9): p. 1007-11.
47. Coimbra S., Figueiredo A., Castro E., Rocha-Pereira P., Santos-Silva A., The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol*, 2012; 51(4): p. 389-95
48. Chong H.T., Kopecki Z., and Cowin A.J., Lifting the silver flakes: the pathogenesis and management of chronic plaque psoriasis. *Biomed Res Int*, 2013; p. 168321.
49. Nestle F.O., Di Meglio P., Qin J.Z., Nickoloff B.J., Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol*, 2009; 9(10): p. 679-91.
50. Jacob S.E., Nassiri M., Kerdel F.A., Vincek V., Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm*, 2003; 12(5): p. 309-13

- 51.** Brotas A.M., Cunha J.M., Lago E.H., Machado C.C., Carneiro S.C., Tumor necrosis factor-alpha and the cytokine network in psoriasis. *An Bras Dermatol*, 2012; 87(5): p. 673-81; quiz 682-3.
- 52.** Maddur M.S., Miossec P., Kaveri S.V., Bayry J., Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and therapeutic strategies. *Am J Pathol*, 2012; 181(1): p. 8-18.
- 53.** Lowes M.A., Kikuchi T., Fuentes-Duculan J., Cardinale I., Zaba L.C., Haider A.S. et al., Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol*, 2008; 128(5): p. 1207-11.
- 54.** Nestle F.O., Conrad C., Tun-Kyi A., Homey B., Gombert M., Boyman O., et al., Plasmacytoid dendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med*, 2005; 202(1): p. 135-43.
- 55.** Stratis A., Pasparakis M., Rupec R.A., Markur D., Hartmann K., Scharffetter-Kochanek K., et al., Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest*, 2006; 116(8): p. 2094-104.
- 56.** Biedermann T., Kneilling M., Mailhammer R., Maier K., Sander C.A., Kollias G., et al., Mast cells control neutrophil recruitment during T cell-mediated delayed-type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. *J Exp Med*, 2000; 192(10): p. 1441-52.
- 57.** Terui T., Ozawa M, and Tagami H., Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol*, 2000; 9(1): p. 1-10.
- 58.** Tschachler E., Psoriasis: the epidermal component. *Clin Dermatol*, 2007; 25(6): p. 589-95.
- 59.** Pietrzak A.T., Zalewska A., Chodorowska G., Krasowska D., Michalak-Stoma A., Nockowski P., et al., Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta*, 2008; 394(1-2): p. 7-21.

- 60.** Yıldırım Y., Kronik Plak Tip Psoriasisde TNF- α , IL-6 ve Resistin Seviyeleri. *Türkderm*, 2011; 46: p. 138-42.
- 61.** Krueger G.G., Langley R.G., Leonardi C., Yeilding N., Guzzo C., Wang Y., et al., A human interleukin-12/23 monoclonal antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med*, 2007; 356(6): p. 580-92.
- 62.** Chijioke O. and Munz C., Dendritic cell derived cytokines in human natural killer cell differentiation and activation. *Front Immunol*, 2013; 4: p. 365.
- 63.** Onishi R.M. and Gaffen S.L, Interleukin-17 and its target genes: mechanisms of interleukin-17 function in disease. *Immunology*, 2010; 129(3): p. 311-21.
- 64.** Lowes M.A., Russell C.B., Martin D.A., Towne J.E., Krueger J.G., The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol*, 2013; 34(4): p. 174-81.
- 65.** Wolk K., Witte E., Wallace E., Döcke W.D., Kunz S., Asadullah K., et al., IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*, 2006; 36(5): p. 1309-23.
- 66.** Coimbra S., Oliveira H., Reis F., Belo L., Rocha S., Quintanilha A. et al., Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor-alpha levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol*, 2010; 163(6): p. 1282-90.
- 67.** Van de Kerkhof, The management of psoriasis. *Neth J Med*, 1998; 52(1): p. 40-5.
- 68.** Naldi L. and Gambini D., The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*, 2007; 25(6): p. 510-8.
- 69.** Meier M. and Sheth P.B., Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*, 2009; 38: p. 1-20.

- 70.** Gür G., Psoriyazisde Klinik Spektrum, Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5(3): p. 21-6
- 71.** Gudjonsson J.E., Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, eds. Fitzpatrick's Dermatology in general medicine. 7th ed. New York: McGrawhill; 2008; p. 169-207.
- 72.** Puig L., Ribera M., Hernanz J.M., Belinchón I., Santos-Juanes J., Linares M. et al., Treatment of scalp psoriasis: review of the evidence and Delphi consensus of the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. Actas Dermosifiliogr, 2010; 101(10): p. 827-46.
- 73.** Şenturk N., Saçlı Deri Psoriasis. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2008;1(3): p. 24-30
- 74.** Ayala F., Clinical presentation of psoriasis. Reumatismo, 2007;59(1): p. 40-5.
- 75.** Griffiths C.E., Christophers E., Barker J.N., Chalmers R.J., Chimenti S., Krueger G.G., et al., A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br J Dermatol, 2007;156(2): p. 258-62.
- 76.** Christophers E., Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol, 2001; 26(4): p. 314-20.
- 77.** Farley E., Masrour S., McKey J., Menter A., Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. J Am Acad Dermatol, 2009; 60(6): p. 1024-31.
- 78.** Roth M.M., Feier V., Cristodor P., Moguelet P., Impetigo herpetiformis with postpartum flare-up: a case report. Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat, 2009; 18(2): p. 77-82.
- 79.** Dhir V. and A. Aggarwal, Psoriatic arthritis: a critical review. Clin Rev Allergy Immunol, 2013; 44(2): p. 141-8.

- 80.** Kulluk P., Psoriatik Tırnak Tanı ve Tedavisi, Türk Dermatoloji Dergisi 2009; 3: p. 83-8.
- 81.** Akkaya V.B., Ceyhan A., Psoriyazisinde tanı ve ayırıcı tanı. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: p. 62-7.
- 82.** Sezer E., Psöriazis ve Psöriaziform Dermatitler., Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012; 5(1): p. 5-9.
- 83.** Onsun N., Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. Turkderm, 2008; 42 Özel Sayı 2: p. 31-41.
- 84.** Alper S., Psoriasis Tedavisinde Sistemik İlaçlar ve Tedavi Rejimleri T Klin J Int Med Sci, 2005; 1(13): p. 74-79.
- 85.** Alper S., Akyol M., Atakan N.Ç., Başkan E.B., Gürer M. A., Koç E., Onsun N., Özarmağan G., Şentürk N., Yaylı S., Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012; Turkderm 2012.
- 86.** Kaya T.İ., Psoriiazisin Topikal Tedavisi. T Klin J Int Med Sci, 2005; 1(13): p. 68-73.
- 87.** Lebwohl M., Ting P.T., and Koo J.Y., Psoriasis treatment: traditional therapy. Ann Rheum Dis, 2005; 64(2): p. 83-6.
- 88.** Ortonne J.P., Humbert P., Nicolas J.F., Tsankov N., Tonev S.D., Janin A. et al., Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localized in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. Br J Dermatol, 2003; 148(2): p. 326-33.
- 89.** van de Kerkhof P.C., Barker J., Griffiths C.E., Kragballe K., Mason J., Menter A., Papp K. et al., Psoriasis: consensus on topical therapies. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2008; 22(7): p. 859-70.

- 90.** Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., Feldman S.R., Gelfand J.M., Gordon K.B., et al., Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol*, 2010; 62(1): p. 114-35.
- 91.** Boztepe G., Fototerapi. *Türkiye klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1(3): 63-67.
- 92.** Ergun T., Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve izleme ilgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular. *Turkish Journal of Dermatology*, 2007;1: p. 8-14.
- 93.** Ceyhan M., PUVA Tedavisi, S.D.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 2004; 11(2): p. 30-33
- 94.** İlknur T., Psoriyazis Tedavisinde Fototerapi ve Fotokemoterapi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 2012; 5(3): p. 43-50.
- 95.** Lebwohl M., Menter A., Koo J., Feldman S., Case studies in severe psoriasis: A clinical strategy. *J Dermatolog Treat*, 2003; 14(2): p. 26-46.
- 96.** Kutlubay Z., Psoriasis: Klinik Tiplere Göre Tedavi Yaklaşımı. *Dermatoz*, 2012; 3(1): p. 33-38.
- 97.** Durmaz E.Ö., Psoriyazis Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*, 2012; 5(3): p. 65-76.
- 98.** Papp K.A., Leonardi C., Menter A., Ortonne J.P., Krueger J.G, Kricorian G. et al., Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *N Engl J Med*, 2012; 366(13): p. 1181-9.
- 99.** Rich P., Sigurgeirsson B., Thaci D., Ortonne J.P., Paul C., Schopf R.E. et al., Secukinumab induction and maintenance therapy in moderate-to-severe plaque psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II regimen-finding study. *Br J Dermatol*, 2013; 168(2): p. 402-11.

- 100.**Leonardi C., Matheson R., Zachariae C., Cameron G., Li L., Edson-Heredia E., et al., Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med*, 2012; 366(13): p. 1190-9.
- 101.**Gottlieb A.B., Leonardi C., Kerdel F., Mehlis S., Olds M., Williams D.A., Efficacy and safety of briakinumab vs. etanercept and placebo in patients with moderate to severe chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*, 2011; 165(3): p. 652-60.
- 102.**Ports W.C., Khan S, Lan S., et al. A randomized phase 2a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2013; 169: p.137.
- 103.**Papp K.A., Kaufmann R., Thaçi D., Hu C., Sutherland D., Rohane P., Efficacy and safety of apremilast in subjects with moderate to severe plaque psoriasis: results from a phase II, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2012; 27(3): p.376-83
- 104.**Gottlieb A.B., Matheson R.T., Menter A., Leonardi C.L., Day R.M., Hu C., et al., Efficacy, tolerability, and pharmacodynamics of apremilast in recalcitrant plaque psoriasis: a phase II open-label study. *J Drugs Dermatol*, 2013 Aug;12(8): p. 888-97.
- 105.**Sabat R., Witte K., and Wolk K., IL-17, IL-22 and Their Producing Cells: Role in Inflammation and Autoimmunity, *Progress in Inflammation Research*, in IL-22 and IL-17: An Overview, V. Quesniaux, Editor. 2013; p. 11-35.
- 106.**Reynolds J.M., Angkasekwinai P., and Dong C., IL-17 family member cytokines: regulation and function in innate immunity. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2010; 21(6): p. 413-23.
- 107.**Iwakura Y., Ishigame H., Saijo S., Nakae S., Functional specialization of interleukin-17 family members. *Immunity*. 2011; 34(2): p. 149-62.
- 108.**Martin D.A., Towne J.E., Kricorian G., Klekotka P., Gudjonsson J.E., Krueger J.G., et al., The emerging role of IL-17 in the pathogenesis of psoriasis: preclinical and clinical findings. *J Invest Dermatol*, 2013; 133(1): p. 17-26.

- 109.**Ho A.W. and. Gaffen S.L, IL-17RC: a partner in IL-17 signaling and beyond. *Semin Immunopathol*, 2010; 32(1): p. 33-42.
- 110.**Davidovici B.B., Sattar N., Prinz J., Puig L., Emery P., Barker J.N., et al., Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol*, 2010; 130(7): p. 1785-96.
- 111.**Truchetet M.E., Mossalayi M.D, and. Boniface K, IL-17 in the rheumatologist's line of sight. *Biomed Res Int*, 2013; p. 295132.
- 112.**Han L., Lee H.S., Yoon J.H., Choi W.S., Park Y.G., Nam S.W. et al., Association of IL-17A and IL-17F single nucleotide polymorphisms with susceptibility to osteoarthritis in a Korean population. *Gene*, 2014; 533(1): p. 119-22.
- 113.**Paradowska-Gorycka A, Wojtecka-Lukasik E, Trefler J, Wojciechowska B, Lacki JK, Maslinski S., Association between IL-17F gene polymorphisms and susceptibility to and severity of rheumatoid arthritis (RA). *Scand J Immunol*, 2010; 72(2): p. 134-41.
- 114.**Johansen C., Usher P.A., Kjellerup R.B., Lundsgaard D., Iversen L., Kragballe K., Characterization of the interleukin-17 isoforms and receptors in lesional psoriatic skin. *Br J Dermatol*, 2009; 160(2): p. 319-24.
- 115.**Yilmaz S.B., Cicek N., Coskun M., Yegin O., Alpsoy E., Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 2012; 304(6): p. 465-9.
- 116.**Kawaguchi M., Takahashi D., Hizawa N., Suzuki S., Matsukura S., Kokubu F., Maeda Y., et al., IL-17F sequence variant (His161Arg) is associated with protection against asthma and antagonizes wild-type IL-17F activity. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 117(4): p. 795-801.
- 117.**Shibata S., Saeki H., Tsunemi Y., Kato T., Nakamura K., Kakinuma T. et al., IL-17F single nucleotide polymorphism is not associated with psoriasis vulgaris or atopic dermatitis in the Japanese population. *J Dermatol Sci*, 2009; 53(2): p. 163-5.

- 118.**Hayashi N., Yamaguchi M., Nakajima R., Utsunomiya T., Yamamoto H., Kasai K., T-helper 17 cells mediate the osteo/odontoclastogenesis induced by excessive orthodontic forces. *Oral Dis*, 2012; 18(4): p. 375-88.
- 119.**Guo T., Huo Y., Zhu W., Xu F., Liu C., Liu N. et al., Genetic association between IL-17F gene polymorphisms and the pathogenesis of Graves' Disease in the Han Chinese population. *Gene*, 2013; 512(2): p. 300-4.
- 120.**Chen J., Deng Y., Zhao J., Luo Z., Peng W., Yang J. et al., The polymorphism of IL-17 G-152A was associated with childhood asthma and bacterial colonization of the hypopharynx in bronchiolitis. *J Clin Immunol*, 2010; 30(4): p. 539-45.
- 121.**Jemec G.B., Ibler K.S., Treatment of nail psoriasis with TNF- α or IL12/23 inhibitors, *J Drugs Dermatol*, 2012 Aug;11(8):939-42.
- 122.**Espinoza J.L., Takami A., Nakata K., Onizuka M., Kawase T., Akiyama H. et al., A genetic variant in the IL-17 promoter is functionally associated with acute graft-versus-host disease after unrelated bone marrow transplantation. *PLoS One*, 2011; 6(10): p. e26229.
- 123.**Corrêa J.D., Madeira M.F., Resende R.G., Correia-Silva J. de F, Gomez R.S. de Souza D.da G. et al., Association between polymorphisms in interleukin-17A and -17F genes and chronic periodontal disease. *Mediators Inflamm*, 2012; p. 846052.
- 124.**Hayashi R., Tahara T., Shiroeda H., Matsue Y., Minato T., Nomura T. et al., Association of genetic polymorphisms in IL17A and IL17F with gastro-duodenal diseases. *J Gastrointest Liver Dis*, 2012; 21(3): p. 243-9.
- 125.**Rafiei A., Hosseini V., Janbabai G., Ghorbani A., Ajami A., Farzmandfar T. et al., Polymorphism in the interleukin-17A promoter contributes to gastric cancer. *World J Gastroenterol*, 2013; 19(34): p. 5693-9.
- 126.**Res P.C., Piskin G., de Boer O.J., van der Loos C.M., Teeling P., Bos J.D. et al., Overrepresentation of IL-17A and IL-22 producing CD8 T cells in lesional skin suggests their involvement in the pathogenesis of psoriasis. *PLoS One*, 2010; 5(11): p. e14108.

127.Menon B., Gullick N.J., Walter G.J., Rajasekhar M., Garrood T., Evans H.G. et al., IL-17+CD8+ T-cells are enriched in the joints of patients with psoriatic arthritis and correlate with disease activity and joint damage progression. *Arthritis Rheumatol*, 2014.

128.Myoung J., Kang H.S., Hou W., Meng L., Dal Canto M.C., Kim B.S., Epitope-specific CD8+ T cells play a differential pathogenic role in the development of a viral disease model for multiple sclerosis. *J Virol*, 2012; 86(24): p. 13717-28.

129.Saraiva A.M., Alves e Silva M.R., Correia Silva Jde F., da Costa J.E., Gollob K.J., Dutra W.O., et al., Evaluation of IL17A expression and of IL17A, IL17F and IL23R gene polymorphisms in Brazilian individuals with periodontitis. *Hum Immunol*, 2013; 74(2): p. 207-14.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
ZONGULDAK KARAELMASÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 21/02/2012
TOPLANTI NO : 2012/03

KARARLAR :

7- ZKÜ Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN'in sorumluluğunda yapılacak olan 2012-07-21/02 Protokol no'lu "Psoriasis de IL-17 Gen Polimorfizmi" konulu çalışmasının; Etik Kurallara uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R


Doç. Dr. Banu DOĞAN GÜN
Z.K.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı