

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

**PSORIASİSLİ HASTALARDA SERUM HOMOSİSTEİN, VİTAMİN B12,
FOLİK ASİT DÜZEYLERİ VE METİLENTETRAHİDROFOLAT
REDÜKTAZ (MTHFR) GEN POLİMORFİZMİ**

Dr. Seda Sevinç KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN

ZONGULDAK

2014

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

**PSORIASİSLİ HASTALARDA SERUM HOMOSİSTEİN, VİTAMİN B12,
FOLİK ASİT DÜZEYLERİ VE METİLENTETRAHİDROFOLAT
REDÜKTAZ (MTHFR) GEN POLİMORFİZMİ**

Dr. Seda Sevinç KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN

ZONGULDAK

2014

TEZ ONAY TUTANAĞI

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

Tez Başlığı : Psoriasisli Hastalarda Serum Homosistein, Vitamin B12, Folik Asit Düzeyleri ve Metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Seda Sevinç KAYA

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



Prof. Dr. Mustafa AYDIN
Dekan Vekili

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan ve tez çalışmamda yaptığı değerli katkılarından, gösterdiği sabır ve anlayıştan dolayı değerli tez danışmanım Prof. Dr. Nilgün SOLAK TEKİN'e, bilgi ve tecrübelerini tüm içtenliğiyle benimle paylaşan değerli hocalarım Prof. Dr. Rafet KOCA'ya, Prof. Dr. H. Cevdet ALTINYAZAR'a ve Yrd. Doç. Dr. Saniye ÇINAR'a sonsuz teşekkür ederim.

Tezimin planlanmasındaki büyük katkısı ve sonuçlanma aşamasına kadar olan süreçte desteğinden dolayı Yrd. Doç. Dr. Sevim KARAKAŞ ÇELİK'e, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı asistanları ve çalışanlarına, tez çalışmalarına katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine ve araştırma görevlilerine; istatistiksel analiz aşamasında katkılarından dolayı Biyoistatistik Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr. Fürüzan KÖKTÜRK ve Öğretim Görevlisi Çağatay BÜYÜKUYSAL'a,

Dört yılımlı keyifle paylaştığım 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. Nuriye ÖZER ve Dr. Duygu GENCER'e, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum poliklinik hemşiremiz Ayşegül OKUMUŞ ve poliklinik sekreterimiz Kezban DEMİRKAYIK'a, tezim sürecinde bana her konuda yardımcı olan ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan sevgili arkadaşım Uzm. Dr. Özlem URAL'a,

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,

Sevgisi, sabrı ve desteği ile her zaman yanımda olan eşim Dr. Emrah KAYA'ya, hayatımın her anında kayıtsız ve şartsız bana destek olan ve sabır gösteren aileme en içten sevgi, minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Seda Sevinç KAYA

Zonguldak 2014

ÖZET

Kaya Seda Sevinç. Psoriasisli hastalarda serum homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyleri ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmi. Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Zonguldak 2014.

Psoriasis travma, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi tetikleyici faktörlerle birlikte poligenik yatkınlığın neden olduğu kronik bir hastalıktır. Etyolojisi tam bilinmemekle beraber değişik ırklarda farklı sıklıklarda gözlenmesi ve ailesel olguların bulunması, psoriasisde genetik faktörlerin araştırılmasına neden olmuştur. Bu çalışmada, psoriasis hastalığı ile serum homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyleri ve metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin ortaya konulması hedeflendi. Çalışmaya Mart 2012 – Aralık 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları bölümüne başvuran 100 psoriasis hastası ve 100 gönüllü sağlıklı birey alındı. Hasta ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken, her iki grupta da erkeklerde kadınlara göre homosistein düzeyleri daha yüksek bulundu. MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile psoriasis arasında ilişki bulunmadı. Hasta ve kontrol gruplarında MTHFR C677T ve A1298C haplotipleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. MTHFR gen polimorfizmleri ile psoriasis hastalarında vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. MTHFR C677T gen polimorfizmi ile kontrol grubunun vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmazken, TT genotipe sahip bireylerde folik asit düzeyinin daha düşük ve homosistein düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Kontrol grubunda A1298C gen polimorfizmi ile vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunmadı. MTHFR gen polimorfizmleri ile psoriasis hastalarında aile öyküsü, tırnak tutulum varlığı, PsA varlığı, metabolik sendrom varlığı, başlama yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tipik ve atipik psoriasisli gruplar arasında MTHFR gen polimorfizmleri açısından istatistiksel fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunda serum homosistein ile folik asit düzeyleri arasında ters ilişki olduğu saptandı. Psoriasis hastalarında serum vitamin B12 ile folik asit ve homosistein değerleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Kontrollerde ise serum folik asit ve vitamin B12 değerleri arasında pozitif ilişki saptandı. Psoriasisde MTHFR gen polimorfizmi, homosistein, folik asit ve vitamin B12'nin potansiyel rolünü araştırmak için daha büyük prospektif çalışmalar gereklidir. Son çalışmalarda psoriasisle ilişkili gen defektlerinin bulunması hastalığın tamamen kontrol altına alınması açısından yeni bir umut ışığı olmuştur.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, MTHFR, homosistein, vitamin B12, folik asit

ABSTRACT

Kaya Seda Sevinç. Serum homocysteine, vitamin B12, folic acid level and methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisim in psoriasis patients, Bülent Ecevit University School of Medicine, Department of Dermatology, Thesis in Dermatology, Zonguldak, 2014.

Psoriasis is a chronic disease, which is caused by triggering factors like trauma, infections and drugs with polygenetic predisposition. With the fact that the etiology of psoriasis is unknown absolutely because of the frequency is different between races and there are familial cases, the genetic factors are needed to investigate. The purpose of this study is to demonstrate the relationship between psoriasis disease and serum homocysteine, vitamin B12, folic acid level, methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisim. In the study, 100 psoriasis patients and 100 healty volunteers are evaluated in Dermatovenerology Department of Bülent Ecevit University Training and Research Hospital between March 2012 and December 2013. There were no statistically significant difference in vitamin B12 and folic acid levels between gender both in patient and control groups but the homocysteine levels were higher in males than females in both groups. There were no relationship between psoriasis and MTHFR C677T and A1298C gene polymorphism. There were no significant difference in MTHFR C677T and A1298C haplotypes between patient and control groups. There were no significant difference between MTHFR gene polymorphisms, vitamin B12, folic acid and homocysteine levels in psoriasis patients. When vitamin B12, folic acid and homocysteine levels are compared between MTHFR C677T gene polymorphism and control group, there were no significant difference according to vitamin B12 level, but in patients with TT genotype folic acid level was lower and homocysteine level was higher. In control group, there were no significant difference between A1298C gen polymorphism with vitamin B12, folic acid and homocysteine levels. In psoriasis patients, there were no significant relationship between MTHFR gene polymorphisms and family history, nail involvement, PsA presence, metabolic syndrome presence, initial age. There were no statistically significant difference in MTHFR gene polymorphisms between typical and atypical psoriasis groups. In both patient and control groups, it was determined that there is a negative correlation relationship between homocysteine and folic acid levels. In psoriasis patients, no significant relationship between vitamin B12 and folic acid, homocysteine levels was determined, but in control groups a positive correlation was determined between serum folic acid and vitamin B12 levels. For investigating the potential role of MTHFR gene polymorphism, homocysteine, folic acid and vitamin B12 in psoriasis, larger prospective studies are needed. Discovering gene defects associated with psoriasis in latest studies was a new hope about taking control of this disease.

Keywords: Psoriasis, MTHFR, homocysteine, vitamin B12, folic acid

İÇİNDEKİLER

| | <u>Sayfa</u> |
|--|--------------|
| ÖNSÖZ | iii |
| ÖZET..... | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| İÇİNDEKİLER | vi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | viii |
| ŞEKİL DİZİNİ | xi |
| TABLO DİZİNİ | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Psoriasis..... | 3 |
| 2.1.1. Tarihçe..... | 3 |
| 2.1.2. Epidemiyoloji | 3 |
| 2.1.3. Etyopatogenez | 4 |
| 2.1.4. Tetikleyici Faktörler | 13 |
| 2.1.5. Klinik Bulgular..... | 15 |
| 2.1.6. Komorbiditeler | 22 |
| 2.1.7. Tanı..... | 23 |
| 2.1.7.1. Psoriasisite fenomenler | 23 |
| 2.1.7.2. Histopatoloji..... | 24 |
| 2.1.8. Ayırıcı tanı..... | 26 |
| 2.1.9. Laboratuar bulguları | 27 |
| 2.1.10. Tedavi..... | 28 |
| 2.1.10.1. Topikal tedavi..... | 28 |
| 2.1.10.2. Fototerapi | 35 |
| 2.1.10.3. Sistemik tedavi..... | 38 |
| 2.1.10.4. Biyolojik tedaviler..... | 40 |
| 2.2. Vitamin B 12 (Kobalamin)..... | 43 |
| 2.3. Folik asit | 44 |
| 2.4. Homosistein metabolizması | 45 |
| 2.5. MTHFR gen polimorfizmleri | 47 |

| | |
|--|----|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 49 |
| 3.1. Çalışma Düzeni ve Olgu Seçimi | 49 |
| 3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması..... | 49 |
| 3.3. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Özellikler | 50 |
| 3.4. İstatistiksel Değerlendirme..... | 50 |
| 4. BULGULAR | 51 |
| 4.1. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Bulgular | 51 |
| 4.1.1. Psoriasisli hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması..... | 51 |
| 4.2. Psoriasisli Hastalarda ve Kontrol Grubunda Vitamin B12, Folik Asit, Homosistein Düzeyleri ve MTHFR Gen Polimorfizmlerine ait Bulgular | 52 |
| 5. TARTIŞMA | 65 |
| 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER | 72 |
| 7. KAYNAKLAR | 74 |
| 8. EKLER..... | 87 |
| Ek 1: Etik Kurul Onayı..... | 87 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|----------------------------|---|
| α | : Alfa |
| β | : Beta |
| γ | : Gama |
| κ | : Kappa |
| μ | : Mikro |
| ACE | : Anjiotensin dönüştürücü enzim |
| AGA | : Antigliadin antikoru |
| AGEP | : Akut generalize ekzematöz püstüloz |
| AGPP | : Akut generalize püstüler psoriasis |
| APC | : Antijen sunan hücre |
| ApoE | : Apolipoprotein E |
| bcl-X | : Keratinositlerdeki antiapoptotik gen |
| bFGF | : Temel fibroblast büyüme faktörü |
| BHMT | : Betain homosistein metiltransferaz |
| CBS | : Sistatyonin beta sentetaz |
| CCR4 | : Kemokin reseptör |
| CD | : Farklılaşma kümesi |
| CDSN | : Corneodesmosin |
| CLA | : Kutanöz lenfosit-iliskili antijen |
| CLA+ | : Deriye lokalize bellek hücreler |
| CRP | : Serum reaktif protein |
| CsA | : Siklosporin |
| DC | : Dendritik hücre |
| DH | : Dendritik hücreler |
| DIF | : Distal interfalangeal |
| DLE | : Diskoid lupus eritematozus |
| DR3 | : Death receptor 3 |
| DUTPase | : Deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase |
| EGF | : Epidermal büyüme faktörü |
| ERAP1 | : Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 |

| | |
|--------------------------------|--|
| FDA | : U.S. Food and Drug Administration |
| GA | : TNF- α -208 varyant |
| GMCSF | : Granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör |
| GPP | : Jeneralize püstüler psoriasis |
| GRO-α | : Büyüme-düzenleyici onkogen α |
| Hb | : Hemoglobin |
| HBD | : Human β -defensin |
| HCR | : α -helix coiled coil rod homologue |
| HERV-K | : Human endogenous retrovirus K |
| HLA | : İnsan lökosit antijen |
| HPV | : İnsan papilloma virus |
| Ht | : Hemotokrit |
| ICAM-1 | : İnterselüler adezyon molekülü-1 |
| IL | : İnterlökin |
| IM | : İntramuskuler |
| IMID | : İmmun aracılı inf lamatuvar hastalıklar |
| i NOS | : Uyarılabilir nitrik oksit sentaz |
| KIR | : Öldürücü Ig-benzeri reseptör |
| LFA-3 | : Lenfosit fonksiyonel antijen-3 |
| LRBA | : LBS responsive vesicle trafficking, beach and anchor containing gene |
| M.Ö. | : Milattan önce |
| M.S. | : Milattan sonra |
| MED | : Minimal Eritem Dozu |
| MHC | : Major histokompatibilite kompleksi |
| MIF | : Makrofaj migrasyon inhibitör faktörü |
| MTHFR | : Metilentetrahidrofolat redüktaz |
| NK | : Doğal öldürücü |
| PASI | : Psoriasis alan ve şiddet indeksi |
| PG | : Peptidoglikan |
| PIF | : Proksimal interfalangeal |
| PLEVA | : Pitiriyazis likenoides et varioliformis akuta |

| | |
|---------------------------------|---|
| PsA | : Psoriyatik artrit |
| PSORS | : Psoriasis duyarlılık geni |
| PUVA : | : Psoralen ultraviyole A |
| SAH | : S-adenozilhomosistein |
| SAM | : S-adenozilmetiyonin |
| SEEK1 | : Spesifik expression in epidermal keratinocyte |
| TC | : Transkobalamin |
| TCR | : T hücre reseptörü |
| TGF- α | : Transforming Growth Factor α |
| Th | : Yardımcı T lenfosit |
| TLR | : Toll-like reseptör |
| TMP | : Trimetilpsoralen |
| TNF | : Tümör nekroz faktör |
| UV | : Ultraviyole |
| UVA | : Ultraviyole A |
| UVB | : Ultraviyole B |
| VCAM | : Vasküler hücre adezyon molekülü |
| VEGF | : Vasküler endotelial büyüme faktörü |
| VIP | : Vazoaktif intestinal peptit |
| WBC | : Beyaz küre |
| 5,10-metilen THF | : 5,10 metilentetrahidrofolik asit |
| 5-metil THF | : 5-metil tetrahidrofolik asit |
| 5-MOP | : 5-Metoksipsoralen |
| 8-MOP | : 8-Metoksipsoralen |

ŞEKİL DİZİNİ

Sekil

Sayfa

Şekil 1: Homosistein metabolik yolu 46

TABLO DİZİNİ

| <u>Tablo</u> | <u>Sayfa</u> |
|--|---------------------|
| Tablo 1: Psoriasisli hastalar ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı..... | 51 |
| Tablo 2: Psoriasisli hastalar ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı | 51 |
| Tablo 3: Psoriasisli hastalar ve kontrol grubuna ait medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin dağılımı..... | 52 |
| Tablo 4: Psoriasisli hastalarda cinsiyete göre medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin dağılımı | 53 |
| Tablo 5: Kontrol grubunda cinsiyete göre medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin dağılımı | 53 |
| Tablo 6: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR C677T gen polimorfizminin dağılımı..... | 54 |
| Tablo 7: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR A1298C gen polimorfizminin dağılımı..... | 54 |
| Tablo 8: Psoriasisli hastalarda aile öyküsü ile MTHFR C677T gen polimorfizmi ilişkisi | 55 |
| Tablo 9: Psoriasisli hastalarda aile öyküsü ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi ilişkisi | 55 |
| Tablo 10: Psoriasisli hastalarda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri arasındaki ilişki..... | 56 |
| Tablo 11: Kontrol grubunda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri arasındaki ilişki.... | 57 |
| Tablo 12: Tipik-atipik psoriasisli hastalar ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri arasındaki ilişki | 58 |
| Tablo 13: Psoriyatik artritli olan ve olmayan hastalar ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri arasındaki ilişki | 59 |
| Tablo 14: Psoriasis hastalığı medyan başlama yaşı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri arasındaki ilişki | 60 |
| Tablo 15: Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu varlığı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri arasındaki ilişki | 60 |

| | |
|---|----|
| Tablo 16: Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki | 61 |
| Tablo 17: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin korelasyon analizi | 62 |
| Tablo 18: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR haplotip analizi..... | 63 |
| Tablo 19: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR haplotip analizi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri arasındaki ilişki | 64 |

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis multifaktöriyel ve multigenik bir etyopatogeneze sahip, keratinositlerin hiperproliferasyonuyla karakterize olan kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Enfeksiyonlar, ilaçlar, antijenik uyarı, fiziksel ve emosyonel stresler semptomları tetiklemede önemli rol oynasa da, çalışmaların çoğu güçlü bir genetik komponentin hastalığa yatkınlığa neden olduğunu düşündürmektedir. Psoriasisın en sık görülen formu eritemli, skuamlı, keskin sınırlı plaklarla karakterizedir (1,2). Sıklığı dünya genelinde %1-3, ülkemizde %1-5 oranında bildirilmiştir (3).

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber, değişik ırklarda farklı sıklıklarda gözlenmesi ve ailesel psoriasis olgularının bulunması psoriasisde genetik faktörlerin araştırılmasına neden olmuştur (4,5). Bazı çalışmalarda serum folik asit ve vitamin B12 değerlerinin hiperhomosisteinemi ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir. Ayrıca psoriasis hastalarında azalmış serum folik asit ve vitamin B12 seviyeleri ile korele olarak artmış homosistein seviyelerinin bulunduğu ve bunun da aterotromboz gibi kardiyovasküler hastalıklara eğilimi arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur (6,7). Çeşitli genetik ve edinsel faktörler homosisteinin plazmadaki seviyesinin artışına öncülük etmektedir. Metionin-homosistein yolağındaki (pathway) enzimlerin kalıtsal defekti oldukça az görülür. En sık görülen genetik hastalık sistationin b-sentaz ve 5,10 Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR)'e bağlı pridoksal fosfattaki eksikliklerdir. Yetersiz folik asit, vitamin B6 ve vitamin B12 alımı, sigara kullanımı, alkol ve kahvenin aşırı tüketimi, menapoz, kronik renal ve hepatik hastalıklar, diabetes mellitus, sistemik lupus eritematozus, hipertiroidizm, malign hastalıklar, bazı ilaçların (oral kontraseptif, teofilin, fenitoin, metformin, metotreksat, karbamazepin, tiazid diüretikler) alımı hiperhomosisteinemi ile doğrudan ilişkilidir (8).

Metilentetrahidrofolat redüktaz enzimi, folik asit metabolizmasında önemli bir enzimdir. MTHFR, 5,10-metilentetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür (9,10). MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır (11,12). Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10-metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (13,14).

Çalışmada psoriasis hastalığı ile serum homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyleri ve MTHFR gen polimorfizmleri arasındaki ilişkinin ortaya konulması hedeflenmektedir. Psoriasis hastalığının etyopatogenezindeki farklı yollar araştırılacaktır. Ortaya çıkacak sonuçlar hastalığın etyolojisi hakkında bilgi verip, kardiovasküler risk faktörleri açısından yol gösterici olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli papül veya plaklar üzerinde parlak sedef beyazı skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır (15). Farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Kronik plak psoriasis, invers psoriasis, lokalize ve jeneralize püstüler formlar, eritrodermik psoriasis klinik tipleri oluşturur (3). Psoriasis plakları genellikle simetrik dağılım gösterir ve sıklıkla diz ve dirseklerin ekstansör kısımları, saçlı deri, tırnaklar, göbek ve lumbosakral bölgede yoğunlaşır (16).

2.1.1. Tarihçe

Bilinen en eski deri hastalıklarından biri olan psoriasise ilişkin ilk bilgiler Hippocrates'e aittir (M.Ö. 416-377). Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45), psoriasisin kliniğini ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır. Yunancada kaşıntılı, kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terim olan 'psora' ilk defa Galen tarafından (MÖ. 129-99) kullanılmıştır (17,18).

19. yüzyılda psoriasis lepradan ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır. Robert Willian 1809'da psoriasisin tanımını yapmıştır. Psoriasis terimini ise ilk kez Ferdinand Von Hebra (1816-1880) kullanmış ve psoriasisin lepradan kesinlikle ayırt edilmesini sağlayan klinik özellikleri tanımlamıştır (1,17,18).

1879'da Heinrich Koebner psoriasis hastalarının klinik olarak tutulum olmayan derilerinde travmayı takiben psoriyatik lezyonların görülmesini tanımlamıştır (1).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis farklı toplumlarda değişik oranlarda (%0,1-11,8) görülen kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (15). Populasyon çalışmalarında prevalans değerleri %0.2 ile %4.8 arasında değişmektedir (19). Raporların çoğunda psoriasis nüfusu dünya nüfusunun %2'si olarak söylenmektedir. Bununla beraber Amerika Birleşik

Devletleri ve Kanada'da sırasıyla %4.6 ve %4.7 gibi daha yüksek oranda prevalans bildirilmiştir. Bu veri Afrikalılar, Amerikalı zenciler, Norveçli Japonlar ve Asyalılarda %0.4 ile %0.7 arasında bulunmuştur (1). Ülkemizde ise psoriasis prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır (20).

Psoriasis bebeklikten 80'li yaşlara kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Başlangıç yaşı olarak biri 20-30 yaşları, diğeri 50-60 yaşları arasında olmak üzere iki pik bildirilmiştir. Hastaların %75'inde başlangıç yaşı 40 yaşından öncedir. Her iki cinsi eşit sıklıkla etkiler ancak kadınlarda başlangıç yaşı erkeklere göre daha erkendir (1,15,21,22). HLA-sınıf I antijeni HLA-Cw6 erken başlangıç yaşı ve pozitif aile öyküsüyle birlikte. Erken başlangıçlı psoriasis ailesel yatkınlıkla ilişkilidir ve genelde daha şiddetli seyretmektedir (1,23).

2.1.3. Etyopatogenez

Psoriasisin etyopatogenezi son yıllarda büyük ivme kazanan çalışmalara rağmen hâlâ tam açıklık kazanmamıştır. Psoriasis, genetik olarak yatkın kişilerde çeşitli çevresel faktörlerin (travma, stres, enfeksiyonlar ve ilaçlar) aşırı keratinosit proliferasyonuna yol açtığı, deride abartılı ve kötü kontrollü immünoinflamatuvar cevabın oluşmasına zemin hazırladığı multifaktöriyel bir hastalıktır (24).

Psoriasis genetiği

Soyağacı analizlerinde ve epidemiyolojik, serolojik, demografik, genetik çalışmalar sonucunda psoriasisin poligenik ve multifaktöriyel bir hastalık olduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır (25,26). Değişik serilerde pozitif aile hikâyesi hastaların %35-90'ında bildirilmiştir. Geniş bir Alman çalışmasında; hem anne hem babada hastalık varsa çocukta gelişme riski %41, oysa ebeveynlerden biri etkilenmişse risk %14, bir kardeş etkilenmişse risk %6 bulunmuştur (1).

Çocukluk çağı psoriasis hastalarının %71'inde pozitif aile öyküsü vardır. Hastalık konkordans oranları monozigotik ikizlerde (%65-72) dizigotik ikizlere (%15-30) kıyasla çok daha yüksektir. Monozigotik ikizlerdeki oranın belirgin yüksekliği genetik faktörlerin önemini ortaya koymasına rağmen, tek yumurta ikizinde psoriasis olan ve kendisi psoriasis yakalanmayacak olan %28-35'lik

populasyon çevresel faktörlerin de psoriasis gelişiminde etkili olduğunu düşündürmektedir (24,27).

Psoriasisın herediter olduğunun epidemiyolojik kanıtı çeşitli pedigrig çalışmalarını ve populasyon çalışmalarıdır. Bunlarda tek-gen resesif, düşük penetranslı dominant, poligenik ve multifaktöriyel (yani poligenik ve çevresel faktörler) modeller ileri sürülmüştür (28). Genetik çalışmalarda, psoriyazisin ilişkili olduğu bazı kromozomal bölgeler tespit edilmiştir (PSORS 1-10). Bunlardan en önemlisi kromozom 6p21 üzerinde yerleşen PSORS1 genidir (28).

Linkaj metodlarıyla birçok psoriasis hassasiyet lokusu gösterilmiştir. Bunlar 6p21,3 üzerinde PSORS 1 (aday genler-HLA-Cw6, CDSN, HCR, HERV-K, HCG22, PSORS1C3, PO U5F1, TCF19, CCHCR1, LMP, SEEK1, SPR1), 17q üzerinde PSORS2 (RUNX1, RAPTOR, SLC9A3R1, NAT9, TBCD), 4q üzerinde PSORS3 (IRF2), 1q21,3 üzerinde PSORS4 (Loricrin, Filaggrin, Pglyrp, S100 genes within epidermal differentiation complex), 3q21 üzerinde PSORS5 (SLC12A8, Cystatin A, Zn finger protein 148), 19 p üzerinde PSORS6 (JunB), 1 p üzerinde PSORS7 (PTPN22, IL23R), 16 q üzerinde PSORS8 (CX3CL1, NOD2/CARD15), 4q28-32 üzerinde PSORS9 (IL15) ve 18p11 üzerinde PSORS10'dur (28).

PSORS1 lokusunun psoriasisli hastaların %50'sinde var olan major gen olduğu düşünülmektedir. Kritik bölge sınıf 1 MHC'nin (Major histokompatibilite kompleksi) sentromer ucuna yakın 300 kb boyutundaki aralık gibi görünmektedir. Bu bölgedeki son çalışmalardan biri, psoriasis şüpheli genin HLA-C bölgesinde olduğuna ve HLA-Cw6'nın da riskli alel olduğuna dair kuvvetli deliller sağlamıştır. Psoriasis HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37, HLA-Bw16 ve HLA-DR7 ile birliktelik gösterir. Son çalışmalar bu birlikteliklerin HLA-Cw6 birlikteliğine ikincil olduğunu göstermiştir. HLA-Cw6 beyaz ırkta psoriasis gelişimi için 1.3'lük, Japonlarda 2.5'lik bir göreceli risk oluşturur (1).

Püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua Hallopeau'da aksiyal psoriyatik artrit ile birlikteliğinde HLA-B27 prevalansında bir artış gözlenmiştir, ancak palmoplantar püstülozda bu birliktelik görülmemiştir. Palmoplantar püstüloz HLA-Aw19 ve HLA-Bw35 ile birliktelik göstermiştir. Çocuklardaki guttat psoriasis ve eritrodermik psoriasisde HLA-B13 ve HLA-B17 yüksek sıklıkla gözlenmiştir (1). HLA-Cw*0602, HLA-C'nin bir varyantıdır ve sınıf I MHC proteinini kodlar. Erken

başlangıçlı kronik plak psoriasis, daha şiddetli hastalık, yüksek insidans, Köbner fenomeni ve çocukluk çağında sık görülen ve streptokokkal enfeksiyonlarla tetiklenen guttat psoriasis ile ilişkilidir (28,29). Yeni haplotip analizleri ile human endogenous retrovirus K (HERV-K) tarafından kodlanan deoxyuridine triphosphate nucleotidohydrolase'ın (dUTPase) PSORS1 için aday gen olabileceği ileri sürülmüştür. PO U5F1 geni HLA-C'nin 96 kb telomeriğinde yer alan bir başka PSORS1 aday genidir (28). Bazı klinisyenler aile öyküsü, erken başlangıç ve HLA-Cw6 sunumu olan hastaları Tip 1 psoriasis (%85), aile hikayesi ve HLA-Cw6 sunumu olmayan geç başlangıçlı hastaları ise Tip 2 psoriasis (%15) olarak tanımlamışlardır. Tip 1 psoriasisli hastaların 1. derece yakınlarında psoriasis gelişme riski 10 kat artarken, Tip 2 psoriasisde 1-2 kat artmaktadır. Tip 1 psoriasisli hastalarda tip 2 psoriasis göre daha yaygın bir hastalık ve daha sık tekrarlamaya vardır (1,29-31). HLA-Cw6'nın, streptokokkal M proteinini ve hiperproliferatif keratin K17 den derive olan krosreaktif peptidleri daha çok deriye yerleşen CD8⁺ T hücrelerine sunduğu gösterilmiştir. Bu da guttat psoriasisden plak psoriasis geçişte tonsillerde streptokoklara karşı başlayan sınırlı yanıtın keratinlerden kaynaklanan homolog peptidlere yönelmesi ile süregelen bir hal aldığını göstermektedir. Tersine Cw6 (-) hastalarda distrofik tırnak değişiklikleri ve psoriyatik artrit daha sık bulunmuştur. HLA-Cw6'nın diğer farklı lokusta öldürücü Ig-benzeri reseptör (KIR) gibi genlerle dengesiz bağlantısı veya genleri bloke etmesi de etyolojide suçlanmaktadır. MI CA-A9'un ise tip II psoriasisli hastalarda psoriyatik artritte rolü olabileceği ileri sürülmüştür. CDSN (corneodesmosin) HLA-C'nin telomerik kısmına 160 kb uzaklıktadır. CDSN diferansiye epidermal hücrelerden yalnız eksprese edilip CDSN'yi kodlar ve bu protein loricrin, keratin 1 ve keratin 10 gibi granüler hücre tabakası yapılarına önemli şekilde homologdur. CDSN geni 7 dialelik polimorfizmi içerip psoriasisde araştırılmıştır. CDSN polimorfizmi ve psoriasis arası ilişki saptanmıştır. Son zamanlarda da HCR (α -helix coiled coil rod homologue) proteini ekspresyonunun lezyonal psoriasis derisinde arttığı gösterilmiştir. SEEK1 (specific expression in epidermal keratinocyte) HLA-C telomerine yakın bölgede tespit edilip psoriasis vulgaristen şüpheli gen adayları olarak bulunmuştur (28,29).

Genom tarama çalışmaları ile MHC dışında spesifik immünolojik yolları etkileyen gen bölgelerinde de belirgin ilişki saptanmıştır. Bunlar IL-23/IL-17 sinyali

(IL23A, IL12B, IL23R), Th2 yanıtının modülasyonu (IL4 ve IL13) ve NFκB sinyalidir. Diğer birliktelikler ise psoriasisde fazla miktarda eksprese edilen epidermal defans genleri DEFB4 ve geç kornifiye envelop proteinlerini 3B ve 3C (LCE3C/3D) içermektedir (28).

Psoriasisde, TNF-α-208 varyant (GA) heterozigot veya homozigot polimorfizmi saptanmıştır. Death receptor 3 (DR3) mutasyonu kromozom 1p'de saptanmıştır. TNF*238A aleliyle erken başlangıçlı psoriasis vulgaris ve psoriyatik artrit arasında, TNF*857T aleliyle ise psoriyatik artrit arasında birliktelik görülmüştür. Bu nedenle TNF-α polimorfizminin hem hastalığa yol açtığı, hem de hastalık fenotipine etki ettiği ileri sürülmüştür (28-31). Kodladıkları proteinler temel alınarak birkaç başka gen de aday gibi görünmektedir. Bunlar, interlökin-15, LRBA (LBS responsive vesicle trafficking, beach and anchor containing gene), TLR-2 ve TLR-3 (toll-like receptor genes 2 ve 3) ve VEGFC (vasküler endotelial büyüme faktörü)'dir. VEGF + 405 GC, IL-1β ve MIF (makrofaj migrasyon inhibitör faktörü)'i içeren diğer sitokin gene polimorfizimleri de tanımlanmıştır. Young ve ark, bu konuda ilk olarak VEGF geninde tek nükleotid polimorfizmini bulmuşlardır (28,29).

Alfa-1 antitripsin geninin MZ fenotipinde eksiklik, apolipoprotein E (ApoE) ve IL-1 reseptör antagonisti geninde polimorfizm, kromozom 17 ve 4'ün uzun kollarında psoriasisde eğilim yaratan genetik faktörlerdir (32). Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) geninin eklenen/kaldırılan (insertion/deletion) polimorfizmi ile ailesel psoriasis arasında ilişki bulunmuştur (33). Psoriasisle ilişkili diğer bir yatkınlık geni 5. kromozom üzerindeki endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1'dir (ERAP1) (28).

Psoriasis immünopatogenezi

Psoriasis patofizyolojisi temelde T lenfositlere ve bu hücrelerin doğal immünyetede yer alan diğer hücrelerle ve özellikle keratinositlerle etkileşimine dayanır (34). Günümüzde ortak düşünce, psoriasisin patogenezinde hem hücresel immünyete, hem de keratinosit biyolojisini ilgilendiren genetik polimorfizmin rol oynadığıdır. Bu bağlamda yapılan genetik çalışmalarda hem epidermiste hem immün sistem hücrelerinde ilişkili genler saptanmıştır (35).

Psoriasis gelişimi açıklanırken ilk başlarda araştırmalar çoğunlukla keratinositler üzerinde yoğunlaşmış ve ilk tedavi seçenekleri de keratinosit proliferasyonunu azaltmaya yönelik olmuştur. Bu konudaki diğer teoriler ise fibroblast, nötrofil, mast hücreleri, sinir uçları, endotel hücreleri, T hücreleri ve spesifik olarak T hücrelerinin klonal ekspansiyonu ve dendritik hücrelerin suçlanması yönündedir (28).

Köbner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişikliğin T hücrelerinin deriye göçü olması, IFN γ 'nın intradermal olarak enjekte edildiği bölgede lezyon oluşumuna yol açması, psoriasis lezyonlarından izole edilen T hücre klonlarının keratinosit proliferasyonunu indüklemesi, psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliğinin alıcıda psoriasis lezyonlarının oluşumuna neden olması, immün yetmezlikli fareye T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psoriyatik deri lezyonlarının geliştiğinin görülmesi, psoriyatik plakların T hücre immünotoksini ve Denilökin diftotox ile düzelmesi ve siklosporinin psoriasis üzerine olan etkilerinin anlaşılması ile bu konudaki hipotezler epidermal keratinositlerden T hücreleri ve dentritik hücreleri içeren immünolojik zemine kaymıştır (28,29,36).

Psoriasisde lezyonların başlaması ve sürmesinde birkaç hücre tipi suçlanmıştır. Dermal birikim $CD4^+$ ve $CD8^+$ hücrelerinin karışımı iken epidermal T hücrelerinin çoğunluğu $CD8^+$ dir. Erken psoriyatik plaklarda $CD4^+$, geç psoriyatik plaklarda $CD8^+$ T hücre infiltrasyonu gözlenmektedir. Bu hücrelerin çoğunluğu CLA (kutanöz lenfosit-ilişkili antijeni) ve kemokin reseptör CCR4'ü sunan hafıza T hücreleridir (1,37). Deriye lokalize bellek hücreler (CLA+) , HLA antijen-DR+, aktive evreyi gösterir ve α/β TCR eksprese ederler. Epidermal $CD8^+$ T lenfositler aynı zamanda integrin (CD103) eksprese edip, E-kaderinle etkileşime izin verip epidermise migrasyonu kolaylaştırır ve epidermal hücrelere bağlanma kabiliyetini artırır (29).

T lenfositlerin antijen tanınması; matürasyonu, profesyonel APC (antijen sunan hücre)'lerin polipeptit kompleksi işlemesi, onlara MHC sınıf 1 veya 2 molekül kompleksi yüklemesi ve sonunda işlenmiş peptitleri çoklu sinyallerle T hücrelere vermesini gerektirir. Bu süreç 3-sinyal modeli olarak düşünülür; antijen MHC'ye bağlanarak sunulur (sinyal 1), T lenfosit yüzeyindeki reseptörler için değişik kostimülatör sinyaller (örneğin CD86, 80, 40, LFA-3, CD54) (sinyal 2) ve sonunda

aktive T lenfositlerden büyüme faktörleri üretimi (sinyal 3) olur. T lenfositlerin APC'lerle konjugasyonu, T lenfositlerin tam aktivasyonu ve psoriyatik lezyonda bulunan sitokinlerin sekresyonuyla (IFN- γ , TNF- α) sonuçlanır (29). T hücrelerinin psoriasisteki değişikliklere yol açabilmeleri; T hücrelerinin aktivasyonu, deriye göç etmeleri ve sitokin salgılamaları ile 3 aşamalı olarak gerçekleşir (38).

T hücre aktivasyonu APC'ye özgül reseptörlerine bağlanmasıyla başlar. APC'nin lenfosit fonksiyonel antijen-3 (LFA-3) reseptörü T hücrelerinin CD2 reseptörüne, APC'nin interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) reseptörü T hücrelerinin LFA-1 reseptörüne bağlanır. Ardından APC'nin MHC I veya II kompleksinde sunulmakta olan antijen T hücrelerinin özgül reseptörüne bağlanır (TCR). Bu olaya "antijene özgü aktivasyon" denir. Ayrıca bu iki hücre arasındaki diğer bazı etkileşimler antijenden bağımsız aktivasyonun oluşmasını sağlarlar. Son basamak gerçekleşmez ve aktivasyon sağlanamaz ise "anerji" ortaya çıkar (39,40).

İki hücre arasında antijene spesifik olmayan TCR sinyal iletişiyle birlikte T hücresindeki aktivasyon ve olgunlaşmayı sağlayan ve kostimulasyon adı verilen bir etkileşim olur. Kostimulasyonda diğer aksesuar moleküllerin de (LFA-3/CD2, ICAM-1/LFA-1, VLA4/VCAM-1, CD40/CD40 ligant, B7 kompleks/CD28) birbirleri ile etkileşimi gelişmektedir. Kostimülasyonda etkili moleküller: APC üzerindeki ICAM-1, LFA-3 ve CD40 ile T hücresi üzerindeki LFA-1, CD2 ve CD40 ligandını içermektedir (39).

Aktive olmuş T hücrelerinin deriye ulaşabilmesi için damar endotel hücreleriyle etkileşimlere girmesi gerekir. Bunlar arasında CLA—Eselektin, LFA-1—ICAM ve VLA/VCAM gibi etkileşimler vardır. Böylece hücre damardan bağ dokuya çıkar ve deriye ulaşır (39,40). Psoriasiste olayı başlatan antijenin ne olduğu henüz bulunamamıştır (38). Psoriasisde patojenik T hücre yanıtını tetikleyen antijenin özellikleri bilinmemekle birlikte veriler bunun streptokoklar olabileceği hipotezini desteklemektedir. Faktörler arasında süperantijenler ilk sırada suçlanmaktadır. Psoriasisle ilişkili inflamasyon tonsillerde streptokokkal proteinlere karşı oluşan T hücre yanıtı ile başlamaktadır. Bu hücreler deriye göç ettikten sonra çapraz reaksiyon veren keratin antijenlere yönelirler. Psoriyatik plaktaki T hücreleri oligoklonaldır, bunlar psoriyatik plakta sıkça rastlanan streptokokkal M protein, K16 ve K17 yi tanırlar. Streptokokkal M6 proteini ve 50-kDa tip 1 keratin (K14) arasında

dizilim benzerliği saptanmıştır. T hücreleri aynı zamanda streptokokkal hücre duvarının bir parçası olan PG (peptidoglikan)'yi de tanır. PG; TLR, NOD1 ve NOD2 gibi doğal immün sistemin birçok elemanı ile etkileşime girer (28,41).

Deriye ulaşan bu T hücrelerinin aktivasyon safhasındaki T hücrelerine özgü IL-2 reseptörü (CD25) ve HLA-DR gibi markerler eksprese ettikleri ve hem CD4 hem CD8 tiplerini içerdiği gösterilmiştir. Daha çok tip 1 sitokin profili salgıladıkları gösterilmiştir. Bu sitokinler IL-2, IFN- γ , TNF- α 'dır. Bu sitokinler deride bulunan diğer hücreleri uyarır ve daha da çok sitokin salınmasına yol açar. Sonuç olarak psoriyatik plak oluşur (38).

Psoriasisde rol oynayan hücreleri ve çözünür molekülleri bir araya getiren hipotez ise sitokin network modelidir. Bu modelde ekzojen ya da endojen travmalar, nöropeptidler veya ilaçlar hücreleri tetikleyerek sitokin kaskadını başlatmaktadır. Başlangıçta bu model dentritik APC ve keratinositlerden salınan TNF α ve aktive Th1 lenfositlerden salınan IFN- γ 'yı primer olarak sorumlu tutmakla birlikte daha sonraki çalışmalar sitokin network teorisini desteklemiştir. Bu teori psoriyatik plaklardaki devamlılığı kısır döngü ile açıklamakla birlikte başlangıçta T hücrelerinin nasıl aktive olduğu bilinmemektedir. Ayrıca başlangıçtaki antijenin self antijen mi (ki psoriasis o zaman otoimmün bir hastalık olarak kabul edilebilir) yoksa non-self mi olduğu da bilinmemektedir (28).

Th1 sitokin (IFN- γ ve IL-2) miktarında artış gözlenir, oysa antiinflamatuvar sitokin IL-10 azalmıştır. Lezyonlu derideki ölçümlere dayanılarak IL-12, IL-23 ve IL-15'in de hastalığa katılımı muhtemeldir. IL-23 ve IL-12'nin p40 subünitine karşı geliştirilen bir insan monoklonal antikoru olan ustekinumaba psoriasisin verdiği dikkat çekici yanıt sitokinlerin rolü için ilave delil sağlar. Dendritik hücreler (DH) tarafından üretilen IL-23, Th 17 hücrelerini (IL-17 de üretir) IL-22 salgılaması için uyarır. IL-22 dermal inflamasyona ve keratinosit proliferasyonuna yol açar. Dolaşımdaki düzeyi hastalık şiddeti ile koreledir (1). IFN- γ çok sayıda immün-ilişkili gen sunumunu idare eden STAT transkripsiyon faktör ailesinin üyelerini harekete geçirir. IFN- γ 'nın aktive ettiği yolak psoriasisin anahtar özelliğidir. Uyarılabilir nitrik oksit sentaz'ın (i NOS) yol açtığı vazodilatasyon ve çeşitli kemokinlerin sunumu aracılığı ile oluşan T hücre birikimi birçok fenotipik değişikliği açıklar. IFN- γ ve TNF- α keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ile büyüme

faktörlerinin üretimini sağlar. IL-18 ve IL-12 sinerjik olarak dentritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- γ üretimini artırır. TNF- α aynı zamanda keratinositlerden VEGF üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler. TNF- α 'nın birçok inflamatuvar etkisi NF- κ B transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna bağlıdır. NF- κ B ekspresyonu, psoriyatik lezyonel deride artmıştır (1,34,38). TNF- α , IL-20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur. IFN- γ ve IL-15, keratinositlerin apoptoza karşı dirençli olmasını sağlar (1,36).

Th2 ilişkili sitokin olan IL-11'in kullanımı ile psoriasisde düzelme görülmesiyle, psoriasisin Th2 ile ilişkili olabileceği gösterilmiş olup, psoriasis tedavisinde dengenin Th1'den Th2 hücrelerine kaymasını sağlamak ya da IL-12/IL-23p40 inhibisyonu için çalışmalar yapılmaktadır (42).

Genetik zemin, inflamatuvar süreç ve eşlik eden hastalıklardaki benzerlikler ve tedavideki ortak noktalar psoriasisin, "immün aracılı inflamatuvar hastalıklar" (IMID) grubunda sınıflandırılmasına neden olmuştur (28).

Keratinositlerin artmış proliferasyonu psoriasisin patogenezindeki ana mekanizmalardan biridir. Klasik olarak geçerli olan açıklama, T hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisiyle ortalama keratinosit bölünme, olgunlaşma ve dökülmesi için geçen sürenin 26-30 günden 3-4 güne inmesidir. IFN- γ keratinositlerdeki antiapoptotik gen olan bcl-X düzeyini artırarak normal keratinositlerin çoğalmasını yavaşlatırken, lezyonlu derideki keratinositlerin çoğalmasını hızlandırmaktadır. Hücresel proliferasyonun immünohistokimyasal göstergelerinden biri olan Ki-67, psoriyatik epidermiste yüksek oranda tespit edilmiştir. Epidermal büyüme faktörü (EGF), birçok doku ve hücrede proliferasyon üzerine etkili olan bir polipeptiddir. Alevlenme gösteren psoriasis lezyonlarında EGF reseptörü, lezyon kenarlarında yoğun olarak eksprese edilirken Ki-67 matür lezyonlarda daha yüksek oranlarda saptanmaktadır. Neovaskülarizasyonu uyardığı bilinen iki molekül endotelial hücre uyarıcı anjiyogenez faktörü ve VEGF kronik plak tip psoriasis lezyonlarında normal kontrollere göre yüksek olup, bu yükseklik hastalık şiddeti ile ilişkilidir.

Keratinositler gerek eksprese ettikleri antijenlerle gerek salgıladıkları sitokinlerle, immünolojik özellikler gösteren psoriasis gelişiminde kritik öneme sahip

hücrelerdir. Keratinositlerin fonksiyonları arasında otoantijen ekspresyonu ile APC hücrelerin uyarılması, IL-12 ile Th-1 aktivasyonunun başlatılması, IL-23 ile reguler T hücrelerin işlevlerinin kontrolü, IL-8 ve GRO- α 'yı (büyüme-düzenleyici onkogen α) ile nötrofil kemotaksisinin düzenlenmesi yer almaktadır. Lezyonlu derideki keratinositlerden eksprese edilen transkripsiyon faktörü STAT-3, psoriasisle ilişkili ICAM-1 ve TGF- α gibi mediatörlerin oluşumunu arttırmaktadır. STAT-3, IL-6, IL-20, IL-22 ve IFN- γ gibi çeşitli sitokinlerle aktive olduğu için psoriyatik lezyon gelişiminde immünoisitler ve keratinosit aktivasyonu arasındaki bağlantı olabilir (1,32,43). Keratinositlerde lokal inflamasyonu artıran ve keratinosit proliferasyonunu stimüle eden bu uyarılara amphiregulin gibi büyüme faktörleri salarak cevap verir ve kendi büyümelerini ve yaşamalarını destekler. Epidermal hiperplazi ile eş zamanlı olarak, human β -defensin 2, CCL20, S100A7, S100A8 ve S100A9 gibi kemotaktik ve immün aktivitesi olan keratinosit kaynaklı doğal immün peptidler de artar ve böylece lezyona giren immün ve inflamatuvar hücreler artış gösterir. Keratinositler TLR eksprese eder ve mikrobial uyarılara yüksek oranda sitokin (TNF α , IL-1 α , IL-6, IL-8), kemotaktik kemokin (IL-8 and CCL20) ve anti-mikrobial peptid (HBD (human β -defensin)-2, HBD-3 ve LL37) üreterek yanıt verirler (28).

Dendritik hücreler: Psoriyatik lezyonlarda bol miktarda Langerhans hücresi, dermal dendrositler, plazmositoid ve miyeloid dendritik hücreler bulunur. DH'ler, hem psoriasisdeki antijenin alınıp, işleminden geçirilip naive T-lenfosit sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla immün yanıtın ne yönde gelişeceğini belirler. Birçok farklı uyarana; ilaçlar, streptokokkal antijenler, bakteri peptidoglikanları, stres vb. yanıt veren plazmositoid dendritik hücreler, psoriasis lezyonlarında sayıca artmıştır ve psoriasisde çok önemli rol oynayan bir sitokin olan IFN- α 'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretmektedirler. Myeloid dendritik hücreler ise TNF- α üretmekte, T hücrelerinin Th1 ve Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır (44).

Nötrofiller: Epidermiste hem Kogoj'un spongioform püstüllerinde hem de Munro mikroabselerinde nötrofil varlığı nispeten psoriasis özü gibi düşünülür. Aktif lezyonlarda nötrofil varlığı belirgindir. Ancak T hücrelerinin aksine lezyonlu derinin sürekli bir özelliği değildir (1). Nötrofillerin erken evrede önemli rolleri olabileceği, insan lökosit derive elastazı etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna

neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı düşünülmektedir (29,44).

Doğal öldürücü T hücreleri, NK belirteçleri taşıyan T hücre alt tipidir. NK-T hücreleri, psoriyatik plaklarda yüksek oranda eksprese edilen, MHC klas I benzeri antijen presente eden molekül CD1d ile sunulan glikolipid antijenleri tanırırlar. Aynı zamanda aktive olunca hızla IFN- γ ve IL-4 salgırlarlar. Psoriyatik keratinositler NKT hücrelerini aktive edebilirler ama bunların patogenezdaki rolleri bilinmemektedir (28).

2.1.4. Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlığın psoriasis oluşumunda etkili olduğu düşünülmekte, ancak çevresel faktörler, enfeksiyonlar, ilaçlar, psikojenik faktörler ve travmanın hastalığın çıkışını tetiklediği ve alevlemesine neden olduğuna inanılmaktadır (23).

Hastalıkta riskli ve presipitan faktörler arasında fiziksel ve kimyasal travma, enfeksiyonlar (streptokok, stafilokok aureus, kandida albicans, pitrosporum orbiculare, human papilloma virüs, retrovirüs, endojen retrovirüsler), stres, ilaçlar (β blokerler, antimalaryaller, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler...), hipokalsemi, iklim, alkol, diyet, sigara, obezite, kardiovasküler hastalıklar bulunur (29,45).

Enfeksiyonlar: Özellikle bakteriyel kökenli olmak üzere enfeksiyonlar psoriasis'e neden olabilir veya şiddetlendirebilir. Psoriasisli hastaların yaklaşık %45'inde provake edici enfeksiyonlar gözlenmiştir. Streptokok enfeksiyonları (özellikle farenjit) en sık suçlanan etkidir. Çocuk ve ergenlerde guttat psoriasis alevlenmesine ve püstüler psoriasis'e neden olabilir veya plak psoriasis'i şiddetlendirebilir (1,45). *Staphylococcus aureus* da tetikleyebilir. HIV-pozitif hastalarda hastalık sıklığı artmaz, ancak hastalık şiddeti daha fazladır. İnsan papilloma virus (HPV) ve molluskum kontagiozum ile birliktelik gösteren olgular bildirilmiştir. Kutanöz kandida albicans enfeksiyonu, psoriasis deri lezyonlarında alevlenmeyle ilişkilidir. Son çalışmalarda malessezia türlerinin saçlı deri tutulumunda psoriasis'in de arttığı gösterilmiş olup, *M. globosa* en baskın tür olarak gözlenmiştir (1,29,43,45).

İlaçlar: Lityum, ACE (Anjiotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri, simetidin, nonsteroid antinflamatuar ilaçlar, beta blokerler, antimalaryaller, imikimod, gemfibrozil, interferon, interlökin ve GM-CSF gibi biyolojik ilaçlar etyolojide suçlanan ilaçlardır. Sistemik kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi psoriasis neden olabileceği gibi plak psoriasis de alevlendirebilir (1,4,23,43,46).

Travma: Fiziksel travmalar sonucunda lezyonsuz deri bölgelerinde psoriyatik lezyonların ortaya çıkması Köbner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak adlandırılır. Travmadan 3 gün ya da 4 hafta sonra oluşabilir. Hastalar arasında sıklığı değişik çalışmalarda %24-75 bulunmuştur. Köbner fenomeni gelişme olasılığı, aktif lezyonların olduğu dönemde daha yüksektir (17). Radyasyon (UV,x-ray), dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı, viral ekzantemler, morbiliform ilaç erupsiyonları, yanıklar, fiziksel travmalar, inflammatuar dermatozlar (alerjik kontakt dermatit, pityriasis rosea..) da bu yanıtı neden olabilir (1,30).

Stres: Uzun süreli ağır stres durumları psoriasisde sık rastlanan tetikleyici faktörlerdendir (30). Stresin, substans P ve vazoaktif intestinal peptit (VIP) gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyararak etkili olduğu bildirilmiştir (47). Mevcut psoriasis alevlendirdiği gibi hastalığın ilk ortaya çıkışında da etkili olabilir. Alevlenmeler stresli olaydan genellikle birkaç hafta ya da birkaç ay sonra görülür (48). Yetişkin psoriasis hastalarında hastalığın başlangıcı ya da alevlenmesinde psikososyal etmenlerin etkisi %40-80'ken çocuk psoriasis hastalarında bu oran %90'dır. Depresyon, anksiyete, obsesif kompulsif bozukluklar, sosyal izolasyon, öfke ve alkol bağımlılığı gibi çeşitli ruhsal hastalıklar psoriasis hastalarında sıktır. Depresyon şiddeti arttıkça kaşıntı şiddeti de artmakta, intihar riski yükselmekte ve antidepresan tedavi ile kaşıntı ve uykusuzluk yakınmaları ortadan kalkmaktadır (46,49,50).

Diyet: Açlıkta psoriasisde düzleme gözlenirken, vejeteryan diyetle persistan hal görülmüştür. Psoriasis riski havuç, domates ve taze meyve gibi β -karoten içeren gıda ve yeşil sebze alımıyla ters ilişkilidir. Yeterli antioksidan durumu (vitamin C, E, selenyum ve β -karoten) oksidatif stres imbalansını önleyip psoriasisde antioksidan savunmaya yardımcı olabilir (29,51). Diyetle eikozapentanoik asit gibi n-3 yağ asitlerinden zengin beslenme bu maddenin araşidonik asitin yerini almasına sebep

olmakta ve sonuç olarak prostoglandin E ve lökotrienler (LTB4) gibi proinflamatuvar mediatörlerin salınımı azalmaktadır. Uskumru, sardalya, somon, ringa gibi yağlı balıkların n-3 yağ asitlerinden zengin olup psoriasis tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir (29,51). Glutensiz diyetin IgA ve/veya IgG anti gliadin antikoru (AGA) olan hastalarda ve hatta AGA olmayan hastalarda psoriasis şiddetini düzelttiği bildirilmektedir (29,52). Vitamin D reseptörü vasıtasıyla hücre proliferasyonu ve farklılaşması üzerine etkilerinden dolayı 1,25 (OH)2D3 psoriasisde kullanılmaya başlanmıştır. Vitamin B12 psoriasisde nükleik asit sentezindeki rolüyle önemlidir. İn vitro çalışmalarda vitamin B12 nin T lenfosit ve sitokinler üzerine immünmodülatör etkileri gösterilmiş, parenteral vitamin B12 verilmesinin yararlı etkisi ise 1950'lerde gösterilmiştir (29).

Endokrin Faktörler: Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Hamilelik hastalık aktivitesini azaltabilir. Bununla beraber gebelerde bazen hipokalsemi ile ilişkili impetigo herpetiformis olarak adlandırılan püstüler psoriasis gelişebilir (1). Bazı çalışmalarda menapoz ve puberte dönemlerinde hastalık sıklığında ve şiddetinde artış tanımlanmıştır (48).

Diğer: Obezite, artmış alkol ve sigara tüketiminin psoriasisle birlikteliği vardır. Bir makalede obezitenin psoriasisin bir sonucu olmasına karşın sigara içiminin psoriasis başlangıcında bir rolünün olduğu bildirilmiştir. Sigara ile en belirgin ilişki palmoplantar püstülosiste kurulmuştur. Psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre sigara alışkanlığı 2 kat fazla bulunmuştur (1,29,53). Psoriasisde alkolizm oranı %18'le diğer dermatolojik durumlarda görülenden 2 kat fazladır (50). Psoriasis pek çok hastada kış mevsiminde şiddetlenirken, yaz mevsiminde düzelmeye gösterir (3).

2.1.5. Klinik Bulgular

Psoriasis tipik olarak sınırları belirgin eritemli üzeri gümüş beyazı yapışık skuamlarla karakterize olsa da, farklı klinik prezentasyonlarla da karşımıza çıkabilir. Kronik plak psoriasis, invers psoriasis, lokalize ve jeneralize püstüler formlar, eritrodermik psoriasis klinik tipleri oluşturur. Skuamlar zorla kaldırıldığı zaman alttaki dilate kapillerlerin travmatizasyonuna bağlı noktasal kanama odakları görülür

(Auspitz fenomeni) (3). Lezyonların şekil ve büyüklükleri farklılık gösterebilir. Çapları 2 mm'ye kadar olanlara psoriasis punktata, 1 cm'ye kadar olanlara psoriasis guttata, ortalama 3 cm olanlara psoriasis nummularis, daha büyük olanlara plak psoriasis denir (17). Ortadan iyileşip halka şekilleri oluşursa psoriasis annularis, solid plak şeklinde ise diskoid psoriasis denir. Düzensiz kenarlı olanlar psoriasis serpiginoza, harita şekilleri ortaya çıkarsa psoriasis geografika, lateral ilerleyen ve komşu plaklarla birleşen lezyonlar sirsine görünüm alırsa girat psoriasis, pilosebase foliküllerde yerleşen lezyonlara foliküler psoriasis, istiridye kabuğu benzeri aşırı hiperkeratotik plaklardan oluşan lezyonlar rupoid, elefantın, ostraseöz psoriasis, vücudun tamamına yakını tutulursa psoriasis universalis olarak ismini alır (23,30,54,55). Türk psoriasis hastalarının klinik özelliklerine bakıldığında %95-98 oranında plak psoriasis rastlanmıştır, bu hastaların %64-68'inde kronik plak psoriasis, %19-23'ünde guttat psoriasis, %6-10'unda palmoplantar psoriasis, %1-3'ünde invers psoriasis rastlanmıştır (3).

Psoriasis vulgaris: Tüm psoriasisli hastaların %80-90'ı psoriasis vulgaristir. Tüm yaş grupları içinde en sık görülen klinik formdur. Kısmen simetrik dağılımlı, keskin kenarlı, beyaz veya gümüş renginde, yuvarlak ya da oval, nadiren polisiklik, anüler veya lineer eritemli, skuamli plaklarla karakterizedir. Vücudun her yerinde görülebilir. Saçlı deri, dirsekler, dizler ve sakral bölgenin yanı sıra el ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir. Bu bölgeler dışında yüz, kulaklar, tırnaklar, intertriginöz bölgeler, göbek ve genital bölge de tutulur. Genital bölge hastaların en fazla %30'unda tutulur (1,3,55,56). Lezyonlar skuamli küçük papüller olarak başlar, gittikçe büyürler, birleşirler (3). Kronik seyirli olmasına rağmen tamamen düzelme dönemleri olur ve 5 yıl veya daha fazla süreli düzelme hastaların yaklaşık %5'inde bildirilmiştir (1). Küçük plak psoriasis, eritemli plakların 1-3 cm çapında olduğu bir kronik plak psoriasis varyantıdır. Guttat psoriasis çok benzese de lezyonların biraz daha büyük, daha kalın skuamli olması ve seyrinin kronik olmasıyla ayrılır. İleri yaşta başlama eğilimindedir. Ekstansör yüzlerde plaklar görülmeyebilir (3).

Guttat psoriasis: Yuvarlak, eritemli, hafif skuamli papüller (0.5-1.5 cm) gövde ve ekstremitelerde akut olarak belirir. Hastalık kendini sınırlar (3). Erişkinlerde kronikleşebilen bu form çocuklarda haftalar ve aylar içinde spontan gerileyebilmektedir. HLA-Cw6 ile güçlü ilişki saptanmıştır (15). Sık görüldüğü

yaşlar, çocuklar, ergenler ve genç erişkinlerdir. Sonrasında kronik plak psoriasis gelişebilir. Bir guttat psoriasis atağından sonra psoriasis geliştirme olasılığı %40 olarak bildirilmiştir. Kronik plak psoriasis hastalarında aralarda guttat ataklar görülebilir. Psoriasis hastalarının %10'u guttat psoriasis öyküsü verirler. Özellikle ailesinde psoriasis olan, çocuk veya genç erişkinlerde, streptokokkal enfeksiyon veya stresli yaşam olayı sonrası guttat psoriasis sıklıkla rastlanır. Olguların üçte ikisinin öyküsünde streptokokkal enfeksiyon vardır. Fototerapiye iyi cevap verip, yeni bir enfeksiyonla tekrar yaygın olarak görülebilir (3).

Eritrodermik psoriasis: Psoriasis yayılarak vücudun %90'undan fazlasını tuttuğunda hasta eritrodermidedir. İki klinik formu mevcuttur. Birincisi kronik lezyonların yavaş yavaş eksfoliatif faza ilerlemesiyle yani plak tip psoriasisın tüm deri yüzeyini kapsayacak şekilde yayılması ile meydana gelir. Psoriasisın karakteristik özelliklerinin devam ettiği prognozu iyi olan formudur. İkincisi ise aniden jeneralize bir eritem şeklinde başlar veya aşırı lokal uygulamalar ve UV tedavisine bağlı jeneralize bir Köbner reaksiyonu olarak ortaya çıkar. Bu form fototoksik reaksiyon, katran gibi iritan topikal tedaviler, enfeksiyonlar, hipokalsemi, antimalaryal ilaçlar ve kortikosteroidlerin ani kesimi, metotreksat, siklosporin gibi ilaçların kesilmesi ile meydana gelebilir. Hastalık karakteristiklerinin ve kontrolünün kaybolduğu ağır bir form olup mortalite riski taşır (3,57). Lenfadenopati, ateş, hipotermi, taşikardi, periferik ödem vardır. Artmış sedimentasyon hızı, hipoalbuminemi, lökositoz veya lökopeni, anemi, laktat dehidrogenaz yüksekliği, karaciğer fonksiyon testlerinde yükseklik, kalsiyum dengesizlikleri, ürik asit yüksekliği görülebilir (3).

İnvers psoriasis: Aksillalar, boyun, meme altları, inguinal bölgeler, intergluteal bölge, genital bölge gibi intertriginöz bölgelerin psoriasisine verilen isimdir. Skuam minimaldir ya da hiç yoktur. Parlak, keskin kenarlı eritem vardır. Genellikle fissür ve masserasyon görülür. Etkilenen bölgede terleme bozulmuştur. Bu prezentasyon bakteriyel, kandidal ve diğer fungal intertrigolarla sıklıkla karışır (3).

Seboreik (Sebopsoriasis): Seboreik bölgeler olan nazolabial bölgeler, yanakların iç kısmı, burun, kulaklar, kaşlar, saç çizgisi, saçlı deri, presternal ve interskapular bölgeler tutulur. Lezyonlar klasik plak psoriasisine göre daha incedir.

Kırmızı, iyi sınırlıdır. Yağlı görünüm olabilir. Tek başına olabileceği gibi, vücudun başka yerlerindeki plak psoriasis eşlik edebilir (3).

Saçlı deri psoriasis: Psoriasisli olguların %50'sinde saçlı deri tutulumu vardır ve sıklıkla ilk tutulan bölgedir. Genellikle saçlı deri sınırını 2 cm'den fazla aşmaz. En sık kulak arkası ve oksipital bölgede görülür. Saçlı deri tutulumu yalnızca hiperkeratotik, skuamli bir hastalık görünümünde olup, seboreik dermatit ve tinea kapitis ile karışabilir, ileri tetkik gerektirir (3,58). Skuamlar bazen asbeste benzer ve saçlara yapışık olabilir (pitriazis amiantasea). Pitriazis amiantasea seboreik dermatit, ikincil olarak enfekte olmuş atopik dermatit ve tinea kapitiste de görülebilmekle birlikte en sık nedeni psoriasisdir. Saçlı deri tutulumu olan dermatomyozitli hastalarda psoriasis benzer lezyonlar olabilir (1).

Foliküler psoriasis: Kıl follikülleri üzerinde yerleşen punktata, eritemli, belli belirsiz skuamli lezyonlardır. Genellikle gövde yerleşimli papüllerden oluşup nadir görülür. Küçük düz lezyonlar liken planusu andırır (59,60).

Palmoplantar psoriasis (Püstüler olmayan) : El içi ayak tabanında simetrik yerleşimli, eritemli skuamli lezyonlarla karakterizedir. Eritem çok belirgin olmayıp, skuamlar hiperkeratozik karakterde ve hakim belirtidir. Şiddetli seyrettiği durumlarda el hareketlerini kısıtlayabilir. Fenomenler genellikle negatiftir (17).

Püstüler psoriasis: Klinik tabloda püstüllerin hakim olduğu psoriasis olguları tüm psoriasis olgularının % 2-5'ini oluşturur. Lokalize ve jeneralize formları vardır. Jeneralize püstüler psoriasis (GPP); gebelik, diyabet, stres, hipokalsemi, enfeksiyonlar, kontakt dermatit, penisilin, nistatin, iyodürler, salisilatlar, fenilbutazon, progesteron uygulanması ve kortikosteroidlerin ani kesilmesi psoriasisin püstüler forma dönüşmesine veya doğrudan püstüler psoriasis olarak başlamasına neden olabilir (3,61). Deri hassas ve kırmızıdır. Ateş, halsizlik, anoreksi, bulantı gibi sistemik semptomlar olabilir. Lökositoz, sedimentasyon yüksekliği sıktır. Saatler içinde eritemli zeminde çok sayıda püstüller belirir. Püstül veya akut coğrafik dil şeklinde oral lezyonlar, subungual püstüller görülebilir. Akut epizodların remisyonları sonunda hasta eritrodermik olabilir veya plak psoriasis lezyonları görülebilir. Nötrofilik kolanjite bağlı kolestaz görülebilir. GPP olgularında psoriyatik artrit oranının %50 olduğu bildirilmiştir. Sekonder bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar mortalite ve morbiditesini daha da arttırabilir (3). HLA-B27 antijeni ile pozitif

korelasyon saptanmıştır (23,55). Klinik gözlemlerine dayanarak Baker ve Ryan GPP için 4 değişik patern önermiştir; Von Zumbusch paterni; aniden eritem ve püstüllerle başlayan yaygın bir döküntüdür, birkaç gün sonra püstüller gerileyip yaygın skuamlanma gözlenir. Anuler patern; ilerleyen kenarlarında eritem, skuamlanma ile püstüller bulunan anuler lezyonlarla karakterize bir döküntüdür. Lezyonlar saatler-günler içinde çevreye doğru yayılım gösterirken merkezi iyileşir. Ekzantematik patern; aniden beliren ve birkaç gün içinde kaybolan küçük püstüllerin görüldüğü akut bir döküntüdür, çoğunlukla bir enfeksiyon sonrası veya lityum gibi özel ilaçların kullanımı sonrasında oluşabilir. Genelde sistemik semptomlar yoktur. Lokalize patern; bazen püstüller varolan psoriyatik plağın kenarında veya içinde görülür. Bu durum kronik plak psoriasisın stabil olmayan fazında veya katran gibi iritanların uygulanmasını takiben görülebilir (1).

Gebelikte görülen GPP, impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. Yavaş yayılan, eritemli ödemli plak veya papüllerin periferlerinde püstüller görülür. Lezyonlar genellikle fleksural bölgelerden başlayarak yayılır ve simetrik olarak tutulur. Gebelikte etiyolojik bir ilişkisi olabileceği ileri sürülmektedir. Kesin bir patolojik mekanizma ortaya konmamakla birlikte hipokalsemi, hipoparatiroidi, enfeksiyon, oral kontraseptif kullanımı ve stresin hastalığın ortaya çıkışını kolaylaştırdığı bildirilmektedir. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde görülmekle beraber en sık 3. trimesterde ortaya çıkmaktadır. Sıklık seyirlidir ve tedavi ile semptomlar azalsa da doğumdan önce tam olarak düzelmez. Doğumla birlikte iyileşir. Gebelik sonrası oral kontraseptifler veya menstruasyonla tekrar eden olgular bildirilmiştir. İzleyen gebeliklerde daha erken ve daha şiddetli olarak tekrarlamaya eğilimindedir. Ağız ve farenkste de lezyonlar gelişebilir. Genel durum bozularak halsizlik, iştahsızlık, baş ağrısı, ateş, titreme, bulantı, kusma, diyare, tetani gibi sistemik bulgular erupsiyona eşlik edebilir. Lökositoz, hipokalsemi, hiperfosfatemi, hipoproteinemi, sedimentasyon artışı sık rastlanan laboratuvar bulgularıdır. Hastalığın en önemli komplikasyonu plasental yetmezlik ve intrauterin fetal ölümdür. Kişisel veya aile öyküsünde psoriasis bulunmayan kişilerde görülmektedir ve doğumdan sonra gerilemektedir (3,23,62).

Lokalize püstüler psoriasis ise palmoplantar psoriasis (Barber tipi) ve akrodermatitis continua (of Hallopeau) olarak ikiye ayrılır (23). *Palmoplantar*

püstülozis, klinik ve genetik özellikleri başta olmak üzere psoriasisden farklılıklar gösterdiği için psoriasis olup olmadığı tartışmalıdır. Avuçlar ve ayak tabanlarında kaşıntılı ya da yangılı, diffüz eritemli zeminde 2-5 mm'lik püstüllere ilave sarı-kahverengi maküllerle karakterizedir; skuamlı eritematöz plaklar da görülebilir. %70 oranında kadınlarda görülür. Sigara kullanımıyla ilişkilidir. GPP'e geçiş bildirilmemiştir. Palmoplantar püstülozise vücudun başka yerlerinde psoriasis eşlik edebilse de olguların yaklaşık 1/5'inde genellikle tek başınadır. PSORS1 lokusuyla ilgisi olmamasına rağmen hastaların %20'sinin ailesinde psoriasis öyküsü vardır, IL19 ailesi genleri ve gluten sensitivitesiyle birlikteliğe işaret eden bilgiler mevcuttur. Göğüs ön duvarının püstülotik osteoartriti, sakroileit ve periferik sinovitle birliktelik gösterebilir. Palmoplantar püstüloz SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperostosis ve osteitis) sendromunun bir komponentidir (1,3).

Akrodermatitis continua; genellikle el ve ayak parmaklarının distal falanklarından başlayan steril püstüllü bir tablodur. Başlangıç genellikle bir travmanın ardından parmak ucundan tek taraflı olup zamanla proksimale, el, ayak sırtına, önkola ilerleyebilir. Tırnak distrofisi, paronişi ve deskuamasyon karakteristiktir. Tırnak yatağı ve tırnak matriksini tutan püstüller onikodistrofi ve anonişiye neden olabilir. Kronik hastalıkta periungual eritem tipiktir. Tekrarlayan döküntü atakları jeneralize olabilir (3,17). Akrodermatitis kontinuaya dilin anulus migransı eşlik edebilir (1).

Tırnak psoriasis: Tırnak tutulumu psoriasisli hastaların yaklaşık %50'sinde görülmekte olup bazen hastalığın tek bulgusu olabilmektedir (63). El tırnakları (ortalama %50 hastada), ayak tırnaklarından (ortalama %35 hastada) daha fazla etkilenir. Tırnak tutulum olasılığı psoriyatik artrit, ilerleyen yaş ve artan şiddete paralel olarak artar (1,3). Tırnak tutulumu, intergluteal psoriasis ve skalp tutulumuyla beraber artmış psoriyatik artrit riskine işaret eder. Artropatik psoriasisli olgularda tırnak tutulum sıklığı %80'in üzerine çıkmaktadır (3,64). Saçlı deri psoriasis ile tırnak psoriasis arasında %91'i bulan bir birliktelik rapor edilmiştir (65). Bulgular arasında pitting, paronişi, subungual hiperkeratoz, onikoliz, splinter hemoraji vardır. Matriks tutulumunda görülen diğer bulgular arasında lökonişi, kırmızı lunula ve şiddetli onikodistrofiye sekonder tırnağın dökülmesi vardır. Tırnak yatağındaki

psoriyatik plak sarı renklidir, somon yaması veya yağ damlacığını andırır, pittingin aksine psoriasis için neredeyse özgün olarak kabul edilir (3).

Psoriyatik artrit (PsA) : PsA, kutanöz psoriasisli hastaların %5-30'unda oluşur (1). %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür, %10 olguda ilk belirti, %15 olguda ise deri tutulumu ile birlikte. Her yaşta ortaya çıkabilir ancak erken başlayanlarda seyir daha hızlıdır (17). Her iki cinste eşit oranda görülen PsA, uzun süreli hastalığı olanların yarısından fazlasını etkilemektedir (66). PsA'nın önemli bir ayırt edici özelliği varolan periartikular inflamasyondan yıllar sonra oluşabilen eroziv değişikliklerdir. Moll tarafından mono ve asimetrik oligoartrit, distal interfalangeal eklemlerin artrit, romatoid artrit benzeri görünüm, mutilan artrit, spondilit ve sakroileit olmak üzere 5 klinik tipte sınıflandırılmıştır. El ve ayakların hem distal (DIF) hem de proksimal interfalangeal (PIF) eklemlerinin inflamasyonu psoriyatik artritin en yaygın bulgusudur. Bir parmağın PIF veya hem DIF hem de PIF ekleminin tutulumu klasik 'sosis' parmakla sonuçlanabilir. Tek DIF eklemlerinin tutulumu psoriyatik artrit için 'klasik' ancak nadir bir bulgudur (1). Radyolojik bulguları romatoid artrite benzemekle birlikte klinik ve romatoid faktör negatifliği gibi seronegatif bulguları ile ayrılmaktadır. PsA'lı hastaların yaklaşık %50'si HLA-B27 alelini taşımaktadır (43). Mutilan artrit formunun PsA'in en az görülen varyantı olması bir şanstır çünkü bu hastalarda eklem hasarı ve kalıcı deformite ile sonuçlanan şiddetli, ilerleyici eklem inflamasyonu vardır. Spondilit ve sakroileit formunda kişilerde sıklıkla HLA-B27 pozitifdir ve birlikte inflamatuvar barsak hastalığı ve/veya üveit olabilir (1). Hastaların yaklaşık üçte birinde görülen daktilit ve entesopati diğer önemli bulgulardır (66).

Mukozal tutulum: Psoriasisde mukoza tutulumu çok seyrek görülmekte olup genellikle püstüler ve akut eritrodermik formda ortaya çıkar (67). Plak psoriasis hastalarında oral mukoza tutulumu % 5'ten az olarak bildirilmiştir. En sık rastlanan bulgular benign migratuar glossit ve fissürlü dildir. Benign migratuar glossitte, dilde farklı şekillerdeki eritematöz yamaların etrafı beyaz çizgilerle çevrilmiş, dil sırtında filliform papillalar kaybolmuştur. Lezyonlar yer değiştirme eğilimindedir (3).

2.1.6. Komorbiditeler

Son yıllarda, psoriasisdeki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişimine neden olduğu öne sürülmekte ve çalışmalar psoriasisle eşlik eden komorbiditeler ve mekanizmaları üzerine yoğunlaşmaktadır. İlişkili komorbiditeler arasında; PsA, Crohn hastalığı, püstüler hastalıklar, metabolik sendrom, maligniteler, tedavilerle ilişkili komorbiditeler, akciğer hastalıkları, sigara, enfeksiyonlar, yaşam kalitesine etki ve depresyon ile alkol bulunmaktadır. Psoriatik hastalarda kontrol grubuna kıyasla 7 kat daha sık Crohn hastalığı saptanmıştır. Diabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların psoriasisli hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Obezite, psoriasisle ilişkili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. Depresyon, alkol ve sigara kullanımı gibi faktörlerin kardiyovasküler riski artırdığı düşünülmektedir. Psoriasisli hastalarda hiperhomosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonlarında bozukluklar olduğu, bu sebeple kardiyovasküler hastalık riskinde artış bulunduğu iddia edilmektedir (68). Metotreksat tedavisinin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı yönünde bulgular olmasına rağmen, metabolik sendromlu psoriasisli hastalarda metotreksat tedavisi düzenlenirken yağlı karaciğer bulunabileceği unutulmamalıdır. Siklosporin veya asitretin tedavisi yapılırsa lipid profilinin bozulabileceği dikkate alınmalıdır. Anti-TNF tedaviler insülin direncini azaltabilirler. Artritli hastalarda anti-TNF tedavilerin LDL ve trigliserid seviyelerinde düşme (antiproaterojenik etki), CRP seviyesi (antiinflamatuvar etki) ve fibrinojen seviyesinde düşme (antitrombotik etki) sağladığı saptanmıştır (69). Bir çalışmada psoriasisli hastalarda lenfoma riski, özellikle de non-Hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Siklosporin ve metotreksat tedavisi alan psoriasisli hastalarda da lenfoma gelişme riski artmaktadır. PUVA tedavisi hastalarda skuamöz hücreli karsinom ve melanom riskini artırır. Psoriasisli solid organ kanser gelişme riskinin arttığını gösteren küçük seriler de bulunmaktadır. Biyolojik tedavilerin uygulanmasına başladıktan sonra lenfoma gelişiminde rolleri araştırılmaya başlanmıştır (68). Bir çalışmada psoriasisli olgularda kronik obstrüktif akciğer hastalığı sıklığının %5.7 oranında tespit edilmesi, psoriasisli riskin arttığını

düşündürmüştür (68,70). Psoriasisli hastalarda viral enfeksiyonlar ve pnömoninin sıklığında artış bildirilse de diğer bir çalışmada kutanöz enfeksiyonlara dirençlilik bildirilmiştir (68).

2.1.7. Tanı

Psoriasis tanısı; detaylı anamnez, dikkatli klinik muayene, hastalığa özgü fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme ile konulur.

2.1.7.1. Psoriasisite fenomenler

Köbner fenomeni: Derinin her türlü tahrişe, hastalığın elementer lezyonlarını oluşturarak yanıt vermesi durumudur. ‘İzomorfik yanıt tahriş efekti’ de denir (71). Dermatit, furonkül, herpes zoster, liken planus, lenfanjit, miliyarya, fotosensitivite, pitiriyazis rozea, vitiligo, köbner fenomenine neden olan hastalıklardır (23). Abrazyonlar, akupunktur, kimyasal yanıklar, böcek ısırıkları, ekzoriyasyonlar, donma, laserasyon, radyasyon, basınç, skarifikasyon, sürtünme, kaşıma, traşlama, deri greftleri, yama testleri, cerrahi, tatuaj, aşılama ise ekzojen faktörlerdir (23,72).

Psoriasisite Köbner yanıtı sıklığı %11-75 arası değişebilmektedir. Köbner yanıtının anatomik tercih bölgeleri yoktur. Yaz aylarından çok kış aylarında gözlenmektedir. Ters köbner fenomeni, ‘travma sonrası psoriasis plağının temizlenmesi’ şeklinde tanımlanmıştır. Tersine köbner yanıtının oluşmadığı uyarı tespit edilirse diğer tüm uyaranlara karşı da yanıt alınmamaktadır. Bu durum ‘pozitif ve negatif reaktivite’ veya ‘hep ya da hiç’ fenomeni olarak adlandırılmaktadır. Genellikle Köbnerizasyon intervali 10-20 gün arası değişmekle birlikte, 3 gün kadar kısa veya 2 yıl kadar uzun olabilmektedir. Köbner fenomeni klinik tanı koyma dışında hastalık aktivitesini belirlemede de önemlidir. Psoriasis için tipik olmakla beraber, psoriasisite özgü bir bulgu değildir (17,23,71). Travmatize keratinositlerden salgılanan, keratinosit ve endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyaran b-FGF (temel fibroblast büyüme faktörü) Köbner fenomeninde anahtar rol oynayabilir (73).

Mum lekesi fenomeni: Psoriasisite özgü bir fenomen olup, histopatolojik bir değişiklik olan parakeratozun bir göstergesidir. Psoriasis plağı künt bir bistüri ile

kazınacak olursa (Grattage metodu) sedef renkli kepeklerin görünür hale gelip, beyaz parçalar halinde döküldüğü görülür, mum kazınmasında olduğu gibi karakteristik bir yapışıklık gözlenir ('signe de la tache de bougie' 'mum lekesi belirtisi') (1,71).

Son zar veya bazal membran fenomeni: Psoriasis plağında skuamaların kaldırılmasından sonra kazımaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir ve yüzeyde bazal membran görülür. Bu epidermisin dermal papillaları üzerindeki son tabakasıdır ve psoriasis için patogonomiktir (71).

Auspitz belirtisi: Histopatolojik olarak papillomatozis gösteren hastalıklarda pozitif olarak saptanan bir fenomendir. Psoriasisde skuamlı plak kazınmaya devam edildiğinde karakteristik toplu iğne başı kanamaları olan ıslak bir yüzey görülür. Bu bulgu Auspitz bulgusu olarak isimlendirilir ve dermal papillalardaki uzamış kapillerlere ilave olarak suprapapiller incelmeyi klinik göstergesidir. İvers ve püstüleri psoriasisde diagnostik değıildir (1,30,71).

Woronoff halkası: İyileşen psoriyatik plağın eritemli zemininin periferinin halka şeklinde solmasıdır. Tedaviye sekonder oluşan psoriyatik lezyonun çevresindeki bu hipomelanotik halkanın vasküler değıişikliklerden çok, melaninle ilişkili değıişikliklerden oluştuğı düşünölmektedir (71).

2.1.7.2. Histopatoloji

Psoriasisde histopatolojik bulgular, başlangıç lezyon, aktif lezyon, stabil (durağan) lezyonlarda farklılık gösterirler.

Başlangıç lezyonu olan toplu iğne başı büyüklüğündeki papüllerde histopatolojik özellikler henüz tanı koydurucu değıildir. Dermiste kapiller dilatasyon ve papiller ödemle birlikte yüzeyel perivasküler lenfosit ve makrofaj infiltrasyonu görülür. Akut eruptif guttat lezyonlarda mast hücre degranulasyonu mutlak bir özelliktir. Epidermiste parakeratoz olmaksızın hafif epidermal akantoz ve keratinositlerde şişkin görünüm vardır. Fokal makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu ve bu alanlarda biraz spongioz görülür. Bu 'erken' fazda nötrofiller henüz tespit edilemezler.

Tam gelişmiş guttat bir lezyon veya büyüyen psoriyatik plağın kenarı 'aktif lezyon' olarak isimlendirilir, histopatolojik bulgular psoriasis için tanı koydurucudur.

Dermiste kapillerler sayı ve uzunluk olarak artmıştır. Papillaların tepesinde belirgin ödem görülür. Perivasküler lenfosit, makrofaj ve nötrofil infiltrasyonu vardır. Epidermis nötrofil ve lenfositlerin fokal birikimiyle akantotik ve değişik oranda spongiotiktir, granüler tabaka yoktur ve parakeratoz vardır. Nötrofillerin spongiotik bir püstül içinde toplanmasına ‘Kogoj’un spongioform püstülü’ ve stratum korneumda nötrofil artıklarının parakeratozla çevrili birikimlerine ‘Munro mikroabseleri’ denilmektedir. Bu iki bulgu psoriasis ve AGEP için patognomoniktir (1). Ayrıca guttat psoriasisde normalden hafif uzun rete çıkıntıları ile epidermal hiperplazinin daha az izlenmesi, püstüler psoriasisde epidermiste Kogoj’un spongiiform mikropüstülleri ile makropüstüllerin izlenmesi, eritrodermik psoriasisde ise korneum tabakasının yokluğu ile üst dermiste dilate, konjesyone damarlar dikkat çekicidir (74).

Stabil lezyonlarda dermisteki kapillerler uzamış ve kıvrımlıdır, uzamış çomak şekilli dermal papillaların içinde yukarı doğru uzanır, bu dermal papillaların tepesi az miktarda suprapapiller epidermiste kaplıdır. Bu mikromorfoloji ‘Auspitz’ fenomenini açıklar. Nötrofil ve makrofajlardan oluşan perivasküler infiltrat görülür. Psoriatik lezyon aktif alanlar ve kronik nonspesifik alanlardan oluşan heterojen yapıdadır. Epidermis hiperproliferasyonu bu dönemde karakteristik görünümündedir. Rete uçları uzamış ve çomak görünümünde, stratum granulozum yok ve boynuzsu tabakada parakeratotik odaklar vardır. Bazı hastalarda Kogoj’un mikropüstülü ile Munro mikroabseleri görülebilir (1). 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 (75).

Püstüler psoriasisde başlıca özellik nötrofil birikimidir. Çok sayıda nötrofil eozinofilik keratinosit kümeleri arasında birikir. Stratum korneumda parakeratoz alanları ile çevrili nötrofil kümeleri görülür. Aktif plak psoriasisdeki Kogoj’un spongioform püstülleri ya da Munro mikroabseleri abartılı olarak görülür (1).

Eritrodermide tanı ancak %20 olguda konulabilmektedir. Deskuamasyon nedeni ile stratum korneum ve parakeratoz incedir. Yüzeysel dermal damarlarda daha belirgin genişleme vardır. Bulgular erken dönem psoriasis ile uyumludur (76).

Psoriasisin saçlı deri lezyonlarında epidermal hiperplazi daha belirgindir. Seboreik dermatit ile ayırımında epidermisteki nötrofiller ve folikül dışındaki parakeratoz alanları psoriasis desteklemektedir (76,77).

Psoriasiform dermatitlerin prototipi olan psoriasisde en önemli tanısal ipuçları birleşik yatay parakeratoz, stratum korneumda nötrofilik topluluklar (Munro mikroabseleri) ve papiller dermiste epidermal bazal membrana neredeyse temas halinde yakınlaşan, genişleme ve yumaklaşma gösteren kapiller dilatasyondur. Tanıda zorluğa neden olan başka nokta ise guttat psoriasis, erken dönem psoriasis ve eritrodermik formlar yanında el, ayak ve genital bölge lokalizasyonlarında spongiyozisin gözlenebilmesidir. Spongiyotik dermatit paterni gösteren dermatozlarla ayırıcı tanıda papiller dermiste yumaklaşma gösteren konjeste damarların gözlenmesi önem kazanır (75).

2.1.8. Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda lezyon lokalizasyonu ve lezyon morfolojisi dikkate alınmalıdır.

Kronik plak tip psoriasis; numuler dermatit, mikozis fungoides, dermatofitozlar, pitriazis rubra pilaris, seboreik dermatit, lupus eritematozus, nörodermatit, kontakt dermatit, pitriazis amiantasea, kandidiazis, Bowen hastalığı, Paget hastalığı, AIDS, liken simpleks kronikus, liken planus, tinea korporis ile, *Guttat psoriasis*; küçük plak parapsoriasis, pitriyazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA), pitriyazis rozea, sekonder sifiliz, dissemine DLE, pemfigus foliaseus, subakut kutanöz lupus eritematozus ile karışabilir. *İnvers psoriasis* ayırıcı tanısına seboreik dermatit, kontakt dermatit, kandidiazis, intertrigo, tinea inkognita, nekrolitik migratuar eritem, ekstra mammar paget hastalığı, bowenoid papüloz, Hailey-Hailey hastalığı ve eritrazma girer, bebeklerde langerhans hücreli histiyositoz ihtimali de düşünülmelidir. *Saçlı deri psoriasis* ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, tinea kapitis süperfisiyalis, pitriazis rubra pilaris, pemfigus foliaseus, *yüze lokalize psoriasis* ayırıcı tanısında seboreik dermatit, DLE, pemfigus foliaseus, pemfigus eritematozus, *genital bölgeye lokalize psoriasis* ayırıcı tanısında liken planus, Reiter hastalığı, seboreik dermatit, intertrigo, tinea inguinalis düşünülmelidir. *Mukoza tutulumunda* diskoid lupus eritematozus, moniliazis, lökoeritroplaki, plak müköz,

Reiter hastalığı, *eritrodermik psoriasis*te eritrodermi yapan hastalıklar ayırıcı tanıya girer. *Palmoplantar psoriasis*te mikozis fungoides, sifiliz II. dönem papülleri, edinsel keratodermalar, pitriazis rubra pilaris, Reiter sendromu, kronik ekzema, kronik hiperkeratotik tip tinea pedis, tinea manum, liken planus ayırıcı tanıda düşünülmelidir. *Palmoplantar püstüler psoriasis*'in ayırıcı tanısında tinea pedis, kontakt dermatit, püstüler bakterid, id reaksiyonu, dizhidrotik ekzema, el-ayak-ağız hastalığı, *generalize püstüler psoriasis*'in ayırıcı tanısında, akut generalize ekzantematöz püstüloz olarak isimlendirilen püstüler ilaç erüpsiyonu, Sneddon-Wilkinson hastalığı (subkorneal püstüler dermatoz), yaygın herpes simpleks enfeksiyonu, pemfigus foliaceus düşünülmelidir. *Psoriatik artropati*; RA, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut ile ayırıcı tanıya girer. Tırnak tutulumu tırnağın mantar enfeksiyonları, liken planus ve ekzemalarda gözlenen tırnak bulguları ile ayrılmalıdır (1,17,39,56,67,78,79).

2.1.9. Laboratuvar bulguları

Spesifik bir laboratuvar bulgusu olmamasına karşın ayırıcı tanılara, hastalığın şiddetinin belirlenmesine ve tedavide kullanılan ilaçların etkilerinin saptanmasına yönelik çeşitli laboratuvar tetkikleri klinik uygulamalar sırasında yapılmaktadır. Psoriasisli hastalarda hemoglobin (Hb), hemotokrit (Hct) sayısı normal bireylere oranla daha düşük saptanmıştır. Total bilirubin seviyesi ise psoriasisli hastalarda belirgin olarak artış göstermektedir. Beyaz küre (WBC), nötrofil sayısı psoriasisin şiddeti ile doğru orantılı olarak normal bireylere göre daha yüksek olarak saptanmıştır. Hastalığın şiddeti ile korele olarak artan c-reaktif protein (CRP) düzeyi normal bireylere göre yüksektir. Serum ürik asit, kreatinin değerlerinin yükselmesiyle hastalığın şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Gut artriti gelişim riski artmıştır. Artmış serum ürik asit düzeyi tedavi sonrasında genellikle düzelir (23,80). TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 aktif hastalığı olanlarda kontrol gruplarına göre belirgin olarak yüksek saptanmıştır (80).

Guttat psoriasisli hastalarda ASO titresi yüksek bulunmuştur, boğaz kültürlerinde *Streptococcus haemolyticus* insidansında artış olduğu rapor edilmiştir. Eritrodermik psoriasisli hastalarda anemi, lökositoz, lenfositoz, hiperürisemi ve

serum kreatinin değerinde artış söz konusudur. Negatif üre azot dengesi vardır. Hipoalbuminemi ve hipoproteinemi gözlenir. Periferik kanda eozinofili saptanmış olup eozinofilinin patogeneizde rolü olabileceği düşünölmektedir. Püstöler psoriasiste anemi, lökositoz beklenen bulgular arasındadır. Hipokalsemi akut generalize püstöler psoriasis (AGPP) için kötü prognostik faktör olup, bir psoriasis vulgaris hastası hipokalsemi sonucunda karşımıza AGPP ile gelebilir. Transaminazların yaklaşık 2,5 katına, GGT'nin yaklaşık 5 katına çıktığına dair bildirilmiş olgular vardır.

PsA'lı hastalarda hem eritrosit sedimentasyon hızı hem de CRP hastalığın şiddeti ile korele artış gösterir. TNF- α , IL-10, IL-6, IL-1ra, IL-23, IL-17 düzeyleri yüksek olarak saptanmıştır. Romatoid faktör negatifliği vardır (80).

2.1.10. Tedavi

Psoriasisın insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olması, kronik bir seyir göstermesi, her bireyde geçerli küratif bir tedavisinin olmaması, hep yeni tedavi arayışlarına neden olmuş, tüm dünyada bu amaca hizmet edecek yeni bir yöntem arayışı hiç tükenmemiştir. Tedavilerde başarı sağlansa bile tam tatmin edici sonuçlar alındığını söylemek zordur. Yeni ve tatmin edici tedavi beklentileri yeni tedavilere yönelmeyi sağlarken, yaşanan hayal kırıklıkları yeni yöntemlere karşı güveni azaltmıştır. Psoriasiste tedavi seçiminde; hastalık tipi ve yaygınlığı, önceki tedaviler, ilacın terapötik indeksi, tedavinin elde edilebilirliği, hastanın cinsiyeti ve diğer eşlik eden durumlar, ekonomik faktörler, hasta tercihi ve uyumu dikkate alınmalıdır (81,82).

2.1.10.1. Topikal tedavi

Topikal tedaviler psoriasis tedavisinde hala vazgeçilmez ajanlardır. Bu durumun 2 önemli nedeni bulunmaktadır. İlk olarak psoriasis hastalarının ortalama %80 gibi büyük bir bölümünün hafif-orta şiddette hastalığa sahip olduğu bilinmekte ve bu hasta grubunun büyük bir bölümünün tedavisinde genellikle tek başına topikal tedaviler kullanılmaktadır. Geriye kalan hasta grubunda ise topikal tedaviler kullanılan sistemik tedavilerin tamamlayıcısı olarak hemen her zaman yine kullanılmaktadır. İkinci olarak ise sistemik tedavi gören şiddetli hasta grubu da dahil

olmak üzere psoriasis hastalarında tam remisyon elde edilmesi çok nadir bir durum olduğundan uzun süreli ve güvenilir tedavi seçeneklerine ihtiyaç duyulmaktadır (83).

Topikal tedavileri 3 grupta inceleyebiliriz.

1. Nemlendiriciler- kurutucular
2. Keratolitikler
3. Antiproliferatif-Antiinflamatuvarlar

(Kortikosteroidler, vitamin D analogları, retinoik asit türevleri, antralinler, katranlar, kalsinörin inhibitörleri, yeni ve deneysel tedaviler)

Nemlendiriciler-kurutucular: Eritemli skuamlı bir hastalık olduğu için psoriasisde genellikle nemlendiriciler tercih edilir. Ancak bazen püstüler psoriasis olgularında kurutucu özellikte topikal tedavi ihtiyacı da doğmaktadır. Nemlendirici kullanımında kuru derinin yaptığı subjektif rahatsızlığın azaltılması, nemli deride penetrasyonun artması yoluyla topikal ilaçların etkinliğinin artırılması, özellikle topikal steroidlerle tedavi yapılırken gelişen taşıflaksi gibi olumsuzluklardan kurtulmak için ve plasebo etkinlik gibi birkaç amaç hedeflenebilir. Dünyada en sık kullanılan vazelin veya vazelin karışımlarıdır (81). Ayrıca stratum korneum tabakasının hidrasyonu topikal steroidlerin dağılımını artırmakta, Köbner cevabını baskılamakta ve bu tabakanın elektriksel özelliğini değiştirerek antiinflamatuvar etki göstermektedir. Diğer ajanlarla tedavi aralıklarında nemlendirici kullanımı nöksleri geciktirmektedir. Tazaroten ile birlikte kullanımı tedavi sırasında oluşabilecek yan etkileri azaltmaktadır. Fototerapi sırasında kullanımı ise tartışmalı olup, bazı çalışmalarda vazelinin ultraviyole ışınlarının deriye penetrasyonunu bloke edici etkisi olduğu gösterilmiştir (83). Üreli nemlendiriciler erken lezyonların skuamalarını kaldırmada ve hidrasyonda faydalıdır (82).

Keratolitik ajanlar: Keratolitik amaçlı en çok kullanılan topikal ajan salisilik asittir. Keratotik lezyonlarda vazelinli salisilik asit karışımları %3-5-10-20 oranlarında vücut için kullanılabilir. %3-5 oranı hint yağı ve zeytinyağı içindeki solusyonlar da saçlı derideki keratotik lezyonlar için kullanılabilir. %5-10 oranında sodyum klorür çözeltileri banyo şeklinde keratolitik olarak kullanılabilir (81). Salisilik asit özellikle kalın skuamlı psoriasis plaklarında ve palmoplantar psoriasis

tedavisinde oldukça etkilidir. Topikal steroidlerle ve takrolimus ile kullanıldığında bu ilaçların emilimini artırarak tedavinin etkinliğini artırır. Kalsipotriolle birlikte kullanımında etkisini inaktive ettiği için kombinasyonu önerilmemektedir. Fototerapi ile birlikte kullanılması fototerapinin etkinliğini azaltmaktadır. Özellikle çocuk hastalarda geniş alanlara kullanımı salisilizme neden olabilir (83). Literatürdeki derlemelerde salisilat toksisitesinin özellikle psoriasis tedavisi alan yaşlı hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (43). Diğer keratolitiklerden glikolik asit plantar psoriyatik keratodermada kullanılabilir (84).

Topikal kortikosteroidler: Psoriasis hastalarının en sık kullandığı topikal ilaçlardır. Etkili ve genel olarak iyi tolere edilen ilaçlar olarak farklı potens ve formülasyonlarının varlığı çok yönlü kullanımına olanak vermektedir. Psoriasisteki etki mekanizmaları antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsupresif ve vazokonstriktif özelliklerine bağlıdır. Topikal steroidler, hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlanıp başta proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler olmak üzere birçok geni inhibe ederler. Topikal steroidlerin potensi, vazokonstriksiyona yol açma kapasiteleri esas alınarak belirlenmektedir. Lipofilik taşıyıcılar daha derine penetre olarak emilimlerini arttırırken oklüzyon altında uygulama emilimi 5-10 kat arttırmaktadır (83). Tırnak psoriasisinde süperpotent formlar veya intralezyonel uygulama tercih edilmektedir (85). Topikal kortikosteroidlerin günde 1 kez uygulanmasının günde 2 kez uygulanmaya eş değer sonuçlar verdiği buna karşılık yan etki görülme sıklığının daha az olacağı ve gūnaşırı uygulamalarla uzun süreli remisyon elde edilebildiği gösterilmiştir (1,83). Lokal kutanöz yan etkiler sistemik yan etkilere göre daha sık görülmektedir. Atrofi, akneiform döküntüler, rozase, perioral dermatit, hipertrikoz, telenjektazi/purpura/stria oluşumu, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, yara iyileşmesinde gecikme, alerjik kontakt dermatit görülebilecek lokal yan etkilerdir. Günde 7 gram %0.05 klobetazol dipropionat veya %0.05 betametazon dipropionat kullanımı ile sistemik 20 mg/gün metil prednizolon kullanımında görülen sistemik yan etkiler görülebilmektedir. Bu risk güçlü veya çok güçlü potensteki topikal steroidlerin geniş vücut alanlarına uzun süreli ya da oklüzyon altında kullanılmaları sonucu ortaya çıkar. Bu potensteki kortikosteroidlerin ardışık olarak en fazla günde 2 kez, 2-4 hafta boyunca ve haftada 50 (çok güçlü potensteki ilaçlar için)-100 (güçlü potensteki ilaçlar için) gramı

aşmadan kullanılmaları önerilmektedir. En önemli sistemik yan etkiler, Cushing sendromu, femur başı nekrozu, katarakt/glokom gelişimi ve hipotalamik pitüiter aksın baskılanmasıdır (1,81,83).

Optimal iyileşme çoğunlukla 2 hafta içinde elde edilir. Maalesef 3 aydan uzun süreli tedavinin etkinliğine ait bilgi yoktur. Birkaç gün veya hafta içinde oldukça hızlı bir şekilde taşiflaksi ve/veya rebound gelişebileceğinden daha uzun süreli kullanımları için aralıklı kullanım şemaları (2-3 günde bir veya hafta sonları uygulama gibi) ve olası yan etkilerini en aza indirmek için diğer steroid dışı ilaçlarla kombinasyon öneriler arasındadır (1,83). Topikal kortikosteroidler topikal antralin, tazaroten ve vitamin D türevleri ile kombine edilebilir; bu şekilde kullanılan kortikosteroid miktarı ve dolayısıyla yan etkiler azaltılır. PUVA ile kombinasyonda iyileşme süresi kısalsa da remisyon süresinin de kısaldığı gösterilmiştir. Benzer şekilde UVB ile kombinasyonunda remisyon süresini kısalttığı belirlenmiştir. UV tedavileri ile kombine edilmemelidir, ancak dirençli vakalarda izole lezyonlarda denenebilir. Asitretin ile kombinasyonda başarılı sonuçlar elde edilmiştir (83,86).

Topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir; emzirme dönemindeki güvenlikleri ise tam olarak bilinmemektedir, gebelik ve emzirme döneminde hafif ve orta güçlü kortikosteroidlerin kullanımının sınırlanması düşünülmelidir (1,83).

D vitamini analogları (Kalsipotrien): Psoriasisde topikal tedavide kortikosteroidlerden sonra en sık tercih edilen ajanlardır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, antimikrobial etkiler sağlayabilir. Ayrıca immünolojik etkileri de vardır. Langerhans ve diğer dentritik hücreleri azaltır, T helper hücre infiltrasyonunu baskılar, IL-6 ve IL-8 seviyelerini azaltırken, IL-10 ve IL-4 seviyesini artırır. Anjiogenezi azaltması, bozuk keratinosit diferansiyonunu ve hiperproliferasyonunu azaltıcı etkileri ile psoriasisde steroidler kadar etkili olabileceği düşünülmektedir (81).

Kalsipotriol şu an ülkemizde bulunan tek D vitamini analogudur. Takalsitol ve kalsitriol psoriasis tedavisinde kullanılan diğer vitamin D türevleridir. Maksakalsitol ve bekokalsidiol ise çalışmaların devam ettiği diğer ajanlardır.

Etkinliği genelde steroidlere göre biraz daha geç ortaya çıkar ancak elde edilen remisyonun topikal kortikosteroidlere göre daha uzun süre devam ettiği gösterilmiştir. Tek başına kullanımından çok kortikosteroidlerle kombine kullanımı tercih edilmektedir. İkili uygulamalarda kalsipotriolün gündüz, kortikosteroidlerin

gece kullanılması önerilmektedir. Kalsipotriol+betametazon dipropiyonat içeren kombine hazır bir preparat geliştirilmiş ve psoriasis tedavisinde onay almıştır. Kalsipotriol ve PUVA kombinasyonunun sadece PUVA tedavisiyle karşılaştırıldığında başarıyı arttırdığı ve PUVA'nın kümülatif dozunu azalttığı gösterilmiştir. UVA'nın kalsipotriolü inaktive etmesinden dolayı, kalsipotriolün PUVA'dan sonra kullanılması gerekir. Kalsipotriol ile dar bant UVB kombinasyonuna ve UVB'nin kalsipotriolün aktivasyonunu etkileyip etkilemediğine dair veriler çelişkilidir. Salisilik asit ve ditranol ile kombinasyonunda kalsipotriolün etkisi azalabilir. Tazaroten ile kombinasyonunda ise irritasyon riski artabilir. Sistemik tedavilerden siklosporin, metotreksat ve retinoik asitlerle de kombine edilebilirler.

En sık görülen yan etki, olguların yaklaşık %10-20'sinde görülen irritasyondur. Bunu önlemek için topikal kortikosteroidlerle kombine uygulanabilir. Kalsipotriolün diğer türevlerine göre daha iritan olduğu, en az iritan ajanın takalsitol olduğu bilinmektedir. Hiperkalsemi (haftalık 400 mg'ı aşınca) ve hiperkalsiüri diğer potansiyel yan etkilerdir. Haftalık önerilen maksimum dozların üzerine çıkılan hastalarda veya altta yatan renal hastalığı olanlarda görülebilirler. Kalsipotriol püstüler psoriasisde göreceli olarak kontrendikedir. Kalsipotriolün uzun süreli kullanımıyla ilgili öneriler; maksimum doz olarak günlük 15 gr veya haftalık 100 gr'ın aşılması ve vücut yüzey alanının %30'undan daha geniş alanda kullanılmamasıdır. Bu önerilerle aralıklı bir şekilde 1 yıla kadar kullanılabilir. Gebelikte kategorisi C'dir. Anne sütüne geçişi ile ilgili bilgi yoktur. 2 yaş üstü çocuklarda da etkili ve iyi tolere edilen bir ajandır. Önerilen haftalık maksimum doz 50 gramdır (81,83,87).

Tazaroten: Tazaroten %0,05 ve 0,1'lik konsantrasyonlarda jel ve krem formu olan topikal bir retinoiddir. Antiinflamatuvar ve antiproliferatif etki yanında keratinositlerdeki anormal farklılaşma, hiperproliferasyon üzerine etki gösterir. Dirençli plak tip psoriasis tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Tırnak psoriasisinde de başarılı olduğu çalışmalar mevcuttur (83,87,88).

En sık görülen yan etkiler kaşıntı, yanma, eritem ve irritasyondur. Kortikosteroidlerle birlikte kullanımı etkinliğini artırır. Ayrıca kortikosteroid tazarotenin irritasyon yan etkisini, retinoid de kortikosteroidin atrofi yan etkisini

azaltır. Kombine kullanımlarda tazarotenin gece, kortikosteroidin gündüz sürülmesi önerilmekte ve kombinasyonda özellikle mometazon furoatın en uygun seçenek olduğu düşünülmektedir. Birlikte kullanıldığında hem UVB hem de UVA'nın etkinliğini artırmaktadır. On sekiz yaş altında olma, püstüler psoriasis, eritrodermi, intertriginöz alanlara ve vücudun %10-20'sinden daha geniş alanlara uygulanması göreceli kontrendikasyonları arasındadır. 1 yıla kadar tedavilerin güvenli olduğuna dair bilgiler mevcuttur. Gebelik kategorisi X olan ilacın süte geçişi konusunda yeterli bilgi yoktur (1,82,83,87).

Katran: Psoriasis tedavisinde ilk olarak 1925 yılında Goeckerman tarafından uygulanmıştır. Antiproliferatif, antiinflamatuvar, antimitotik, antipruritik, antifungal, antibakteryel, antiparazitik etkilidir. DNA sentezini baskılar, vazokonstriksiyon yapar, keratoplastik ve antiakantotik etkilidir. En sık kömür katranı kullanılır. %2-5-10 konsantrasyonda kullanılmıştır. %2-5'lik kömür katranı UV kombinasyonu geçmişte sık kullanılan ve Goeckerman yöntemi olarak bilinen bir tedavidir. Odun katranı genelde saçlı deri psoriasis için üretilen şampuanlarda kullanılmaktadır. Etkinlikleri kalsipotriolden düşüktür. Avantajları; güvenli, ucuz olması, steroid ve keratolitiklerle kombine kullanılabilmesi, kalın plaklarda etkin olması, uzun remisyon sağlayabilmesidir. Dezavantajları ise; kokulu, boyayıcı, irrite edici olması, uygulama zorluğu, kolay elde edilememesidir. Yan etkileri; follikülit, kontakt dermatit, keratoakantom, pigmentasyon oluşturması ve karsinojenite riskidir. Gebe ve emzirenlerde kontrendikedir (1,81-83).

Antralin (Ditranol): Yıllarca psoriasis tedavisinde en sık kullanılan ajanlardan biri olan antralin (ditranol, cignolin, 1,8-dihidroksi-9-antron) irritasyon ve boyayıcı etkisi nedeniyle günümüzde yerini diğer tedavi ajanlarına bırakmıştır. DNA sentezini bozar, mitokondride serbest radikaller oluşturur böylece psoriasisteki hiperproliferasyonun önüne geçilmiş olur. Ayrıca antiinflamatuvar etkilidir. En sık kullanıldığı konsantrasyon %0.5-3 arasındadır. İritasyon yapıcı etkisini en aza indirmek amacıyla sürüldükten sonra, 10 dakika ile başlanıp giderek artan sürelerde en fazla 30 dakikaya kadar çıkılarak bekletilecek şekilde kısa süreli temaslarla uygulanır. Uygulama süresinin sonunda ılık suyla temizlenmeli bu amaçla sabun kullanılmamalıdır. Klasik uygulamada ise %0.1 gibi en düşük konsantrasyonla günde 2 kez sürülerek tedaviye başlanır, ilaç vücuttan temizlenmez. İritasyon oluşmamışsa

doz hastanın tolere edebileceği doza kadar 3 günde bir 2 kat artırılır. İngram metodunda UVB, katran ve antralin birlikte kullanılır. Siklosporin ve antralin kombinasyonu dirençli vakalarda faydalı olabilir. Tedavi alanlarında lökoderma benzeri görünüm oluşturabilir. Mukozalara komşu plaklarda, göz çevresinde, eritodermik ve püstüler psoriasisde kontrendikedir. Yüz, genital bölge, kıvrım bölgelerinde kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi C'dir. Laktasyon döneminde memeye sürülmemelidir (1,23,81-83,86).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Pimekrolimus ve takrolimusun kalsinörin fosfotazı inhibe ederek psoriasis tedavisinde etkili oldukları bilinmektedir. T hücrelerinde bu enzimin inhibisyonu IL-2, TNF- α , INF- γ gibi inflamatuvar sitokinlerin sentezini engeller. Psoriasisde kalın skuamlar nedeniyle yeterince emilememesi etkinliğini azaltmaktadır. Emilimi artırmak amacıyla farklı formulasyonlarda ya da okluzyon altında kullanılabilirler. Pimekrolimusun %10 üre ile formüle edilerek uygulanmasının ya da pomad formunda kullanılmasının ilacın penetrasyonunu artırdığı görülmüştür. Tedavide sadece çocuklarda, kıvrım bölgesi ve yüz bölgesindeki lezyonlarda kullanımı tavsiye edilmektedir. İrritasyon etkileri vardır ve geniş lezyonlarda maliyeti oldukça yüksektir. En sık görülen yan etki, takrolimus ile biraz daha sık görülen uygulama alanındaki yanma hissidir. Genellikle bu yan etki ilacın kullanımı devam ettikçe azalmaktadır. T hücre aktivasyonunu baskılaması nedeniyle kullanıldığı bölgede bakteriyel ve viral enfeksiyonlara yatkınlık artabilir. Atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar. Yapılan hayvan çalışmaları UV ile birlikte kullanımının epitelyal tümörlerin gelişme riskini artırdığı yönündedir. Bu nedenle kalsinörin inhibitörlerinin fototerapi ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Gebelik kategorisi C'dir. Emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir (81-83,89).

Yeni Tedavi Ajanları: Metotreksat, nitrojen mustard, 5-florourasil, Lamustine, Propiltiyourasil, hidroksiüre, JAK inhibitörleri (INCB018424), VEGF inhibitörleri (NVP-BAW2881), WBI1001 (Nonsteroidal antiinflamatuvar), Askomisin, Cd AP (Adenozin analogu) gibi denenen tedavi yöntemleri ümit vermektedir (81,83,87).

2.1.10.2. Fototerapi

UV ışınlarının deri hastalıklarının tedavisinde kullanılması, binlerce yıl önceye dayanır. Geleneksel ve biyolojik sistemik tedavilerin immüsupresif özelliklerini içermemesi, nispeten iyi bir etkinlik göstermesi, maliyet etkin olması ve yan etkilerinin az olması nedeniyle fototerapi ve fotokemoterapi psoriasis tedavisindeki değerini korumaktadır. Keratinosit hiperproliferasyonu psoriasisin temel özelliği olarak düşünüldüğünden, önceleri UV ışık tedavisinin etki mekanizmasının DNA üzerine direkt etki ile hücrel döngünün inhibisyonu olduğuna inanılıyordu. Ancak UV ışık, Langerhans hücreleri üzerine direkt, sayısız sitokin ve adezyon molekülü üzerine ise dolaylı etkiler göstermektedir. Makrofajların apoptozuna, sitokin sekresyon paternlerinin değişmesine ve IL-10 salgısının artmasına neden olarak lokal immüsupresif etki göstermektedir. Th 1'den Th 2 fenotipe geçişe neden olabilir. Ayrıca, UV ışığı apoptozis ile psoriyatik deride T lenfositlerde seçici bir azalmaya neden olur (90,91). Güneş banyosu, dar bant UVB, geniş bant UVB ve psoralenle UVA (PUVA) kullanılmaktadır. Kısa dönem yan etkileri eritem, kuruluk, kaşıntı, nadiren bül gelişimidir. Uzun dönemde ise foto yaşlanma, pigmentasyon bozuklukları ve karsinogenezis gibi yan etkiler görülür (89).

Dar bant UVB: Psoriasisde en etkili UV spektrumunun 313 nm dalga boyundaki UVB ışınları olduğunun saptanmasıyla, geniş bant UVB (280-320 nm) fototerapisinin yerini dar bant UVB (311-313 nm) fototerapisi almıştır. Geniş bant UVB'nin dar bant UVB'ye oranla, daha düşük dozlarda eritem oluşturduğu ve psoriasisde daha az etkili olduğu bilinmektedir. Dar bant UVB, DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler. T hücrelerinin apoptozunu ve immüsupresyon yapan sitokinlerin salgılanmasını uyarır. Kseroderma pigmentozum gibi genofotodermatozlar, lupus eritematozus, kabin içinde duramayacak kadar ciddi kardiovasküler ya da solunum sistemi hastalığı varlığı dar bant UVB'nin kesin kontrendikasyonlarıdır. Göreceli kontrendikasyonları ise deri kanseri öyküsü, atipik nevus sendromu, ailede deri kanseri öyküsü, radyoterapi öyküsü, fotoindüklenen ya da iyi kontrol altında olmayan epilepsi varlığıdır. UVB'nin gebelikte, laktasyonda, çocukluk döneminde, hepatik ve renal yetmezlikte kullanılabilir olması bir avantajdır. Guttat ve plak tip psoriasisde sistemik tedavi

gereken olgularda ilk seçenek olarak dar bant UVB önerilmektedir. Standart fototerapi protokollerinin kullanılması önerilir. Seçilen protokole göre Fitzpatrick deri tipine veya Minimal Eritem Dozu (MED)'na göre doz seçimi ve artışları yapılır. Eritem tedaviden 8 ila 24 saat sonra pik yapmaktadır. Bazı yazarlar haftada 5 seans önerse de, genelde haftada 2-3 seans tercih edilmektedir. UVB ile akut yan etkiler eritem, kaşıntı, yanma ve batmayı içerir. Psoriatik plaklarda bül oluşumu, deride kuruluk, kaşıntı, UVB'ye bağlı katarakt, konjunktivit, keratit oluşumu, herpes simpleks reaktivasyonu, polimorf ışık erüpsiyonu diğer yan etkiler arasında yer almaktadır. Foto yaşlanma ve fotokarsinogenezis uzun vadeli bir yan etkidir. Dar bant UVB için kümülatif dozda limit verilmese de, mevcut görüşlere göre 450-500 seans aşılmamalıdır (23,90-92).

Fotokemoterapi: PUVA psoralenler tarafından ışığa duyarlı hale getirilen sensitize hücrelere UVA ışığı (320-400 nm) uygulamasından oluşan bir tedavi şeklidir. Psoralenler trisiklik furokumarinler olup bazı bitkilerde doğal olarak bulunurlar ve aynı zamanda sentetik olarak da üretilebilirler (90). DNA sentezini ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar ve T lenfositler, polimorfonükleer hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla antiinflamatuvar etki gösterirler (92). PUVA için psoralenin birkaç formu olmasına rağmen en yaygın olarak 8-metoksipsoralen (8-MOP) kullanılır. Oral psoralenler 8-MOP, 5-MOP, TMP (trimetilpsoralen)'dir. Topikal olarak ise 8-MOP ve TMP kullanılabilir. Trimetilpsoralen ise lokal banyo PUVA tedavisi için kullanılır. PUVA tedavisi UVB penetrasyonunun sorunlu olduğu palmoplantar kalın lezyonlu hastalarda, yoğun skuamli psoriasisde, dar bant UVB ile kısa remisyon süreli ve düşük klinik yanıtı olgularda tercih edilmelidir. Fotokemoterapi lokal PUVA ve sistemik PUVA olarak iki şekilde uygulanır (90,91).

1-Lokal PUVA: Topikal ve sistemik PUVA tedavilerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda etkinlik oranları benzer bulunmuştur. Topikal PUVA genellikle avuç içi ve ayak tabanlarında lokalize yaygın psoriasis için kullanılır. Yerel PUVA ve banyo PUVA olmak üzere iki ana uygulama şekli vardır (90,93).

Yerel PUVA: Psoralen içeren jel, losyon ya da krem formülasyonunda topikal bir ürünün lezyonlu deriye sürülmesinden sonra UVA uygulamasıdır. Palmoplantar psoriasisde etkisi geç ortaya çıkabilir, yine de 4-8 hafta içinde hiçbir yanıt elde

edilmezse tedavi değişikliği ya da asitretin kombinasyonu düşünülebilir. En sık görülen yan etkisi fototoksitedir. TMP, topikal kullanımda, 8-MOP'a göre daha fototoksik bir ajandır (91).

Banyo PUVA: Tüm vücudun ya da sadece el ve ayakların psoralen içeren su içinde bekletilip daha sonra UVA uygulanmasıdır. Banyo PUVA'nın oral PUVA'ya tercih edilebileceği hastalar karaciğer yetmezliği ve gastrointestinal sorunları olanlar, varfarin gibi psoralen ile ciddi etkileşimi olan ilaç kullananlar, göz korumasına uyum göstermeyenler, kapalı alan korkusu olan ve çocuk yaşıta olmak nedeni ile irradyasyon süresinin kısa tutulması gerekenlerdir. Ayrıca palmoplantar psoriasiste stratum korneumun maserasyonu sonucu psoralenin deriye daha iyi penetre olması ve daha homojen dağılması gibi faktörler açısından, yerel PUVA tedavisine göre daha avantajlıdır (91).

2-Sistemik PUVA: PUVA, psoralen ile ultraviyolenin birlikte kullanıldığı fototerapi yöntemidir. Potent bir fotoduyarlayıcı olan 8-MOP, tedaviden 1,5-2 saat önce 0.4- 0.6 mg/kg'lık dozunda içilir. 5-MOP için bu doz 1.2-1.5 mg/kg'dır. Tedavi sıklığı haftada 2 ile 4 arasında değişmektedir ve doz artışlarının her seans değil, haftada 1 kez yapılması önerilmektedir. Sabit doz artışı için önerilen deri tipi 1 ve 2 için 0.5 j/cm², 3 ve 4 için 1.0 j/cm², 5 ve 6 için 1.5 j/cm²'dir. UVA'nın UVB gibi epidermal keratinositler ve Langerhans hücreleri üzerine etkileri vardır. Ayrıca dermise kolayca penetre olabildiğinden, dermal dendritik hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, granüositler ve T lenfositler de dahil olmak üzere inflamatuvar hücreler üzerine etkileri vardır. Psoralen UVA maruziyetinde DNA çapraz bağlantıları oluşturur ve reaktif oksijen türlerinin oluşumunu indükler (90,91). Özellikle ekstremitelere yerleşen, kalın plaklarda UVB'den çok daha etkin olması nedeniyle seçilmelidir. Yaygın hastalığı olan ve toksisite, hasta uyumsuzluğu, izlem zorluğu gibi nedenlerle sistemik ajanların kullanılmadığı durumlar için çok iyi bir yöntemdir (92). Psoriasisın tüm alt tipleri için yararlı bir tedavi olmasına rağmen püstüler ve eritrodermik tiplerin tedavisi bu tedaviyle daha zordur. PUVA tedavisinin sık görülen toksisitesi 48 ile 96 saatte pik yapan eritem, kaşıntı, kserosis, düzensiz pigmentasyon, bulantı ve kusma gibi gastrointestinal semptomlardır. Diğer akut toksisiteler kabarcık oluşumu, fotoonikoliz, subungual kanama, melanonişi ve PUVA ağrısıdır. Gastrointestinal semptomlar gelişirse 8-MOP 15 dakika aralarla bölünmüş

dozlarda ve özellikle süt olmak üzere yiyeceklerle verilebilir. Psoralenler ile karaciğer toksisitesi, baş ağrısı ve bronkokonstriksiyon nadirdir. PUVA tedavisinin katarakta yol açabilme olasılığı nedeniyle, psoralen alındıktan sonra 12-24 saat süreyle göz koruması yapılması gereklidir. PUVA'nın uzun dönem yan etkileri arasında foto yaşlanma, hipertrikoz, PUVA lentigoları, fotokarsinogenez yer almaktadır. Sistemik PUVA ile yüksek kümülatif doza maruz kalınması özellikle skuamoz hücreli karsinom (özellikle erkek genital bölgesinde) olmak üzere non melanoma deri kanserleri ile ilişkili bulunmuştur. PUVA melanom ilişkisi ise tartışmalıdır. Yaşam boyu önerilen maksimum kümülatif doz 1000 J/cm^2 , seans ise 200-300'dır. 12 yaş altı hastalarda PUVA tedavisi tercih edilmez. Psoralen gebelikte C kategorisindedir (23,90-92). PUVA ile oral retinoidlerin kombinasyonu, monoterapilerinden daha etkilidir. Hem PUVA tedavi sayısını hem de kümülatif dozu ve yan etkileri azaltır. PUVA ile UVB ya da excimer laser kombinasyonlarının tedavi süresini kısalttığı gösterilmiştir (90,92). Siklosporin ve fotokemoterapi kombinasyonu kontrendikedir. Metotreksat ve PUVA kombinasyonunun güvenli olduğunun bildirilmesine rağmen uzun süreli çalışmalara ihtiyaç vardır (1).

Excimer lazer: Psoriasis tedavisinde kullanılan hedef tedavisine bir örnektir. Vücut yüzey alanının %10'dan az tutulumlu lokalize lezyonlarda, küçük çocuklarda, klasik tedavilerle UV temasının sıkıntılı olabileceği alanlarda (saçlı deri, kulak, aksilla, kasık, intergluteal yarıklık), dirençli alanlarda (dirsek ve diz, alt bacak ve ayak bilekleri, köbner lezyonlar olarak bilinen travma ile indüklenen kronik lezyonlar, avuç içi) yararlıdır (90).

2.1.10.3. Sistemik tedavi

Psoriasis vücut yüzey alanının eğer %10'undan fazlasını etkiliyorsa ve/veya Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI) 10 üzeri ise hastaya sistemik tedavi başlanır. Ayrıca psoriyatik eritroderma ve generalize püstüler psoriasis gibi şiddetli tutulumlarda sistemik tedavi tercih edilir. Psoriyatik artrit, topikal tedavilere ve fototerapiye yanıtızsızlık, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalma, psikososyal morbidite ya da işlevsel sorun gibi durumlarda sistemik tedaviler kullanılmalıdır. Ancak görünür alan tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulum, genital tutulum, avuç içi/ayak tabanı

tutulumu, en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetler, rekalsitran plaklar gibi özelliklerden en az birine sahip olan psoriasis hastalarında da orta-şiddetli kabul edilerek sistemik tedavi kullanılabilir (17,92,94).

Metotreksat: Psoriasisde etkinliği ilk olarak 1951’de bildirilmiş ve 1971’de FDA onayı almıştır (94). Kullanım endikasyonları ciddi, tedaviye dirençli, orta-şiddetli psoriasisin yanı sıra püstüler, eritrodermik formlar ve psoriyatik artrit. Tırnak psoriasis de dahil bütün klinik varyantlar için oldukça etkili olduğundan sistemik tedavide ilk seçenektir (1,94). MTX dihidrofolat reduktazı yarışmalı olarak inhibe ederek tetrahidrofolik asit oluşumunu önler. Böylece timidin ve pürin sentezini dolayısıyla DNA sentezini engeller. Aktive T lenfositler ve keratinositlerde nükleik asit sentezinin inhibisyonunun metotreksatın antiproliferatif ve immüno-mödülatör etkilerinden sorumlu olduğu düşünülmektedir (95). Oral ve parenteral (im, iv, sc) uygulama arasında etkinlik ve toksisite açısından hemen hemen fark yoktur (94,95). Kronik plak psoriasisde iyileşme başlangıcı 1-7. haftalar arasında gözlense de maksimum iyileşme 8-12. haftadan sonra beklenir (1). Başlangıçta sıklıkla 5-15 mg/hf dozda kullanılır. İyi tolere edilirse her iki haftada bir 2.5 mg artırılarak maksimum 30 mg/hafta’ya kadar çıkılabilir (92). Karaciğer toksisitesi metotreksat kullanımını en çok sınırlandıran yan etkidir. Diğer yan etkileri arasında halsizlik, gastrointestinal yan etkiler, baş ağrısı, lökopeni, nefrotoksisite, fototoksik reaksiyonların reaktif olması, ülseratif stomatit, kemik iliği depresyonu, anemi, pnömoni, pulmoner fibroz, lenfoma indüklenmesi ve teratojenite vardır (30,94). Gebelik kategorisi X’tir. MTX kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmelidir. Çocuklarda metotreksatın 0.2-0.7 mg/kg/hafta dozda kullanılması önerilmektedir (94).

Siklosporin: İlk kez 1979’da psoriasisde etkili olduğu bildirilen siklosporin (CsA) 1993’te FDA onayı almıştır. Şiddetli ve dirençli psoriasisde etkili ve etkisi hızlı ortaya çıkan bir ajandır. İmmünesupresif etkisini yardımcı ve regülatör T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar (95,96). Siklosporin tedavisinde önerilen uygulama 2.5-3 mg/kg/gün dozda başlanarak klinik yanıtı göre 5 mg/kg/gün’e kadar dozun yükseltilmesidir. Klinik cevap alındıktan sonra uygun doza kadar düşülebilir (23). Rehberler 12 haftalık indüksiyon tedavisinden sonra doz azaltılmasını ve bu sırada

relaps görülürse bir önceki doza çıkılarak idame dozu şeklinde 2 yıla kadar kullanılmasını önermektedir (94). Yan etkileri genellikle doza bağımlı olup, doz azaltımı ile ortadan kaldırılabilir. Siklosporin tedavisinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsupresyondur. Hiperkalemi, hiperürisemi, hiperlipidemi, gingival hiperplazi, lenfoma gelişimi, baş ağrısı, hipertrikoz, karın ağrısı, kas krampları, tremor, epilepsi eşliğinde düşme ve parestezi görülebilecek diğer yan etkilerdir (1,94,95).

Asitretin: Oral retinoidler (etretinat ve asitretin) A vitamini türevleri olup, asitretin psoriasis tedavisinde 1988'den itibaren geçerli tek retinoid olarak benimsenmiştir (95). Retinoidler derideki spesifik reseptörlere etkiyerek keratinosit diferansiyasyonu ve inflamasyonunu düzenler, ayrıca vaskuloendotelial büyüme faktörlerini bloke edebilir, anjiogenezis ve inflamasyonu engelleyebilir (97). Diğer sistemik ajanların aksine immünsupresif ve sitotoksik değildir. Plak, püstüler, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriasis tedavisinde etkilidir (98). Güçlü teratojenik etkiden dolayı, kadınlarda tedavi süresi ve sonraki iki yıl boyunca mutlak kontrasepsiyon sağlanmalıdır (94). Yan etkileri arasında keilit, mukozalarda kuruluk, epistaksis, kserosis, kırılğan tırnaklar, paronişi, telogen dökülme, deride yanma ve hassasiyet, pseudotümör serebri, hipertrigliseridemi, bulantı, karın ağrısı, anormal karaciğer fonksiyon testleri, eklem ve kas ağrıları, diffuz idiopatik hiperostosis vardır (48,95). Kronik plak psoriasisde asitretinin tek ilaçlı tedavi olarak etkinliği sınırlıdır, kombinasyon tedavileri klinik yanıtta önemli iyileşme sağlar (1).

2.1.10.4. Biyolojik tedaviler

Psoriasisın immünolojik temelini anlaşılmaması ile birlikte son 20 yıl içinde yeni ve özgül biyolojik ajanların geliştirilmesi, test edilmesi ve rutin kullanıma girmesi mümkün olmuştur (99). Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır. Bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisiteleri yok veya çok azdır (92). Bunlardan rekombinan insan sitokinleri veya büyüme faktörleri, monoklonal antikolar ve füzyon proteinleri psoriasisde kullanılmaktadır. Günümüzde kullanıma girmiş ajanlar 3 ana gruba ayrılmaktadır. T hücrelerini düzenleyen ajanlar (alefacept), TNF- α sitokinini hedefleyen ajanlar (etanersept, adalimumab,

infliksımab), interlökinleri hedefleyen ajanlar (ustekinumab) olarak gruplandırılır (100). T hücre inhibitörleri arasında olan efalizumab progresif multifokal lökoensefalopati yan etkisi nedeniyle geri çekilmiştir (99).

TNF- α inhibitörü alan hastalar; enfeksiyonlar, latent tüberküloz, lenfoma, solid organ kanserleri, melanom ve melanom dışı deri kanserleri, konjestif kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalıklar yönünden tedavi öncesi ve takipte dikkatle değerlendirilmeli ve bu ajanları kullanılırken canlı aşılardan kaçınılmalıdır. Hepatit B ve C hastalarında ve gebelikte TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır (101).

Etanercept: Etanercept p75 insan TNF- α reseptörünün ekstraselüler kısmının insan IgG1'inin Fc kısmına birleştirilmesi ile oluşturulmuş, dimerik, solübl bir füzyon proteindir. Kompetitif olarak TNF- α ve β 'ya bağlanır ve onların hücre yüzeyi reseptörlerine bağlanmasını önler. Böylece proinflatuar etkilerini bloke eder. Lezyonel deride NF- κ B ekspresyonunu azaltarak epidermal hiperplaziyi bloke eder. Psoriatik artrit, orta ve şiddetli psoriasis, püstüler psoriasis, "Acrodermatitis continua Hallopeau", eritrodermik psoriasis, tırnak psoriasis tedavisinde başarılı olarak kullanılmaktadır. İlk 12 hafta boyunca haftada 2 kez 50 mg subkutan, sonra ise haftada 2 kez 25 mg veya haftada bir kez 50 mg kullanımı önerilmektedir (99-102).

İnfliksımab: %75'lik sabit bölgesi insan ve %25'lik değişken bölgesi fare kaynaklı olan, kimerik bir anti-TNF- α monoklonal IgG1 antikordur (100,103). Hem çözünür hem de transmembran TNF- α moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ile antikor aracılı sitolize yol açar. Ayrıca hem trimerik hem de monomerik TNF- α 'ya bağlanan infliksımab, daha stabil kompleksler oluşturur. 0, 2 ve 6. haftalarda IV 2-3 saatlik infüzyonla 5 mg/kg dozda kullanılmakta, sonrasında 8 haftada bir benzer dozda idame edilmektedir. İnfüzyon aralıklarını uzatmak antikor oluşumunu kolaylaştırabilir. İnfüzyon reaksiyonu gelişimi (%20) açısından hastalar infüzyon sırasında ve bitiminden 1 saat sonrasına kadar izlenmelidir. Diğer yan etkileri arasında baş ağrısı, bulantı, karın ağrısı, hepatotoksisite, diyare, kardiyak yetmezlik, ürtiker, pruritus, ekzematöz erupsiyonlar, vaskülit, artralji, serum hastalığı, ANA ve anti-dsDNA pozitifleşmesi, lupus-benzeri sendrom, hematolojik toksisite, nörolojik olaylar, enfeksiyonlar, lenfoma, melanom olmayan deri kanseri gibi maligniteler sayılabilir (99-104).

Adalimumab: İlk tam insan anti-TNF- α antikoru olup etkisini hem çözünmüş hem de transmembran TNF- α 'yı baskılayarak gösterir. İlk doz 80 mg sonra birinci haftada 40 mg, daha sonra 2 haftada bir 40 mg dozunda subkutan olarak uygulanır. %20 oranında görülen ağrılı enjeksiyon alanı reaksiyonları en sık yan etkisidir. Diğer yan etkileri baş ağrısı, baş dönmesi, yorgunluk, bulantı, hipertrigliseridemi, enfeksiyonlar, kaşıntı, ANA pozitifliği, stomatit, hepatotoksite, lupus-benzeri reaksiyon, hipersensitivite reaksiyonları, konfüzyon, konjestif kalp yetmezliği, multipl skleroz, parestezi, subdural hematoma ve malignitelerdir (lenfoma ve diğer) (99-101,104).

Alefasept: T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etkili olan dimerik rekombinan füzyon proteinidir. CD2'ye bağlanır ve (lökosit fonksiyon antijeni-3) LFA-3/CD2 etkileşimini inhibe ederek selektif olarak bellek T hücrelerini etkiler. 12 hafta boyunca, haftalık olarak 10-15 mg IM enjeksiyon veya 7.5 mg IV bolus veya 2-3 saatlik infüzyon şeklinde uygulanmaktadır. Gerek duyulursa 12 hafta aradan sonra tekrar kullanılabilir. Haftalık ve aylık CD4⁺ hücre düzeyi takibi yapılmalı ve 250 hücre/IL altına düşerse tedavi durdurulmalıdır. En önemli yan etkisi T lenfosit sayısı azalması olup diğerleri baş ağrısı, baş dönmesi, bulantı-kusma, titreme, öksürük, nazofarenjit, grip-benzeri belirtiler, myalji, artralji, enjeksiyon alanında ağrı ve inflamasyon, kaşıntı, lenfopeni ve transaminaz yükselmesidir. Hipersensitivite reaksiyonu, malignite insidansı düşük olup ciddi enfeksiyon bildirilmemiştir (99,103,105).

Ustekinumab: Tamamen insan IgG1 rekombinant monoklonal antikordur. IL-12 ve IL-23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifite ve benzerlikle bağlar. İmmün yanıtın hem Th1 hem de Th17 kollarını hedeflemektedir. 0 ve 4. haftalarda 45 mg subkutan uygulanıp sonra 12 haftada bir 45 mg şeklinde idame edilmektedir. Doz gerekirse veya hasta 100 kg'dan ağırsa 90 mg'a çıkılabilmektedir (99,100).

Diğer tedavi seçenekleri ise azatiopürin, hidroksiüre, fumarik asit esterleri, kolşisin, leflunomid, mikofenolat mofetil, sulfasalazin, takrolimus, tioguanin'dir (95).

2.2. Vitamin B 12 (Kobalamin)

Vitamin B12 insanlar tarafından sentezlenemeyen esansiyel bir vitamin olup yapısını bir kobalt atomu ve onu saran korrin halkalarından oluşan çekirdek ve bu halkalara bağlı nükleotid grupları oluşturur. Kobalaminlere tutunan bileşiklerle siyanokobalamin, hidroskobalamin, deoksiadenozilkobalamin ve metilkobalamin şeklinde koenzim aktivitesine sahip farklı formlara dönerler (106). Besinlerle alınan kobalaminler midenin asit ortamında serbest kalır ve R proteinlerine bağlanarak duodenuma geçerler. Duodenumda R proteinleri yıkılır ve B12 vitamini intrinsik faktöre (IF) bağlanır. IF mide parietal hücrelerinden salgılanan bir glikoproteindir. IF'ye bağlanan B12 vitamini distal ileumdaki kubilin reseptörleri yoluyla absorbe edilir. Plazmaya geçen B12 vitamini transkobalamin I (TC I), transkobalamin II (TC II) ve haptokorrinlere bağlanır. Fizyolojik olarak önemli olan protein TC II'dir. Kobalamin ve TC II hücre içine girer. Lizozomlarda TC II yıkılır ve B12 vitamini aktif formlarına (adenozil kobalamin ve metil kobalamin) dönüştürülür (107). İnsanda vitamin B12 hücre içinde iki önemli metabolik reaksiyonda koenzim olarak görev alır. Bunlardan ilki; homosisteinin metionin sentaz enzimi tarafından metionine dönüştürülmesi reaksiyonunda metilkobalaminin koenzim olarak rol oynamasıdır. DNA sentezi için gerekli olan metionin ve THF üretimi bu reaksiyonla gerçekleşir. İkincisi; metil malonil Koenzim A'nın metil malonil koenzim A mutaz enzimi tarafından Suksinil koenzim A'ya dönüştürülmesi reaksiyonunda deoksiadenozil kobalaminin rol almasıdır (106). Günlük B12 ihtiyacı yetişkinde 2 mikrogram, çocuklarda 0.4-2.4 mikrogramdır. Diyetle ortalama 5-30 mikrog/gün B12 alınır. Emilim tamamen durduğunda, organizmada bulunan B12 miktarı, yetişkinde 2-5 yıl süreyle klinik belirti oluşmasına engel olabilmektedir (108). Başlıca vitamin B12 eksikliği nedenleri; vejeteryan diyet, ileri yaş, yenidoğan, nörolojik hastalıklar, kronik atrofik gastrit, terminal ileum hastalıkları, kronik alkolizm, ilaçlar, pernisiyöz anemi ve konjenital enzim eksiklikleridir (107,109). Eksikliğinde homosistein ve metilmalonil ko-A düzeyleri artarken, MTHFR aktivitesi azaldığı bilinmekte böylece folik asit eksikliği gelişmekte, pürin ve pirimidin sentezi inhibe olmaktadır. Klinik olarak yorgunluk, sensoriyal nöropati,

atrofik glossit, makrositer anemi, hemolitik anemi, spinal kord sklerozu gibi bulgular ortaya çıkmaktadır (110).

Psoriasis hastalarında vitamin B12 düzeylerinin daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar bulunmaktadır (111). Araştırmacılar psoriasis tedavisinde vitamin B12' nin potansiyel kullanımını incelemişler, intramuskuler ve sistemik vitamin B12 ile etkinlik saptamışlar. Topikal vitamin B12 yararı ise yakın zamanda gösterilmiştir (112).

2.3. Folik asit

Folik asit pteridin halkası, p-aminobenzoik asit ve glutamik asitten oluşan sentetik bir folat türevidir. İsmi latince yaprak anlamına gelen "folium"dan alan folik asit, suda çözünen bir B vitamini derivativesidir. Folik asit, pürin ve timidilat sentezi ile fosfolipidler, proteinler, DNA ve nörotransmitterleri içeren önemli biyolojik maddelerin metilasyonu için gerekli olan tek karbon ünitesini sağlamaktadır. Bu şekilde nükleik asitlerin sentezi ve bazı amino asitlerin birbirine dönüşmesi (serin, glisin ve homosisteinin metiyonine dönüşümü, histidin glutamik asite katabolizması) sağlanmaktadır (113,114). Günlük diyetle yaklaşık 400 ug folat bulunur. İnsanda günlük ihtiyaç ise yaklaşık 50 ug kadardır. Karaciğerde poliglutamit halinde yaklaşık 5 mg kadar folat depo edilebilir (115).

5-Metiltetrahidrofolat (5-MTHF) folik asitin aktif metabolitidir, folatın intestinal hücrelerden dolaşıma geçen formudur (113). Metiltetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi, folat metabolizmasında önemli bir enzimdir. İnsan MTHFR geni, kromozom 1p36.3'de lokalize olmuştur ve 656 aminoasitten oluşan MTHFR enzimini kodlar. MTHFR, 5,10 metilen tetrahidrofolatı (5,10-metilen THF) irreversible olarak 5-metil tetrahidrofolata (5-metil THF) dönüştürür. 5-metil THF; DNA metilasyonu ve metiyonin sentezi için metil grubu sağlar. 5,10-metilen THF ise deoksiüridilatın timidilata dönüşümünde kullanılırken bir taraftan da pürin sentezi için 10-formil THF'ye okside olmaktadır. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon (en yaygın olanı C677T polimorfizmi) enzim aktivitesini azaltmaktadır. Azalan MTHFR aktivitesi sonucunda 5-metil THF düzeyi azalmakta, 5,10- metilen THF miktarı ile plazma homosistein düzeyi artmaktadır (116).

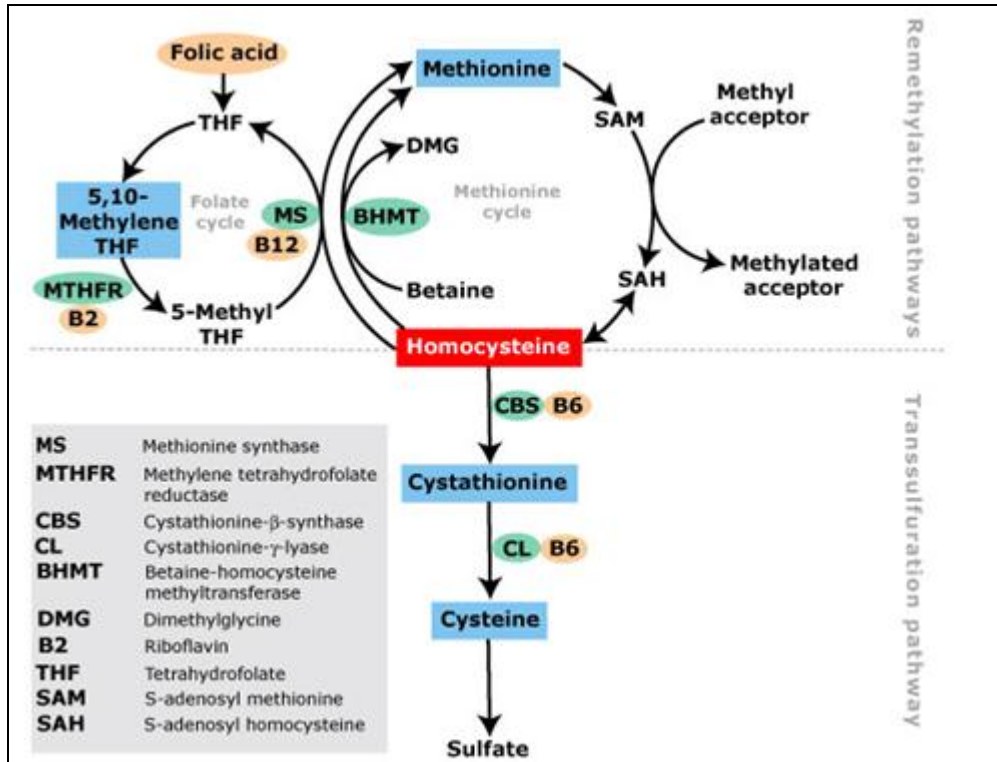
Psoriasisli hastalarda folik asit düzeylerinin genel popülasyondan daha düşük olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır. Refsum ve arkadaşları psoriasis hastalarında kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha yüksek homosistein ve daha düşük düzeyde folik asit buldular (111). Malerba ve arkadaşlarının 40 psoriasisli hastada yaptıkları çalışmada serum folik asit düzeyi kontrol grubuna göre düşük saptanırken, folik asit ve homosistein arasında ters orantı gözlenmiştir. Psoriasisteki olası bir folik asit eksikliği mekanizması tamamen açık değildir. Psoriasis hastalığı olan hastalarda azalmış plazma folik asit seviyeleri bağırsaktan az emilimin veya derideki artan vitamin kullanımının sonuçları olabilir. Gözlemler gastrointestinal hastalık ve psoriasis veya psoriyatik artrit arasında bir ilişki göstermektedir. Folik asit takviyesi gastrointestinal ve hematolojik yan etkilerini azaltmak için sadece uzun süreli metotreksat tedavisi gören hastalarda uygun görülmüştür. Ancak, çok yeni bir çalışma folik asit takviyesinin psoriasisde metotreksatın etkinliğini azalttığını göstermiştir. Bu nedenle, psoriasisde folik asit kullanımı tartışmalıdır (8).

2.4. Homosistein metabolizması

Homosistein metiyonin metabolizması sırasında oluşan ve sülfür içeren bir aminoasittir. Plazma homosistein düzeyi, popülasyonlar arasında farklılık göstermesine rağmen, normal plazma homosistein düzeyi 5-15 mmol/L olarak kabul edilmektedir. Homosistein düzeyi; metabolizmadaki genetik bozukluklar (enzim defektleri gibi), kronik hastalıklar, vitamin ve beslenme eksiklikleri, kişisel özellikler (yaş, cinsiyet vb.) ve bazı ilaçlardan etkilenmektedir. Homosistein düzeyi yaşla birlikte artış göstermekte olup, erkeklerde bayanlara göre daha yüksektir (117).

Vücuttaki homosistein, transsülfürasyon veya yeniden metilasyon (remetilasyon) yollarını kullanarak metabolize olur. *Transsülfürasyon yolunda;* homosistein, vitamin B6 bağımlı bir enzim olan sistasyonin β sentetaz katalizörlüğünde sistasyonine, o da sisteine hidrolize olur. Bu sistein de daha sonra sülfata hidrolize olarak idrarla atılır. *Remetilasyon yolunda;* homosisteinden, metiyoninin yeniden sentezi iki farklı yolla gerçekleşir. Kısa yolda; betain homosistein metiltransferaz (BHMT) enzimi, bir metil vericisi olan betainin metil grubunu, homosisteine aktararak metiyonin oluştururken kendisi dimetilglisine

dönüşür. Uzun yolda; 5-metiltetrahidrofolat bir metil grubu vericisidir. 5,10 metilentetrahidrofolat, MTHFR enzimi aracılığıyla 5-metiltetrahidrofolata dönüşür. Metilen, metil grubundan daha yükseltgenmiş olduğundan metilentetrahidrofolatın hem bir karbon verici hem de bir hidrid iyonu tedarik edici rolü vardır. 5-metiltetrahidrofolatın bir metil grubu, kobalamin (vitamin B12) bağımlı enzim olan metiyonin sentaz aracılığı ile homosisteine aktarılarak metiyonin oluşturulurken diğer taraftan da tetrahidrofolat meydana gelir. Bu tetrahidrofolat tekrar 5-10 metilentetrahidrofolata dönüşür. Fazla metiyoninin bir kısmı proteinlerin yapısına katılırken, bir taraftan da SAM'ı (S-adenozilmetiyonin), o da SAH'ı (S-adenozilhomosistein) meydana getirir (117).



Şekil 1: Homosistein metabolik yolu (118)

Birçok çalışmada psoriasis hastalarında homosistein seviyesi ile B12 vitamini, folik asit ve B6 vitamini arasında negatif bir korelasyon saptanmıştır. Ayrıca psoriasisde homosistein yüksekliği proliferatif germ hücre tabakasından çıkan homosisteinin sonucu olabilir. Son on yılda, epidemiyolojik çalışmalar hiperhomosisteineminin aterosklerotik kalp-damar hastalıkları, inme, periferik arter

okluzif hastalıkları ve venöz tromboz için bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Homosistein düzeyleri psoriasis hastalık şiddeti ile de ilişkilidir. Psoriasis şiddeti ile kardiyovasküler mortalite artışı da homosisteinin etkileri nedeniyle olabilir. Kısa süreli folik asit ve antioksidan vitamin takviyesi ya da diyetle takviye kan homosistein seviyesini düşürerek koroner kardiyovasküler hastalıkları önlemek için psoriasis hastalarına önerilebilir (111).

Hiperhomosisteinemi nedenleri (119)

Homosistein metabolizmasındaki genetik defektler: Sistasyonin β sentetaz, MTHF Redüktaz, Metionin sentaz

Kofaktör vitaminlerin nutrisyonel yetersizliği: Folik asit, vitamin B12, vitamin B6

Hastalıklar: Pernisiyöz anemi, renal yetmezlik, hipotiroidizm, malignansiler (akut lenfoblastik lösemi, meme, over ve pankreas kanserleri), ciddi psoriasis

İlaçlar-toksinler: Folik asit antagonistleri (Metotreksat, fenitoin, karbamazepin), vit B6 antagonistleri (teofilin, azarabin, östrojen içeren oral kontraseptifler, sigara)

Yaş/seks: Artan yaş, erkek cinsiyet, menapoz

2.5. MTHFR gen polimorfizmleri

Metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzimi 656 amino asitten oluşur ve kromozom 1p36.3 üzerinde yerleşik bulunan MTHFR geni tarafından kodlanır. MTHFR geninde meydana gelen bir mutasyon enzim aktivitesini azaltmaktadır. C677T polimorfizmi, MTHFR proteinin N terminal katalitik bölgesini etkileyen 4. ekzonda meydana gelir. MTHFR C677T polimorfizminde, MTHFR enzimini kodlayan gende 677. nükleotid olan C (Sitozin)'in \rightarrow T (Timin)'e değişimi sonucu ortaya çıkan bir nokta mutasyonu vardır. Bu mutasyon, genin ürünü olan proteinin 226. pozisyonunda Alanin'in yerine Valin'in geçmesine neden olur. Bunun sonucu MTHFR aktivitesi azalır. Bu da, 5-metil tetrahidrofolat seviyesinde azalmaya ve bunun sonucu olarak da homosisteinin metiyonine dönüşmemesi nedeniyle plazma homosistein seviyesinde artmaya neden olur. MTHFR'nin C677T polimorfizminde, CC (Alanin/Alanin) homozigot normal, CT (Alanin/Valin) heterozigot ve TT (Valin/Valin) homozigot mutant genotipler görülmektedir (120).

MTHFR geninde belirlenen başka bir mutasyon da, enzimi kodlayan genin 7. ekzondaki 1298. nükleotid olan A (Adenin)'in→C (Sitozin)'e değişimi sonucu, MTHFR proteinindeki Glutamin'in→Alanin'e değişimine neden olan nokta mutasyondur ve enzimin C-uç regülatör bölgesinde etkilidir. Bu mutasyonda da MTHFR aktivitesi azalır. MTHFR'nin A1298C polimorfizminde, AA (Glutamin/Glutamin) homozigot normal, AC (Glutamin/ Alanin) heterozigot ve CC (Alanin/Alanin) homozigot mutant genotipler görölmektedir (120).

Düşük enzim aktivitesine yol açan MTHFR genindeki fonksiyonel polimorfizm Çinli bir popülasyonda kronik plak psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. Ancak bu bulgu henüz diğer toplumlarda teyit edilmiş ya da çürütölmüş değildir (121). MTHFR C677T gen polimorfizmi ile psoriasis arasındaki ilişki sınırlıdır. Aile hikayesi olan psoriasis hastalarında ve tekrarlayan tonsilit / tonsillektomi öyküsü olan diyabet hastalarında MTHFR genindeki T alelinde anlamlı artış tespit edilmiştir. Bu psoriasisli hastalarda tek karbon transferindeki kompleks regülasyonda doğuştan gelen bir yatkınlığı gösterebilir. Böylelikle MTHFR genotipi psoriasisin genetik sebeplerinden birisini oluşturabilir (122). Biz de çalışmamızda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmi ile vitamin B12, folik asit, homosistein düzeyleri ve psoriasis ilişkisini araştırdık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Düzeni ve Olgu Seçimi

Çalışmaya Mart 2012 – Aralık 2013 tarihleri arasında Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümüne başvuran klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı konmuş 100 hasta ve 100 gönüllü sağlıklı birey alındı. MTHFR (metilentetrahidrofolat redüktaz) C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ve serum homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyleri belirlendi. Çalışma öncesi etik kurul onayı 21.02.2012 tarihinde Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi klinik araştırmalar etik kurulundan alındı (Ek-1). Araştırma kapsamına alınan tüm bireylere bilgilendirilmiş olur formu okutuldu, sözlü ve yazılı onayları alındı (Ek-2). Çalışmaya 18 yaş ve üzeri yaşta olan psoriasis hastaları alındı. Gönüllü grubunda ise 18 yaş ve üzeri otoimmün ve otoinflamatuar hastalığı olmayan tüm bireyler dahil edildi.

Psoriasisli hastalarda MTHFR gen polimorfizmleri ve serum homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyleri çalışmamızın ana değişkeni olup, sonucu etkileyebilecek sosyodemografik değişkenlere ve psoriasis ile ilgili klinik tanımlayıcı özelliklere ait veriler sunuldu. Araştırmamızda yaş, cinsiyet, hastalığın tipi, PsA (psoriyatik artrit) varlığı, başlama yaşı, tırnak tutulumu, metabolik hastalık birlikteliği ve aile öyküsü analitik olarak değerlendirildi.

3.2. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Hasta ve sağlıklı gönüllüleri bilgilendirme işleminin ardından tüm bireylerin rutin kontrolü için verdikleri kanın 2ml'si alınıp kit yöntemiyle DNA izolasyonu gerçekleştirildi. MTHFR gen polimorfizmleri ise Real Time PCR yöntemi kullanılarak belirlendi. Serumda vitamin B12, folik asit düzeyleri kemiluminesans yöntemle çalışıldı. Vitamin B12 düzeyleri için referans aralığı 193-982 pg/ml olarak, folik asit düzeyleri için referans aralığı 3-17 ng/ml olarak alındı. Homosistein düzeyleri ise ELİSA yöntemiyle çalışıldı, referans aralığı 6-15 µ mol/L olarak alındı.

3.3. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Özellikler

Sosyodemografik özellikler: Çalışmaya alınan hasta ve kontrol grupları demografik olarak yaş ve cinsiyet özellikleri açısından karşılaştırıldı. Klinik verilere ait bilgiler (hastalığın tipi, PsA varlığı, başlama yaşı, tırnak tutulumu, metabolik hastalık birlikteliği ve aile öyküsü) hastadan alınan öykü, fizik muayene ve dosya kayıtlarından elde edildi. Klinik açıdan plak ve guttat tip psoriasis ‘tipik psoriasis’ olarak eritrodermik, püstüler, palmoplantar ve artropatik psoriasis ise ‘atipik psoriasis’ olarak değerlendirildi. Diabetes mellitus, bozulmuş glukoz toleransı, insülin direnci bulgularından en az biri ya da hipertansiyon, dislipidemi, abdominal obezite bulgularından en az ikisi olan hastalar metabolik sendromlu olarak kabul edildi.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 19.0 paket programında yapılmıştır. Çalışmada yer alan sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler medyan, minimum ve maximum değerleriyle, kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile verilmiştir. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin 3 grup karşılaştırmalarında Kruskal Wallis testi, 2 grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin grup karşılaştırmalarında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile yorumlanmıştır. Çalışmada yer alan tüm istatistiksel karşılaştırmalarda p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Tanımlayıcı Değişken Olarak Sosyodemografik ve Klinik Bulgular

100 psoriasis tanısı almış hasta ile psoriasis hastalarına benzer sosyodemografik özelliklere sahip, herhangi bir otoimmün ve otoinflamatuvar hastalığı olmayan 100 gönüllü birey çalışmaya alındı.

Psoriasisli hasta grubu ile kontrol grubu arasında farklı değişkenler üzerinde karşılaştırmalar yapıldı. Her iki grubun genel karşılaştırmalarına ek olarak, her iki cinsiyet için ayrı ayrı karşılaştırmalar yapıldı.

4.1.1. Psoriasisli hasta ve kontrol grubuna ait sosyodemografik özelliklerin karşılaştırılması

Çalışmaya alınan 100 psoriasisli hastanın 57'si (%57) kadın, 43'ü (%43) erkekti. Hastaların yaşları 20-80 arasında değişiyordu ve medyan yaş değeri 39.50 idi. 100 kişiden oluşan kontrol grubunun 54'ü (%54) kadın, 46'sı (%46) erkekti. Kontrol olgularının yaşları 18-69 arasında değişiyordu ve medyan yaş değeri 42.00 idi. Her iki gruba ait sosyodemografik özellikler Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir. Psoriasisli hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0.669$, $p=0.574$).

Tablo 1: Psoriasisli hastalar ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı

| | Erkek | Kadın | Toplam | p |
|---------|----------|----------|--------|-------|
| Hasta | 43 (%43) | 57 (%57) | 100 | 0.669 |
| Kontrol | 46 (%46) | 54 (%54) | 100 | |
| Toplam | 89 | 111 | 200 | |

Tablo 2: Psoriasisli hastalar ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı

| | Medyan (Min – Max) | p |
|-----------------|--------------------|-------|
| Hasta (n =100) | 39.50 (20-80) | 0.574 |
| Kontrol (n=100) | 42.00 (15-69) | |

4.2. Psoriasisli Hastalarda ve Kontrol Grubunda Vitamin B12, Folik Asit, Homosistein Düzeyleri ve MTHFR Gen Polimorfizmlerine ait Bulgular

Serum vitamin B12 değerleri hasta grubunda 151 ile 1000 pg/mL aralığında kontrol grubunda ise 159 ile 1000 pg/ml aralığında değişmekteydi. 17 kişinin vitamin B12 değeri tam olarak ölçülemediğinden vitamin B12 ile ilgili karşılaştırmalarda bu kişiler çalışma dışı bırakıldı. Hasta grubunda medyan vitamin B12 değeri 264 olarak saptanırken kontrol grubunda bu değer 235'ti. Serum folik asit düzeyleri hasta grubunda 2.3 ile 45 ng/mL aralığındayken, kontrol grubunda 2.1 ile 22.60 ng/mL aralığında bulunmaktaydı. Hasta grubunda medyan folik asit değeri 6.35 olarak saptanırken kontrol grubunda bu değer 6.20 idi. Plazma homosistein düzeyleri hasta grubunda 2.30 ile 17.60 μ mol/L aralığında değişirken, kontrol grubunda 8.30 ile 17.70 μ mol/L aralığında değişmekteydi. Medyan homosistein değeri hasta grubunda 11.40 iken, kontrol grubunda 11.85 olarak saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi ve homosistein düzeylerine göre istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla: p=0.145, p=0.379, p=0.119) (Tablo 3).

Tablo 3: Psoriasisli hastalar ve kontrol grubuna ait medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin dağılımı

| | Hasta | Kontrol | p |
|---|--------------------|--------------------|-------|
| Vitamin B12 (Hasta n=91, kontrol n=92) | 264.00 (151-1000) | 235.00 (159-1000) | 0.145 |
| Folik asit (n=100) | 6.35 (2.3-45.0) | 6.20 (2.1-22.6) | 0.379 |
| Homosistein (n=100) | 11.40 (2.30-17.60) | 11.85 (8.30-17.70) | 0.119 |

Psoriasisli hasta grubunda erkeklerde medyan vitamin B12 değeri 263 (151-575) iken kadınlarda 264 (151-1000) olarak bulundu, erkeklerde medyan folik asit değeri 7.3 (3.3-45.0) ve kadınlarda 6.1 (2.3-21.9) olarak bulundu. Hasta grubunda cinsiyetlere göre vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla: p=0.853, p=0.914) (Tablo 4). Medyan homosistein düzeyi de erkeklerde ve kadınlarda sırası ile 11.7 (7.70-17.60) ve 10.6 (2.30-16.30)

olarak saptandı. Erkeklerdeki homosistein yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.006$) (Tablo 4).

Tablo 4: Psoriasisli hastalarda cinsiyete göre medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin dağılımı

| | Erkek | Kadın | p |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Vitamin B12 (n= 91) | 263.00 (151-575) | 264.00 (151-1000) | 0.853 |
| Folik asit (n=100) | 7.30 (3.3-45.0) | 6.10 (2.3-21.9) | 0.914 |
| Homosistein (n=100) | 11.70 (7.70-17.60) | 10.60 (2.30-16.30) | 0.006 |

Kontrol grubunda medyan vitamin B12 değeri erkeklerde 235.00 (159-597) iken kadınlarda 230.50 (173-1000) olarak bulundu ($p= 0.847$). Erkeklerde medyan folik asit değeri 5.85 (3.0-15.5) , kadınlarda 6.30 (2.1-22.6) olarak bulundu ($p= 0.466$). Vitamin B12 ve folik asit düzeyleri açısından cinsiyete göre anlamlı fark saptanmadı. Medyan homosistein düzeyi ise erkeklerde 12.55 (8.30-17.50) saptanırken, kadınlarda 11.25 (8.80-17,70) olarak saptandı. Erkeklerdeki homosistein yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p= 0.009$)(Tablo 5).

Tablo 5: Kontrol grubunda cinsiyete göre medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin dağılımı

| | Erkek | Kadın | p |
|----------------------------|--------------------|--------------------|-------|
| Vitamin B12 (n=92) | 235.00 (159-597) | 230.50 (173-1000) | 0.847 |
| Folik asit (n=100) | 5.85 (3.0-15.5) | 6.30 (2.1-22.6) | 0.466 |
| Homosistein (n=100) | 12.55 (8.30-17.50) | 11.25 (8.80-17.70) | 0.009 |

MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede 60 hastada (%60) normal homozigotluk (CC), 32'sinde (%32) heterozigotluk (CT) ve 8 hastada ise (%8) mutant homozigotluk (TT) saptandı. Kontrol grubunda ise 48 kişide (%48) normal homozigotluk (CC), 37 kişide (%37) heterozigotluk (CT) ve 15 kişide (%15) mutant homozigotluk (TT) saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.148$) (Tablo 6).

Tablo 6: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR C677T gen polimorfizminin dağılımı

| | C677T | | | | p |
|----------------------|----------|----------|----------|------------|-------|
| | TT | CT | CC | Toplam | |
| Hasta n (%) | 8 (%8) | 32 (%32) | 60 (%60) | 100 (%100) | 0.148 |
| Kontrol n (%) | 15 (%15) | 37 (%37) | 48 (%48) | 100 (%100) | |

MTHFR A1298C gen polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede 38 hastada (%38) normal homozigotluk (AA), 49'unda (%49) heterozigotluk (AC) ve 13 hastada ise (%13) mutant homozigotluk (CC) saptandı. Kontrol grubunda ise 43 kişide (%43) normal homozigotluk (AA), 43 kişide (%43) heterozigotluk (AC) ve 14 kişide (%14) mutant homozigotluk (CC) saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında MTHFR A1298C polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0.692) (Tablo 7).

Tablo 7: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR A1298C gen polimorfizminin dağılımı

| | A1298C | | | | p |
|----------------------|----------|----------|----------|------------|-------|
| | AA | AC | CC | Toplam | |
| Hasta n (%) | 38 (%38) | 49 (%49) | 13 (%13) | 100 (%100) | 0.692 |
| Kontrol n (%) | 43 (%43) | 43 (%43) | 14 (%14) | 100 (%100) | |

Psoriasis hastalarında aile öyküsü ile MTHFR C677T gen polimorfizmi ilişkisi değerlendirildi. Aile öyküsü pozitifliği olan hastaların 17'sinde (%70.8) normal homozigotluk (CC), 6'sında (%25.0) ise heterozigotluk (CT), 1'inde (%4.2) mutant homozigotluk (TT) saptandı. Aile öyküsü pozitifliği ile MTHFR C677T gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.431)(Tablo 8).

Tablo 8: Psoriasisli hastalarda aile öyküsü ile MTHFR C677T gen polimorfizmi ilişkisi

| | C677T | | | p |
|------------------------|----------|------------|------------|-------|
| | TT | CT | CC | |
| Aile öyküsü var (n=24) | 1 (%4.2) | 6 (%25.0) | 17 (%70.8) | 0.431 |
| Aile öyküsü yok (n=76) | 7 (%9.2) | 26 (%34.2) | 43 (%56.6) | |

Psoriasis hastalarında aile öyküsü ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi ilişkisi değerlendirildi. Aile öyküsü pozitifliği olan hastaların 9'unda ise (%37.5) normal homozigotluk (AA), 14'ünde (%58.3) heterozigotluk (AC), 1'inde (%4.2) mutant homozigotluk (CC) saptandı. Aile öyküsü pozitifliği ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.292) (Tablo 9).

Tablo 9: Psoriasisli hastalarda aile öyküsü ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi ilişkisi

| | A1298C | | | p |
|------------------------|------------|------------|-----------|-------|
| | AA | AC | CC | |
| Aile öyküsü var (n=24) | 9 (%37.5) | 14 (%58.3) | 1 (%4.2) | 0.292 |
| Aile öyküsü yok (n=76) | 29 (%38.2) | 35 (%46.1) | 12(%15.8) | |

Psoriasisli hastalarda MTHFR C677T gen polimorfizmi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (CC) medyan vitamin B12 değeri 255 (151-917), heterozigotlarda (CT) 283 (155-1000) ve mutant homozigotlarda (TT) 261 (170-516) olarak saptandı. Medyan folik asit değeri normal homozigotlarda (CC) 7.10 (2.3-21.9) bulunurken, heterozigotlarda (CT) 5.80 (3.1-45.0) ve mutant homozigotlarda (TT) 4.70 (2.7-8.6) olarak bulundu. Medyan homosistein değeri ise normal homozigotlarda (CC) 11.05 (6.50-17.60), heterozigotlarda (CT) 11.90 (2.30-16.20) ve mutant homozigotlarda (TT) 13.35 (4.50-16.60) olarak bulundu. Gruplar arasında vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi ve homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.451, p=0.071, p=0.070) (Tablo 10).

Psoriasisli hastalarda MTHFR A1298C gen polimorfizmi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (AA) medyan vitamin B12 değeri 269 (154-1000) heterozigotlarda (AC) 262 (155-610) iken mutant homozigotlarda (CC) 274 (151-917) olarak saptandı. Medyan folik asit değeri normal homozigotlarda (AA) 5.70 (2.3-45.0) bulunurken, heterozigotlarda (AC) 6.70 (3.1-21.9) ve mutant homozigotlarda (CC) 6.50 (3.5-16.0) olarak bulundu. Medyan homosistein değeri ise normal homozigotlarda (AA) 11.75 (4.50-16.60) , heterozigotlarda (AC) 11.0 (2.3-17.60) ve mutant homozigotlarda (CC) 11.6 (6.50-16.20) olarak bulundu. Gruplar arasında vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi ve homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.652, p=0.293, p=0.329) (Tablo 10).

Tablo 10: Psoriasisli hastalarda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri arasındaki ilişki

| | Genotip | Vitamin B12 (n) | Folik asit (n) | Homosistein (n) |
|---------------|---------------|------------------------|----------------------|-------------------------|
| C677T | TT | 261.00 (170-516) (7) | 4.70 (2.7-8.6) (8) | 13.35 (4.50-16.60) (8) |
| | CT | 283.00 (155-1000) (29) | 5.80 (3.1-45.0) (32) | 11.90 (2.30-16.20) (32) |
| | CC | 255.00 (151-917) (55) | 7.10 (2.3-21.9) (60) | 11.05 (6.50-17.60) (60) |
| | Toplam | 264.00(151-1000) (91) | 6.35(2.3-45.0) (100) | 11.40(2.30-17.60) (100) |
| | p | 0.451 | 0.071 | 0.070 |
| A1298C | CC | 274.00 (151-917) (13) | 6.50 (3.5-16.0) (13) | 11.60 (6.50-16.20) (13) |
| | AC | 262.00 (155-610) (44) | 6.70 (3.1-21.9) (49) | 11.00(2.3-17.60) (49) |
| | AA | 269.00 (154-1000) (34) | 5.70 (2.3-45.0) (38) | 11.75 (4.50-16.60) (38) |
| | Toplam | 264.00(151-1000) (91) | 6.35(2.3-45.0) (100) | 11.40(2.3-17.60) (100) |
| | p | 0.652 | 0.293 | 0.329 |

Kontrol grubunda MTHFR C677T gen polimorfizmi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (CC) medyan vitamin B12 değeri 261 (159-1000) heterozigotlarda (CT) 228 (163-597) ve mutant homozigotlarda (TT) 220 (173-335) olarak saptandı. Medyan folik asit değeri normal homozigotlarda (CC) 6.85

(3.0-16.0) bulunurken heterozigotlarda (CT) 6.00 (2.9-22.6) ve mutant homozigotlarda (TT) 4.60 (2.1-9.7) olarak bulundu. Medyan homosistein değeri ise normal homozigotlarda (CC) 11.25 (8.50-17.50), heterozigotlarda (CT) 11.90 (8.80-16.00) iken mutant homozigotlarda (TT) 13.50 (8.30-17.70) olarak bulundu. Gruplar arasında vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmazken ($p=0.241$), folik asit düzeyi ve homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi (sırasıyla $p=0.007$, $p=0.014$).

Kontrol grubunda MTHFR A1298C gen polimorfizmi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda normal homozigotlarda (AA) medyan vitamin B12 değeri 233 (173-1000), heterozigotlarda (AC) 245 (160-816) iken mutant homozigotlarda (CC) 226 (159-334) olarak saptandı. Medyan folik asit değeri normal homozigotlarda (AA) 6.00 (2.1-22.6) bulunurken, heterozigotlarda (AC) 6.50 (3.2-13.5) ve mutant homozigotlarda (CC) 5.85 (3.0-16.0) olarak bulundu. Medyan homosistein değeri ise normal homozigotlarda (AA) 12.10 (8.30-17.70), heterozigotlarda (AC) 11.30 (8.50-15.50) ve mutant homozigotlarda (CC) 11.90 (8.80-17.50) olarak bulundu. Gruplar arasında vitamin B12 düzeyi, folik asit düzeyi ve homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.775$, $p=0.540$, $p=0.179$) (Tablo 11).

Tablo 11: Kontrol grubunda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizimleri ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri arasındaki ilişki

| | Genotip | Vitamin B12 (n) | Folik asit (n) | Homosistein (n) |
|---------------|---------------|---------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| C677T | TT | 220.00 (173-335) (13) | 4.60 (2.1-9.7) (15) | 13.50 (8.30-17.70) (15) |
| | CT | 228.00 (163-597) (34) | 6.00 (2.9-22.6) (37) | 11.90 (8.80-16.00) (37) |
| | CC | 261.00 (159-1000) (45) | 6.85 (3.0-16.0) (48) | 11.25 (8.50-17.50) (48) |
| | Toplam | 235.00(159-1000) (92) | 6.20(2.1-22.6) (100) | 11.85(8.30-17.70) (100) |
| | p | 0.241 | 0.007 | 0.014 |
| A1298C | CC | 226.00 (159-334) (13) | 5.85 (3.0- 16.0) (14) | 11.90(8.80-17.50) (14) |
| | AC | 245.00 (160-816) (39) | 6.50(3.2-13.5) (43) | 11.30(8.50-15.50) (43) |
| | AA | 233.00(173-1000) (40) | 6.00(2.1-22.6) (43) | 12.10(8.30-17.70) (43) |
| | Toplam | 235.00(159-1000) (92) | 6.20(2.1-22.6) (100) | 11.85(8.30-17.70) (100) |
| | p | 0.775 | 0.540 | 0.179 |

Tipik ve atipik psoriasisli hastalar ile MTHFR C677T gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. Tipik psoriasisli hastaların 38'inde (%60.3) normal homozigotluk (CC), 21'inde (%33.3) heterozigotluk (CT), 4'ünde (%6.3) ise mutant homozigotluk (TT) saptandı. Atipik psoriasislilerin 22'sinde (%59.5) normal homozigotluk (CC), 11'inde (%29.7) heterozigotluk (CT), 4'ünde (%10.8) ise mutant homozigotluk (TT) saptandı. Tipik ve atipik psoriasisli gruplar arasında MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.713$) (Tablo 12).

Tipik ve atipik psoriasisli hastalar ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi ilişkisi değerlendirildi. Tipik psoriasisli hastaların 25'inde (%39.7) normal homozigotluk (AA), 32'sinde (%50.8) heterozigotluk (AC), 6'sında (%9.5) ise mutant homozigotluk (CC) saptandı. Atipik psoriasislilerde 13'ünde (%35.1) normal homozigotluk (AA), 17'sinde (%45.9) heterozigotluk (AC), 7'sinde (%18.9) ise mutant homozigotluk (CC) saptandı. Tipik ve atipik psoriasisli gruplar arasında A1298C polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.402$) (Tablo 12).

Tablo 12: Tipik-atipik psoriasisli hastalar ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki

| | C677T | | | p |
|-----------------------|-----------|------------|------------|-------|
| | TT | CT | CC | |
| Tipik (n=63) | 4 (%6.3) | 21 (%33.3) | 38 (%60.3) | 0,713 |
| Atipik (n=37) | 4 (%10.8) | 11 (%29.7) | 22 (%59.5) | |
| Toplam (n=100) | 8 (%8) | 32 (%32) | 60 (%60) | |
| | A1298C | | | p |
| | CC | AC | AA | |
| Tipik (n=63) | 6 (%9.5) | 32 (%50.8) | 25 (%39.7) | 0,402 |
| Atipik (n=37) | 7 (%18.9) | 17 (%45.9) | 13 (%35.1) | |
| Toplam (n=100) | 13 (%13) | 49 (%49) | 38 (%38) | |

Çalışmamızda yer alan 100 psoriasisli hastanın 29'unda (%29) PsA vardı. PsA olan hastalar ile MTHFR C677T gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların 19'unda (%65.5) normal homozigotluk (CC), 7'sinde (%24.1) heterozigotluk (CT), 3'ünde (%10.3) ise mutant homozigotluk (TT) saptandı. PsA

varlığı ile MTHFR C677T gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.528$). PsA olan hastalar ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. Hastaların 9'unda ise (%31.0) normal homozigotluk (AA), 13'ünde (%44.8) heterozigotluk (AC), 7'sinde (%24.1) mutant homozigotluk (CC) saptandı. PsA varlığı ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0.102$) (Tablo 13).

Tablo 13: Psoriyatik artriti olan ve olmayan hastalar ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki

| | C677T | | | p |
|---------------------------|-----------|------------|------------|-------|
| | TT | CT | CC | |
| PsA var (n=29) (%) | 3 (%10.3) | 7 (%24.1) | 19 (%65.5) | 0.528 |
| PsA yok (n=71) (%) | 5 (%7) | 25 (%35.2) | 41 (%57.7) | |
| Toplam (n=100) (%) | 8(%8) | 32(%32) | 60(%60) | |
| | A1298C | | | p |
| | CC | AC | AA | |
| PsA var (n=29) (%) | 7 (%24.1) | 13 (%44.8) | 9 (%31.0) | 0.102 |
| PsA yok (n=71) (%) | 6 (%8.5) | 36 (%50.7) | 29 (%40.8) | |
| Toplam (n=100) (%) | 13(%13) | 49(%49) | 38(%38) | |

Psoriasis hastalığı başlama yaşı ile MTHFR C677T gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. MTHFR C677T'de normal homozigotluk (CC) saptanan 60 kişinin medyan başlama yaşı 33 (1-75), heterozigotluk (CT) saptanan 32 kişinin medyan başlama yaşı 30 (2-57) iken mutant homozigotluk (TT) saptanan 8 kişinin medyan başlama yaşı 23.50 (15-52) saptandı. Psoriasis hastalığı başlama yaşı ile C677T arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.566$) (Tablo-14). Psoriasis hastalığı başlama yaşı ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. MTHFR A1298C'de normal homozigotluk (AA) saptanan 38 kişinin medyan başlama yaşı 31 (8-55), heterozigotluk (AC) saptanan 49 kişinin medyan başlama yaşı 28 (1-58) iken mutant homozigotluk (CC) saptanan 13 kişinin medyan başlama yaşı 36 (10-75) saptandı. Psoriasis hastalığı başlama yaşı ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.073$) (Tablo 14).

Tablo 14: Psoriasis hastalığı medyan başlama yaşı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki

| C677T | Başlama Yaşı | p |
|-----------|--------------|---------------|
| | TT (n=8) | 23.50 (15-52) |
| CT (n=32) | 30.00 (2-57) | |
| CC (n=60) | 33.00 (1-75) | |
| A1298C | Başlama Yaşı | p |
| | CC (n=13) | 36.00 (10-75) |
| AC (n=49) | 28.00 (1-58) | |
| AA (n=38) | 31.00 (8-55) | |

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu varlığı ile MTHFR C677T polimorfizmi ilişkisi değerlendirildi. Tırnak tutulumu olan 43 hastanın 23'ünde (%53.5) normal homozigotluk (CC), 15'inde (%34.9) heterozigotluk (CT), 5'inde (%11.6) ise mutant homozigotluk (TT) saptandı. Tırnak tutulumu ile MTHFR C677T gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.373).

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu varlığı ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi ilişkisi değerlendirildi. Tırnak tutulumu olan 43 hastanın 16'sında ise (%37.2) normal homozigotluk (AA), 23'ünde (%53.5) heterozigotluk (AC), 4'ünde (%9.3) mutant homozigotluk (CC) saptandı. Tırnak tutulumu ile MTHFR A1298C polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.572) (Tablo 15).

Tablo 15: Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu varlığı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki

| C677T | | | | p |
|--------------------------------|------------|------------|------------|-------|
| | TT | CT | CC | |
| Tırnak tutulumu var (n=43) (%) | 5 (% 11.6) | 15 (%34.9) | 23 (%53.5) | 0.373 |
| Tırnak tutulumu yok (n=57) (%) | 3 (%5.3) | 17 (%29.8) | 37 (%64.9) | |
| Toplam (n=100) (%) | 8 (%8) | 32 (%32) | 60 (%60) | |
| A1298C | | | | p |
| | CC | AC | AA | |
| Tırnak tutulumu var (n=43) (%) | 4 (%9.3) | 23 (%53.5) | 16 (%37.2) | 0.572 |
| Tırnak tutulumu yok (n=57) (%) | 9 (%15.8) | 26 (%45.6) | 22 (%38.6) | |
| Toplam (n=100) (%) | 13 (%13) | 49 (%49) | 38 (%38) | |

Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığı ile MTHFR C677T gen polimorfizmi arasındaki ilişki değerlendirildi. Metabolik sendromlu 16 hastanın 10'unda (%62.5) normal homozigotluk (CC), 6'sında (%37.5) heterozigotluk (CT) saptandı, mutant homozigotluk (TT) ise hiçbir hastada saptanmadı. Metabolik sendrom varlığı ile C677T gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.422). Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığı ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi ilişkisi değerlendirildi. Metabolik sendromu olan 16 hastanın 3'ünde (%18.8) normal homozigotluk (AA), 10'unda (%62.5) heterozigotluk (AC), 3'ünde ise (%18.8) mutant homozigotluk (CC) saptandı. Metabolik sendrom varlığı ile MTHFR A1298C gen polimorfizmi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı (p=0.218) (Tablo 16)

Tablo 16: Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki

| C677T | | | | p |
|----------------------------------|-------------|-------------|-------------|------------|
| | TT | CT | CC | |
| Metabolik sendrom var (n=16) (%) | 0 (% 0) | 6 (% 37.5) | 10 (% 62.5) | 0.422 |
| Metabolik sendrom yok (n=84) (%) | 8 (% 9.5) | 26 (% 31.0) | 50 (% 59.5) | |
| Toplam (n=100) (%) | 8 (% 8) | 32 (% 32) | 60 (% 60) | 100 (%100) |
| A1298C | | | | p |
| | CC | AC | AA | |
| Metabolik sendrom var (n=16) (%) | 3 (% 18.8) | 10 (% 62.5) | 3 (% 18.8) | 0.218 |
| Metabolik sendrom yok (n=84) (%) | 10 (% 11.9) | 39 (% 46.4) | 35 (% 41.7) | |
| Toplam (n=100) (%) | 13 (% 13) | 49 (% 49) | 38 (% 38) | 100 (%100) |

Korelasyon Analizleri

Psoriasis hastalarında serum folik asit ve homosistein değerleri arasında düşük derecede negatif ($r=-0.347$, $p=0.000$) korelasyon saptanırken; serum vitamin B12 ile folik asit ve homosistein değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $r=0.076$, $p=0.473$; $r=-0.204$, $p=0.053$) (Tablo 17).

Kontrol grubunda serum folik asit ve homosistein değerleri arasında düşük derecede negatif ($r=-0.274$, $p=0.006$) korelasyon saptanırken; serum folik asit ve

serum vitamin B12 değerleri arasında düşük derecede pozitif korelasyon saptandı. Serum vitamin B12 ile homosistein değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (sırasıyla $r=0.076$, $p=0.473$; $r=-0.204$, $p=0.053$) (Tablo 17).

Tablo 17: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda vitamin B12, folik asit ve homosistein değerlerinin korelasyon analizi

| Kontrol Grubu | Vitamin B12 | Folik asit | Homosistein |
|---------------|-------------|---------------------|----------------------|
| Vitamin B12 | - | $p=0.028$ $r=0.229$ | $P=0.051$ $r=-0.204$ |
| Folik asit | | - | $P=0.006$ $r=-0.274$ |
| Homosistein | | | - |

| Hasta Grubu | Vitamin B12 | Folik asit | Homosistein |
|-------------|-------------|---------------------|----------------------|
| Vitamin B12 | - | $p=0.473$ $r=0.076$ | $P=0.053$ $r=-0.204$ |
| Folik asit | | - | $P=0.000$ $r=-0.347$ |
| Homosistein | | | - |

Haplotip Analizleri

Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri için haplotip analizi yapıldı. Psoriasisli hastaların 11 (%45.8)'inde CC AA, 31 (%56.4)'inde CC AC, 18 (%62.1)'inde CC CC, 17 (%47.2)'sinde CT AC, 13 (%43.3)'ünde CT CC ve 7 (%31.8)'sinde TT CC haplotipleri bulundu. Kontrol grubunun 13 (%54.2)'ünde CC AA, 24 (%43.6)'ünde CC AC, 11 (%37.9)'inde CC CC, 19 (%52.8)'unda CT AC, 17 (%56.7)'sinde CT CC ve 15 (%68.2)'inde TT CC haplotipleri bulundu. Hasta ve kontrol grupları MTHFR C677T ve A1298C haplotipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.280$) (Tablo 18).

Tablo 18: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR haplotip analizi

| Haplotip | Hasta | Kontrol | Toplam |
|---------------|------------|------------|------------|
| CC AA | 11 (%45.8) | 13 (%54.2) | 24 (%100) |
| CC AC | 31 (%56.4) | 24 (%43.6) | 55 (%100) |
| CC CC | 18 (%62.1) | 11 (%37.9) | 29 (%100) |
| CT AC | 17 (%47.2) | 19 (%52.8) | 36 (%100) |
| CT CC | 13 (%43.3) | 17 (%56.7) | 30 (%100) |
| TT CC | 7 (%31.8) | 15 (%68.2) | 22 (%100) |
| Toplam | 97 (%49.5) | 99 (%50.5) | 196 (%100) |
| p | 0.280 | | |

Psoriasisli hastalarda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinde yapılan haplotip analizi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. CC AA haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 274 (151-917), folik asit değeri 6.50 (3.5-16.0), homosistein değeri 11.00 (6.50-13.00) olarak bulundu. CC AC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 242 (162-499), folik asit değeri 7.70 (3.5-21.9) ve homosistein değeri 10.60 (7.70-17.60) olarak bulundu. CC CC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 269.00 (154-575), folik asit değeri 5.70 (2.3-15.0) ve homosistein değeri 11.45 (8.60-16.30) olarak bulundu. CT AC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 283 (155-610), folik asit 5.70 (3.1-12.0) ve homosistein değeri 11.60 (2.30-15.10) olarak bulundu. CT CC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 289.00 (168-1000), folik asit 6.10 (3.3-45.0) ve homosistein değeri 12.00 (8.10-16.20) olarak bulundu. TT CC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 246 (170-516), folik asit değeri 4.60 (2.7-8.6) ve homosistein değeri 12.70 (4.50-16.60) olarak bulundu. Gruplar arasında vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla p=0.621, p=0.159, p=0.249) (Tablo 18).

Kontrol grubunda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinde yapılan haplotip analizi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. CC AA haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 218.00 (159-334), folik asit değeri 5.40 (3.0-16.0) ve homosistein değeri 11.90 (8.80-17.50) olarak bulundu. CC AC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 258.50 (160-816), folik asit değeri 6.95 (3.5-11.0) ve homosistein değeri 10.50 (8.50-15.50) olarak

bulundu. CC CC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 297.00 (181-1000), folik asit değeri 8.40 (3.8-15.5) ve homosistein değeri 12.10 (9.90-14.70) olarak bulundu. CT AC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 225.00 (163-597), folik asit 5.90 (3.2-13.5) ve homosistein değeri 12.50 (9.40-15.20) olarak bulundu. CT CC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 228.50 (177-400), folik asit 6.20 (2.9-22.6) ve homosistein değeri 11.80 (8.80-16.00) olarak bulundu. TT CC haplotipli hastalarda medyan vitamin B12 değeri 220.00 (173-335), folik asit değeri 4.60 (2.1-9.7) ve homosistein değeri 13.50 (8.30-17.70) olarak bulundu. Gruplar arasında vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0.227$, $p>0.05$, $p>0.05$) (Tablo 19).

Tablo 19: Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR haplotip analizi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein değerleri arasındaki ilişki

| Haplotip (Hasta) | Vitamin B12 (n) | Folik asit (n) | Homosistein (n) |
|--------------------|------------------------|----------------------|-------------------------|
| CC AA | 274.00 (151-917) (11) | 6.50 (3.5-16.0) (11) | 11.00 (6.50-13.00) (11) |
| CC AC | 242.00 (162-499) (28) | 7.70 (3.5-21.9) (31) | 10.60 (7.70-17.60) (31) |
| CC CC | 269.00 (154-575) (16) | 5.70 (2.3-15.0) (18) | 11.45 (8.60-16.30) (18) |
| CT AC | 283.00 (155-610) (15) | 5.70 (3.1-12.0) (17) | 11.60 (2.30-15.10) (17) |
| CT CC | 289.00 (168-1000) (12) | 6.10 (3.3-45.0) (13) | 12.00 (8.10-16.20) (13) |
| TT CC | 246.00 (170-516) (6) | 4.60 (2.7-8.6) (7) | 12.70 (4.50-16.60) (7) |
| p | 0.621 | 0.159 | 0.249 |
| Haplotip (Kontrol) | | | |
| CC AA | 218.00 (159-334) (12) | 5.40 (3.0-16.0) (13) | 11.90 (8.80-17.50) (13) |
| CC AC | 258.50 (160-816) (22) | 6.95 (3.5-11.0) (24) | 10.50 (8.50-15.50) (24) |
| CC CC | 297.00 (181-1000) (11) | 8.40 (3.8-15.5) (11) | 12.10 (9.90-14.70) (11) |
| CT AC | 225.00 (163-597) (17) | 5.90 (3.2-13.5) (19) | 12.50 (9.40-15.20) (19) |
| CT CC | 228.50 (177-400) (16) | 6.20 (2.9-22.6) (17) | 11.80 (8.80-16.00) (17) |
| TT CC | 220.00 (173-335) (13) | 4.60 (2.1-9.7) (15) | 13.50 (8.30-17.70) (15) |
| p | 0.227 | > 0.05 | >0.05 |

5. TARTIŞMA

Psoriasis genetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıkan multifaktöriyel kalıtsal bir hastalıktır. Kesin kalıtım paterni bilinmese de hastalık, ailesinde psoriasis olanlarda normal popülasyondan daha sık gözlenmektedir. Genetik faktörlerin önemi özellikle tip 1 psoriasisde gösterilmiş olup geçtiğimiz 50 yılda hastalığın genetik zeminini anlama konusunda ilerlemeler kaydedilmiştir. Bağlantı analizleri ve son yıllardaki genom tarama çalışmaları ile çeşitli gen ve lokuslar tanımlanmıştır (28).

Çalışmamızda 100 psoriasisli hasta ve 100 gönüllü sağlıklı bireyde MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ve serum homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Ayrıca MTHFR gen polimorfizmleri ile hasta grubundaki çeşitli değişkenler (PsA varlığı, tırnak tutulumu varlığı, metabolik sendrom varlığı, başlama yaşı, tipik-atipik psoriasisli hastalar) arasındaki ilişki incelendi.

MTHFR enzim eksikliği homosisteineminin yaygın bir nedenidir. MTHFR'nin homozigot formunda ciddi ya da orta hiperhomosisteinemi ve erken ölümler görülür. Ciddi ya da orta hiperhomosisteinemi gelişme geriliği, nörolojik anormallikler, vasküler hastalıklar ve inme için yüksek risk taşırlar (123). MTHFR gen polimorfizmi ve psoriasis arasındaki ilişki Çin'de Wang ve ark.'ları tarafından 2000 yılında rapor edilmiştir (124). Ancak Avusturya'dan Weger ve ark.'ları, Çek Cumhuriyeti'nden Vasku ve ark.'ları ve Malezya'dan Liew ve ark.'larının yaptıkları çalışmalar bunu desteklememiştir. Bu çelişkili bulgular etnik olarak olası farklılıklara bağlanmıştır (121,122,125). Bugüne kadar, Türkiye'den MTHFR gen polimorfizmi ve psoriasis vulgaris ilişkisini inceleyen bir çalışma yayımlanmamıştır. Daha önceki çalışmalarda MTHFR gen polimorfizmi ve psoriasis vulgaris arasındaki ilişki kardiyovasküler ve serebrovasküler komplikasyonların geliştiği yüksek riskli psoriasis hastaları arasında kurulmuştur. Bununla birlikte, bu ilişkideki patogeneze bugüne kadar tam olarak ortaya konmamıştır (125). Biz de MTHFR gen polimorfizmi ve psoriasis vulgaris arasındaki ilişkiyi Türkiye Zonguldak ili bölgesindeki psoriasisli hastalarda vaka kontrol hastane bazlı bir çalışmayla araştırdık. Bizim çalışmamızda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile psoriasis arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

MTHFR C677T gen polimorfizminin sıklığı etnik ve bölgesel farklılıklar gösterir. İtalya ile Kaliforniya ve Kolombiya’da yaşayan Hispaniklerde alel sıklığı fazla iken Amerikan zencilerinde ve Afrikanın bazı bölgelerinde daha düşüktür. Almanlarda C677T homozigot sıklığı %7 iken, Hollanda’da %8.9, Fransa’da %9.5 bulunmuştur. MTHFR A1298C gen polimorfizminin popülasyondaki sıklığı MTHFR C677T gen polimorfizmi kadar araştırılmamıştır. Kanada ve Hollanda’da homozigot mutant genotip sıklığı yaklaşık %9’dur (120). Türk popülasyonunda da bu anlamda yapılmış çalışmalar mevcuttur. Sazcı A. ve ark.’ları 1684 bireyin katıldığı geniş çaplı bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada Türk popülasyonda MTHFR C677C, C677T ve T677T genotip sıklıklarını sırası ile %42.9, %47.4 ve %9.6 bulmuşlardır. MTHFR A1298A, A1298C ve C1298C genotip sıklıklarını ise sırası ile %43.7, %46.3 ve %10.0 oranında tespit etmişlerdir. Uğuz ve ark.’larının yaptığı benzer bir çalışmada da MTHFR C677C, C677T ve T677T genotip sıklıklarını sırası ile %33.5, %54.3 ve %12.2, MTHFR A1298A, A1298C ve C1298C genotip sıklıklarını ise sırası ile %42.1, %46.3 ve %11.6 oranında tespit etmişler. Sonuç olarak, mutant bireylerde, MTHFR A1298C gen polimorfizminin de C677T gen polimorfizmi kadar sık bulunabileceği görülmüştür. Yani mutant genlerin yaklaşık yarısını A1298C polimorfizmi oluşturmaktadır. MTHFR A1298C ve C677T gen polimorfizminin birlikte heterozigot olduğu durumlarda, MTHFR enzim aktivitesinin %40-50 oranında azaldığı bilinmektedir. Bu durum göz önünde bulundurulduğunda MTHFR A1298C gen polimorfizminin klinik yansımalarını net olarak ortaya koyacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir (120).

Bizim çalışmamızda MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede 60 hastada (%60) normal homozigotluk (CC), 32’sinde (%32) heterozigotluk (CT) ve 8 hastada ise (%8) mutant homozigotluk (TT) saptandı. Kontrol grubunda ise 48 kişide (%48) normal homozigotluk (CC), 37 kişide (%37) heterozigotluk (CT) ve 15 kişide (%15) mutant homozigotluk (TT) saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında MTHFR C677T gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ülkemizdeki diğer çalışmalara baktığımızda Koçak ve ark.’larına kıyasla CC ve TT genotiplerinin görülme oranı daha yüksek, CT genotipinin görülme oranı daha düşük bulundu (116). Sazcı ve ark., Uğuz ve ark., Ozarda ve ark.’larına kıyasla CC genotipinin görülme oranı daha yüksek, CT

genotipinin görülme oranı daha düşük bulundu (sırasıyla 141,121,142). Malezya'da 200 psoriasisli hasta ile yapılan çalışmaya (CC= %79.50, CT= %20.50, TT= %0) kıyasla çalışmamızda TT genotipi görülme oranı daha yüksektir (125). Avusturya'dan 310 psoriasisli hasta ile yapılan (CC= 42.9, CT = 41.9, TT= 15.2) çalışmaya kıyasla ise daha düşüktür (121). Bu farkın etnik varyasyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda MTHFR A1298C gen polimorfizmi açısından yapılan değerlendirmede 38 hastada (%38) normal homozigotluk (AA), 49'unda (%49) heterozigotluk (AC) ve 13 hastada ise (%13) mutant homozigotluk (CC) saptandı. Kontrol grubunda ise 43 kişide (%43) normal homozigotluk (AA), 43 kişide (%43) heterozigotluk (AC) ve 14 kişide (%14) mutant homozigotluk (CC) saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında MTHFR A1298C gen polimorfizmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Bu bulgular Türk popülasyonunda yapılan diğer çalışmalarla karşılaştırdığında genotip frekanslarının benzer olduğu görüldü.

Psoriasisli hastalar ve kontrol grupları MTHFR C677T ve A1298C haplotipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR haplotip analizi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Yapılan literatür taramasında psoriasis hastalarında bu konuya ilişkin bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Çalışma grubumuzdaki psoriasisli hastalarda medyan vitamin B12 değeri ve medyan folik asit değeri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek olmasına rağmen fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hasta grubu ile kıyaslandığında kontrol grubunda medyan homosistein değerinde yükseklik saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Bu konuyla ilgili değişik çalışmalarda farklı sonuçlar bulunduğunu görüyoruz. Örneğin; Refsum ve ark.'larının çalışmalarında psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek homosistein ve daha düşük folik asit düzeyi bulunmuştur (126). Kural ve ark.'ları yine daha yüksek homosistein ile düşük vitamin B12 ve folik asit düzeyleri bulmuşlardır (127). Çakmak ve ark.'ları bizim çalışmamıza benzer şekilde psoriasisli hastalarda kontrol grubuna kıyasla

homosistein, folik asit ve vitamin B12 düzeylerinde anlamlı bir fark saptamamışlardır (111).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda medyan vitamin B12 ve folik asit değerleri açısından kadın ve erkekler arasında fark gözlenmezken, medyan homosistein değerleri her iki grupta da erkeklerde anlamlı oranda yüksek bulundu. Çalışmamız böylece Liew ve ark.'larının Malezya'da yaptıkları homosisteinin erkeklerde daha yüksek bulunduğu bu çalışmayı destekledi (125). Erkek psoriasis hastalarında daha yüksek homosistein düzeylerinin görülmesi homosistein metabolizması üzerine kadın seks steroid hormonlarının azaltıcı etkisi olabileceğini düşündürdü (128). Çalışmamız psoriasis vulgaris varlığına bakılmaksızın hiperhomosisteineminin erkeklerdeki yaygınlığının altını çizmiştir.

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda gruplar arasında vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Kontrol grubunda MTHFR C677T gen polimorfizmi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda gruplar arasında vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmazken, folik asit düzeyi ve homosistein düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlendi. TT genotipine sahip bireylerde diğer genotiplere göre homosistein düzeyi daha yüksekken, folik asit düzeyi daha düşük saptandı. Nadir ve ark.'larının yaptıkları bir çalışmada TT genotipe sahip hastalarda normal genotiplere kıyasla daha yüksek homosistein seviyeleri gözlenirken, CC, CT, TT genotipleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (129). Koç ve ark.'ları tez çalışmalarında CC ve CT genotiplerinin bireysel olarak homosistein düzeyine etki etmezken, TT genotipinin yüksek homosistein düzeyi için bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır (130). Kang ve ark.'ları CT değişiminin homosistein düzeyini artırdığını bulmuşlardır (130,131). Harmon ve ark.'ları ile Jacques ve ark.'ları yaptıkları çalışmalarda C677T mutasyonunun homosistein seviyesi üzerine güçlü bir belirleyici faktör olduğunu saptamışlardır. Bulgular çalışmamızla benzerdir (130,132,133). Ayrıca çalışmamızda mutant genotiplerin normal genotiplere göre daha düşük folik asit seviyelerinin bulunması diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (133,134). Bu bulgular, T

alel varlığını kompanse etmek için, homozigot ve heterozigot kişilerin normal kişilere oranla daha fazla folik asite ihtiyaç duyduğunu düşündürmektedir. Diyetteki düşük folik asit seviyelerinin hiperhomosisteinemiye öncülük ettiği de tartışılabilir. Choo ve ark.'larının yaptığı çalışmada MTHFR C677T gen polimorfizminin serum vitamin B12 ve B6 seviyeleri ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bu sonuç bizim çalışmamızla ve literatürdeki diğer çalışmalarla uyumluluk göstermektedir (135-137). Kontrol grubunda MTHFR A1298C gen polimorfizmi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi sonucunda gruplar arasında vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Friedman ve arkadaşları, C1298C homozigot genotipe sahip bireylerde plazma total homosistein düzeyinin artmadığını rapor etmişlerdir (138,139). Yine başka bir çalışmada da, A1298C mutasyonunun tek başına homosistein düzeyine etkisinin görülmediği bildirilmiştir. Dikmen ve ark.'ları C1298C homozigot genotipinin homosistein artışında T677T genotipi kadar etkili olmadığını belirtmişlerdir (138,140). Bizim sonuçlarımız da bu literatür bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Mutant genotiplerin normal genotiplere göre daha düşük folik asit seviyelerine sahip olmaya meyilli olduğu ve daha yüksek homosistein seviyelerinin mutant genotipte saptanması diğer çalışmaların sonuçları ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamıza katılan psoriasisli hastalarda aile öyküsü %24 oranında saptandı. Daha önce bölgemizden Tekin ve ark.'larının yaptıkları çalışmada bu oran %29.8 olarak saptanmıştır (141). Literatürdeki diğer çalışmalarda da bizimkine benzer sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamızda aile öyküsü pozitifliği ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişki incelendiğinde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Psoriyatik artrit psoriasis vulgarisli hastaların %5-30'unda görülür. Hastaların %10-15'inde artrit semptomları deri tutulumundan önce bulunur. PsA her iki cinste eşit görülmekte olup, hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifdir (142). Bizim çalışmamızda 18 kadın, 11 erkek olmak üzere hastaların %29'unda artropati bulunmaktaydı. PsA varlığı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Psoriasis hastalarında tırnak tutulumu psoriyatik lezyonlara eşlik edebileceği gibi % 1-5 oranında izole tırnak tutulumu izlenir. Tırnaklarda pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur (143). Psoriasisde tırnak değişiklikleri %15-79 oranında hastalarda görülebilir. Yaşam boyu tahmini görülme sıklığı %80-90'dır (144). Tırnak tutulum oranının artropatik psoriasisli olanlarda %80'in üstünde olduğu belirtilmiştir (145). Çalışmamıza katılan psoriasisli hastalarda tırnak tutulum oranı %43 olarak saptandı. Tırnak tutulumu ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı. Literatürdeki diğer çalışmalarda tırnak tutulum oranını Joanna ve ark.'ları %78.3, Tekin ve ark.'ları %62.2, Kundakçı ve ark.'ları %16, Aykol ve ark.'ları %37.6 bulmuşlardır (20,141,145,146). En sık pitting ve subungual hiperkeratoz tespit etmişlerdir (141,145,146).

Çalışmamızda psoriasis başlama yaşı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi incelendi, istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. 1498 psoriasis olgusunda hastalığın başlama yaşıyla 39 psoriasis genetik lokusunun ilişkisini değerlendiren bir çalışma yapılmış; bu lokuslar önceki genom çalışmaları ile tespit edilen HLA lokusu, IL23R, IL12B, TNIP1, TNFAIP3, IL23A, IL-13, TRAF3IP2, LCE3B/3C, RNF114, IFIH1, ERAP1, REL, TYK2, NFKBIA, NOS2, IL28RA, SDC4, FBXL19 ve RPS26 içindeki veya yakınındaki varyantları içermiştir. HLA-C yakınındaki rs10484554 ve rs12191877 psoriasis başlama yaşı ile ilişkili bulunmuştur. Doğuştan antiviral gen IFIH1'deki SNP rs17716942 de anlamlı bulunmuştur. Ancak, SNP bağımsız kohort çalışmada incelendiğinde başlama yaşıyla anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak keşfedilen lokuslar arasında sadece HLA-C lokusunun psoriasisin erken başlamasında rol oynayan kuvvetli kanıt olduğu gösterilmiştir. Beklendiği gibi, artmış psoriasis riski ile ilişkili aleller aynı zamanda psoriasis genç başlangıç yaşı ile ilişkili bulunmuştur (147). ERAP1, IL23R ve LCE3B/LCE3C deki genetik varyasyonlar son zamanlarda küçük bir çalışmada pediatrik başlangıçlı psoriasis (başlangıçlı <18 yaş) ile ilişkilendirilse de aynı çalışmada yetişkin başlangıçlı psoriasisle de ilişkisi gösterilmiştir (147,148). Psoriasisli hastalarda metabolik sendromun genel popülasyondan daha sık görüldüğünü bildiren ve metabolik sendrom gelişmesinde kronik inflamasyonun rolünü vurgulayan yayınlar giderek artmaktadır. Ayrıca genetik zemin psoriasis ve metabolik bozukluklara yatkınlık yönünden kritik bir role sahip olabilir. Psoriasis

yatkınlık lokusları olan PSORS2, PSORS3 ve PSORS4 metabolik sendrom, tip 2 diyabet, famıyal hiperlipidemi ve kardiyovaskuler hastalığa yatkınlık lokusları ile ilişkilidir. Benzer şekilde CDKAL 1 geni hem psoriasis hem tip 2 diyabet ile ilişkilidir (69). MTHFR C677T gen polimorfizminin diyabetli hastalarda endotel fonksiyonlarında bozulma, ateroskleroz, aterotromboz ve retinopati gibi komplikasyonların oluşmasına neden olan faktörlerden olabileceği bildirilmiştir (149). Koroner arter hastalıklarına sahip ve bypass geçiren hastalarda yapılan bir çalışmada, MTHFR C677T gen polimorfizminin bu hastalığın patolojisinde bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (150,151). Markan ve ark.'ları MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmlerinin bileşik heterozigot genotipe sahip olanlarda hipertansiyon riskinin artması ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (151,152). Ailesel hiperkolesterolemisi olan TT genotipli bireylerde diğer genotiplere göre daha yüksek homosistein ve daha düşük HDL kolesterol düzeyleri saptanmıştır (153). Biz de çalışmamızda psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığı ile MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri arasındaki ilişkiyi araştırdık, anlamlı ilişki bulunmadı.

Çalışmalar psoriasisde güçlü bir genetik yatkınlık olduğunu ve bu genetik etkinin psoriasisin tipini, başlama yaşını, seyrini ve hastalık şiddetini açıkladığını belirtmişlerdir. Psoriasisin patogenezinde rol alan spesifik genlerin belirlenmesine yönelik genetik analizler devam etmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile psoriasis arasında ilişki olmadığı sonucuna varıldı. MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile psoriasis hastalarında vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

MTHFR C677T gen polimorfizmi ile kontrol grubunun vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri karşılaştırıldığında vitamin B12 düzeyi açısından anlamlı fark saptanmazken, TT genotipe sahip bireylerde folik asit düzeyinin daha düşük ve homosistein düzeyinin daha yüksek olduğu gözlemlendi. MTHFR A1298C gen polimorfizmi ile kontrol grubunun vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Psoriasisli hastalar ve kontrol grupları MTHFR C677T ve A1298C haplotipleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmadı. Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda MTHFR haplotip analizi ile medyan vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri ile psoriasis hastalarında aile öyküsü, tırnak tutulum varlığı, PsA varlığı, metabolik sendrom varlığı, başlama yaşı arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tipik ve atipik psoriasisli gruplar arasında MTHFR C677T ve A1298C gen polimorfizmleri açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı.

Psoriasis hastaları ve kontrol grupları cinsiyetlere göre incelendiğinde vitamin B12 ve folik asit düzeylerinde istatistiksel olarak fark izlenmezken, her iki grupta da homosistein düzeyleri erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulundu.

Psoriasis hastalarında ve kontrol grubunda serum homosistein düzeyi ile folik asit düzeyleri arasında ters ilişki bulundu. Psoriasis hastalarında serum vitamin B12 ile folik asit ve homosistein değerleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi. Sağlıklı kontrollerde ise serum folik asit ve vitamin B12 değerleri arasında pozitif ilişki saptandı. Serum vitamin B12 ile homosistein değerleri arasında anlamlı ilişki gözlenmedi.

Psoriasisde MTHFR gen polimorfizmleri ile homosistein, folik asit ve vitamin B12'nin potansiyel rolünü araştırmak için daha büyük prospektif çalışmalar gereklidir. Daha büyük popülasyonla çalışmalar yapılarak MTHFR varyasyonunu coğrafi olarak araştırmak gelecek çalışmalara yol gösterecektir.

Farklı tedavi seçenekleri bulunmasına rağmen psoriasis hastalığını tamamen düzelten bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tetikleyici faktörlerin etkisi ile hastalık dönem dönem alevlenmektedir. Son çalışmalarla gen defektlerinin bulunması hastalığın tamamen kontrol altına alınması açısından yeni bir umut ışığı olmuştur.

7. KAYNAKLAR

1. Peter CM Van de Kerk Hof ve Joost Schalk Wijk. Çeviri: Rebiay Kıran. Papuloskuamöz ve ekzematöz dermatozlar, Bologna, Psoriasis 2012;115-134.
2. Şanlı B. Psoriyazis Epidemiyolojisi ve Genetiği. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5(3):1-7.
3. Gür G. Psoriasisite Klinik Spektrum. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics; 2012;5(3):21-6.
4. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji'de. Eds. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;745-756.
5. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. Turkderm; 2008;42 (Özel Sayı 2): 15-17.
6. Herrmann W. The importance of hyperhomocysteinemia as a risk factor for diseases: an overview. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC 2001;39:666-74.
7. Vanizor Kural B, Orem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry 2003;332:23-30.
8. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. The British journal of dermatology 2006;155:1165-9.
9. Rosenblatt DS. Methylenetetrahydrofolate reductase. Clinical and investigative medicine Medecine clinique et experimentale 2001;24:56-9.
10. Homberger A, Linnebank M, Winter C et al. Genomic structure and transcript variants of the human methylenetetrahydrofolate reductase gene. European journal of human genetics : EJHG 2000;8:725-9.

11. Kim YI. Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms, folate, and cancer risk: a paradigm of gene-nutrient interactions in carcinogenesis. *Nutrition reviews* 2000;58:205-9.
12. Weisberg I, Tran P, Christensen B, Sibani S, Rozen R. A second genetic polymorphism in methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) associated with decreased enzyme activity. *Molecular genetics and metabolism* 1998;64:169-72.
13. Stern LL, Bagley PJ, Rosenberg IH, Selhub J. Conversion of 5-formyltetrahydrofolic acid to 5-methyltetrahydrofolic acid is unimpaired in folate-adequate persons homozygous for the C677T mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene. *The Journal of nutrition* 2000;130:2238-42.
14. Nakamizo T, Nagayama M. [Stroke and the genetics of hyperhomocysteinemia]. *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo* 2008;60:1295-306.
15. Gudjonsson JE, Elder JT: Psoriasis. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7th ed.; 2008; 169-193.
16. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;370:263-71.
17. Tüzün Y, Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji cilt 1*. 3. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008;745-756.
18. Lyell A. Leprosy and psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1987;16:620-2.
19. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in dermatology* 2007;25:535-46.
20. Kundakci N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology* 2002;41:220-4.
21. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1985;13:450-6.

22. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology* 1993;186:181-6.
23. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Ed: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K et al, *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 8th Edition, , Mc Graw Hill Inc, New York, USA, 2003; pp. 407-36.
24. Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clinical science* 2011;120:1-11.
25. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Human molecular genetics* 1998;7:1537-45.
26. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;49:S51-6.
27. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *JEADV* 2006;20: 42-51.
28. Şentürk N. Psoriasis Etiyopatogenezi: Son Görüşler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):8-20.
29. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz* 2010;1(2): 91-108.
30. Braun-Falco, Plewig G, Wollf HH, Burgdorf WHC: *Dermatology*. Second ed. Springer –Verlag Berlin, Heidelberg, 2000;pp. 585-610.
31. Henseler T. The genetics of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1997;37:S1-11.
32. Özden MG, Tekin NS. Psoriasis patogenezinde yenilikler. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2007;17: 112-118.
33. Ozkur M, Erbagci Z, Nacak M, Tuncel AA, Alasehirli B, Aynacioglu AS. Association of insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with psoriasis. *The British journal of dermatology* 2004;151:792-5.
34. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Current drug targets Inflammation and allergy* 2004;3:137-44.
35. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature reviews Immunology* 2005;5:699-711.

36. Kalaycı Bülent Nuri, Psoriasis hastalarında serum endotelin-1 ve nitrik oksit düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Uzmanlık Tezi, 2008.
37. Godic A. New approaches to psoriasis treatment. A review. *Acta Dermatoven APA* 2004;13: 50-7.
38. de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatologic therapy* 2004;17:341-9.
39. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
40. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2003;49:S44-50.
41. Leung DY, Hauk P, Strickland I, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *The British journal of dermatology* 1998;139 Suppl 53:17-29.
42. Ghoreschi K, Weigert C, Rocken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clinics in dermatology* 2007;25:574-80.
43. Kalaycı Osman Murat, Plak tip psoriasisli hastalarda kırmızı küre hacim dağılım genişliğinin, trombosit aktivasyon ve inflamasyon belirteçlerinin inflamasyon, eşlik edebilecek sistemik hastalıklar, klinik aktivite ve tedavi yanıtı ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi. Uzmanlık Tezi,2012.
44. Ergun T. Psoriasisin etyopatogenezi. *Türkderm*; 42 (Özel Sayı 2): 2008;18-22.
45. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology* 2007;25:606-15.
46. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008;1 (Özel Sayı 3):1-15.
47. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:50-5.
48. Van de Kerkhof PC. Psoriasis. *Dermatology, Mosby. Second Ed. Two volumes. Volume one. Jean L Bologna MD, 2003; pp. 125-149.*

49. Mercan S, Kıvanç Altunay İ. Psikiyatri ve Dermatolojinin Ortak Çalışma Alanı: Psikodermatoloji. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2006;17(4):305-313.
50. Boztaş MH, Uzun Polat M. Psoriasis ve Psikiyatrik Bozukluklar. *Dermatoz* 2010;1(1): 39 – 45.
51. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *The British journal of dermatology* 2005;153:706-14.
52. Nagui N, El Nabrawy E, Mahgoub D, Mashaly HM, Saad NE, El-Deeb DF. Estimation of (IgA) anti-gliadin, anti-endomysium and tissue transglutaminase in the serum of patients with psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2011;36:302-4.
53. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *American journal of epidemiology* 2012;175:402-13.
54. Griffiths C, Camp R, Barker J. Psoriasis. In: *Rook's Textbook of Dermatology: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. 7th ed. Oxford: Black Scientific Publications, 2004; 2:35.1-69.*
55. Odom RB, James WD, Berger TG. *Andrews' disease of the skin clinical dermatology, 9th Edition, WB Saunders Company, Philadelphia, 2000; pp. 218-35.*
56. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriasis tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1: 62-7.
57. Özdemir F. Eritrodermik ve püstüler psoriasisin kliniği. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000: 15-22.
58. van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MV. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 1998;197:326-34.
59. Erdoğan BŞ. Psoriasis genetiği. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2008; 1 (Özel Sayı 3):15-21.
60. Karaduman A. Türkiye Klinikleri Dermatoloji Özel, Psoriasis özel sayısı: 2008;3-21.
61. Aktas A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 27-31.

62. Bezicioğlu İ, Biçer M, Karcı L, Özder F, Baloğlu A. Impetigo Herpetiformis: Bir Olgu Sunumu. Perinatoloji Dergisi 2005;13(4):227- 231.
63. Gençoğlan G. Psoriasis güncel yaklaşımlar kitabı. Psoriasisle ilişkili diğer tutulumlar. 2012;s: 48-60.
64. Şanlı H. Tırnak psoriasis ve tedavisi. T Klin J Int Med Sci 2005;1: 39-45.
65. de Jong EM. The course of psoriasis. Clinics in dermatology 1997;15:687-92.
66. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic Arthritis: a Critical Review. Clin Rev Allergy Immunol. Feb 1, 2012.
67. Baykal C. Dermatoloji Atlası. 2. baskı. İstanbul: ARGOS AS 2000;132-84.
68. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. Türkderm 2008;42 Özel Sayı 2: 23-5.
69. Derviş E. Psoriasis ve Metabolik Sendrom. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5(3):27-31.
70. Dreiher J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. The British journal of dermatology 2008;159:956-60.
71. Türsen Ü. Dermatolojide fenomenler. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(2):85-98.
72. Hazneci E, Dogan G. Psoriasisli olgularda tüberkülin reaksiyonu ve koebner gelişimi: Kontrollü çalışma. Türkderm 2003;37: 108-112.
73. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV 2002;16:241-8.
74. Anadolu Brasie R. Psoriasisde dermatopatolojik özellikler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1: 16-21.
75. Sezer E. Psoriaziform Dermatitler. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5(1):5-9.

76. Erkin G. Psoriasisite tanı koydurucu dermatopatolojik bulgular. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2008;1 (Özel Sayı 3): 21-24.
77. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. Clinics in dermatology 2007;25:524-8.
78. Erdem T. Psoriasisite tanı ve ayırıcı tanı. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3Haziran, 2000;45-52.
79. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Besinci baskı. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds), Mc Graw Hill Inc, New York 1999;S: 495-521.
80. Özdemir M. Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 2012;S: 87-91.
81. Bolu M. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 2012;S: 111-118.
82. Kaya T. Psoriasisın topikal tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;13: 68-73.
83. Bayramgürler D, Odyakmaz Demirsoy E. Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics 2012;5(3):32-42.
84. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: unapproved treatments or indications. Clinics in dermatology 2000;18:159-69.
85. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. Dermatologic therapy 2007;20:60-7.
86. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology 2004;50:416-30.
87. Türel Ermertcan A, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. Dermatose 2004;2:64-71.
88. Bianchi L, Soda R, Diluvio L, Chimenti S. Tazarotene 0.1% gel for psoriasis of the fingernails and toenails: an open, prospective study. The British journal of dermatology 2003;149:207-9.

89. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2001;45:487-98; quiz 499-502.
90. Turna İ. Psoriasis Tedavisinde Fototerapi ve Fotokemoterapi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):43-50.
91. Seçkin D. Psoriasis güncel yaklaşımlar kitabı. Psoriasisite fototerapi. 2012; S: 119-139.
92. Ergun T. Psoriasisin sistemik tedavi klavuzu: Yöntem seçimi ve izleme ilgili pratik öneriler, tartışmalı konular. *Turkish Journal of Dermatology* 2007;1: 8-14.
93. Seçkin D, Yazıcı Z, Ergun T. Palmoplantar psoriasisite banyo puva tedavisinin etkinliği. *Turkderm*; 2009;43: 25-8.
94. Bülbül Başkan E., Psoriasisite Sistemik Konvansiyonel Tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):51-64.
95. Yaylı S. Psoriasis güncel yaklaşımlar kitabı. Psoriasisite sistemik tedavi. 2012; S: 140-175.
96. Cather J, Menter A., Novel therapies for psoriasis. *American journal of clinical dermatology* 2002;3:159-73.
97. Diaz BV, Lenoir MC, Ladoux A, Frelin C, Demarchez M, Michel S. Regulation of vascular endothelial growth factor expression in human keratinocytes by retinoids. *The Journal of biological chemistry* 2000;275:642-50.
98. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm*; 42 Özel Sayı 2: 2008;31 – 41.
99. Öztürk Durmaz E., Psoriasis Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2012;5(3):65-76.
100. Bülbül Başkan E., Psoriasisite biyolojik tedavi. Psoriasis güncel yaklaşımlar kitabı. 2012;S: 176-197.
101. Gürer MA., Psoriasis. *Dermatolojide Tedavi Kitabı*, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2010;S: 703-710.

102. Gisondi P, Girolomoni G. Biologic therapies in psoriasis: a new therapeutic approach. *Autoimmunity reviews* 2007;6:515-9.
103. Pirzada S, Tomi Z, Gulliver W. A review of biologic treatments for psoriasis with emphasis on infliximab. *Skin therapy letter* 2007;12:1-4.
104. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;S: 370:272-84.
105. Adısen E, Gürer MA. Biyolojik ajanların yan etkileri. *Dermatose* 2006;S: 5: 174-180.
106. Kaya Z. Kalıtsal Vitamin B12 Eksiklikleri. 31 Ekim-03 Kasım 2012.
107. Koç A. Genetik Bozukluklarla İlişkili B12 Vitamini Eksiklikleri. 2013.
108. Karyagaşar EN. Uzun Süreli Metotreksat Tedavisi Alan Jüvenil İdiyopatik Artritli Çocuklarda Folik Asit Desteğinin Plazma Total Homosistein Düzeyine Etkisi. 2006.
109. Herrmann W, Obeid R. Causes and early diagnosis of vitamin B12 deficiency. *Deutsches Arzteblatt international* 2008;105:680-5.
110. Yaşar A. Vitiligolu Hastalarda Serum Homosistein, Vitamin B12, Folik Asit Düzeyleri Ve Metilentetrahidrofolik asit Redüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi Uzmanlık Tezi. 2010.
111. Cakmak SK, Gul U, Kilic C, Gonul M, Soylu S, Kilic A. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2009;23:300-3.
112. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clinics in dermatology* 2010;28:615-26.
113. Moens AL, Vrints CJ, Claeys MJ, Timmermans JP, Champion HC, Kass DA. Mechanisms and potential therapeutic targets for folic acid in cardiovascular disease. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2008;294:H1971-7.
114. Budak N. The importance of folic acid in woman and child health. *Erciyes Tıp Dergisi (Erciyes Medical Journal)* 2002;24(209 4) 209-214.
115. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. Harper'ın Biyokimyası, Barış Kitabevi,1993;292-325 ,702-703.

116. Koçak N, Özen F, Yıldırım ME, Öztürk Ö. Metilentetrahidrofolik asit Redüktaz (MTHFR) C677t ve A1298c Gen Polimorfizmleri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2009; 16 (3) 157-161.
117. Dikmen M. Metilentetrahidrofolik asit Redüktaz (MTHFR) Enziminin Moleküler Biyolojisi ve Hastalıklarla İlişkisi Afyon Kocatepe Üniversitesi Kocatepe Tıp Dergisi. The Medical Journal of Kocatepe. 16 Mayıs 2004;5: 9.
118. <http://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PC%2F72986&rank..>
13.12.2013.
119. Boztepe Derici Ü, Altok Reis K. Hiperhomosisteinemi Ve Kronik Böbrek Yetmezliği. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi / Official Journal of the Turkish Society of Nephrology 2002; I(3):I29-134.
120. Uğuz N, Erden G, Güngör O, Bal C, Yıldırım Kaya M. MTHFR geninde c677t ve/veya a1298c polimorfizmi tespit edilen bireylerde bu polimorfizm sıklıklarının incelenmesi. JCEI, 2012; 3 (4): 472-476.
121. Weger W, Hofer A, Stanger O et al. The methylenetetrahydrofolate reductase 677C>T gene polymorphism is not associated with chronic plaque psoriasis. Experimental dermatology 2008;17:748-51.
122. Vasku V, Bienertova-Vasku J, Necas M, Vasku A. MTHFR (methylenetetrahydrofolate reductase) C677T polymorphism and psoriasis. Clinical and experimental medicine 2009;9:327-31.
123. Dikmen M. Homosistein Metabolizması ve Hastalıklarla ilişkisi. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2004, 24:645-652.
124. Wang B, Fu S, Zhang G, Pu L: Study of the relationship between psoriasis and the polymorphic site C677T of methylenetetrahydrofolate reductase. Chin Med Sci J 2000, 15: 119-20.
125. Liew SC, Das-Gupta E, Wong SF, Lee N, Safdar N, Jamil A. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677 C > T gene polymorphism and homocysteine levels in psoriasis vulgaris patients from Malaysia: a case-control study. Nutrition journal 2012;11:1.

126. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1989;46:510-20.
127. Kural BV, Örem A, Çimşit G, Uydu HA, Yand YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherotrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332: 23–30.
128. Didar Balcı D, Yönden Z, Asena Doğramacı Ç, Duran N. Hafif ve Orta Şiddetli Psoriasis Hastalarında Serum Yüksek Sensitif C Reaktif Protein ve Homosistein Düzeyleri. *Turkderm* 2009; 43: 53-7.
129. Nadir Y, Hoffman R, Brenner B. Association of homocysteine, vitamin B12, folic acid, and MTHFR C677T in patients with a thrombotic event or recurrent fetal loss. *Annals of hematology* 2007;86:35-40.
130. Koç LY. Homosistein Metabolizmasında Rol Oynayabilecek Gen Değişimlerinin incelenmesi. A 2007.
131. Kang SS, Wong PW, Susmano A, Sora J, Norusis M, Ruggie N. Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease. *American journal of human genetics* 1991;48:536-45.
132. Harmon DL, Woodside JV, Yarnell JW et al. The common 'thermolabile' variant of methylene tetrahydrofolate reductase is a major determinant of mild hyperhomocysteinaemia. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 1996;89:571-7.
133. Jacques PF, Bostom AG, Williams RR et al. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation* 1996;93:7-9.
134. Molloy AM, Daly S, Mills JL et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997;349:1591-3.

135. Choo SC, Loh SP, Khor GL, Sabariah MN, Rozita R. MTHFR C677T polymorphism, homocysteine and B-vitamins status in a sample of Chinese and Malay subjects in Universiti Putra Malaysia. *Malaysian journal of nutrition* 2011;17:249-58.
136. Ozarda Y, Sucu DK, Hizli B, Aslan D. Rate of T alleles and TT genotype at MTHFR 677C->T locus or C alleles and CC genotype at MTHFR 1298A->C locus among healthy subjects in Turkey: impact on homocysteine and folic acid status and reference intervals. *Cell biochemistry and function* 2009;27:568-77.
137. Huh HJ, Chi HS, Shim EH, Jang S, Park CJ. Gene--nutrition interactions in coronary artery disease: correlation between the MTHFR C677T polymorphism and folate and homocysteine status in a Korean population. *Thrombosis research* 2006;117:501-6.
138. Dikmen M, Gülel B, Güneş HV, Gücüyener D, Değirmenci İ, Özdemir G, Başaran A. Akut İnme Hastalarında Risk Faktörü Olan Homosistein Düzeyine MTHFR Gen Polimorfizmlerinin Etkisi. *Kocatepe Tıp Dergisi*, Eylül 2004, Cilt 5 No: 3.
139. Friedman G, Goldschmidt N, Friedlander Y et al. A common mutation A1298C in human methylenetetrahydrofolate reductase gene: association with plasma total homocysteine and folate concentrations. *The Journal of nutrition* 1999;129:1656-61.
140. Lievers KJ, Boers GH, Verhoef P et al. A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk. *Journal of molecular medicine* 2001;79:522-8.
141. Solak Tekin N, Koca R, Altınyazar C, Çınar S, Muhtar Ş, Aslaner N. Zonguldak bölgesindeki Psoriasis Hastalarının Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005;15.
142. Gençoğlan G. Psoriasis güncel yaklaşımlar kitabı. Psoriasis ilişkili diğer tutulumlar. 2012; s: 51-55.
143. Yazıcı AC. Tırnak psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008;1(3):31-37.

144. Klaassen KM, Dulak MG, van de Kerkhof PC, Pasch MC. The prevalence of onychomycosis in psoriatic patients: a systematic review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 2013.
145. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2003;7:317-21.
146. Aykol C, Mevlitoğlu İ, Özdemir M, Ünal M. Konya yöresindeki Psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2011;5(3):71-4.
147. Lu Y, Kane S, Chen H et al. The role of 39 psoriasis risk variants on age of psoriasis onset. *ISRN dermatology* 2013;2013:203941.
148. Bergboer JG, Oostveen AM, de Jager ME et al. Paediatric-onset psoriasis is associated with ERAP1 and IL23R loci, LCE3C_LCE3B deletion and HLA-C*06. *The British journal of dermatology* 2012;167:922-5.
149. Sırmalı R, Koca Y, Erden G, Aydın Y, Berker D, Güler S. Tip 2 Diyabetli Bireylerde Mthfr C677T ve A1298C Gen Polimorfizmleri ile Diyabetik Retinopati Arasındaki İlişkinin İncelenmesi. *Turk J Biochem*, 2008; 33 (2); 71–76.
150. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *Journal of applied genetics* 2008;49:267-82.
151. Dönder A, Balahoroğlu R, Çokluk E, Dölger H, Şekeroğlu MR. Karakoyun T. Van İli ve Çevresinde Serebrovasküler Hastalık, Koagülasyon Bozukluğu ve Hipertansiyon Ön Tanısı Alan Hastalarda MTHFR C677T ve A1298C Gen Polimorfizmlerinin Genotip ve Allel Frekansı. *Eur J Basic Med Sci* 2012;2(2):41-45.
152. Markan S, Sachdeva M, Sehrawat BS, Kumari S, Jain S, Khullar M. MTHFR 677 CT/MTHFR 1298 CC genotypes are associated with increased risk of hypertension in Indians. *Molecular and cellular biochemistry* 2007;302:125-31.
153. Chmurzynska A, Malinowska AM, Twardowska-Rajewska J, Gawecki J. Elderly women: homocysteine reduction by short-term folic acid supplementation resulting in increased glucose concentrations and affecting lipid metabolism (C677T MTHFR polymorphism). *Nutrition* 2013;29:841-4.

8. EKLER

Ek 1: Etik Kurul Onayı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 11/02/2014

TOPLANTI NO : 2014/03

KARARLAR :

52- 21/02/2012 tarih ve 2012/03 sayılı Etik Kurul Toplantısında onay alan 2012-11-21/02 Protokol no'lu "Psoriasisli Hastalarda Serum Homosistein, Vitamin B12, Folik Asit Düzeyleri ve Metilentetrahidrofolatredüktaz (MTHFR) Gen Polimorfizmi" konulu çalışmanın sorumlu araştırmacısının B.E.Ü. Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof .Dr. Nilgün SOLAK TEKİN olarak değiştirilmesi talebinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKIŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı