

T.C. CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA SERUM TIMP-1, TIMP-2, MMP-2,
MMP-9 VE TGF- β DÜZEYLERİ VE HASTALIK
AKTİVİTESİYLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. TUBA ÇELEBİ KAYHAN

TEZ DANIŞMANI

YRD. DOÇ. DR. GÜLSÜM GENÇOĞLAN

MANİSA, 2011

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psoriasis	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji	2
2.1.4. Etiyoloji ve Patogenez	3
2.1.5. Tetikleyici Faktörler	13
2.1.6. Komorbiditeler	15
2.1.7. Klinik Bulgular	15
2.1.8. Laboratuvar Bulguları	19
2.1.9. Histopatolojik Bulgular	20
2.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı	21
2.1.11. Seyir ve Prognoz	21
2.1.12. Tedavi	21
2.2. Matriks Metalloproteinazlar	23
2.2.1. Matriks Metalloproteinazların Özellikleri	23
2.2.2. Matriks Metalloproteinazların Yapısı	24
2.2.3. Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması	24
2.2.4. Matriks Metalloproteinazların Ekspresyon ve Regülasyonu	26
2.2.5. Matriks Metalloproteinazların İnhibitörleri	26
2.2.6. Matriks Metalloproteinazların Deri Hastalıklarındaki Rolü	28
2.2.7. Matriks Metalloproteinazların Psoriasis Patogenezindeki Rolü	29
2.3. Transforming Growth Factor Beta	29
2.3.1. Transforming Growth Factor Beta'nın Yapısı ve Fonksiyonları	29
2.3.2. Transforming Growth Factor Beta'nın Psoriasis Patogenezindeki Rolü	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hastaların Tanımlanması	31
3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması	31

3.3. Serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β Ölçümü	32
3.4. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	41
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	47
7. ÖZET	48
8. İNGİLİZCE ÖZET	49
9. KAYNAKLAR	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: T hücrelerinin sitokinler varlığında farklılaşması	7
Şekil 2: Psoriazisin patogenetik basamaklarında rolü olan sitokinler	8

TABLULAR DİZİNİ

Tablo-1: Matriks metalloproteinazların sınıflandırılması	25
Tablo-2: PASI skorlaması	31
Tablo-3: Hastaların demografik verileri	35
Tablo-4: Hastaların klinik özellikleri	36
Tablo-5: Laboratuvar değerleri	36
Tablo-6: Laboratuvar değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi	37
Tablo-7: Aile öyküsünün PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi	37
Tablo-8: Psoriazis tipinin PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi	38
Tablo-9: Psoriatik artrit varlığının PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi	38
Tablo-10: Laboratuvar değerleri ve klinik şiddet arasındaki ilişki	39
Tablo-11: CRP yüksekliğinin PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi	39
Tablo-12: Hastalık süresi ve başlangıç yaşının PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi	40
Tablo-13: Matriks metalloproteinazlar ile ilgili çalışmaların özeti	43
Tablo-14: TGF- β ile ilgili çalışmaların özeti	44

KISALTMALAR

ACE: Angiotensin Converting Enzyme (Anjiotensin dönüştürücü enzim)

AMP: Antimikrobiyal Peptid

APC: Antigen Presenting Cell (Antijen Sunucu Hücre)

CLA: Cutaneous Lymphocyte Associated Antigen (Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen)

CRP: C Reaktif Protein

DH: Dendritik Hücre

ECM: Extracellular Matrix (Ekstrasellüler Matriks)

FGF: Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)

GM-CSF: Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor (Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör)

GRO- α : Growth-Regulated Oncogene- α (Büyüme İle Kontrol Edilen Onkogen- α)

HIV: Human Immunodeficiency Virus (İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü)

HLA: Human Leukocyte Antigen (İnsan Lökosit Antijeni)

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule (İntersellüler Adhezyon Molekülü)

IFN: İnterferon

Ig: İmmünglobülin

IL: İnterlökin

LFA: Lymphocyte Function Associated Antigen (Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen)

MHC: Major Histocompatibility Complex (Majör Histokompatibilite Kompleksi)

MMP: Matriks Metalloproteinaz

mRNA: messenger RNA

NSAI: Non-Steroidal Anti İnflamatuar

PASI: Psoriasis Area and Severity Index (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi)

PGE2: Prostaglandin E2

RF: Romatoid Faktör

TCR: T Cell Receptor (T Hücre Reseptörü)

TGF: Transforming Growth Factor (Transforme Edici Büyüme Faktörü)

Th: T Helper (Yardımcı T Lenfosit Hücresi)

TIMP: Tissue Inhibitor of Metalloproteinases (Doku Metalloproteinaz İnhibitörleri)

TLR: Toll-Like Reseptor (Toll-Benzeri Reseptör)

TNF: Tümör Nekroz Faktör

Treg: T regülatör (Düzenleyici T Lenfosit Hücresi)

UV: Ultraviyole

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotel Büyüme Faktörü)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis sık görülen, remisyon ve alevlenmelerle seyreden kronik bir dermatozdur. Klinik olarak eritemli, skuamlı, keskin sınırlı, endüre plaklarla karakterizedir. Etyopatogenezi yapılmış pek çok çalışmaya rağmen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. T hücrelerinin ve immunitenin primer rol aldığı keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterize bir hastalık olduğu düşünülmektedir.

Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstrasellüler matriks (ECM) bileşenlerini yıkıma uğratan, çinko bağımlı bir nötral endopeptidaz ailesidir. MMP'ların aktivitesi inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, migrasyonu ve keratinosit proliferasyonu gibi psoriasis patogenezi ile ilişkili birçok süreç için temeldir. MMP'ların aktivitesi fizyolojik koşullar altında onların endojen doku inhibitörleri olan "metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMPs)" tarafından sıkı bir şekilde kontrol edilir.

Bu çalışmada toplumda sık görülen ve etyopatogenezi kesin olarak bilinmeyen psoriasis hastalığında serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİAZİS

2.1.1. TANIM

Psoriasis derinin sık görülen, kronik, inflamatuvar ve proliferatif hastalığıdır. Çevresel ve genetik faktörler hastalıkta rol oynamaktadır. Klinik olarak eritemli, skuamlı, keskin sınırlı, endüre plaklarla karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla ekstremitelerin ekstansör yüzleri ve saçlı deride yerleşim gösterir. Hastalık remisyon ve alevlenmelerle seyreder (1).

2.1.2. TARİHÇE

Psoriasis çok eski çağlardan beri bilinen bir hastalıktır. Hastalığın ilk yazarları Hipokrat (M.Ö. 416-377) ve Celsus'tur (M.Ö.25-M.S.45); ancak hastalık için özgül bir terim kullanmamışlardır. İlk tanımlama Corpus Hippocraticum adlı yapıtta yer almaktadır. Hipokrat, psoriasis olması olası hastalıktan bahsederken *psora* ve *lepra* terimlerini kullanmıştır. Daha sonra R. Willan (1757-1812), 1798'te *lepra graecorum* ve *psora lepra* adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ve psoriazisi ayırmış, psoriazisin klasik klinik betimlemesini yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve *psoriasis* ismini bu hastalığa veren ilk kişi olmuştur (2).

2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasis prevalansı popülasyonlarda farklılık göstermektedir. Avrupa ve İskandinavya'da sıklığı % 1,5-3, ABD'de % 1,4, Çin'de % 0,3 olarak bildirilmiştir. Samoa ve Güney Amerikalılarda ise neredeyse hiç görülmemektedir (1).

Ülkemizde 329 psoriatik hastanın retrospektif olarak incelendiği bir epidemiyolojik çalışmada psoriasis prevalansı % 1,3 olarak, Güney Amerika ve

Almanya ile benzer bulunmuştur. Hastaların % 61'inin kadın, % 39'unun erkek olduğu, kadınlarda erken başlangıç oranının, erkeklerde ise aile öyküsünün daha fazla olduğu bildirilmiştir. En sık görülen form plak tip psoriasis olup, PASI skorları açısından erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ayrıca Türkiye'de psoriatik artrit daha az olduğu ve en sık görülen tırnak tutulumunun da pitting olduğu belirtilmiştir (3).

Hastalık her iki cinsi eşit oranda tutar. Yapılan çalışmalar doğrultusunda psoriasis başlangıç yaşının bimodal dağılımının olduğu gösterilmiştir. Buna göre 16-22 ve 57-60 yaşlarında iki pik yapmaktadır. Çocuklardaki başlangıç yaşı genelde 8 yaş civarındadır. Erken başlangıç hastalığın daha ağır seyretmesine neden olur ve bu hastalarda ailesel psoriasis daha sıktır (1,4).

2.1.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

Psoriasis etyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak hastalığın genetiği ve patogenezi konusunda edinilen bilgiler doğrultusunda psoriasis genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin kombinasyonu ile oluşan bir dermatoz olduğu söylenebilir (1, 4).

2.1.4.1. Genetik Faktörlerin Rolü

Psoriasis gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Daha önce yapılmış çalışmalarda psoriasis olan hastaların akrabalarında ve çocuklarında artmış psoriasis insidansı, monozigotik ikizlerde hastalığa beraber yakalanma oranının yüksek oluşu, bazı majör histokompatibilite antijenlerindeki dengesizliğin psoriasisde daha fazla görülmesi ve değişik kromozomlarda duyarlılık lokuslarının bulunması psoriasis olan genetik yatkınlığı destekleyen ana bulgular olarak belirtilmektedir (4).

Psoriasis genetik aktarımı çeşitli pedigrilerde, düşük penetranslı otozomal dominant, resesif, oligogenik ve poligenik kalıtım modelleri şeklinde tanımlanmıştır. Plak psoriasisli bazı ailelerde otozomal dominant paternde kalıtılan tek ve penetran alleller tanımlanmışsa da çoğu hasta için olasılıkla çevresel etkenlerle çeşitli genlerin

etkileşimine bağlı poligenik kalıtım olduğu düşünülmektedir. Ebeveynlerden birinde psoriasis varlığı halinde çocukta psoriasis görülme riski % 20-30, her iki ebeveynde de varsa risk % 50-70 olarak bildirilmektedir. Psoriasisli bir hastanın kardeşinde hastalık görülme olasılığı her iki ebeveyninde de psoriasis varsa % 50, birinde varsa % 16, ebeveynlerde yoksa % 8'dir. Çocuk psoriasis hastalarının % 71'inde aile öyküsü bulunmaktadır. Monozigotik ikizlerde görülme oranı % 35-72 arasında iken, dizigotik ikizlerde % 12-23 arasındadır (5, 6).

Son yıllarda yapılan çok sayıda genetik çalışma neticesinde psoriasisle ilişkili olabilecek en az 19 lokus tanımlanmıştır. Şu zamana kadar yapılan araştırmalar doğrultusunda en fazla PSORS 1 lokusunun psoriasis ile ilişkisi kesinlik kazanmıştır. PSORS 1 geni kromozom 6p21'in klas 1 MHC bölgesinde yerleşmiş 300 kb'lık DNA segmentidir. HLA-B'nin hemen telomerinden uzanır ve korneodesmosin, HLA-C ve önceden HCR olarak da bilinen CCHCR1 bu segmentte yer almaktadır (6). Psoriasisin ilişkisi olduğu düşünülen diğer önemli lokuslar PSORS 2 (17q24-q25), PSORS 4 (1q21.3), PSORS 5 (3q21), PSORS 8 (16q12-q13) ve PSORS 9 (4q28-q31) olarak tanımlanmıştır. Bunlardan PSORS 8'in psoriatik artritle ilişkisi de bildirilmiştir (4, 6, 7).

Psoriasis ile HLA class I antijenlerinden HLA-B13, B17, Bw57 ve en önemlisi HLA-Cw6 özellikle erken başlangıçlı (Tip I) psoriasisle ilişkili bulunmuştur (4, 8). HLA class II antijenlerinden DR7'nin de hastalıkla ilişkisi gösterilmiş olup HLA antijenlerinin sıklığı etnik kökenlere göre farklılık göstermektedir (8). Geç başlangıçlı (Tip II) psoriasisde genetik ilişki zayıftır ancak HLA-Cw2 ve HLA-B27 artmıştır (6). Ülkemizde ise bu konuyla ilgili yapılan bir çalışmada HLA A30, Cw3, Cw6, DR7, DR14, DQ8, and DQ9 yüksek saptanmış, özellikle HLA Cw6 erken başlangıçlı psoriasis için önemli bulunmuştur (9).

2.1.4.2. İmmünoopatogenez

1980'li yıllara kadar psoriasisin öncelikli olarak keratinosit hiperproliferasyon ve diferansiyasyon kaybıyla ilişkili olduğu, inflamasyonun buna sekonder olarak geliştiği düşünülmekteydi. Günümüzde kabul gören görüş ise psoriasisde görülen

keratinosit ve vasküler değişikliklerin T hücre aktivasyonuna sekonder olduğudur (10, 11).

İmmün sistemin psoriazisin etyoloji ve patogenezinde rolü olduğuna dair birçok bulgu vardır. En önemlileri arasında psoriatik lezyonlarda çok sayıda aktive T lenfosit varlığı, belli HLA antijenleri ile birlikteliği, antipsoriatik etki gösteren tedavi modalitelerinin T hücre aktivasyonu ve infiltrasyonunu azaltması, psoriatik keratinositlerde immünite bağımlı adezyon molekülü salgılanması, Langerhans hücre sayısının belirgin artışı, anti CD4, anti CD3 ve TNF- α monoklonal antikoru gibi T lenfosit antijenlerine karşı monoklonal antikor uygulanması, T hücre selektif olduğu bilinen takrolimus ve yine T hücrelere duyarlı bir immünotoksin olan DAB 389 IL-2 veya alefacept gibi füzyon proteinleri ile tedavinin psoriatik lezyonlarda düzelme sağlanması, psoriazisli kişilerde atopik dermatit ve ürtiker gibi T helper 2 bağımlı hastalıkların daha az görülmesi ve T helper 1 kaynaklı olduğu düşünölen lenfokin profilinin artışı sayılabilir (4, 10, 11).

Psoriaziste immün sistemin aktivasyonuna ekzojen kaynaklı antijenler (bakteri, virüs) veya endojen kaynaklı ısı şok proteini (HSP), keratinosit kökenli otoantijenler (K17, K13) neden olabilir (12, 13).

Psoriazisin karakteristik özellikleri keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermal vasküler dilatasyondur. Bu değişiklikler doğal ve kazanılmış immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (7, 14).

Psoriaziste rolü olan immün sistem hücreleri

- **Dendritik hücreler**

Herhangi bir antijene maruz kalındığında dendritik hücreler bu antijeni hücre içersine alıp işleyerek naive T lenfositlere sunarlar. Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücreler dendritik hücrelere örnektir. Psoriatik lezyonlarda dendritik hücrelerin sayıca arttığı gösterilmiş olup salgıladığı TNF- α , IFN- α , IL-12, IL-18, IL-23 gibi sitokinler aracılığıyla immün yanıtın yönünü belirleyerek anahtar rol oynadığı bilinmektedir (14, 15).

İlginç olarak psoriaziste dendritik hücre aktivasyon belirteçleri non-lezyonel deride de bulunmaktadır (14).

- **T-Lenfositleri**

Dendritik hücre içerisinde işlenen antijenler küçük peptid yapılar haline getirilerek hücre içerisinde bulunan MHC kompleksiyle birleşir ve bu kompleks dendritik hücrenin olgunlaşmasını sağlayarak bölgesel lenf noduna doğru hareket edebilme yeteneği sağlarlar. Lenf noduna ulaşan dendritik hücre T lenfositine bağlanır. Bu bağlanma immünolojik sinaps olarak adlandırılır. Bu sinapsın gerçekleşebilmesi için ko-stimülatör sinyallerin de devreye girmesi gerekmektedir. Buna göre dendritik hücredeki CD80, CD86 gibi ko-stimülatörler T hücre yüzeyindeki CD 152, CD 28 gibi moleküllerle etkileşime girer. Bu sinyallerin yokluğunda ise T hücresi apoptoza uğrar. Sinapsın stabilizasyonu, DH ve T lenfositlerden salınan adezyon molekülleri ile sağlanır ve en önemli etkileşim ICAM-1 - LFA-1 birleşimi ve LFA-3 - CD2 birleşimidir (7, 16) .

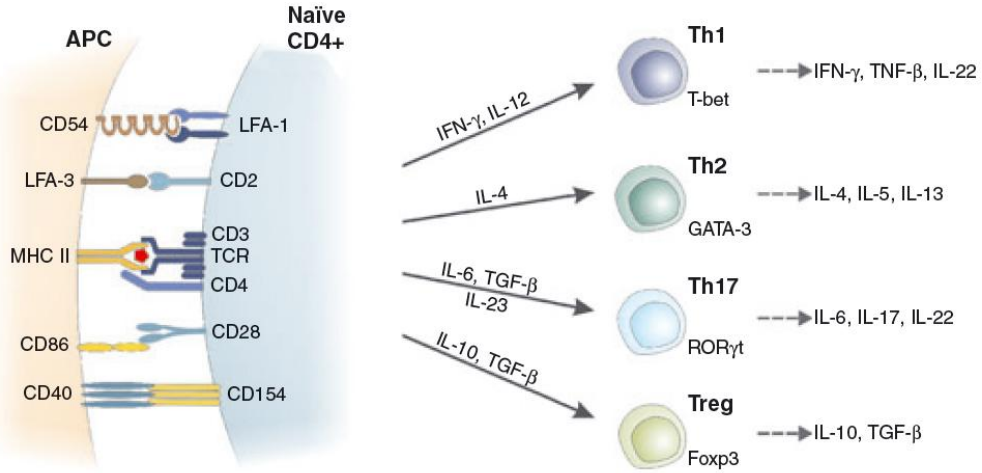
İmmünolojik sinaps sonrası üç tür T-lenfosit oluşmaktadır. Bunlar:

1. Efektör T-hücresi: Süratle inflame dokuya göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirir ve apoptozla kayba uğrar.
2. Efektör bellek T-hücresi: Kan ile periferik dokular arasında göç edip dokuda uyarıcı ile karşılaşınca sitokin salgılar.
3. Santral bellek T-hücresi: Kan ile lenf nodu arasında göç edip ikincil uyarıcı varlığında efektör fonksiyonlarını gerçekleştirir.

Psoriazis lezyonlarındaki T-lenfositlerinin çoğunluğunun efektör bellek T-hücreleri olduğu gösterilmiştir. Efektör bellek T-hücrelerinde hangi hücrenin hangi dokuya gideceğini belirleyen yüzey antijenleri vardır. Psoriaziste bunu sağlayan CLA'dır (14, 17) .

Naive T lenfositler dendritik hücrelerden salınan sitokinler doğrultusunda Th 1, Th 2, Th 17 ve T reg olmak üzere dört farklı tipe polarize olur. IFN- γ ve IL-12 Th 1 yönüne farklılaşmayı sağlar ve psoriazisteki esas immün yanıtın bu doğrultuda olduğu kabul edilmektedir. IL-4 varlığında Th 2 yönüne, IL-6, IL-23 ve TGF- β varlığında Th 17 yönüne polarizasyon gerçekleşir. Th 1 hücreleri primer olarak IFN-

γ , IL-22, IL-26, GM-CSF ve TNF- β , Th 2 hücreleri IL-4, IL-5 ve IL-13, Th 17 hücreleri IL-6, IL-17 ve IL-22 sitokinlerini salgılar. Son yıllarda Th 17 yönüne farklılaşmanın da psoriasis etyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. T reg hücrelerinin IL-10 ve TGF- β gibi immünsupresif sitokinleri salgılayarak T hücre aracılı immun yanıtı sınırladığı düşünülmektedir (4, 7, 14, 17).



Şekil 1. T hücrelerinin sitokinler varlığında farklılaşması

- **Nötrofiller**

Psoriastide erken dönem çalışmalarda histolojik olarak perivasküler nötrofil birikiminin olduğu Kogoj tarafından belirtilmiştir. Daha sonra bu nötrofil birikimi, Munro mikroabselerine neden olur. Bu bulgu hastalıkta nötrofillerin önemli rolü olduğunu düşündürmektedir (12, 14, 17).

Aktive keratinositlerden salınan IL-8, Gro- α gibi kemokinler ve alternatif kompleman yolağının aktivasyon ürünleri (C5a) psoriastide nötrofil aktivasyonuna ve göçüne neden olur. Psoriatik nötrofiller HLA-DR gibi aktivasyon belirteçleri eksprese etmekte ve T hücrelerine süperantijen sunabilmektedir (18). Ayrıca nötrofillerden eksprese edilen nötrofil elastazın keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır (14).

Agranülositozlu hastalarda psoriasisın remisyona uğradığının gösterilmesi de, nötrofillerin varlığının psoriatik lezyon oluşumundaki önemini ortaya koymaktadır (19).

- **Monosit ve makrofajlar**

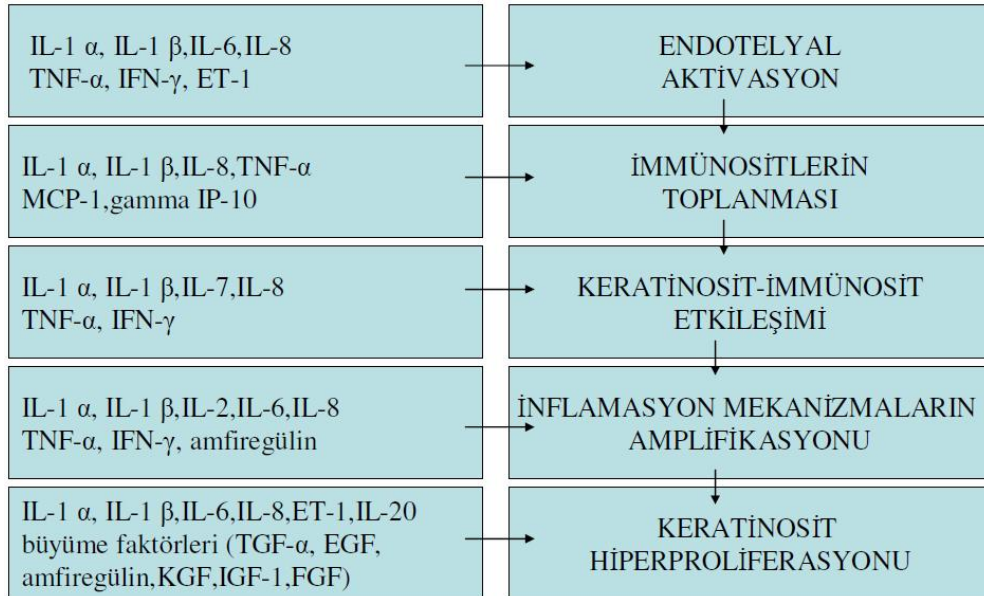
Psoriaziste en erken infiltre olan hücreler arasındadırlar. TNF- α ve IL-12 üreterek psoriazis patogenezinde rol alırlar (14, 17).

- **Mast hücresi**

Mast hücreleri TNF- α , TGF- β ve IL-8 gibi sitokinleri ve VEGF gibi büyüme faktörlerini ayrıca triptaz, kimaz, karboksipeptidaz, katepsin G benzeri proteaz gibi medyatörleri salarlar (20, 21). Bu medyatörler inflamasyon zincirini amplifiye etmekte, keratinosit proliferasyonu ve inflamatuvar hücre göçüne neden olmaktadır. Psoriaziste triptaz (+) mast hücrelerinin arttığı gösterilmiş, hastalık şiddeti ile triptaz ekspresyonu arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir (21).

- **Sitokinler**

Sitokinler, aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere birçok hücreden sentezlenen ve hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol alan, polipeptid yapıdaki moleküllerdir. Psoriazisin patogenetik basamaklarında rolü olan sitokinler şekil 2’de özetlenmiştir (22).



Şekil 2. Psoriazisin patogenetik basamaklarında rolü olan sitokinler

İnterlökinler: IL-1 α ve IL-1 β 'nin başlıca kaynağı keratinositlerdir. T lenfositlerin aktivasyonunu sağlar, inflamasyon kaskadını başlatacak olan IL-8, IL-6, TNF- α sentezini indükler; anjiyogenez, E-selektin ve ICAM-1'in endotelial ekspresyonuna ve keratinosit proliferasyonuna neden olurlar. IL-2, T lenfositler için büyüme faktörüdür, sitotoksik T lenfositleri indükler, NK (natural killer) hücre aktivitesini stimüle eder ve kemoatraktan olarak görev yapar. Ayrıca IL-6, TNF- α , IFN- γ 'nın ve kendisinin üretimini uyarmaktadır. IL-6 in vitro keratinosit proliferasyonuna katkıda bulunur ve T lenfosit aktivasyonuna neden olur. IL-7'nin üretimi keratinositlerce stimüle edilen IFN- γ tarafından regüle edilmektedir. IL-7, IFN- γ sentezini ve T lenfosit proliferasyonunu stimüle etmekte; IL-8 ise nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve anjiogenezi uyarmaktadır. IL-12, T lenfositlerin ve NK hücrelerinin proliferasyonu için çok önemlidir ve bu hücrelerden TNF- α üretimini artırmaktadır. Ayrıca IL-18 ile sinerjik olarak dendritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- γ üretimini artırır, buna ek olarak T lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlar. IL-17, keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılamasını, dendritik hücrelerin maturasyonunu sağlar. IL-20, keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olurken, IL-15, IFN- γ ile birlikte keratinositlerin apoptoza karşı direncini artırmaktadır. IL-23, IL-12'nin p40 subünitesini kullanır ve Th1 ve sitotoksik T-lenfosit yanıtını düzenler (4, 7, 13, 17).

IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobiyal peptidlerden β -defensinlerin yapımını uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan birtakım defensinlerin eksprese edildiği bilinmektedir. Psoriaziste anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın enfeksiyon görülmemesinin en büyük nedeni de bu antimikrobiyal peptidlerdir (14).

TNF- α , keratinositler, aktive T hücreleri, makrofajlar ve dendritik hücrelerden salınır. Endotel hücreleri, keratinositler ve dendritik hücreleri stimüle ederek psoriasis patogenezindeki en önemli rolü oynar. Keratinosit proliferasyonunu artırır, keratinosit apoptozisini inhibe eder. Keratinositlerden IL-8, TGF- α üretimi, endotel hücrelerinden ve dendritik hücrelerden VCAM-1, ICAM-1 ve E-selektin ekspresyonunu indüklemektedir. Epidermal hücrelerden antilökoproteinaz ve β -

defensin gibi antimikrobiyal peptidlerin (AMP) salınımını artırır, ayrıca psoriatik deride VEGF salınımı yoluyla anjiogenezden sorumludur (7, 23, 24).

IFN- γ keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerinin üretimini başlatmaktadır. Dendritik hücrelerin aktivitesini stimüle eder ve ICAM-1 ekspresyonunu artırır. T hücrelerinin epidermise göçüne katkıda bulunarak, dendritik hücrelerde ko-stimülatör molekül ekspresyonunu ve monosit-makrofajlardan TNF- α salınımını uyarmaktadır (25). Temel olarak keratinosit proliferasyonunu inhibe eder, ancak in vitro olarak psoriatik keratinosit kök hücrelerinde proliferasyona yol açtığı görülmüştür. Bu paradoksik yanıtın nedeninin psoriatik keratinositlerin duyarlılığında azalma ya da IFN- γ reseptörlerinin ekspresyonunda bozulma olduğu ileri sürülmüştür (26).

GM-CSF, keratinosit dahil birçok hücreden üretilmektedir. IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler tarafından sentezi stimüle edilir. Nötrofilleri aktive eder ve keratinosit proliferasyonunu artırır. GM-CSF uygulanmasının psoriazisi şiddetlendirdiği bildirilmiştir (22).

Büyüme Faktörleri: Epidermal büyüme faktörü ailesi (TGF- α , amfiregulin, heparin-bağlayan EGF-benzeri büyüme faktörü), keratinosit büyüme faktörü (KGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) 10, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) 1, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), NGF (nerve growth factor) ve bu faktörlerin reseptörlerinin psoriatik lezyonlarda arttığı ve keratinositlerin proliferasyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir (22, 27).

TGF- α keratinositler tarafından üretilmekte olup, IL-1 üretimini uyarmaktadır. Mitojenik ve anjiogenik etkileri mevcuttur (22). TGF- β adezyon moleküllerini düzenlemekte, lökositler ve diğer hücreler için kemotaktik gradiyent sağlamakta, keratinosit proliferasyonunu inhibe ederken fibroblast proliferasyonunu ve ECM elemanlarının sentezini uyarmaktadır. Ayrıca anjiogenezi de aktive ederek psoriazis patogeneziine katkıda bulunur (28, 29).

- **Toll-benzeri Reseptörler (TLR)**

Doğal immün sistemin en önemli patern tanıma reseptörleridir ve patojenle ilişkili moleküler paternleri tanıma görevi üstlenirler (30). Bir hipoteze göre psoriaziste keratinosit veya dendritik hücre TLR'leri ya mikroorganizmalara ya da endojen ligandlara bağlanarak NF- κ B nükleer transkripsiyon faktörünün aktivasyonuna ve inflamasyona yol açmaktadır (17).

- **Antimikrobiyal Peptidler (AMP)**

Antimikrobiyal peptidler deride keratinositler tarafından üretilen mikroorganizmaları membranlarında porlar oluşturarak öldüren geniş spektrumlu antibiyotiklerdir. Psoriaziste ekspresyonlarının arttığı gösterilmiştir. Anjiogenez ve sitokin üretiminde de katkıda bulunurlar. Ekspresyonları TNF- α ve IL-1 gibi sitokinlerle veya NF- κ B aktivasyonu ile artmaktadır (30).

2.1.4.3. Epidermal Proliferasyon Ve Keratinositlerin Psoriazisteki Rolü

Normal deride proliferen olan keratinositlerin proliferen olmayan keratinositlere oranı yaklaşık % 60 olup psoriaziste ise bu oran hemen hemen % 100'dür ve ortalama hücre siklus zamanı 311 saatten 36 saate düşmüştür (31).

Keratinositlerin artmış proliferasyonunda TGF- α , amfiregülin, KGF, EGF ve IGF gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir (1). Ancak psoriazisteki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (12, 13).

Psoriaziste keratinositler bir takım fenotipik değişmeler de gösterirler. K6, K16 ve K17 keratinlerin ekspresyonu psoriatik deride artmıştır (31, 32) ve normal derideki keratinositlere göre apoptoza daha dayanıklı olup Bcl-2 ve homolog proteinler bu dirençten sorumludur (32).

Keratinositlerden salınan yüksek konsantrasyondaki nitrik oksit hücrel proliferasyonu inhibe eder ve diferansiyasyonu indükler. Arjinaz 1'in iNOS (indüklenmiş nitrik oksit sentaz) aktivasyonunun regülasyonunda rolü vardır ve

hiperproliferatif psoriatik epidermiste fazla oranda eksprese edilir. Psoriatik epidermiste iNOS aktivitesi azalmıştır. Bu bulgunun psoriasis patofizyolojisi ve yeni tedavi stratejilerinin geliştirilmesinde önemli yararı olabilir (33).

2.1.4.4. Endotel Hücreleri ve Vasküler / Endotelyal Aktivasyon

Psoriasteste deride inflamatuvar infiltratın varlığı, bu hücrelerin mikrosirkülasyonun aktif rolü ile dokulara taşındığı ve dermal vasküler yapılarıdaki değişikliklerin erken patofizyolojik değişiklikler olduğu düşünülmüştür (1). Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelyal yarıklar gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin ekspresyonu saptanmıştır. Endotel hücreleri için güçlü mitojen olan VEGF'nin, hasarı takiben endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve timidin fosforilaz ile birlikte psoriasteste anjiogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (22). Anjiogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiogenezini de kontrol edebildiği bildirilmiştir (1, 22).

2.1.4.5. Psoriasis ve Oksidan-Antioksidan Sistem

Psoriasisli hastalarda eritrosit süperoksit dismutaz ve glutatyon peroksidaz düzeylerinin azaldığı, serum katalaz aktivitesinin ve doku malondialdehit düzeyinin arttığı bulunmuştur. Oksidan-antioksidan sistemdeki bozuklukların psoriasis patogenezinde rol oynayabileceği öne sürülmüştür (34). Yapılan araştırmalarda antioksidan, antiinflamatuvar ve sitoprotektif özellikleri olan hem oksijenaz-1'in psoriatik deride ekspresyonu gözlenmiştir (35).

2.1.4.6. Diyet ve Psoriasis

Diyet, psoriasis patofizyolojisi ve etyolojisinde rol oynayan bir faktördür. Psoriasisli obez kişilerde daha fazla görüldüğü, obezitenin şiddetiyle hastalık

şiddetinin korelasyon gösterdiği yakın zamanda yapılan kardeş kontrollü bir çalışmada bildirilmiştir (36).

Vejeteryan diyetin, poliansatüre yağ asidinden zengin balık tüketiminin ve bazı hastalarda saptanan gluten sensitivitesi sonucunda glutensiz diyetin psoriazisli hastalarda yararlı olabileceği bildirilmiştir. D hipovitaminozunun da yaygın bir durum olmasından dolayı D vitamini takviyesinin de faydalı olabileceği düşünülmektedir (37).

Psoriazis Afrika'da çok nadir görülmektedir ve bunda genetik faktörlerin yanı sıra beslenmenin de önemli olduğuna inanılmaktadır. Başlıca besin kaynakları olan mısır PGE2 prekürsörü olan linoleik asitten zengin, diğer poliansatüre yağ asitlerinden ve riboflavinden fakirdir. Bu beslenme şeklinin hücrel immüniteyi baskılayarak psoriazis gelişimine engel olduğu düşünülmektedir (38).

2.1.5. TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

2.1.5.1. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar hastalığı tetikleyebilmekte veya artırabilmektedir. β hemolitik streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonlarından sonra guttat psoriazisin tetiklendiği iyi bilinmektedir (4). Bunun yanı sıra püstüler psoriazis ve plak tipi psoriazis de streptokokkal enfeksiyonlarla artabilir (39, 40). Bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi rol oynayarak T lenfosit, makrofaj, Langerhans hücresi ve keratinositleri aktive ederek psoriatik değişikliklere yol açabilir. Bu yolla, dental abse, perianal selülit ve impetigo gibi diğer lokal enfeksiyonlar da hastalığı tetikleyebilmektedir (40).

İnsan immün yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) psoriazisi tetikleyen diğer bir faktördür. HIV pozitif hastalarda psoriazisin sıklığı artmamıştır ancak daha şiddetli seyrettiği bilinmektedir (4).

2.1.5.2. Psikosomatik faktörler

Psikolojik stres psoriasisin tetiklenmesine, alevlenmesine ve daha erken yaşta ortaya çıkmasına neden olabilmektedir. Özellikle ilk ataktan önce major bir stresin bulunduğu bildirilmiş olup psoriasisli hastaların anksiyetelerinin yüksek, suçluluk duygusu, aşağılık duygusu ve bağımlılığın hakim olduğu, kaygısı ve sorumluluk duygusu yüksek, nörotik ve zayıf kişilikli, içe dönük, sosyal ilişkileri bozuk, çevreyle uyumsuz, depresif ve obsesif kişiler olduğu gösterilmiştir (1, 41).

Psoriasis, hastaların yaşam kalitesini ve morbiditesini önemli ölçüde etkileyen bir hastalıktır. Son zamanlarda psoriasis hastalarında tedavi seçiminde hem hastalık şiddetini belirlemek hem de en uygun tedaviyi planlamak için yaşam kalite ölçekleri kullanılmaya başlanmıştır (42).

2.1.5.3. Alkol ve Sigara

Sigara kullanımının kadın hastalarda, alkol tüketiminin ise erkek hastalarda hastalığın tetiklenmesine neden olduğu öne sürülmektedir (43).

2.1.5.4. Travma

Radyasyon (UV, X ışını), dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal ve subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırıkları, yanıklar gibi fiziksel travmalar ve kimyasal yanıklar veya diğer toksik maruziyetler, kronik irritan dermatit hatta bazı topikal tedaviler de irritasyon yaparak psorizisi başlatabilir veya alevlendirebilir. Travma sonucu psoriasisli hastaların sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması Köbner fenomeni olarak tanımlanmaktadır (1, 4) .

2.1.5.5. İlaçlar

Pek çok ilacın psoriasis tetiklediği iyi bilinmektedir. Beta bloker, lityum, ACE inhibitörleri, klorokin ve NSAİ ilaçlar bunlardan bazılarıdır. Bunun yanı sıra IFN, interlökin gibi bazı biyolojik ajanlar da psoriatik lezyonları alevlendirebilir. Sistemik

kortikosteroidlerle tedavi edilen hastalarda tedavinin kesilmesiyle birlikte alevlenme görülebildiği ve püstüler psoriazisin gelişebildiği gözlenmiştir (1, 44).

2.1.5.6. Endokrin Faktörler

Psoriazisin kadın hastalarda erken başlaması, pubertede pik yapması ve gebelikte değişim göstermesi ve östrojen tedavisiyle provake olması endokrin faktörlerin rolünü işaret etmektedir. Hamilelerde hastalık seyri değişebilmektedir. Hamile psoriazislilerin yaklaşık %40'ında psoriazisin düzeldiği bildirilmiştir. Tersine postpartum dönemde sıklıkla kötüleşmektedir. Bununla beraber gebelikte impetigo herpetiformis olarak adlandırılan, hipokalsemi ile birlikte seyreden püstüler psoriazis gelişimi gözlenebilmektedir (1).

Hipokalsemi, ciddi seyreden psoriazis formları, özellikle jeneralize püstüler psoriazis ile ilişkilendirilmiş ve kötü prognoz göstergesi olarak belirtilmiştir (1).

2.1.6. KOMORBİDİTELER

Psoriazisli hastalarda yapılan çalışmalarda metabolik sendrom, obezite, diabetes mellitus, hiperlipidemi, hipertansiyon sıklığında artış saptanmış; kronik inflamasyonun, bu bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmüştür (45). Crohn hastalarında psoriazis gelişme olasılığı kontrol grubuna göre 7 kat daha yüksek saptanmıştır. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı da psoriazisli hastalarda sık görülmüş, ancak bu durumun sigara alışkanlığının psoriazisli hastalarda daha yaygın olmasıyla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (45, 46).

2.1.7. KLİNİK BULGULAR

Psoriazis remisyon ve alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. İlk belirtileri herhangi bir yaşta başlayabilir ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta başlama eğilimindedir. Birçok formu 40 yaşından önce ortaya çıkarken, palmoplantar püstüler psoriazis erişkin dönemden önce çok nadir görülür. Akut guttat ataklar

karakteristik olarak çocuklukta başlar. Hastalık süresi birkaç haftadan tüm yaşam süresine kadar değişebilmektedir (1).

2.1.7.1. Klinik Tipler

Kronik Plak Psoriazis

Psoriazisin en sık görülen formu olup eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi beyaz veya gümüş rengi skuamalarla kaplı plaklarla karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla bilateral ve simetrik olarak dirsekler ve diz kapakları, saçlı deri, lumbosakral bölge, el ve ayaklara yerleşme eğilimindedir (1, 4).

Guttat Psoriazis

Tipik olarak üst gövdede ve ekstremitelerde proksimallerinde eritemli, skuamalı birleşme eğilimi göstermeyen papüller şeklinde ortaya çıkar. Çocukluk döneminde daha sık gözlenen guttat psoriazis, erken başlangıçlı psoriazisin karakteristik formu olup sıklıkla öncesinde streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonu bulunur. (1, 4).

Püstüler Psoriazis

Püstüler psoriazis, steril püstüllerle seyreden inatçı bir klinik tablodur. Lokalize püstüler psoriazis el içi, ayak tabanı veya parmaklarda görülen püstüllerle karakterize olup, jeneralize püstüler psoriaziste yüksek ateş, halsizlik, poliartralji gibi bulgularla seyreden yaygın püstüller görülür. Püstüler psoriazis klinik olarak aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır (1, 4).

1. Lokalize Püstüler Psoriazis (Barber sendromu)
 - a. Kronik Palmoplantar Püstüler Psoriazis
 - b. Akrodermatitis Continua
2. Jeneralize Püstüler Psoriazis (Von-Zumbusch sendromu)
 - a. Akut Jeneralize Püstüler Psoriazis
 - b. Gebeliğin Jeneralize Püstüler Psoriazisi

- c. İnfantil ve Juvenil Püstüler Psoriazis
- d. Sirsine Püstüler Psoriazis
- e. Jeneralize Püstüler Psoriazisin Lokalize Formları (El ve ayak tutulumu hariç)

Eritrodermik Psoriazis

Psoriazisin hemen hemen tüm vücut yüzeyinin tutulduğu yaygın bir formudur. Eritem, kronik plak tip psoriazise göre daha belirgin olup, skuamalar genellikle daha azdır. Deri bulgularına ek olarak, lenf nodlarında büyüme, ateş ve halsizlik olabilir. Hipotermi, sıvı-elektrolit kaybı, protein kaybı, sepsis gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Psoriazis vulgaris üzerinde, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, psoriazis vulgaris lezyonları gözlenmeden de aniden başlayabilir. Tedaviye dirençli, ağır bir klinik tablodur (4).

2.1.7.2. Yerleşim Yerlerine Göre Sınıflama

Fleksural (İnvers) Psoriazis

Lezyonlar vulva, aksilla, inframammar, inguinal ve gluteal kıvrımlarda yerleşir. Fleksural bölgelerde derinin nemli, sıcak ve ince olması nedeniyle lezyonlar tipik psoriazis lezyonlarından farklı olarak eritem belirgin olup skuam çok az veya yoktur (1).

Saçlı Deri

Psoriazisli hastalarda deri tutulumu ile birlikte ya da tek başına saçlı deri tutulumu gözlenebilir. Klinik, ince kepeklerden kalın gümüş renkli skuamlara değişkenlik gösterir. Lezyonlar genelde saçlı deride alopesiye neden olmazken, bazı hastalarda telogen effluvium ve plaklarda saç yoğunluğunda azalma görülebilir (1, 47).

El ve Ayak

Palmoplantar psoriazis tipik psoriatic plaklardan daha keratotik olma eğilimindedir. Plak psoriaziste palmoplantar tutulum diğer vücut bölgelerinde tipik psoriazis lezyonları olmadan da görülebilir ve bu durumun kronik dermatitten ayrımı zor olmaktadır (1).

Tırnak

Psoriaziste tırnak değişiklikleri sık görülür. Özellikle psoriatic artropatide %80, hatta bazı çalışmalarda %100'e varan tırnak tutulumu vardır. Tırnak tutulum şiddeti ile deri bulgularının şiddeti arasında ilişki yoktur ancak hastalık süresi ile tırnak tutulumunun insidansı arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir. Psoriatic tırnakta en sık görülen değişiklikler pitting (yüksük tırnak), oil drops (yağ damlaları), onikoliz, onikodistrofi ve subungual hiperkeratoz olup sarı renkli yağ damlalarının tanısız değeri vardır. Ayrıca psoriaziste Beau çizgileri, onikomadezis, lökonishi, splinter hemoraji ve kronik paronishi gözlenebilen diğer bulgular arasındadır (1, 48).

2.1.7.3. Psoriaziste Görülen Fenomenler

Psoriazis plağının üstü künt bir bistüri ile kazınacak olursa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler ve bu görüntü *mum lekesi fenomeni* olarak adlandırılmıştır. Plak kazınmaya devam edildiğinde yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabılır ve patognomonik bir bulgu olan *son zar fenomeni* olarak bilinir. Kazınmaya devam edilirse kanama odakları görülür ve *Auspitz belirtisi* olarak bilinir. İyileşen psoriazis plaklarının çevresinde *Woronoff'un halkası* olarak adlandırılan hipopigmente bir zon gelişir.

Sağlam deride travma ile lezyon oluşmasına *Köbner fenomeni* denir. Genellikle travmadan 7-14 gün sonra ortaya çıkar. Travma sonrası var olan psoriazis lezyonlarının kaybolması ise *ters Köbner fenomeni* olarak adlandırılmaktadır (1).

2.1.7.4. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit psoriazisli hastaların yaklaşık % 20-30'unda görülen seronegatif spondiloartropatidir. Artrit başlangıcı genellikle deri lezyonlarından sonra sıklıkla 4. dekatta başlar. Her iki cinsiyette eşit oranda görülmektedir. Klinik olarak eklem tutulumu yanında ligamanlar, tendon ve fasyalar da etkilenebilmektedir. Eklem tutulumu için Moll ve Wright tarafından yapılmış sınıflamada 5 alt grup vardır (1, 49, 50):

- 1. Periferik Mono veya Asimetrik Oligoartrit:** En sık görülen form olup 4 veya daha az eklem tutulumu vardır. Terminal ve proksimal interfalangeal eklem tutulumuna bağlı bir veya daha fazla parmakta sosis benzeri şişlik (daktilit) ve fleksör kılıf sinoviti de görülebilir.
- 2. Distal İnterfalangeal (DİF) Artrit:** Psoriazise spesifik bir tablodur. Tek başına DİF tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tipte birlikte görülür.
- 3. Simetrik Poliartrit:** Simetrik poliartiküler (5'ten fazla) eklem tutulması ile karakterizedir. Romatoid artrite benzer ancak RF negatiftir.
- 4. Arthritis Mutilans:** Destruktif eroziv artrit son dönemini yansıtan ileri derecede eklem dezorganizasyonu ile kendini gösterir. Eklemlerde subluksasyonlar ve kemik rezorpsiyonları sonucu opera dürbünü parmağı veya teleskopik parmak olarak adlandırılan görüntü oluşur.
- 5. Spondiloartropati:** Olguların sadece % 5'inde görülür. Ancak dikkatli klinik ve radyolojik değerlendirme ile olguların % 20-40'ında aksiyel iskeletin etkilendiğini söylemek mümkündür.

2.1.8. LABORATUVAR BULGULARI

Psoriazis tanısında özel bir laboratuvar bulgusu yoktur. Geniş lezyonlu hastalarda hızlanmış keratinosit proliferasyonu sonucu nükleik asit parçalanmasının artması nedeniyle hiperürisemi ve hafif anemi saptanabilir. Yaygın psoriazis vulgaris ve jeneralize püstüler psoriaziste negatif nitrojen dengesi ve immunglobulin (Ig) değişiklikleri (yüksek IgA seviyesi ve immünkompleksler) gözlenebilir. Eritrosit

sedimentasyon hızı, C reaktif protein ve $\alpha 2$ makroglobulin seviyesi inflamasyona bağlı olarak yükselebilir (1).

2.1.9. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Psoriaziste dermatopatolojik değişiklikler epidermiste ve dermiste görülür. Klasik plak psoriaziste görülen özellikler:

1. Akantoz en belirgin özelliğdir. Epidermal kalınlık yaklaşık olarak 3-5 kat artmıştır.
2. Hiperkeratozun eşlik ettiği parakeratoz vardır.
3. Korneum tabakasında piknotik nükleuslu nötrofillerden oluşan Munro mikroapseleri yer alır. Epidermis içinde nekrotik keratinositlerin sitoplazmik membranlarından oluşan süngerimsi boşluklar içindeki nötrofiller Kogoj'un spongioform mikropüstüllerini oluşturur.
4. Granüler tabaka incelmıştır veya ortadan kalkmıştır.
5. Bazal tabakada hidropik dejenerasyon vardır.
6. Epidermal rete çıkıntıları inceliş uzayarak yer yer birbiriyle birleşir. Suprapapiller epidermis incelmıştır.
7. Dermis inceliş ve uzamış papillalar belirgindir. Papiller stroma ödemlidir (papillamatoz).
8. Üst dermisteki kapillerler genişlemiş ve kıvrımlı bir hal almıştır.
9. Dermiste orta derecede lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan perivasküler infiltrasyon mevcuttur (4, 51, 52).

Guttat psoriaziste epidermal hiperplazi daha az belirgindir. Rete çıkıntıları normalden hafif uzundur. Dermal papilla uçlarında spongioz alanları bulunabilir (51). Püstüler psoriaziste hafif epidermal hiperplazi mevcutken papillamatoz ve akantoz izlenmez. Epidermiste Kogoj'un spongioform mikropüstülleri ile makropüstüller izlenir. Üst dermiste belirgin ödem ve mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu eşlik eder. Eritrodermik psoriaziste ise psoriaziform dermatitin yanı sıra korneum tabakasının yokluğu ile üst dermiste dilate, konjesyone damarlar dikkat çekicidir (1, 51, 52).

2.1.10. TANI VE AYIRICI TANI

Tipik psoriatik lezyonlarda klinik bulgular tanıyı koyduracak kadar karakteristiktir. Fakat, hastalık aktivitesinin değişmesi ve diğer hastalıklar ile birlikte bulunması gibi durumlarda tanıda zorluk ortaya çıkabilir.

Psoriazisin morfoloji ve yayılım özelliklerine göre kronik plak tip psoriazis ile numuler ekzema, plak evre mikozis fungoides, tinea korporis; guttat tip psoriazis ile pitriyazis rozea, pitriyazis likenoides et varioliformis, psoriaziform sifiliz, tinea korporis; eritrodermik tip psoriazis ile atopik dermatit, Sezary sendromu, ilaç erüpsiyonu, jeneralize kontakt dermatit; fleksural tip psoriazis ile kandidiyazis, kontakt dermatit, Darier hastalığı; tırnak psoriazisi ile tinea unguium, hasara sekonder gelişen diskeratoz (travma, dermatit vb.); saçlı deri ve yüz psoriazisi ile seboreik dermatit; genital bölge psoriazisi ile Bowen hastalığı; jeneralize püstüler psoriazis ile subkorneal püstüler dermatoz ve akut jeneralize ekzentamatöz püstülozis ayırıcı tanıya girmektedir (4).

2.1.11. SEYİR VE PROGNOZ

Psoriazis hastalığının seyri değişkendir. Spontan remisyon görülebilirken, eritrodermik ve püstüler formların mortalite, artropatik formların ise morbidite riski mevcuttur. Guttat atakların prognozu daha iyidir ve tedavi sonrası uzun süreli remisyon görülebilir. Erken başlangıç ve aile öyküsü prognozu kötüleştirmektedir (1).

2.1.12. TEDAVİ

Tedavi seçimi yaş, cinsiyet, hastanın meslek ve sosyal yaşantısı, genel sağlığı, entellektüel seviyesi, ekonomik durumu, psoriazis tipi, hastalık süresi gibi faktörlere bağlı olarak değişir. Hafif şiddetli psoriaziste ilk tercih topikal tedavi olmalı ve hastalar ayaktan takip edilmelidir (1, 4).

2.1.12.1. Topikal Tedaviler

- a. Topikal steroidler
- b. Vitamin D analogları
- c. Katran
- d. Antralin (ditranol)
- e. Topikal retinoidler
- f. Topikal sitostatikler (nitrojen mustard, florourasil, lomustin, hidroksiüre, metotreksat)

2.1.12.2. Fototerapi

- a. Ultraviyole B (UVB)
- b. Psoralen ve Ultraviyole A (PUVA)

2.1.12.3. Sistemik Tedaviler

- a. Metotreksat
- b. Hidroksiüre
- c. Retinoidler (etretinat, asitretin)
- d. Siklosporin
- e. 6- tiyoguanin
- f. Fumarik asit esterleri
- g. Sülfosalazin
- h. Azatiopirin
- i. Mikofenolat mofetil
- j. Takrolimus ve pimekrolimus

2.1.12.4. Biyolojik Tedaviler

- a. Alefasept
- b. Efalizumab

- c. Daklizumab
- d. Etanercept
- e. İnfliksimab

2.1.12.5. Fotodinamik Tedavi

2.1.12.6. Lazer

Yan etkilerin azaltılması ve uzun dönem tedavi komplikasyonlarının önlenmesi için yukarıda sayılan tedavi metodlarının dönüşümlü ya da kombine kullanılması önerilmektedir (1, 4).

2.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Ekstrasellüler matriks (ECM), proteinleri ve proteoglikanları içeren, organizmalara sadece yapısal destek sağlamakla kalmayıp aynı zamanda hücre proliferasyonu, farklılaşması ve migrasyonu ile yapılanma, doku morfogenezisi gibi pekçok biyolojik aktivitede etkisi olan karmaşık ve dinamik bir oluşumdur. ECM sentez, parçalanma ve yeniden yapılanma süreçlerindeki hücre regülasyonu, dönüşümü gibi etkilerini matriks metalloproteinazlar (MMP) aracılığı ile ortaya koyar (53).

2.2.1. Matriks Metalloproteinazların Özellikleri

MMP'lar, ECM'yi parçalayan, nötral pH'da aktif olan, çinko bağımlı multigenik bir endopeptidaz ailesidir. Tümü proenzim olarak fibroblastlar, osteoblastlar, kondrositler, endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller gibi çeşitli hücrelerden salgılanırlar (53, 54).

MMP'lar ECM komponentlerini parçalayarak ovulasyon, gebelik, embriyogenezis, yaşlanma, apopitoz, inflamasyon ve anjiogenez gibi remodelling olaylarında kritik rol oynarlar. Buna ek olarak tümör metastazı, arteriyel anevrizma ve kemik rezorpsiyonunda rol oynayarak periodontit ve osteoporoza neden olabilir

ve siroz, pulmoner fibrozis, amfizem, artrit, sol ventrikül hipertrofisi, nefrit, skleroderma, keloid ve yanık sonrası skar oluşumu gibi fibrotik süreçleri tetikleyebilirler (53).

Metalloproteinazların çok çeşitli fonksiyonları olduğundan pek çok basamakta sıkı denetimleri vardır. Normal dokularda düşük düzeyde eksprese edilirler ve hasar veya büyüme faktörleri varlığında salınımları gerçekleşir. Endojen olarak spesifik doku inhibitörleri ile (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) inhibe olurlar (54, 55).

Organizmada fizyolojik olayların sürdürülmesinde MMP aktivitesi ile TIMP arasında sürekli bir denge söz konusudur ve bu dengenin bozulması durumunda çok sayıda patolojik durum ortaya çıkabilir (55, 56).

2.2.2. Matriks Metalloproteinazların Yapısı

MMP'lar bazı ortak yapısal özelliklere sahiptirler. MMP'lar predomain, prodomain, katalitik bölge, prolinden zengin bölge ve hemopeksin benzeri bölgeleri içerirler. Hemopeksin benzeri bölge son kısımda yer alır ve substrata bağlanma ve TIMP'lar ile etkileşime girmedi fonksiyonel rolü vardır (54).

Bu genel yapının dışında; Gelatinase A ve B, katalitik bölgelerinde fibronektinin kollajen bağlayan bölgesi ile ilişkili olan ve diğer MMP enzimlerinde bulunmayan, sisteinden zengin gelatin bağlayan bir ekstra domain içerirler (54).

2.2.3. Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması

Günümüze kadar 25 çeşit MMP tanımlanmıştır. Sınıflama yapısal özelliklerine veya substrat spesifitesine göre yapılmaktadır. Substrat spesifitesine göre yapılan sınıflama ve substratları tabloda gösterilmiştir (54).

Tablo1. Matriks Metalloproteinazların sınıflandırılması

Grup	MMP	Etki ettiği substrat
<i>Kollajenazlar</i>		
İnterstisyel kollajenaz	MMP-1	Kollajen tip I, II, III, VII, X (Fibriler)
Nötrofil kollajenaz	MMP-8	Kollajen tip I, II, III
Kollajenaz 3	MMP-13	Kollajen tip I, II, III, IV, gelatin
<i>Gelatinazlar</i>		
Gelatinaz A	MMP-2	Gelatin kollajen IV, V, VII, X, elastin, fibronektin
Gelatinaz B	MMP-9	Gelatin kollajen IV, V, I, III, fibronektin, elastin
<i>Stromelysinler</i>		
Stromelysin 1	MMP-3	Kollajen tip III, IV, V, IX, proteoglikanlar, fibronektin, laminin
Stromelysin 2	MMP-10	Gelatin, kollajen tip III, IV, V, fibronektin
Stromelysin 3	MMP-11	α 1 proteinaz inhibitörleridir
<i>MT-MMPs</i>		
MT1-MMP	MMP-14	Pro MMP-2, pro MMP-13, kollajenler, fibronektin
MT2-MMP	MMP-15	MT1-MMP ile benzerdir
MT3-MMP	MMP-16	Pro MMP-2
MT4-MMP	MMP-17	Pro MMP-2
MT5-MMP	MMP-24	Pro MMP-2
<i>Diğerleri</i>		
Matrilysin	MMP-7	Gelatin, fibronektin, elastin, kollajen tip IV
Metalloelastaz	MMP-12	Elastin, fibronektin, kazein

2.2.3.1. Matriks Metalloproteinaz 2

Gelatinaz A olarak da isimlendirilir. Latent formu 72 kDa, aktif formu 66 kDa ağırlığındadır. Keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, kondrositler, osteoblastlar, monositler gibi birçok hücre ve transforme olmuş değişik hücrelerden salınırlar. Başlıca tip IV kollajeni ve gelatini, ek olarak tip I, V, VII, X, XI ve XIV kollajeni, elastin, fibronektini ve laminini parçalar (53, 55, 56). MMP-2, TIMP-2, -3, -4 ve α 2 makroglobulin tarafından inhibe edilir. Ayrıca MMP-9'u aktive etmektedir (55).

2.2.3.2. Matriks Metalloproteinaz 9

Gelatinaz B olarak da adlandırılır. Latent formu 92 kDa, aktif formu 84 kDa ağırlığındadır (54). MMP-9, gelatin ve tip IV bazal membran kollajeni için substrat spesifiktir. Ayrıca Tip I, III, V, VII, X, XIV kollajen, elastin ve fibronektini parçalar (53-55). Epitelyal hücreler ve makrofajlar tarafından üretilip nötrofil ve eozinofillerin sekretuar granüllerinde depolanır (57). MMP-9, TIMP-1,-3,-4 ve $\alpha 2$ makroglobulin tarafından inhibe edilir (55).

2.2.4. Matriks Metalloproteinazların Ekspresyon ve Regülasyonu

MMP mRNA'sı kodlandıktan sonra translasyon gerçekleşir ve enzim proenzim formunda sekrete olur. Latent formda bulunan MMP, organik civa bileşenleri, şelasyon yapıcı ajanlar ve proteazlar gibi bazı invitro ajanlarla aktive edilebilir ve bu aktivasyon proteolitik sindirimle sınırlandırılabilir. Plazminojen aktivatörlerinin aktivasyonu ile plazminojen prekürsörlerinden üretilen plazmin MMP'nin endojen aktivatörüdür. Bu kaskat hücre membranında lokalizedir. Plazmin hem prokollajenaz hem de prostromelysini aktif forma çevirir ve aktive stromelysin proteolitik yıkımla interstisyel kollajenazı aktive eder, böylelikle kollajenaz aktivitesinde 5-8 kata kadar bir artış olur. MMP ve plazminojen aktivatörlerinin etkilerinin birlikte düzenlenmesi, sinerjik bir etki ile ECM'nin tamamen parçalanması ile sonuçlanır. Katepsin B, G, elastaz, tripsin benzeri proteazlar, hormonlar, sitokinler, protoonkogenler, steroidler ve büyüme faktörleri aktivitenin regülasyonunda yer alan diğer endojen faktörlerdir. Bu ajanları direkt etkileyen maddeler eklendiğinde, bunlar ECM elemanlarını parçalayan enzim ve inhibitörlerinin miktarlarını düzenleyerek hücre-hücre ve hücre-matriks etkileşimini etkilerler (54).

2.2.5. Matriks Metalloproteinazların İnhibitörleri

$\alpha 2$ makroglobulin genel proteinaz inhibitörü olarak da bilinir ve MMP'lerin da inhibitörüdür. Ancak yüksek molekül ağırlığı nedeni ile dokulara girmesi zordur. Bir

diğer inhibitör antikollajenaz aktiviteye sahip olan serum C-reaktif proteindir. Bunun yanısıra bazı spesifik MMP doku inhibitörleri (TIMP) tanımlanmıştır. İnvivo koşullarda, MMP aktivasyonunun regülasyonunda TIMP'lar önemli rol oynar.

TIMP'lar MMP'lara non-kovalent olarak hemopeksin benzeri bölgelerinden bağlanarak inhibisyon etkilerini gösterirler. Endotel hücresi, vasküler kas hücresi, makrofajlar, kan hücreleri ve bağ dokusu hücrelerinden salınırlar. EGF, TGF- β , IL-1 β , IL-6, retinoik asit, onkostatin, forbol esterleri, FGF gibi ajanlarla TIMP'ların aktivitesi artar. TNF- α , düşük konsantrasyonlarda TIMP-1 üretimini artırırken, yüksek konsantrasyonlarda üretimi baskılamaktadır (54). TIMP'ların inhibitör etkilerinin yanı sıra anjiogenezin inhibisyonu, apoptozun indüksiyonu ve büyüme faktörü benzeri etkileri de vardır (58).

Günümüzde TIMP-1, -2, -3, -4 olmak üzere tanımlanmış 4 TIMP türü vardır. TIMP-1 ve TIMP-2 gelatinazlarla (MMP-2 ve MMP-9) reaksiyona girerek etkilerini gösterirler (53, 59). Ayrıca TIMP-3, MMP-1, -2, -3, -9 ve -13'ü inhibe ederken TIMP-4, MMP-2, -7 ve MMP-9'u inhibe eder (59).

2.2.5.1. TIMP-1

Aktif formu 28 kDa ağırlığında bir siyaloproteindir. Özellikle makrofajlar olmak üzere birçok hücrede üretilir ve salgılanır, trombositlerde rezerv olarak bulunur. Çeşitli dokular ile amniyon sıvısı, sinoviyal sıvı gibi vücut sıvılarında yer alır. TIMP-1 spesifik olarak matriks metalloproteinazlara karşı aktivite gösterir, diğer metalloendopeptidazlar üzerine inhibitör etkisi yoktur (54). MTI-MMP ve MMP-2 hariç MMP'ları inhibe eder (57).

TIMP-1, proMMP-9'a bağlanarak pro MMP-9/TIMP-1 kompleksini oluşturur. Bu kompleks bütün aktif MMP'ları inhibe eder ve daha aktif stabil form olan pro MMP-9/TIMP-1/MMP kompleksini oluşturur (58). TIMP-1 keratinosit büyümesini indüklemektedir, fakat artmış TIMP-1 tümör büyümesini inhibe etmektedir (59).

2.2.5.2. TIMP-2

21 kDa ağırlığında glikolize olmamış bir proteindir. TIMP-2 ile ilgili olarak daha az bilgi vardır. TIMP-2, TIMP-1'den farklı regüle edilir, forbol esterleri ile üretimi uyarılmaz, TGF- β ile inhibe olmaz. Spesifik olarak MMP-2'yi inhibe eder (54).

2.2.6. Matriks Metalloproteinazların Deri Hastalıklarındaki Rolü

MMP'lar ECM'yi parçalayarak destek doku sağlarlar, öte yandan pek çok patolojinin temelinde yatan anjiogenez, inflamasyon gibi olaylara da zemin hazırlarlar. MMP'ların, pek çok deri hastalığında, deri yapısının deformasyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (53).

MMP'lar malignitelerde anjiogenez ve tümör hücrelerinin göçünü sağlayarak tümör büyümesine, invazyonuna ve metastaza neden olur (55). Kutanöz malignitelerden bazal hücreli karsinomda MMP-1, -2, -9 ve -11 ve skuamöz hücreli karsinomda MMP-1 ve 10 seviyeleri yüksek bulunmuş, benzer olarak melanomda da artmış MMP-2 ve azalmış TIMP-2 seviyeleri saptanmıştır (53). Sadece gelatinazlarla ilgili olarak Bowen, SCC ve BCC hastalarında yapılan bir çalışmada MMP-2 ve MMP-9 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (60).

Benign dermatozlardan büllöz pemfigoidde ve granümatöz hastalıklarda MMP-9'un, kontakt dermatitte MMP-2, -3 ve MMP-9'un artmış ekspresyonu bildirilmiş (53), piyoderma gangrenozum ve Sweet sendromlu hastalarda da MMP-2 ve MMP-9 seviyeleri yüksek bulunmuştur (61).

Ayrıca MMP-2'nin melanosit migrasyonunda görev alması nedeniyle fototerapi alan hastalarda MMP-2 düzeylerinin arttığı gösterilmiş ve darband UVB'nin diğer etki mekanizmalarının yanı sıra MMP-2 aktivasyonu ile melanosit göçünü kolaylaştırarak vitiligo tedavisinde etkin olduğu öne sürülmüştür (62).

Ayrıca MMP'ların, UV etkisi ile uyarılmasıyla artan proteolitik aktiviteyle fotoyaşlanmada rol oynadığı bilinmektedir (63).

Yakın zamanda kronik ürtikerli hastalarda MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir (64).

2.2.7. Matriks Metalloproteinazların Psoriasis Patogenezindeki Rolü

MMP'lar yara iyileşmesinin önemli düzenleyicileridir. Kronik yaralarda MMP seviyelerinin arttığı saptanmıştır (53, 55). Normal reepitelizasyon sürecinde hiperproliferatif keratinositler psoriazisteki proliferatif keratinositleri andırır. Buna ek olarak MMP'lar dermal matrikste yeni damarların oluşumuna izin vererek yara iyileşmesindeki benzer şekilde psoriaziste görülen neoanjiogeneze zemin hazırlar (65). Ayrıca yara iyileşmesi ve psoriaziste görülen inflamatuvar reaksiyon ortakdır. Bu inflamatuvar reaksiyon sonucu çeşitli inflamatuvar hücreler MMP salgılanması ve depolanmasına neden olur. Bunlardan monositler MMP-1, -7, -8 ve -9, makrofajlar MMP-1, -2, -3, -8, -9, -10, -12 ve -13 salgılayarak ve nötrofiller MMP-8, -25 ve -9 depolayarak rol oynar (53, 66).

Retinoid gibi psoriasis tedavisinde kullanılan bazı ilaçların MMP sentezini baskıladığı bilinmektedir (67). Bu nedenle topikal ve sistemik MMP inhibitörlerinin psoriasis tedavisinde etkinliği ve güvenilirliği pek çok çalışmada araştırılmıştır (68-70).

2.3. TGF- β

2.3.1. TGF- β 'nın Yapısı ve Fonksiyonu

Büyüme faktörleri ailesinin bir üyesi olan TGF- β aktive inflamatuvar hücre ve keratinositlerde üretilerek otokrin ve parakrin olarak immun hücrelerin diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyon basamaklarını kontrol eder. Memelilerde üç izoformu (TGF- β 1, 2 ve 3) bulunur. Pre-promonomerik proteinler olarak sentezlenir ve inaktif N-terminal öncü bölgelerine ve aktif olgun formlara ayrılırlar. Biyolojik olarak aktif TGF- β dimerizasyon ve N-terminal öncü bölgeden ayrılma sonucunda oluşur. Aktif TGF- β , tip I ve tip II reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterir (71).

TGF- β 'nın deride en fazla bulunan tipi TGF- β 1'dir (29). TGF- β 2 epidermiste bulunurken, TGF- β 3 ise üst dermiste yer alır (71).

TGF- β 'nın hücre tipine, hücrenin bulunduğu duruma ve çevredeki sitokinlerin varlığına göre değişen kompleks etkileri vardır. Bir proinflamatuvar sitokin olarak kabul edilmektedir. Langerhans hücrelerinin gelişimi ve maturasyonu, CD4+ hücrelerinin Th 17 hücrelerine diferansiyasyonunda önemli rol oynar (29). Ayrıca adezyon moleküllerinin ekspresyonunu düzenleyerek lökositler ve diğer hücreler için kemotaktik gradyent sağlayarak immün yanıtın oluşmasına katkıda bulunurken, hücreler aktive olduktan sonra inhibe etmektedir. Keratinosit proliferasyonu üzerine inhibitör etki gösterirken, fibroblast proliferasyonunu ve ECM elemanlarının sentezini uyarıp, anjiogenezi aktive eder (28, 29) .

TGF- β , MMP aktivitesini ve ECM'yi düzenleyen ana regülatördür. Keratinosit ve fibroblastlarda MMP-2 ve MMP-9 salınımını ve aktivitesini arttırırken, TIMP'ları stimüle eder (72).

2.3.2. TGF- β 'nın Psoriasis Patogenezindeki Rolü

Psoriasis patogenezinde altta yatan temel olaylardan birisi de keratinosit proliferasyonudur. TGF- β keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. Proliferasiyondan sorumlu epidermal büyüme faktörleri üzerine önemli bir otokrin stimülatör olan TGF- α 'nın akantotik ve dejeneratif etkilerini de antagonize ederek psoriasis patogenezine katkıda bulunmaktadır (73).

TGF- β 'nın proinflamatuvar etkileri, psoriasis için özellikle önemli olan Th17 yönüne farklılaşmayı sağlaması ve anjiogenez gibi etkileri psoriasis patogenezinde anahtar rol oynadığını düşündürmüştür (29).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastaların Tanımlanması

Çalışma grubunu Ocak 2009-Ocak 2010 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış hastalar oluşturmaktaydı. Çalışma Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Her hasta, çalışma içeriği hakkında bilgilendirildi ve yazılı onamları alındı. Hastalarda yaş, cinsiyet, hastalık süresi, hastalığın başlama yaşı, ailede psoriasis öyküsü, aldıkları sistemik ve topikal tedaviler sorgulandı. Son 3 ay içinde sistemik tedavi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastaların dermatolojik muayeneleri yapılarak lezyonların yerleşim yeri, psoriasis tipi ve PASI skorları kaydedildi. Tüm hastalardan serum CRP, TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β düzeylerinin ölçülmesi amacıyla venöz kan örnekleri alındı. Hastalar psoriatik artrit açısından Romatoloji bölümü tarafından değerlendirildi.

3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması

PASI skorlaması için Fredriksson & Pettersson fomülü kullanıldı (Tablo 2) (74).

Tablo 2. PASI skorlaması

Baş	$0,1 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)$
Gövde	$0,3 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)$
Üst Ekstremiteler	$0,2 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)$
Alt Ekstremiteler	$0,4 [E(0-4)+I(0-4)+D(0-4)] \times A(1-6)$
A: Tutulan alanın değeri (1: %10'dan küçükse, 2: %10-30 ise, 3: %30-50 ise, 4: %50-70 ise, 5: %70-90 ise, 6: %90-100 ise) E, I, D (E: Eritem, I: İnfiltrasyon, D: Deskuamasyon) : Lezyonun şiddetine göre 0-4 arası değerlendirilir	

3.3. Serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β Ölçümü

HUMAN MMP-2: Serum örneklerinde Human MMP-2 düzeyleri kantitatif sandviç ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) yöntemi ile R&D systems, Minneapolis, USA kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 3,3 ng/ml konsantrasyonda % 5,5; 12,1 ng/ml konsantrasyonda % 5,4 ve 18,9 ng/ml konsantrasyonda % 5,8 olarak hesaplandı. Inter-assay CV değerleri, 3,96 ng/ml konsantrasyonda % 9,8; 12,4 ng/ml konsantrasyonda % 6,9 ve 19,6 ng/ml konsantrasyonda % 5,6 olarak bulundu.

Kite ait referans aralık: 161-301 ng/ml

Serumlar 10 kez sulandırıldığı için sonuçlar 10 ile çarpıldı.

Human MMP-2 C1 (düşük seviye kontrol): 3,07-4,8 ng/ml

Human MMP-2 C2 (yüksek seviye kontrol): 16,15-23,03 ng/ml

HUMAN TIMP-2: Serum örneklerinde Human TIMP-2 düzeyleri ELISA yöntemi ile R&D systems, Minneapolis, USA kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 1,23 ng/ml konsantrasyonda % 4,4; 3,45 ng/ml konsantrasyonda % 3,4 ve 6,09 ng/ml konsantrasyonda % 3,0 olarak hesaplandı. Inter-assay CV değerleri, 1,26 ng/ml konsantrasyonda % 6,8; 3,45 ng/ml konsantrasyonda % 5,7 ve 6,38 ng/ml konsantrasyonda % 7,3 olarak bulundu.

Kite ait referans aralık: 23-328 ng/ml

Serumlar 50 kez sulandırıldığı için sonuçlar 50 ile çarpıldı.

Human TIMP-2 C1 (düşük seviye kontrol): 0,64-1,51 ng/ml

Human TIMP-2 C2 (yüksek seviye kontrol): 3,15-7,89 ng/ml

HUMAN MMP-9: Serum örneklerinde Human MMP-9 düzeyleri ELISA yöntemi ile R&D systems, Minneapolis, USA kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 0,833 ng/ml konsantrasyonda % 2,0; 2,04 ng/ml konsantrasyonda % 1,9 ve 11,0 ng/ml konsantrasyonda % 2,9 olarak hesaplandı. Inter-assay CV değerleri, 0,972 ng/ml konsantrasyonda % 7,9; 2,35 ng/ml konsantrasyonda % 7,8 ve 12,2 ng/ml konsantrasyonda % 6,9 olarak bulundu.

Kite ait referans aralık: 169-705 ng/ml

Serumlar 100 kez sulandırıldığı için sonuçlar 100 ile çarpıldı.

Human MMP-9 C1 (düşük seviye kontrol): 1,85-2,51 ng/ml

Human MMP-9 C2 (yüksek seviye kontrol): 11,12-14,59 ng/ml

HUMAN TIMP-1: Serum örneklerinde Human TIMP-1 düzeyleri ELISA yöntemi ile R&D systems, Minneapolis, USA kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 0,48 ng/ml konsantrasyonda % 4,2; 1,27 ng/ml konsantrasyonda % 3,9 ve 6,95 ng/ml konsantrasyonda % 5,0 olarak hesaplandı. Inter-assay CV değerleri, 0,51 ng/ml konsantrasyonda % 3,9; 1,28 ng/ml konsantrasyonda % 3,9 ve 6,9 ng/ml konsantrasyonda % 4,9 olarak bulundu.

Kite ait referans aralık: 87-524 ng/ml

Serumlar 100 kez sulandırıldığı için sonuçlar 100 ile çarpıldı.

Human TIMP-1 C1 (düşük seviye kontrol): 0,40-0,52 ng/ml

Human TIMP-1 C2 (orta seviye kontrol): 2,14-2,56 ng/ml

Human TIMP-1 C3 (yüksek seviye kontrol): 5,10-6,14 ng/ml

HUMAN TGF-β1: Serum örneklerinde Human TGF-β1 düzeyleri ELISA yöntemi ile R&D systems, Minneapolis, USA kitleri ile çalışıldı. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 88 pg/ml konsantrasyonda % 3,4; 198 pg/ml konsantrasyonda % 2,5 ve 816 pg/ml konsantrasyonda % 2,4 olarak hesaplandı. Inter-assay CV değerleri, 97 pg/ml konsantrasyonda % 8,4; 209 pg/ml konsantrasyonda % 8,3 ve 826 pg/ml konsantrasyonda % 5,7 olarak bulundu.

Kite ait referans aralık: 18,289-63,416 pg/ml

Serumlar 40 kez sulandırıldığı için sonuçlar 40 ile çarpıldı.

Human TGF-β1 C1 (düşük seviye kontrol): 113-296 pg/ml

Human TIMP-1 C2 (orta seviye kontrol): 468-919 pg/ml

Human TIMP-1 C3 (yüksek seviye kontrol): 951-1799 pg/ml

3.4. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri SPSS for Windows version 17.0 istatistik paket programı ile değerlendirildi. Parametreler ortalama \pm standart sapma şeklinde verildi. Parametrik veriler Student-t test ve Mann-Whitney U testi, non-parametrik veriler Ki-Kare testleriyle karşılaştırıldı. Verilerin kıyaslanmasında Pearson korelasyon analizi kullanıldı. p değerinin 0.05'ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 62 psoriasis hastasından 29'u (% 46,8) kadın, 33'ü (% 53,2) erkekti. Hastaların yaşları 10-72 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $43,51 \pm 15,04$ idi. 62 hastanın 43'ünde (% 69,4) ailede psoriasis öyküsü yokken 19 hastada (% 30,6) aile öyküsü pozitif. Hastalık başlangıç yaşı 4-69 arasında değişiyordu ve ortalaması $31,43 \pm 17,64$ idi. Hastalık süresi 1-40 yıl arasında değişiyordu ve ortalama $12,08 \pm 10,25$ idi. Hastaların demografik verileri Tablo 3'de yer almaktadır.

Tablo 3. Hastaların demografik verileri

Yaş (ortalama, aralık)	43,51±15,04 (10-72)	
Cinsiyet	N	%
Kadın	29	46,8
Erkek	33	53,2
Aile Öyküsü Olan	N	%
	19	30,6
Başlangıç Yaşı (ortalama, aralık)	31,43±17,64 (4-69)	
Hastalık Süresi (ortalama, aralık)	12,08 ±10,25 (1-40)	

Klinik dağılıma bakıldığında 62 psoriasis hastasının 47'sinde (% 75,8) plak tip, 15'inde (% 24,2) guttat tip psoriasis saptandı. Hastaların PASI skorları 1,4-42,4 arasında değişmekteydi ve ortalama $12,00 \pm 9,70$ idi. Artrit 11 hastada (% 17,7) mevcutken, 51 hastada (% 82,3) saptanmadı. Lezyonların yerleşim yerlerine bakıldığında yüz yerleşimi 14 hastada (% 22,6), saçlı deri yerleşimi 42 hastada (% 67,7), gövde yerleşimi 48 hastada (% 77,4), üst ekstremitte yerleşimi 60 hastada (% 96,8), alt ekstremitte yerleşimi 59 hastada (% 95,2), tırnak tutulumu 15 hastada (% 24,2) gözlemlendi (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların klinik özellikleri

PASI (ortalama, aralık)	12,00±9,70 (1,4-42,4)	
Psoriasis Tipi	n	%
Plak	47	75,8
Guttat	15	24,2
Lokalizasyon	n	%
Yüz	14	22,6
Saçlı Deri	42	67,7
Gövde	48	77,4
Üst Ekstremit	60	96,8
Alt Ekstremit	59	95,2
Tırnak	15	24,2
Artrit	n	%
	11	17,7

Tablo 5. Laboratuvar Değerleri

	ortalama	aralık
TIMP-1	282,48±114,73	118,40-601,80
TIMP-2	108,93±43,22	49,24-234,65
MMP-2	154,94±30,57	95,90-230,90
MMP-9	779±393,99	189,60-1755,80
TGF-β	32848,67±68966,18	1046,03-558737,22
CRP	N	%
Normal	48	77,4
Yüksek	14	22,6

Laboratuvar değerleri ve cinsiyet arasındaki ilişki incelendiğinde her iki cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 6).

Tablo 6. Laboratuvar değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi

	Kadın (n=29)	Erkek (n=33)	P
TIMP-1	286,09±127,03	279,30±104,64	0,82
TIMP-2	113,79±48,05	104,65±38,74	0,41
MMP-2	155,32±30,35	154,60±31,22	0,92
MMP-9	738,69±412,87	814,41±379,45	0,45
TGF-β	40790,48±99974,97	25869,50±14620,21	0,40
CRP Yüksekliği [n (%)]	7 (%24)	7 (%21)	0,61

Student-t test

Laboratuvar değerleri-PASI ve pozitif aile öyküsü arasındaki ilişki incelendiğinde aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında laboratuvar değerleri ve PASI açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Aile öyküsünün PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi

	Aile öyküsü (+) (n=19)	Aile öyküsü (-) (n=43)	p
PASI	16,41±12,25	10,06±7,7	0,11
TIMP-1	271,21±109,39	287,46±117,93	0,62
TIMP-2	118,42±56,34	104,73±35,97	0,60
MMP-2	158,66±33,64	153,29±29,38	0,53
MMP-9	682,74±322,25	821,53±418,22	0,36
TGF-β	20900,76±5750,06	38127,97±82466,51	0,16

Mann-Whitney U Test

Laboratuvar değerleri-PASI ve klinik tip arasındaki ilişki incelendiğinde plak ve guttat psoriazisli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Psoriasis tipinin PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi

	Plak (n=47)	Guttat (n=15)	p
PASI	10,90±8,89	15,44± 11,57	0,13
TIMP-1	296,22±122,04	239,40±76,13	0,11
TIMP-2	108,52±42,34	110,21±47,42	0,89
MMP-2	156,06±27,67	151,40±39,21	0,35
MMP-9	778,70±410,33	779,93±350,93	0,65
TGF-β	35609,11±79112,07	24199,26±7343,40	0,58

Mann-Whitney U Test

Laboratuvar değerleri- PASI ve psoriatik artrit arasındaki ilişki incelendiğinde artritli olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. MMP-2 değerleri, artritli olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamak kaydıyla daha dūřuk bulundu (Tablo 9).

Tablo 9. Psoriatik artrit varlığının PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi

	Artrit (+) (n=11)	Artrit (-) (n=51)	p
PASI	11,77±11,45	12,05± 9,41	0,49
TIMP-1	289,40±112,03	280,98±116,34	0,72
TIMP-2	110,87±33,74	108,51±45,28	0,42
MMP-2	140,24±20,06	158,10±31,65	0,06
MMP-9	958,71±440,53	740,23±376,73	0,09
TGF-β	71475,73±1,61	24517,34±13223,19	0,53

Mann-Whitney U Test

Laboratuvar değerleri ve klinik şiddet arasındaki korelasyon incelendiğinde PASI ile parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmadı. Parametrelerden MMP-9 ve TGF-β, TIMP-2 ve MMP-2 arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ($p<0,01$). MMP-9 arttıķa TGF-β'nin, MMP-2 arttıķa TIMP-2'nin doğru orantılı olarak arttığı gōrōldō. PASI arttıķa MMP-2'nin de arttığı gōzlendi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 10).

Tablo 10. Laboratuvar değerleri ve klinik Şiddet arasındaki korelasyon

	PASI	TIMP-1	TIMP-2	MMP-2	MMP-9	TGF-β
PASI	X	0,19	0,01	0,20	-0,09	-0,07
		0,13	0,93	0,10	0,49	0,58
TIMP-1		X	0,24	0,12	0,17	0,06
			0,60	0,35	0,18	0,62
TIMP-2			X	0,384**	0,16	-0,05
				0,002	0,20	0,72
MMP-2				X	0,17	-0,04
					0,19	0,73
MMP-9					X	0,327**
						0,009
TGF-β						X

* p<0,01, ** p<0,05; Pearson korelasyon testi

İlk sayı Pearson korelasyon katsayısı, ikinci ise p değerlerini göstermektedir.

Laboratuvar değerleri ve PASI ile CRP'nin ilişkisi araŐtırıldıęında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Ancak CRP değerleri yüksek olan hastalarda TGF-β değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha dŐŐük bulundu (Tablo 11).

Tablo 11. CRP yŐkseklięinin PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi

	CRP yŐksek (n=14)	CRP normal (n=48)	p
PASI	11,77±11,45	12,05± 9,41	0,37
TIMP-1	292,35±116,93	279,60±115,17	0,77
TIMP-2	111,23±45,12	108,25±43,12	0,46
MMP-2	158,92±38,00	153,77±28,41	0,74
MMP-9	813,20±282,62	769,02±423,00	0,41
TGF-β	26472,56±6340,76	34708,36±78398,67	0,06

Mann-Whitney U Test

Hastalık süresi ve başlangıç yaşının PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi incelendiğinde süre ve PASI arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulundu ($p<0,01$). Hastalık süresi arttıkça PASI doğru orantılı olarak artmaktaydı. Başlangıç yaşı ile TIMP-1 arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Başlangıç yaşı arttıkça TIMP-1 artmaktaydı. Başlangıç yaşı arttıkça PASI azalmaktaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalık süresi ve başlangıç yaşının PASI ve laboratuvar değerleri ile ilişkisi

	PASI	TIMP-1	TIMP-2	MMP-2	MMP-9	TGF- β
Hastalık süresi	0,361**	0,08	-0,07	0,14	-0,05	-0,11
	0,004	0,50	0,58	0,26	0,69	0,36
Başlangıç yaşı	-0,08	0,29*	0,10	-0,18	-0,02	0,05
	0,53	0,02	0,41	0,15	0,82	0,67

* $p<0,01$, ** $p<0,05$; Pearson korelasyon testi

İlk sayı Pearson korelasyon katsayısı, ikinci p değerlerini göstermektedir.

5. TARTIŞMA

Psoriasis remisyon ve alevlenmelerle seyreden sık görülen kronik bir dermatozdur. Klinik olarak eritemli, skuamlı, keskin sınırlı, endüre plaklarla karakterizedir. Etyopatogenezi, üzerinde yapılmış pek çok çalışma bulunmasına rağmen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. T hücrelerinin ve immünitinin primer rol aldığı keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterize bir hastalık olduğu düşünülmektedir (4).

Matriks metalloproteinazlar, ekstrasellüler matriksi parçalayan, nötral pH'da aktif olan, çinko bağımlı multigenik bir endopeptidaz ailesidir. Gelatinaz A (MMP-2, 72 kDa gelatinaz) ve B (MMP-9, 92 kDa gelatinaz) hemopeksin benzeri bölgesinde elastolitik aktivite için gerekli olan üç fibronektin-tip II bölgesi içerir. Daha çok gelatin ve tip 4 kollajeni bağlamakla görevlidir ancak diğer bazal membran komponentlerini de parçalayabilir (55). TIMP-1 ve TIMP-2 gelatinazlarla (MMP-2 ve MMP-9) reaksiyona girerek etkilerini gösterirler (53, 59). Pek çok durumda MMP-2 artışına TIMP-2, MMP-9 artışına TIMP-1 eşlik etmektedir (59).

Psoriatik deride MMP-2 ve MMP-9 aktivitesi ilk olarak 1997 yılında Feliciani ve ark. tarafından gösterilmiştir. Erken psoriatik lezyonlarda MMP-2 ve MMP-9'un arttığını, inhibitörleri olan TIMP-1 ve TIMP-2'nin ekspresyonunun ise artmadığını göstermiş ve MMP'ların inhibe edilmemesinden dolayı ekspresyonlarının arttığını ve bunun psoriatik lezyonun şekillenmesinde rol oynadığını bildirmişlerdir (75). Ancak sonraki çalışmalarda TIMP-1 ve 2'nin artmış ekspresyonu da gösterilmiştir (57, 76).

Fleischmajer ve ark. psoriasisli hastaların lezyonlu ve sağlam derilerinde artmış MMP-2 ve TIMP-2 seviyelerini göstermiş ve psoriatik epidermisteki hücre-hücre ve hücre-matriks değişikliklerinden artmış MMP-2 seviyesinin sorumlu olabileceğini vurgulamışlardır (76). Daha sonra Lee ve ark. MMP-2 ve MMP-9 mRNA'larının ekspresyonunun lezyonel ve non- lezyonel deride arttığını saptamış ancak geniş plak psoriasisde daha fazla MMP-9 mRNA artışından dolayı MMP-9 ekspresyonunun lezyon büyüklüğünde önemli olduğunu bildirmişlerdir (77). Bu bulgulara göre psoriasisdeki primer değişikliğin keratinositlerde olduğu yorumu yapılabilirse de Suomela ve ark.'nın yaptıkları çalışmada makrofaj ve nötrofillerde MMP-9 düzeyleri

artarken, bazal keratinositlerde artış olmadığı bildirilmiştir. Bununla birlikte TIMP-1 seviyelerinde artış olduğunu belirtmişlerdir (57).

Hem lezyonel, hem non-lezyonel deri biyopsilerinde MMP ve TIMP seviyelerinin yüksek saptandığı bildirilmişse de, bu çalışmalarda sağlıklı kişilerdeki ekspresyonları ile ilgili karşılaştırmalı bir veri elimizde bulunmamaktadır. Bunun yanı sıra bu ekspresyonlar hastaların stabil ya da alevlenme döneminde bulunmasına göre de değişebilir. Çalışma gruplarındaki hastalar sadece PASI skoruna göre sınıflandırıldığı ve hastalık aktivitesi vurgulanmadığından bu tür sitokin çalışmalarında değişken sonuçlar elde ediliyor olabilir. Ayrıca, klinik ve histopatolojik görünüm, lezyonel ve non-lezyonel deride birbirinden farklı olduğuna göre değerlendirilen parametrelerin her iki alanda da artmış olarak saptandığı durumlarda hastalık patogenezindeki yerleri tekrar sorgulanmalıdır.

Plazma MMP ve TIMP seviyesini inceleyen az sayıda çalışma mevcuttur. Flisiak ve ark. kontrol grubuna kıyasla TIMP-1 ve MMP-1 seviyesinin psoriasisli hastalarda yüksek olduğunu ve topikal tedavi sonrası TIMP-1 ve MMP-1'de azalma olduğunu göstermişlerdir (78). Daha sonra yaptıkları başka bir çalışmada ise TGF- β 1, TIMP-1, MMP-1 seviyelerinin kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini, TGF- β 1 ve TIMP-1 seviyelerinin PASI ile pozitif korelasyon, MMP-1 seviyelerinin ise PASI ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (79).

Myers ve ark. psoriatik artrit ve psoriasisli hastalarda serum TIMP-1 ve MMP-1 seviyelerinin artış gösterdiğini belirtmiş, başlangıç yaşı geç olan hastalarda TIMP-1 seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (80). Bizim çalışmamızda da benzer olarak geç başlangıçlı hastalarda TIMP-1 seviyelerinin yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Yine yakın zamanda 11 psoriasis ve psoriatik artritli hastada yapılan çalışmada MMP-2 ve MMP-9 plazma seviyelerinin klinikle korele olduğu ve anti-TNF- α tedavisi sonrası azaldığı bildirilmiştir (81).

MMP-2 ve MMP-9'un anjiogenezi uyararak ve kartilaj matriksini direkt olarak parçalayarak artrit gelişiminde anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Bu konuda yapılan bir çalışmada 24 romatoid artrit ve 17 psoriatik artritli hastanın serum ve sinovyal sıvılarında MMP-2, MMP-9, TIMP-1 ve TIMP-2 seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (82).

Diğer romatolojik hastalıklarla ilgili yapılan çalışmalarda da MMP ve TIMP'ların yüksek bulunduğu gösterilmiştir. Bunlardan Chang ve ark. romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus tanılı hastaların plazma seviyelerinde MMP-2 ve MMP-9 (83), Yoshihara ve ark. romatoid artritli hastaların sinoviyal sıvılarında MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9 ve TIMP-1 düzeylerinin arttığını bildirmişlerdir (84).

Yakın zamanda yapılan genetik bir çalışmada ise PSORS 8 geninde yerleşen MMP-2'nin psoriasisde önemli bir gen modülatörü olduğu belirtilmiştir (85).

Psoriasisli hastalarda MMP'lar ile ilgili çalışmaların sonuçları tablo 13'te özetlenmiştir.

Tablo 13. Matriks metalloproteinazlar ile ilgili çalışmaların özeti

Yazarlar	Çalışılan Örnek	Sonuç
Feliciani ve ark. (1997)	Doku biyopsi	MMP-2 ↑, MMP-9 ↑ TIMP-1 (-), TIMP-2 (-)
Fleischmajer ve ark. (2000)	Doku biyopsi	MMP-2 ↑, TIMP-2 ↑
Suomela ve ark. (2001)	Doku biyopsi	MMP-9 ↑, TIMP-1 ↑ (nötrofil ve makrofajlarda)
Lee ve ark. (2009)	Doku biyopsi	MMP-2 ↑, MMP-9 ↑
Flisiak ve ark. (2008)	Plazma	MMP-1 ↑, TIMP-1 ↑
Myers ve ark. (2004)	Plazma	MMP-1 ↑, TIMP-1 ↑
Cordiali-Fei ve ark. (2007)	Plazma	MMP-2 ↑, MMP-9 ↑
Giannelli ve ark. (2004)	Plazma Sinoviyal sıvı	MMP-2 ↑, MMP-9 ↑ TIMP-1 ↑, TIMP-2 ↑

Bizim çalışmamızda psoriasisli hastaların klinik şiddeti, artrit ve MMP-TIMP düzeyleri arasındaki ilişki incelendi. PASI yüksekliği ile MMP-2 ilişkisi korele bulundu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,1$). Artriti olan hastalarda MMP-2 değerleri düşük, MMP-9 değerleri ise istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte yüksek bulundu. TIMP-1 plak tipi psoriasisli hastalarda guttat tipe göre anlamlı olmamak kaydıyla daha yüksek bulundu ($p=0,11$). Bu bulgu MMP-9 mRNA ekspresyonunun lezyon büyüklüğünde önemli olduğunu vurgulayan çalışmayla uyumluydu (77).

TGF- β 'nin insan keratinositleri için potent bir inhibitör olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı yetersizliğinin psoriasis patogenezinde önemli olabileceği düşünülmüştür. Psoriasisli hastalarda yapılan çalışmalarda psoriatik hücre kültürlerinde ve deri biyopsilerinde TGF- β reseptörlerinde down regülasyon gösterilmiştir (86, 87). Ancak azalmış reseptörlerin, artmış TGF- β 'nin sonucu olabileceğini düşündürecek bulgular da vardır. Psoriasisli hastaların plazmalarında TGF- β değerlerini inceleyen pek çok çalışmada değerlerin arttığı bulunmuş ve hastalık şiddetiyle korele olduğu gösterilmiştir (28, 73, 88-90).

Kallimanis ve ark. yaptıkları çalışmada PASI skorları 9-10 arası değişen ılımlı psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre TGF- β 1 seviyelerinin arttığını, biyolojik ajanlarla tedavi sonrası ise azaldığını bildirmişlerdir (28). Bonifati ve ark. PASI değeri ortalama 16,2 olan hastalarda artmış TGF- β 1 düzeyleri saptamış ve hastalık şiddetiyle korele olduğunu göstermişlerdir (88). Nocowski ve ark. PASI değerleri >24 olan hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptarken PASI<24 olan hastalarda belirgin fark olmadığını belirtmişlerdir (89). Benzer şekilde Flisiak ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada sadece PASI değeri >15 olan hastalarda TGF- β 1 seviyelerinde anlamlı artış olduğu bildirilmiştir (90).

TGF- β 'nin psoriasisli hastalarda plazma ve skuamlardaki seviyesinin PASI ile ilişkisini araştıran bir çalışmada plazmadaki TGF- β 1 seviyesinin PASI ile korele olarak artış gösterdiği, skuamlardaki seviyesinin PASI ile azalma gösterdiği bulunmuştur (73).

TGF- β ile ilgili çalışmaların özeti Tablo 14'te yer almaktadır.

Tablo 14. TGF- β ile ilgili çalışmaların özeti

Yazarlar	Çalışılan Örnek	Sonuç
Leivo ve ark. (1998)	Hücre kültürü	TGF- β reseptörlerinde downregülasyon
Doi ve ark. (2003)	Doku	TGF- β reseptörlerinde downregülasyon
Kallimanis ve ark. (2008)	Plazma	TGF- β 1 \uparrow
Flisiak ve ark. (2003)	Plazma	TGF- β 1 \uparrow

Psoriazisli hastaların serumlarındaki artmış TGF- β 'nin nedeni tam olarak açıklanamamaktadır. Psoriazisteki artmış aktive endotelial hücre, fibroblast ve diğer inflamatuvar hücrelerin daha fazla TGF- β salgılamasının buna neden olabileceği düşünülmüştür. Psoriaziste görülen artışın immüniteyi baskılamak için mi olduğu ya da sürecin sonucu olarak mı arttığı tam olarak bilinmemektedir. Henüz “artmış TGF- β psoriazis patogenezi katkıda mı bulunuyor yoksa psoriazis patogenezi sonucu mu ortaya çıkıyor” konusu netlik kazanmamıştır.

Bizim çalışmamızda TGF- β 1 değerleri PASI ile ilişkili bulunmadı. Literatür verilerinde de gördüğümüz kadarıyla psoriazisli hastalarda TGF- β 1 düzeyleri ile PASI arasındaki ilişki çelişkilidir. Bazı çalışmalarda ancak yüksek PASI değerleri olan hastalarda korelasyon vurgulanırken bazılarında orta şiddetteki PASI değerlerinde de yükseklik saptanmış, bazı çalışmalarda ise TGF- β 1 düzeyleri ve PASI ilişkisi korele bulunmamıştır. Çalışmamıza katılan hastaların PASI değerleri 1,4-42,4 şeklinde geniş bir aralığa sahip olmasına karşın serum TGF- β 1 değerleri ile PASI arasında ilişki saptamadık. Bu durum matris metalloproteinazlarda elde ettiğimiz sonuçlarla benzerdir.

Daha önce Flisiak ve ark. 32 plak psoriazisli hastayla yaptıkları çalışmada artritli hastaları çalışmaya almamış, 15 sağlıklı kontrol grubuyla plazma seviyelerini karşılaştırmışlardır. TGF- β 1, TIMP-1, MMP-1 seviyelerinin kontrol grubuyla istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediğini, TGF- β 1 ve TIMP-1 seviyelerinin PASI ile pozitif korelasyon göstermekteyken MMP-1 seviyelerinin PASI ile negatif korelasyon gösterdiğini bildirmişler ve bu değerlerin psoriazis aktivitesini belirlemede biomarker olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır (79).

Bununla birlikte, romatoid artrit, pulmoner fibrozis, siroz gibi pek çok inflamatuvar hastalıkta serum TGF- β düzeyleri artmaktadır (91). Ayrıca artritli hastalarda sinoviyal sıvılarda da artış gözlenmiştir (91, 92). Buna karşın tedavi olarak TGF- β ve anti-TGF- β 1 antikoru verilmekte ve iyi klinik yanıtlar bildirilmektedir (92). Bu durum TGF- β 'nin çeşitli dokularda, sistemik etkisinin değişebileceğini düşündürmektedir. Bu da TGF- β 1'in kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneziindeki rolü ile ilgili daha geniş ve ayrıntılı araştırmaların gereksinimini göstermektedir.

Çalışmamız, psoriazisli hastalarda serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β düzeylerinin birlikte, hastalık aktivitesiyle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Birbirlerinin aktivitesini regüle eden bu proteinlerin tümünün aynı anda değerlendirilmesi hastalık patogenezindeki rollerinin anlaşılabilmesi için daha doğru sonuçlar verebilir. Bizim çalışmamızda psoriazisli hastaların serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β düzeyleri ile PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda MMP-9 ile TGF- β seviyeleri ve MMP-2 ile TIMP-2 seviyeleri anlamlı olarak korele bulunmuş olup, TGF- β , TIMP ve MMP'ları stimüle ettiği için bu sonucun anlamlı olduğu yorumuna varılmıştır.

MMP'ların aktivitesinin inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu, migrasyonu ve keratinosit proliferasyonu gibi psoriazis patogenezini ile ilişkili birçok süreç için temel olmasından yola çıkılarak psoriazisli hastalarda MMP'lar ve onların inhibitörleri (TIMP) arasındaki ilişkinin patogenezde rolü olabileceği düşünülmüştür. Ancak literatürde gözden geçirilen çalışmalarda, özellikle invitro olanlarda, elde edilen sonuçların değişken ve çelişkili olduğu saptanmıştır. Hem lezyonel, hem de non-lezyonel deride yapılan doku çalışmalarında benzer düzeylerin saptanması ise makalelerde vurgulananın aksine psoriazis patogenezinde MMP'ların rolü konusunda kuşku uyandırmaktadır. Çünkü lezyonel ve non lezyonel deri arasında klinik ve histopatolojik olarak ciddi farklar bulunmaktadır. Biz, çalışmamızda psoriazis aktivite indeksi ile MMP'lar arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Psoriazis patogenezine ilişkili olduğu yorumuna varabilmek için hasta serum değerlerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığı ve tüm parametrelerin bir arada değerlendirildiği daha geniş serileri de içeren çalışmaların yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamız, psoriazisli hastalarda serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β düzeylerinin birlikte değerlendirildiği ve hastalık aktivitesiyle ilişkisinin araştırıldığı ilk çalışmadır. Çalışmamızda psoriazisli hastaların serumlarında TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β değerleri ile PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır. MMP-9 ile TGF- β seviyeleri ve MMP-2 ile TIMP-2 seviyeleri anlamlı olarak korele bulunmuştur. Aile öyküsü olan hastalarda PASI değerleri anlamlı olmamakla birlikte daha yüksek bulunmuştur. Başlangıç yaşı ile TIMP değerleri anlamlı olarak korele bulunmuştur. Hastalık süresiyle PASI değerleri anlamlı olarak korele bulunmuştur. Psoriatik artrit varlığıyla olan ilişkisi değerlendirildiğinde artriti olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte MMP-2 değerleri düşük, MMP-9 değerleri yüksek bulunmuştur. TIMP-1 plak tipi psoriazisli hastalarda guttat tipe göre anlamlı olmamak kaydıyla daha yüksek bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre çalışmamızda psoriazis aktivite indeksi ile matriks metalloproteinazlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Psoriazis patogeneziyle ilişki olduğu göstermek için hasta serumlarının kontrol grubuyla karşılaştırıldığı ve tüm parametrelerin bir arada değerlendirildiği daha geniş serileri de içeren çalışmaların yapılmasına ihtiyaç olduğu yorumuna varılmıştır.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, psoriazisli hastalarda serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β düzeylerinin hastalık aktivitesiyle ilişkisinin araştırması amaçlandı.

Gereç ve Yöntem: Araştırmamıza Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriazis tanısı konulan toplam 62 hasta alındı. Alınan periferik venöz kan örneklerinde serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β düzeyleri Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı'nda ELISA yöntemiyle ölçüldü. İstatistiksel analizler SPSS 17.0 programı ile yapıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan 62 psoriazis hastasından 29'u (% 46,8) kadın, 33'ü (% 53,2) erkekti. Hastaların yaşları 10-72 arasında değişiyordu ve yaş ortalaması $43,51 \pm 15,04$ idi. Cinsiyet, aile öyküsü, artrit varlığı, ve laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Hastalık süresiyle TIMP-1 düzeyi anlamlı olarak korele saptandı. TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 ve TGF- β değerleri ile PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı. MMP-9 ile TGF- β seviyeleri ve MMP-2 ile TIMP-2 seviyeleri anlamlı olarak korele bulundu.

Sonuç ve Öneriler: Çalışmada psoriazis aktivite indeksi ile matriks metalloproteinazlar arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. MMP'lerin psoriazis patogenezindeki rolünü açıklığa kavuşturmak için tüm parametreleri içeren geniş serili çalışmalara ihtiyaç vardır.

8. ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to determine serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 and TGF- β in patients with psoriasis and to understand their possible roles in the disease activity.

Materials and Methods: Sixty-two patients, who applied to Dermatology Outpatient Clinic of Celal Bayar University Hospital and diagnosed as psoriasis clinically and histopathologically were included in our study. Serum TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9 and TGF- β 1 levels were studied in peripheral venous blood samples with ELISA method in the laboratory of Biochemistry Department of Celal Bayar University. Statistical analyses were made by the 17.0 version of SPSS.

Results: Twenty-nine (46,8 %) of the sixty-two psoriasis patients were female and thirty-three (53,2 %) were male. Ages varied from 10 to 72 and the mean value was $43,51 \pm 15,04$. There was no significant relationship between values and sex, family history or psoriatic arthritis. TIMP-1 was related with disease duration. There was no significant relationship between TIMP-1, TIMP-2, MMP-2, MMP-9, TGF- β and PASI. MMP-9 with TGF- β and MMP-2 with TIMP-2 was positively correlated.

Conclusions and Suggestions: According to our findings there is no relationship between matrix metalloproteinases and disease activity. Further studies with larger patient groups, including all parameters on the subject are necessary to clarify the roles of MMPs in the psoriasis pathogenesis.

9. KAYNAKLAR

1. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7th edn. Massachusetts: Blackwell Publisher, 2004: 35.1-35.69.
2. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 1-4.
3. Kundakçı N, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-4.
4. Gudjonsson J. E, Elder J.T. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al, eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th edn. San Francisco: McGraw-Hill, 2008; 169-93.
5. Ergun T. Psoriyazisin etyopatogenezi. *Turkderm* 2008; 42: 18-22.
6. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis. *JEADV* 2006; 20: 42-51.
7. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007; 16: 779-98.
8. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, et al. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 303-10.
9. Kundakçı N, Oskay T, Olmez U, et al. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-8.
10. Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology* 2006; 47: 151-9.
11. Bachelez H. Immunopathogenesis of psoriasis: Recent insights on the role of adaptive and innate immunity. *Journal of Autoimmunity* 2005; 25: 69-73.
12. Van de kerckhof PCM. The evolution of psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007; 157: 4-15.
13. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, et al. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007; 25: 568-73.
14. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, et al. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatology* 2005; 152: 1098-207.

15. Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch dermatol Res* 2007; 299: 359-66.
16. Guttman Yassky E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1103-15.
17. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
18. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol* 2000; 9: 1-10.
19. Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 391-5.
20. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, et al. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo* 2007; 59: 28-39.
21. Namazi MR. Possible molecular mechanisms to account for the involvement of tryptase in the pathogenesis of psoriasis. *Autoimmunity* 2005; 38: 449-52.
22. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-51.
23. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Overexpression of tumour necrosis factor-alpha converting enzyme in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 915-9.
24. Mease P. TNF alpha therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 755-8.
25. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 1-23.
26. Nickoloff BJ, Mitra RS, Elder JT, et al. Decreased growth inhibition by recombinant gamma interferon is associated with increased transforming growth factor-alpha production in keratinocytes cultured from psoriatic lesions. *Br J Dermatol* 1989; 121: 161-74.
27. Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2006; 20: 10-23.
28. Kallimanis PG, Xenos K, Markantonis SL, et al. Serum levels of transforming growth factor-b1 in patients with mild psoriasis vulgaris and effect of biological drugs. *Clin Exp Dermatol* 2008; 34: 582-6.

29. Han G, Williams AC, Salter K, et al. Role of TGF β signaling in the pathogenesis of psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010; 130(2): 371–7.
30. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 616-24.
31. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, et al. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
32. Rashmi R, Rao KSJ, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 658–63.
33. Bruch-Gerharz D, Schnorr O, Suschek C et al. Arginase 1 overexpression in psoriasis: limitation of inducible nitric oxide synthase activity as a molecular mechanism for keratinocyte hyperproliferation. *Am J Pathol* 2003; 162: 203-11.
34. Yıldırım M, İnalöz HS, Baysal V, et al. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2003;17: 34–6.
35. Pelc AW, Marcinkiewicz J. What is role of haeme oxygenase-1 in psoriasis? *Int J Exp Pathol* 2007; 88: 95–102.
36. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B et al. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity *Clin Exp Dermatol* 2008; 34; 140–4.
37. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153:706-14.
38. Namazi MR. Why is psoriasis uncommon in Africans? The influence of dietary factors on the expression of psoriasis. *Int J Dermatol* 2004; 43: 391-2.
39. Gudjonsson J E, Thorarinsson A.M, Sigurgeirsson B, et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *Br J Dermatol* 2003; 149: 530–4.
40. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, et al. Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 259-61.
41. Aydemir EH, Sukan MY. Psoriaziste psikosomatik faktörler, psikolojik durum ve psoriazisli hastaya yaklaşım. *Türkderm* 2008; 42: 26-30.
42. İnanır I, Aydemir Ö, Gündüz K ve ark. Psoriasisli Hastalarda Yaşam Kalite Ölçeği Geliştirilmesi. *Türkderm* 2003; 37: 189-95.
43. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 107-10.

44. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-65.
45. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *JEADV* 2006;20 (Suppl. 2):52–5.
46. Boehncke WH, Sterry W. Psoriasis – a systemic inflammatory disorder: clinic, pathogenesis and therapeutic perspectives. *JDDG* 2009; 7: 1-7.
47. Şentürk N. Saçlı deri psoriazisi. *Turkiye klinikleri J dermatol-special Topics* 2008; 1: 24-9.
48. Yazıcı AC. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1: 31-7.
49. Bilgen ŞA. Psoriatik artrit. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1: 49-54.
50. Jones SM, Armas J, Cohen M, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-9.
51. Erkin G. Psoriaziste tanı koydurucu dermatopatolojik bulgular. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* 2008; 1(3): 21-3.
52. Lever WF, Shaumburg-Lever G. *Histopathology of the skin*. Philadelphia: Lippincot, 1990; 156-64.
53. McGrath JA, Eady RAJ, Pope FM. Anatomy and Organization of Human Skin. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, eds. *Rook's Textbook of Dermatology*, 7th edn. Massachusetts: Blackwell Publisher, 2004: 3.1-3.84.
54. Aksun SA, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *T Klin J Med Sci* 2001, 21: 332-42.
55. Mandal M, Mandal A, Das S, et al. Clinical implications of matrix metalloproteinases. *Mol Cell Biochem* 2003; 252: 305-29.
56. Fingleton B: Matrix metalloproteinases as valid clinical targets. *Curr Pharm Des* 2007; 13: 333-46.
57. Suomela S, Kariniemi AL, Snellman E, et al. Metalloelastase (MMP-12) and 92-kDa gelatinase (MMP-9) as well as their inhibitors, TIMP-1 and -3, are expressed in psoriatic lesions. *Exp Dermatol* 2001; 10: 175–83.
58. Bode W, Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases. *J Biol Chem* 1999; 274: 21491-4.

59. Gomez DE, Alonso DF, Yoshiji H, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions. *Eur J Cell Biol* 1997; 74: 111-22.
60. O'Grady A, Dunne C, O'Kelly P, et al. Differential expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2, MMP-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP)-1 and TIMP-2 in non-melanoma skin cancer: implications for tumour progression. *Histopathology* 2007; 51: 793–804.
61. Marzano AV, Cugno M, Trevisan V, et al. Role of inflammatory cells, cytokines and matrix metalloproteinases in neutrophil-mediated skin diseases. *Clinical and Experimental Immunology* 2010; 162: 100–7.
62. Çelik ÖH, Yılmaz D, Atacan D, ve ark. Vitiligo tedavisinde matriks metalloproteinaz-2' nin Rolü. *Turkderm* 2010; 44: 216-9.
63. Südel KM, Venzke K, Hartig EK, et al. Tight control of matrix metalloproteinase-1 activity in human skin. *Photochemistry and photobiology* 2003; 78: 355-60.
64. Tedeschi A, Asero R, Lorini M, et al. Plasma levels of matrix metalloproteinase - 9 in chronic urticaria patients correlate with disease severity and C-reactive protein but not with circulating histamine-releasing factors. *Clinical exp allergy* 2010; 40: 875-81.
65. Burbridge MF, Coge f, Galizzi JP, et al. The role of the matrix metalloproteinases during in vitro vessel formation. *Angiogenesis* 2002; 5: 215-26.
66. Barrick B, Campbell EJ, Owen CA. Leukocyte proteinases in wound healing: roles in physiologic and pathologic processes. *Wound Repair Regen* 1999; 7: 410-22.
67. Li Y, Hashimoto Y, Agadir A, et al. Identification of a novel class of retinoic acid receptor beta-selective retinoid antagonists and their inhibitory effects on AP-1 activity and retinoic acid-induced apoptosis in human breast cancer cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 1360-6.
68. Kirby B, Griffiths CE. Psoriasis: the future. *Br J Dermatol* 2001; 58: 37-43.
69. Sawa M, Tsukamoto T, Iyoi T, et al. New strategy for antedrug application: Development of metalloproteinase inhibitors as antipsoriatic drugs. *J Med Chem* 2002; 45: 930-6.

70. Sauder DN, Dekoven J, Champagne P, et al. Neovastat (AE-941), an inhibitor of angiogenesis: Randomized phase I/II clinical trial results in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 535-41.
71. Kaneda WM, Hashimoto K, Mitsuyasu K, et al. Differential localization of TGF- β -precursor isotypes in psoriatic human skin. *Journal of dermatological science* 1996; 11: 183-8.
72. Han YP, Nien YD, Garner WL. Tumor necrosis factor-alpha-induced proteolytic activation of pro-matrix metalloproteinase-9 by human skin is controlled by down-regulating tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and mediated by tissue-associated chymotrypsin-like proteinase. *J Biol Chem* 2002; 277: 27319-27.
73. Flisiak I, Chodyncka B, Porebski P, et al. Association between psoriasis severity and transforming growth factor beta1 and beta2 in plasma and scales from psoriatic lesions. *Cytokine* 2002; 19: 121-5.
74. Van de Kerkhof PC. On the limitations of the psoriasis area and severity index (PASI). *Br J Dermatol* 1992; 126: 205-6.
75. Feliciani C, Vitullo P, D'orazi G, et al. The 72-kDa and the 92-kDa gelatinases, but not their inhibitors TIMP-1 and TIMP-2 are expressed in early psoriatic lesions. *Exp Dermatol* 1997; 6: 321-7.
76. Fleischmajer R. Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 771-7.
77. Lee SE, Lew W. The increased expression of matrix metalloproteinase-9 messenger RNA in the non-lesional skin of patients with large plaque psoriasis vulgaris. *Ann Dermatol (Seoul)* 2009; 21: 27-34.
78. Flisiak I, Mysliwiec H, Chodyncka B. Effect of psoriasis treatment on plasma concentrations of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinases-1. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 418-21.
79. Flisiak I, Zaniewski P, Chodyncka B. TGF- β 1, TIMP-1, MMP-1 and IL-18 as a combined biomarker of psoriasis activity. *Biomarkers* 2008; 13: 549-56.
80. Myers A, Lakey R, Cawston TE et al. Serum MMP-1 and TIMP-1 levels are increased in patients with psoriatic arthritis and their siblings. *Rheumatology* 2004; 43: 272-6.

81. Cordiali-Fei P, Trento E, D'Agosto G, et al. Effective therapy with anti-TNF-alpha in patients with psoriatic arthritis is associated with decreased levels of metalloproteinases and angiogenic cytokines in the sera and skin lesions. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1110: 578- 89.
82. Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, et al. MMP-2, MMP-9, TIMP-1 and TIMP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 335-8.
83. Chang YH, LIn IL, Tsay GJ, et al. Elevated circulatory MMP-2 and MMP-9 levels and activities in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clinical Biochemistry* 2008; 41: 955-9.
84. Yoshihara Y, Nakamura H, Obata K, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in synovial fluids from patients with rheumatoid arthritis or osteoarthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 455–61.
85. Vasku V, Vasku JB, Slonkova V, et al. Matrix metalloproteinase-2 promoter variability in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2009; 301: 467–73.
86. Leivo T, Leivo I, Kariniemi AL et al. Down-regulation of transforming growth factor-b1 receptors I and II is seen in lesional but not in non-lesional psoriatic epidermis. *Br J Dermatol* 1998; 138: 57–62.
87. Doi H, Shibata MA, Kiyokane K, et al. Downregulation of TGF beta isoforms and their receptors contributes to keratinocyte hyperproliferation in psoriasis vulgaris. *J Dermatol Sci* 2003; 33: 7-16.
88. Bonifati C, Carduci M, Mussi A et al. The levels of transforming growth factor-b1 are increased in the serum of patients and correlate with disease severity. *Eur J Dermatol* 1996; 6: 486–90.
89. Nockowski P, Szepietowski JC, Ziarkiewicz M et al. Serum concentrations of TGF-β1 in patients with psoriasis vulgaris. *Acta Dermatovenerol Croat* 2004; 12: 2–6.
90. Flisiak I, Porebski P, Flisiak R et al. Plasma TGF-β1 as a biomarker of psoriasis activity and treatment efficacy. *Biomarkers* 2003; 8: 437–43.
91. Lawrence DA. Transforming growth factor beta: a general review. *Eur Cytokine Netw* 1996;7: 363-37.

92. Wahl SM. Transforming growth factor- β 1 in inflammation: a cause and a cure. *J Clin Immunol* 1992; 12: 61–74.