



**T.C.**  
**RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI**  
**ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS HASTALARINDA FMS-LİKE TİROZİN KİNAZ-1**  
**SEVİYELERİ**

**Dr. Büşra ACAR MANTAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**RİZE 2018**



**T.C.  
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI  
ANABİLİM DALI**

**PSORİAZİS HASTALARINDA FMS-LİKE TİROZİN KİNAZ-1  
SEVİYELERİ**

**Dr. Büşra ACAR MANTAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Nursel DİLEK**

**RİZE 2018**  
**T.C.**  
**RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİAZİS HASTALARINDA FMS-LİKE TİROZİN KİNAZ-1**  
**SEVİYELERİ**

Doç. Dr. Nursel DİLEK danışmanlığında, Dr. Büşra ACAR MANTAR tarafından hazırlanan bu araştırma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 04/01/2018 tarihinde Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Üyeleri**

Başkan:

Üye:

Üye:

Üye:

Üye:

**PROF. DR. ADNAN YILMAZ**

**Tıp Fakültesi Dekan Vekili**

## ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda aldığım uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve tecrübelerini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Yunus Saral ve Doç. Dr. Nursel Dilek'e,

ELISA çalışması sırasında emeği geçen Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Aziz Ramazan Dilek'e,

İstatistik verileri değerlendirmede emeği geçen Halk Sağlığı Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Leyla Karaoğlu ve Araş. Gör. Dr. Asuman Okur'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışma imkanı bulduğum araştırma görevlisi doktor, hemşire, tıbbi sekreter ve personel arkadaşlarıma,

Yetişmemde ve bugünlere gelmemde çok büyük emekleri olan desteklerini her zaman yanımda hissettiğim sevgili annem Fatma Acar, babam Nail Acar'a, kardeşlerim Esra Acar ve Enes Furkan Acar'a,

Yarımlara olan inancımı diri tutmamda büyük destekçim olan, yol arkadaşım Ekrem Mantar'a

Teşekkür ederim.

Dr. Büşra Acar Mantar

## ÖZET

# PSORİAZİS HASTALARINDA FMS-LİKE TİROZİN KİNAZ-1 SEVİYELERİ

**Dr. Büşra ACAR MANTAR**

**Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı  
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nursel DİLEK**

Psoriasis eritemli-skuamlı, keskin sınırlı plaklarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Multigenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Predispoze kişilerde travma, enfeksiyonlar, ilaçlar ve çeşitli metabolik durumlarla ortaya çıkabilir. Tipik lezyonu keskin sınırlı, eritemli, gri skuamla kaplı plaklardır. Bunun yanı sıra artrit gibi sistemik belirtilerin bulunduğu ya da yaygın veya lokalize püstüllerle seyreden formlarıyla geniş bir klinik yelpaze sunar. Klinik olarak alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreder.

Psoriasis, patogenezi ve tedavisi üzerine sayısız çalışma yapılmış ancak ne patogenezi tam aydınlatılabilmemiş ne de tam kür sağlayabilecek bir tedavi geliştirilebilmiştir. Milattan öncelere dayanan hastalık için zaman içinde pek çok patogenez ortaya konmuş ve buna yönelik tedavi modaliteleri geliştirilmiştir. Yirminci yüzyılın sonu yirmi birinci yüzyılın başları psoriasis için T lenfositlerin merkezi rol oynadığı, keratinosit hiperproliferasyonu ve dismatürasyonu ile seyreden bir hastalık olarak tanımlandığı dönemdir. Ancak immün hücrelerin ve keratinositlerin tam olarak ne şekilde stimüle edildiği yapılacak yeni çalışmalar sayesinde gösterilebilecektir.

**Amaç:** Bu çalışmada psoriasis hastalarının serumlarında FMS-like tirozin kinaz-1'in sağlıklı kişilere göre yüksek olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

**Materyal ve Metod:** Çalışmaya Haziran 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran plak psoriazisli erişkin 51 hasta alındı. Hastaların klinik semptom ve bulguları kayıt altına alındı. Hasta ve gönüllülerden kan örnekleri alınarak ölçümler yapıldı. Psoriatik hastaların ve sağlık gönüllülerin kanlarında FMS-like tirozin kinaz-1 (FLT-1) seviyeleri enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemi ile ölçüldü. Psoriasis hastaları psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ)' ne göre hafif, orta ve şiddetli olarak üç klinik gruba ayrıldı. İstatistiksel olarak SPSS 23 programı kullanıldı.

**Bulgular:** Psoriasis hastalarının FLT-1 ortalama değeri  $23,6 \pm 1,3$  idi. Sağlıklı gönüllülerin FLT-1 değeri ise  $14,1 \pm 0,4$  idi. Psoriasis hastaları ile sağlıklı gönüllülerin FLT-1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ( $p: 0,000$ ). FLT-1 değerlerinin psoriasis hastalık şiddetiyle anlamlı olarak artmadığı tespit edildi ( $p:0,288$ ).

**Sonuç:** Sonuç olarak çalışmamız psoriasis patogenezinde vaküler endotelial growth factor (VEGF) reseptörü olan FMS-like tirozin kinaz-1 'in rol oynadığını göstermektedir. Ancak bu konuyla alakalı yapılan çalışmalar henüz çok kısıtlı olmakla birlikte yeni ve daha geniş araştırmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Psoriasis, patogenez, VEGF, FMS-like tirozin kinaz-1



## ABSTRACT

### FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 LEVELS IN PSORIASIS DISEASES

**Dr. Büşra ACAR MANTAR**

**Skin and Venereal Diseases**

**Specialization Thesis**

**Supervisor of Thesis: Doç. Dr. Nursel DİLEK**

Psoriasis is chronic inflammatory disease characterized with erythematous scaled plaques. It is multigenic and multifactorial disease. Predisposing individuals may develop psoriasis with trauma, infections, medications and various metabolic conditions. Typical lesion is sharp-limited erythematous scaly plaque. In addition, it offers a wide range of clinical forms, including systemic symptoms such as arthritis, or widespread or localized pustules. It is clinically observed with exacerbation and recovery periods.

Numerous studies have been carried out on psoriasis about pathogenesis and treatment, but neither pathogenesis can be fully understood nor provide complete cure. Psoriasis is an old disease that existed for centuries. Many pathogenesis has been revealed over time and treatment modalities have been developed for this. At the end of the twentieth century, the beginning of the twenty-first century psoriasis was defined as a disease characterized by keratinocyte hyperproliferation and dysmaturation, where T lymphocytes play a central role. However, exactly how the immune cells and keratinocytes are stimulated can be demonstrated by new studies.

**Aim:** In this study, we aimed to investigate whether FMS-like tyrosine kinase-1 is higher in patients with psoriasis than in healthy individuals.

**Materials and Methods:** Between June 2016 and June 2017, 51 adult patients with plaque psoriasis who applied to the Polyclinic of Skin and Venereal Diseases of Recep Tayyip Erdoğan University Educational Research Hospital were included in the study. Clinical signs and symptoms of the patients were recorded. Blood samples were taken from patients and volunteers and measurements were made. FMS-like tyrosine kinase-1 (FLT-1) levels were measured by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method in the blood of patients with psoriasis and in healthy volunteers. Psoriasis patients were divided into three clinical groups as mild, moderate and severe according to the severity index of psoriasis (PASI). SPSS 23 program was used for statistic.

**Results:** The mean value of FLT-1 in patients with psoriasis was  $23,6 \pm 1,3$ . The FLT-1 value of healthy volunteers was  $14,1 \pm 0,4$ . FLT-1 levels of psoriasis patients and healthy volunteers were statistically significantly different ( $p: 0,000$ ). FLT-1 levels were not significantly increased by psoriasis disease severity ( $p: 0,288$ ).

**Conclusion:** In conclusion, our study suggests that FMS-like tyrosine kinase-1, which is the primary endothelial growth factor (VEGF) receptor, plays a role in the

pathogenesis of psoriasis. However, studies related to this topic are still limited and new and more extensive researches are needed.

**Key words:** Psoriasis, pathogenesis, VEGF, FMS-like tyrosine kinase-1





## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	IV
ÖZET .....	V
ABSTRACT .....	VII
İÇİNDEKİLER .....	IX
ŞEKİL DİZİNİ .....	XIII
TABLolar DİZİNİ .....	XIV
KISALTMALAR.....	XV
1. GİRİŞ.....	1
1. 1. Tanım.....	1
1. 2. Tarihçe.....	1
1. 3. Epidemiyoloji.....	1
1. 4. Etyoloji ve Patogenez .....	2
1. 4. 1. Etyoloji.....	2
1. 4. 1. 1. Çevresel tetikleyiciler .....	2
1. 4. 1. 2. Sistemik tetikleyiciler.....	2
1. 4. 1. 3. İlaçlar.....	2
1. 4. 1. 4. Enfeksiyonlar.....	3
1. 4. 1. 5. Psikojenik stres.....	3
1. 4. 1. 6. Sigara alkol kullanımı.....	3
1. 4. 2. Patogenez.....	3
1. 5. Klinik.....	8
1. 5. 1. Psoriasis vulgaris (kronik plak psoriasis).....	10

1. 5. 2. Guttat psoriazis.....	10
1. 5. 3. Eritrodermik psoriazis.....	11
1. 5. 4. Püstüler psoriazis.....	11
1. 5. 4. 1. Generalize püstüler psoriazis.....	11
1. 5. 4. 2. Lokalize püstüler psoriazis.....	12
1. 5. 4. 2. 1. Palmoplantar püstülozis (Barber'in püstüler psoriazisi) .....	12
1. 5. 4. 2. 2. Akrodermatitis continua (Hallopeau hastalığı).....	12
1. 5. 4. 2. 3. İnfantil akropüstüloz.....	13
1. 5. 5. Psoriatik artrit.....	13
1. 5. 5. 1. Asimetrik oligoartrit.....	13
1. 5. 5. 2. Simetrik poliartrit.....	13
1. 5. 5. 3. Distal interfalangeal tip.....	13
1. 5. 5. 4. Spinal tip.....	13
1. 5. 5. 5. Artritis mutilans.....	13
1. 5. 6. Tırnak psoriazisi.....	14
1. 5. 7. İnvers psoriazis.....	14
1. 5. 8. Napkin psoriazis.....	14
1. 5. 9. Mukozal psoriazis.....	14
1. 6. Psoriazisle İlişkili Diğer Hastalıklar.....	15
1. 6. 1. Reaktif artrit (reiter hastalığı).....	15

1. 6. 2. Sneddon-wilkinson hastalığı (subkorneal püstüler dermatoz..15	
1. 6. 3. İnternal hastalıklarla birliktelik.....15	
1. 7. Ayırıcı Tanı.....16	
1. 8. Histopatoloji.....17	
1. 9. Tedavi.....17	
1. 9. 1. Topikal tedaviler .....17	
1. 9. 1. 1. Topikal kortikosteroidler .....18	
1. 9. 1. 2. Vitamin D analogları.....19	
1. 9. 1. 3. Kalsipotriol-betametazon dipropiyonat.....20	
1. 9. 1. 4. Tazaroten .....20	
1. 9. 1. 5. Takrolimus- pimekrolimus.....20	
1. 9. 1. 6. Nemlendiriciler .....21	
1. 9. 1. 7. Salisilik asit.....21	
1. 9. 1. 8. Antralin .....21	
1. 9. 2. Fototerapi .....21	
1. 9. 2. 1. Ultraviyole B fototerapisi.....22	
1. 9. 2. 2. Psoralen ultraviyole A .....23	
1. 9. 3. Sistemik tedaviler.....25	
1. 9. 3. 1. Metotreksat .....25	
1. 9. 3. 2. Sistemik retinoidler.....28	
1. 9. 3. 3. Siklosporin.....31	

1. 9. 3. 4. Psoriasisde biyolojik ajan kullanımı.....	33
1. 9. 3. 4. 1. Etanersept .....	37
1. 9. 3. 4. 2. İnfliksimab .....	38
1. 9. 3. 4. 3. Adalimumab .....	38
1. 9. 3. 4. 4. Ustekinumab .....	38
1. 9. 3. 4. 5. Sekukinumab.....	39
1. 10. Çalışmanın Amacı.....	40
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	41
2. 1. Psoriasisli Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	41
2. 2. Sağlıklı Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	41
2. 3. Çalışma Planı .....	41
2. 4. İstatistiksel Analiz.....	42
3. BULGULAR.....	43
4. TARTIŞMA.....	46
5. KAYNAKLAR.....	54
6. EKLER.....	68
7. ÖZGEÇMİŞ.....	71

## ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllüler FMS-like tirozin kinaz-1 ölçüm değerleri hata çubukları grafiği (error bar).....44



## **TABLolar DİZİNİ**

Tablo 1: Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Özellikleri.....	43
Tablo 2: FMS-like tirozin kinaz-1 ortalamalarının hasta ve sağlamlarda dağılımını....	44
Tablo 3: Hastalık şiddetine Göre FMS-like tirozin kinaz-1 ortalamaları.....	45
Tablo 4: Cinsiyete göre FMS-like tirozin kinaz-1 değerleri.....	45



## **KISALTMALAR**

HLA: Human Leukocyte Antigen

UV: Ultraviyole

ACE: Anjiotensin Converting Enzyme

GCSF: Granulocyte Colony Stimulating Faktor

IFN: İnterferon

HIV: Human Immunodeficiency Virus

IMID: Immune Mediated Inflammatory Disease

TNF: Tumor Necrosis Factor

MHC: Major Histocompatibility Complex

CLA: Cutaneous Lymphocyte Antigen

CCR: Kemokin Reseptör

DH: Dendritik hücreler

ICAM: Intracellular Adhesion Molecule

NK: Natural Killer

VYA: Vücut Yüzey Alanı

PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

NAPSI: NAil Psoriasis Severity Index

DLQI: Dermatology Life Quality Index

ASO: Antistreptolizin-O

SAPHO: Synovitis, Acne, Pustulosis, Hyperostosis, Osteitis

IgA: İmmun Globulin A

AGEP: Akut Ekzantematöz Püstüloz

UVA: Ultraviyole A

MED: Minimal Eritem Dozu

UVB: Ultraviyole B

dbUVB: Darbant Ultraviyole B  
PUVA: Psoralen Ultraviyole A  
BCC: Basal Cell Carcinoma  
USG: Ultrasonografi  
PPD: Pütrified Protein Derivate  
PIIINP: N-Terminal Propeptid of Type III Collagen  
MCV: Mean Corpuscular Volume  
FDA: Food And Drug Administration  
VLDL: Very Low Dancity Lipoprotein  
LDL: Low Dancity Lipoprotein  
HDL: High Dancity Lipoprotein  
ALT: Alanine Aminotransferase  
AST: Aspartat Aminotransferase  
BUN: Blood Urea Nitrogen  
 $\beta$ -hCG: Beta Human Chorionic Gonadotropin  
TDT: Tüberkülin Deri Testi  
İGST: İnterferon Gama Salınım Testi  
NYKB: New York Kalp Birliği  
Anti-TNF: Anti Tumor Necrosis Factor  
MS: Multipl Skleroz  
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences  
SH: Standart Hata  
FLT-1: FMS-like tirozin kinaz-1  
VEGF: Vasküler Endotelyal Grovth Faktör  
PDGF: Trombosit Kökenli Büyüme Faktör



## 1. GİRİŞ

Psoriasis eritemli-skuamlı, keskin sınırlı plaklarla seyreden kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Multigenik ve multifaktöriyel bir hastalıktır. Predispoze kişilerde travma, enfeksiyonlar, ilaçlar ve çeşitli metabolik durumlarla ortaya çıkabilir. Tipik lezyonu keskin sınırlı, eritemli, gri skuamla kaplı plaklardır. Bunun yanı sıra artrit gibi sistemik belirtilerin bulunduğu ya da yaygın veya lokalize püstüllerle seyreden formlarıyla geniş bir klinik yelpaze sunar. Klinik olarak alevlenme ve iyileşme dönemleriyle seyreder.<sup>1-3</sup>

### 1.1. TANIM

Psoriasis eritemli-skuamlı, keskin sınırları olan inflamatuvar plaklarla karakterize bir hastalıktır. Skuamları gümüş-gri renge görünüşü için halk arasında "sedef hastalığı" olarak adlandırılmaktadır.<sup>2</sup>

### 1.2. TARİHÇE

Psoriasis tarihi insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olmakla birlikte ilk olarak Hipokrat (MÖ 4-5. yy) psoriasis ve leprayı aynı hastalık olarak tanımlamış ve "lopoi" dediği kuru skuamlı lezyonları koyduğu gruba dahil etmiştir. Psoriasisin lepradan ayrı bir hastalık olduğunun farkına varılması yüzyıllar sonra 19. yüzyılın ortalarında Von Hebra tarafından kesin ayırt edici klinik özellikler belirlenerek sağlanmıştır.<sup>2</sup>

### 1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Bu oran normal popülasyonda %1-3 civarındadır. Bebeklikten 80 yaşa kadar her yaşta görülebilse de hastalığın ortaya çıkışı için iki pik bulunmaktadır. Bunlar 15-20 ve 55-60 yaşları arasındadır. Erken başlangıç genellikle ailede psoriasis öyküsü ile ilişkilendirilmekle birlikte tedaviye yanıtı etkileyebilmektedir.<sup>1,2</sup>

Çocukluk dönemi sonrası lezyonlarda genelde alevlenme görülür. Gebelikle birlikte lezyonlarda remisyon görülür. Bununla birlikte gebeliğe özgü impetigo herpetiformis özel bir psoriasis tipidir.<sup>3</sup>

## 1.4. ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

### 1.4.1. Etyoloji

Etyopatogenez konusunda yapılan birçok çalışma bulunmakla birlikte henüz bir netlik kazanamamıştır. Kalıtsal olarak predispoze kişilerde tetikleyici faktörlere maruz kalma ile ortaya çıktığı öne sürülmüştür. Yaşamın erken dönemlerinde ortaya çıkan ve aile öyküsü bulunan psoriasis hastaları öncelikle olmak üzere HLA Cw6, HLA B13, HLA B17, HLA B37, HLA B57, HLA DR7 birliktelikleri görülmektedir. Multigenik bir hastalık olan psoriasis alevlenmesinde hem sistemik hem çevresel faktörler rol almaktadır.<sup>1-3</sup>

#### 1.4.1.1. Çevresel Tetikleyiciler

Deriye mekanik, kimyasal veya fiziksel travma sonrası psoriatik lezyon gelişimi gözlenir. Aynı şekilde psikojenik travma sonrası da lezyon alevlenmesi gözlenebilmekte ve bu olay Koebner fenomeni olarak adlandırılmaktadır. Psoriasis lezyonları ultraviyole (UV) hasarı, ilaç erüpsiyonu veya viral ekzantem sonrası da alevlenebilmektedir.<sup>1</sup>

#### 1.4.1.2. Sistemik Tetikleyiciler

Hipokalsemi generalize püstüler psoriasis için iyi bilinen bir nedendir. Gebelikle psoriasis aktivitesinde %50 civarında iyileşme beklenirken gebeliğe özgü impeding herpetiformis gelişimi de göz ardı edilmemelidir.<sup>1</sup>

#### 1.4.1.3. İlaçlar

Birçok ilaç psoriasis alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlardan bazıları şunlardır: Lityum,  $\beta$ -blokerler, antimalaryaller, indometazin, anjiotensin converting enzim (ACE) inhibitörleri, tetrasiklin, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, terbinafin, lipid düşürücü ilaçlar (gemfibrozil, nistatin), granulocyte colony stimulating faktor (GCSF), interlökin tedavileri, interferon (IFN)- $\alpha$ 1 ve IFN- $\beta$ . Bununla birlikte sistemik kortikosteroid kullanımının ani kesilmesi püstüler psoriasis tetikleyebilmekle birlikte plak psoriasis lezyonlarını artırabilir. Klonidin, digoksin, amiodaron, kinidin, karbamazepin, valproik asit, fluoksetin, asetazolamid, sulfonamid, penisilin, amoksisilin, ampisilin, morfin, prokain, simetidin, ranitidin, altın, civa, oksandrolon, progesteron ve potasyum iyodür gibi ilaçların ise psoriasis alevlendirdiği veya başlattığını gösteren yayınlar bulunmaktadır.<sup>4,5</sup>

#### 1.4.1.4. Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar en çok da beta hemolitik streptokok enfeksiyonu en yaygın suçlanan mikroorganizmadır. Tahmini olarak streptokokal antijenlerin T lenfositlerini süperantijenik stimülasyonlarla uyarması söz konusudur. HIV pozitif hastalarda ise psoriasis şiddetinin arttığı gözlemlenmiştir.<sup>1</sup>

#### 1.4.1.5. Psikojenik Stres

Psoriasis alevlenmesinde iyi tanımlanmış sistemik bir neden de psikojenik stresdir. Psoriasis başlangıç etyolojisinde bulunabilmekle beraber var olan psoriasisin alevlenmesinde de rol oynar.<sup>2</sup>

#### 1.4.1.6. Sigara Alkol Kullanımı

Artmış sigara ve alkol tüketiminin psoriasis ile birlikteliği bulunmuştur. Sigara içimi psoriasis tetikleyici olabilmekle birlikte, alkol kullanımı psoriatik hastada oluşan psikojenik depresyonla ilişkilendirilmiştir.<sup>1</sup>

#### 1.4.2. Patogenez

Psoriasis IMID (immune mediated inflammatory disease) grubunda bir hastalıktır. Psoriatik lezyonlarda T lenfosit ve Langerhans hücrelerinin arttığı görülmüştür. Langerhans hücreleri T lenfositleri stimüle etmekte ve T lenfosit orjinli sitokinler nötrofilleri de kapsayan immün hücreleri inflamasyon alanına çağırılmaktadır. T lenfosit kaynaklı sitokinlerden özellikle TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , büyüme faktörleri, HLA DR molekülleri, antijen sunan hücreler bir araya gelip psoriasisde temel olay olan inflamasyonu meydana getirirler.<sup>2</sup>

Psoriasis özellikle T hücre tip 1 (Th1)'in merkezi rol oynadığı bir hastalık olarak kabul edilir. Psoriasisin HLA Cw6 öncelikli olmak üzere HLA B13, HLA B17, HLA B37, HLA B57, HLA DR7 gibi MHC allelleriyle birlikteliği bu patogenetik rolü kanıtlar niteliktedir. Diğer taraftan T hücre fonksiyonunu etkileyen IL-2 reseptör, CD2, CD11a ve CD4'ü hedef alan tedavilerin etkinliği de buna katkı sağlamaktadır.<sup>1,2</sup>

Psoriasis lezyonlarının tetiklenmesi ve sürdürülmesi birkaç hücre birikimi ile açıklanmaktadır. Epidermiste CD4+ T lenfositler hakim iken, dermiste CD4+ ve CD8+ hücreler birlikte bulunmaktadır. Bu hücrelerin çoğunluğu kutanöz lenfosit antijen (CLA) ve kemokin reseptör CCR4 sunan hafıza T hücreleridir.<sup>1</sup>

Lezyonel T hücre analizlerinde keratinlere karşı gelişen oto antijenlerle, eksojen bakteriyel ve viral antijenleri tanıyan T hücrelerinin artışı dikkat çekmektedir.<sup>1</sup>

Dendritik hücreler (DH) ve Langerhans hücreleri lezyonlu deride bulunmakla birlikte lezyonsuz deride de bulunabilir ve immün tetiği çektiği düşünülür. Özellikle plazmositoid dendritik hücrelerin IFN- $\alpha$  üretim psoriazisi tetiklediği düşünülmektedir.<sup>6</sup>

Nötrofil infiltrasyonu hem Kogojun spongioform püstüllerinde hem de Munro mikroabselerinde görülmesi psoriazise özgüdür. Ancak lezyonlu deride her zaman görülmemektedir.<sup>1</sup>

Psoriatik kişilerde anjiogenezde ve vasküler endotelial hücrelerde lökosit transferini sağlayan adhezyon molekülleri (ICAM-1 ve E-selektin) ekspresyonunda artış gözlenmektedir.<sup>1</sup>

Psoriasis, anjiyogenezi ve inflamatuvar yolakları birbirine bağlayan çok faktörlü bir deri hastalığıdır. Neovaskülarizasyon, damar genişlemesi psoriatik plakların gelişiminde erken ve önemli bir rol oynamaktadır.<sup>7</sup>

Trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve transforme edici büyüme faktörleri (TGF) - $\alpha$  ve - $\beta$ 'yi içeren birkaç büyüme faktörü anjiyojenik aktivite gösterir. Bununla birlikte, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), önemli bir proanjiyojenik faktör ve farklı dokulardaki anjiogenezden sorumlu ana protein olarak kabul edilebilir.<sup>7,8</sup>

VEGF/VEGFR sinyal yolunda, VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü (PLGF) dahil olmak üzere ligandlar, zara bağlı tirozin kinaz reseptörleri ile VEGFR-1 (FLT-1), VEGFR-2 (FLK-1/KDR) ve VEGFR-3 (FLT4) etkileşime girer. VEGF'ler aynı zamanda nörofilin NRP-1 ve NRP-2 de dahil olmak üzere belirli ortak reseptörlere bağlanır.<sup>9</sup> VEGF-A'nın (VEGF olarak da bilinir) VEGFR-2 ile ilişkisi, anjiogenezin ana aracı olduğu bilinmektedir. AKT, Raf, P13K, MEK ve ERK gibi çeşitli faktörler, anjiogenezin hücre içi sinyal yolağının moleküler mekanizmasına dahil olurlar.<sup>10</sup>

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), 40-45 kDa dimerik bir glikoproteindir ve bir sistein düğüm motifi içerir.<sup>11</sup> Memelilerdeki VEGF proteinlerinin süper aileleri 5 çeşit içerir: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D ve plasental büyüme faktörü (PLGF).<sup>12</sup> VEGF-A, VEGF ailesinin ana bileşenidir ve genellikle VEGF olarak anılır. İnsan VEGF geni kromozom 6p21.3 üzerinde bulunur.<sup>13</sup>

VEGF için üç reseptör vardır: VEGFR-1, VEGFR-2<sup>14</sup> ve VEGFR-3<sup>15</sup>; hepsi yüksek afiniteli tirozin kinaz reseptörleri (RTK'ler) 'dir. Nörofilinler (NRPlar, NRP-1 ve NRP-2), tirozin kinaz aktivitesine sahip transmembran reseptörlerdir, VEGF'i bağlamada yüksek afinite gösteren endotelial hücreler için spesifik belirteçtirler.<sup>15, 16</sup>

VEGFR-1, hematopoietik öncüllerin alınması ve monositlerin göçü için vazgeçilmezken, VEGFR-2 ve VEGFR-3, sırasıyla, VEGF ile uyarılan anjiyogenez ve lenfanjiyogenezi düzenler.<sup>17,18</sup> NRP-1 ve NRP-2, VEGFR-2'nin aktivitelerini artırabilir, ancak bağımsız olarak da sinyal verebilir.<sup>12</sup> VEGFR-1 ve VEGFR-2, NRP-1/2 ile bağlanabilir. NRP-2, VEGF-C'yi bağlayabilir veya VEGFR-3 ile birlikte eksprese edilebilir.<sup>19</sup>

VEGFR-1 ve -2, VEGF bağlanması ile aktive edilir ve sinyalleme özelliklerinde önemli ölçüde farklılık gösterir.<sup>20</sup> VEGF RTK sinyallerini modüle

eden sinyal vermeyen eşreseptörler de vardır.<sup>12</sup> VEGFR-1, normal kan damarı gelişimi için embriyogenez sırasında etkimektedir, VEGFR-2 artmış vasküler geçirgenliğin yanı sıra endotel hücrelerinin çoğalmasını ve göçünü belirlemektedir.<sup>12,16</sup>

Başlangıçta endotel hücrelerini hedef aldığı kabul edilen VEGF'in şimdilerde bir çok stromal hücre üzerinde etki gösterdiği kanıtlanmıştır.<sup>21</sup> Vasküler düz kas hücreleri, hematopoietik kök hücreler, monositler, nöronlar, makrofajlar ve trombositler gibi çeşitli hücre tiplerinde, lenfatik endotel hücreleriyle sınırlı VEGFR-3 dışında, VEGFR-1 ve VEGFR-2 de bulunur, ancak endokrin hücrelerde önemli seviyelerde olmadığı tespit edilmiştir.<sup>22, 23</sup>

Epiderminin tüm katmanlarında en yüzeysel stratum korneum hariç VEGFR ve NRP'ler bulunur.<sup>24</sup> Epiderminin en alt sırasındaki bazal keratinositler ve stratum spinosumdaki keratinositler, sitoplazmik membranlarında VEGFR-1 ve VEGFR-2'yi eksprese eder.<sup>25</sup> Ayrıca, VEGFR-3 ve nörofilinlerden NRP-1 ve NRP-2, stratum korneum hariç, tüm epidermal katmanlarda düzgün bir biçimde eksprese edilmektedir.<sup>15</sup> VEGFR-2 nötralize edici antikor ile ön işleme tabi tutulmuş, hücre kültüründeki keratinositler, farklı VEGF konsantrasyonları ile ikinci kez muamele edildiğinde artmış çoğalma ve migrasyon göstermişler.<sup>24</sup> Bu veriler, keratinosit membran yüzeyindeki VEGF ve NRP ekspresyonunun, otokrin tarzda aktiviteyi ve epidermal hücre sinyalini düzenlediğini işaret etmektedir.<sup>26</sup>

VEGF ve VEGFR-2 saç kökü, sebace glandlar ve ekrin ter bezleri gibi epidermal eklemlerde de saptanmıştır.<sup>27</sup> Foliküler keratinositler üzerinde artmış VEGF ekspresyonu, saç büyüme döngüsü boyunca anjiyogenez ile korelasyon göstermektedir.<sup>28</sup> Ayrıca, VEGF kaynaklı foliküler hücre çoğalmasına esas olarak saç folikülü dış kök kılıf hücreleri ve dermal papilla hücreleri üzerinde sentezlenen VEGFR-2 aracılık etmektedir.<sup>29</sup>

Psoriasis kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Deri ve eklem tutulumu ile seyreder. İmmün aracılı hastalıklar arasındadır.<sup>30</sup>

Psoriasisde deride histopatolojik olarak; dermiste çoklu immün hücrelerin infiltrasyonu, keratinosit hiperplazisi, aktifleştirilmiş mast hücreleri ve artmış vaskülarite mevcuttur.<sup>14,31</sup> Psoriasis yaygın olarak belirgin permeabilite bariyeri anormallığı ve aşırı VEGF üretimi ile karakterizedir.<sup>32</sup>

Psoriasisdeki patogenetik mekanizmalardan biri, VEGF kaynaklı anjiyogenez ile temsil edilir. Psoriasisli hastalarda yüksek serum VEGF seviyeleri ve endotel hücre uyarıcı anjiyogenez faktörü (ESAF) vardır ve psoriatik şiddet VEGF serum seviyeleri ile korelasyon gösterir.<sup>33,34,35</sup> Psoriasisde VEGF'in rolünü destekleyen diğer olgular, VEGF geninin tek bir nükleotid polimorfizmi ile psoriasis patogenezi arasındaki pozitif korelasyon ve psoriatik hastaların epidermisindeki VEGFR-1/2/3'ün aşırı ekspresyonudur. Üstelik, VEGFR'leri in vivo tüm epidermal katmanlarda lezyonsuz, perilezyonel ve lezyonel psoriatik keratinositlerde güçlü şekilde eksprese edilmektedir.<sup>36</sup>

Pro ve antianjiyojenik faktörler arasındaki denge, neovaskülarizasyonu düzenler. Fizyolojik olarak neovaskülarizasyon geçici olarak, örneğin yara iyileşmesi veya hamilelikte ortaya çıkar. Tümör büyümesi veya kronik inflamasyon gibi patolojik süreçlerde anjiyogenez hastalığın ilerlemesini kolaylaştırır.<sup>37, 38</sup>

TNF, TGF- $\alpha$ , VEGF, ESAP, hipoksi indüklenbilir faktör (HIF), interlökin (IL)-8, IL-17 ve anjiyopöietinler, proanjiyojenik etkiye sahip birçok faktör psoriatik deride yüksek düzeyde eksprese edilir. Bu faktörlerin birlikte hareketi, neovaskülarizasyonu oluşturmak için endotelial hücreleri uyarır. Proanjiyojenik arabulucular arasındaki etkileşimler çok karmaşıktır; örneğin, TNF, temel fibroblast büyüme faktörü ( $\beta$ FGF), IL-8 ve VEGF gibi proanjiyojenik faktörleri endotelial hücrelerde indükleyerek pro-ve anti-anjiyojenik etkilere sebep olur.<sup>39</sup>

Bir kısır döngü vardır: anjiyojenik faktörlerden  $\beta$ FGF ve VEGF, endotelial hücreleri aktive eder ve endotelial hücreler de çoğalıp göç ederek bir lümen oluşturur. Aynı zamanda hücre dışı matris (ECM) degradasyona uğrar ve anjiyogenez için depolanmış uyarıcı faktörleri serbest bırakır.<sup>40</sup>

VEGF'in psoriatik hastaların derilerinde aşırı ekspresyonu, epidermis bariyerinin normal işleyişini sürdürmede VEGF'in önemli rolü ve epidermal VEGF ile keratinosit hiperplazisi arasında bağlantı için önemli bir rol oynar.<sup>39,41</sup> Bu nedenle, VEGF'in keratinosit çoğalmasında yer aldığı düşünülmektedir. VEGF'in in vitro olarak keratinositlerin mitotik aktivitesini uyarması ve hem endotelial hücreler hem de keratinositlerde VEGFR-1 ve VEGFR-2 ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir.<sup>42</sup> VEGFR-1 ve VEGFR-2 psoriatik hastaların lezyonlarında saptanabilir. VEGF keratinositlerdeki VEGFR ifadesini artırır ve keratinositler VEGF ekspresyonunu düzenler, buna dayanarak VEGF'in keratinosit proliferasyonunda otokrin bir etkiye sahip olduğu fikrini destekleyebiliriz.<sup>43</sup>

Yalnızca epidermal bariyer bozulması psoriasis patogenezinde yeterli değildir. İmmün sistemdeki diğer işlev bozuklukları tam psoriatik fenotipin oluşturulmasına katkıda bulunur.<sup>44</sup> Psoriasisde inflamatuvar sürecinin devam etmesi de söz konusudur: VEGF, kapillerden hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır ve böylece damar permeabilitesini artırır.<sup>44</sup> Böylece lökositlerin psoriatik deriye göç etmesini sağlar. Bu süreç artmış oksijen tüketimine, HIF-1 gibi hipoksi ile uyarılan anjiyojenik transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonuna ve psoriasisde anjiyojenik/inflamatuvar döngüsünün devam etmesine yol açar.<sup>39</sup>

VEGF gibi proanjiyojenik mediatörlerin psoriatik lezyonlarda yeni kan damarı oluşumunu teşvik ettiği bilinmektedir ve bu da lezyonların kronikliğini açıklayabilir. VEGF'nin aşırı ekspresyonu, antianjiyojenik faktörlerin aktivitesini aşarsa, psoriatik ciltte anjiyogenez hızlandırabilir.<sup>8,45</sup>

İn vitro kültür çalışmaları, derideki VEGF'in ağırlıklı olarak keratinositler tarafından salındığını ve konsantrasyonunun, hem psoriatik hem de sağlam deride arttığını ortaya koymuştur.<sup>33</sup>

VEGF'in transgenik VEGF fare cildi içine sürekli infüzyonunun psoriasis benzeri inflamasyona neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>46,47</sup>

VEGF reseptörleri aynı zamanda lezyonel psoriatik epidermal keratinositlerde aşırı eksprese edilir ve VEGF ile ilgili uyarılmaya ek olarak kalsiyum tarafından upregüle edilebilir.<sup>48</sup>

Bununla birlikte, psoriasisde patogenezinde çözülebilir VEGF reseptörlerinin (VEGFR) olası rolü hakkında sınırlı veri vardır. Anjiyogenezin inhibisyonu için klinik olarak stratejik olabilecek, proanjiyojenik sinyal transdüksiyonunu önleyen VEGF'i bağlama yeteneğine sahiptirler.<sup>49</sup>

Keratinositler aynı anda birkaç izoformu eksprese edebiliyor olmasına rağmen, en bol form, transmembran tirozin kinaz reseptörleri VEGF reseptör-1 (VEGFR-1), VEGFR-2 ve hücre yüzeyi non-tirozin kinaz da dahil olmak üzere birkaç tanımlanmış reseptöre bağlanan VEGF165'tir (reseptörü nörofilin-1 (NRP-1)).<sup>50-53</sup>

VEGFR-1 aynı zamanda VEGF için yüksek afiniteli bir reseptör olmasına rağmen, VEGFR-2'ye göre çok daha zayıf VEGF'e bağlı tirozin fosforilasyonu gösterir, bu nedenle VEGFR-2'nin fonksiyonel etkilerinin çoğuna aracılık ettiği düşünülmektedir.<sup>54,55</sup> NRP-1'in VEGF165 için izoforma spesifik bir reseptör olduğu gösterilmiştir<sup>56</sup>, VEGFR-2 ile kompleksler oluşturarak ve VEGF ile bağlanmayı artırarak ortak bir reseptör görevi görür.<sup>19,57</sup>

VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 ve NRP-1'i yapay olarak eksprese etmek için tanımlanan epidermal melanositlerin davranışını etkiler. VEGFR-2'nin ekspresyonu UVB ışınlanması ile upregüle edilirken, VEGF ve TNF- $\alpha$  ile downregüle edilir.<sup>58</sup> VEGF/VEGFR-2 otokrin sinyal yolağının belirgin etkileri keratinositlerde, hatta epitel hücreleriyle astarlanmış epidermal eklerde de bulunmuştur.<sup>15,27,59</sup> Buna ek olarak, son zamanlarda ılımlı dozda UVB'nin keratinositlerde VEGFR'lerin ekspresyonunu ve aktivasyonunu artırdığı ve UVB ile VEGFR-2'nin aktivasyonunun hücre sağ kalımını artırdığı gösterilmiştir.<sup>60</sup>

Şiddetli psoriasis formlarından etkilenen hastalar artmış IL-4, IL-6, MCP-1, VEGF, TGF- $\beta$ 1, TIMP ve PDGF plazma seviyeleri ile karakterizedir. Bu inflamatuvar sitokinlerin bazıları, epidermal keratinositlerden VEGF üretimini uyarabilme yeteneğine sahiptir; bu da aşırı anjiyogenez ve vazodilatasyonun etkisiyle psoriatik deride artmış inflamasyona neden olur.<sup>61</sup>

Öte yandan, kortikotropin salınan hormon (ACTH), VEGF'in ekspresyonunu ve insan keratinositlerinden salınmasını azaltabilir ki bu da bize yeni bir tedavi hedefi sunmaktadır.<sup>62</sup>

Anjiyogenez psoriasisın multifaktöryel patogenezinin önemli bir bileşenidir. Mikrovasküler anormallikler erken evrelerde gelişir ve hastalığın ilerlemesi ile karakteristik belirti haline gelir. Dermisin lenfatik damarlanmasında genişleme de eşlik eder.<sup>63</sup>

Temel psoriatik anjiyogenez, tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), interlökin (IL) -8 ve anjiyopoietinler de dahil olmak üzere çeşitli proanjiyojenik faktörlerin hepsi psoriatik deride yoğun miktarda bulunmaktadır.<sup>63</sup>

VEGF, psoriatik keratinositler tarafından aşırı derecede eksprese edilir. Serum VEGF düzeyi ile PAŞİ arasında korelasyon varlığı gösterilmiştir.<sup>64</sup>

Psoriasisde hayvan modeliyle yapılan bir çalışmada, sistemik olarak VEGF blokajının kutanöz lezyonların şiddetinin orantısız olarak azaltılması ile dermal kan ve lenfatik damarların sayısını ve boyutunu önemli ölçüde azalttığı ortaya koyulmuştur.<sup>65</sup> Klinik vaka raporları, anti-VEGFR tedavisini takiben kutanöz lezyonlarda düzelme sağlandığını bildirmiştir.<sup>64</sup>

Th1 sitokinlerindeki artış (IFN- $\gamma$ , IL-2) ve antiinflamatuvar sitokindeki azalma (IL-10) inflamasyonun temelidir. Ayrıca IL-23, IL-12 ve IL-15in hastalığın

patogenezinde rolü gün geçtikçe güçlenmektedir. Bunu da IL-23 ve IL-12'nin p40 subünitine karşı geliştirilmiş ustekinumab'a psoriasisın remisyonla yanıt vermesi kanıtlar niteliktedir. Dendritik hücrelerden salınan IL-23 Th17 hücrelerini IL-22 salması için uyarır. IL-22 keratinosit proliferasyonuna ve dermal infiltrasyona neden olur. IL-22'nin kandaki düzeyi ile hastalık şiddeti arasında korelasyon gözlenmiştir.<sup>66</sup>

Aktifleşmiş T hücreleri ve NK T hücreleri IFN- $\gamma$  salar ve bu STAT transkripsiyon ailesini harekete geçirir. IFN- $\gamma$ 'nın aktive ettiği yolak psoriasis patogenezinde anahtar yolak olarak kabul edilir. Vazodilatasyon ve T hücre birikimini sağlar.<sup>67</sup>

Psoriatik deride IL-1, IL-6 ve TNF- $\alpha$  üretimi artmıştır ve günümüz tedavilerinde hedef alınan moleküllerdir.<sup>67</sup>

Kemokinler ise psoriasis patogenezindeki önemli bir diğer ailedir. Bunlardan CXCL8'in nötrofil infiltrasyonuna eşlik ettiği düşünülmeyle birlikte, CCL2, CCL5, CCL20, CCL27, CXCL9'un T lenfositleri için psoriatik plağa yönlendirici görevler yaptığı bilinmektedir.<sup>1</sup>

Psoriasis patogenezinde doğal immünite hücrelerinin rolü üzerine çok sayıda çalışma yapılmış ve rolleri iyi gözlenmiştir. Dendritik hücreler, NK T hücreleri, nötrofiller gibi epidermal keratinositler bu bahsedilen hücrelerdendir. Keratinositler kendi başlarına antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. hBD2, LL37, SKALP/elafin gibi antimikrobiyal peptidleri sunabilir. Bununla birlikte Toll-like reseptörleri (TLR) sunar ve IL-1, IL-8 ve TNF- $\alpha$  salar. Antimikrobiyal peptidlerden hBD2'nin CCR6 yoluyla TLR-4 e bağlanarak kemotaktik aktiviteye sahip oluşu gözlenmiştir.<sup>68</sup>

Psoriasis patogenezinde önemli bir nokta da epidermal keratinosit proliferasyonudur. Patogenezde bulunan sitokin ve kemokinler keratinositler için mitojenik olmamakla birlikte IFN- $\gamma$  antiproliferatif özelliktedir. Psoriatik derideki epidermal keratinositler, transkripsiyon faktörlerinden STAT-3 sunumu yaparlar. Bu faktör ise ICAM-1, TGF- $\alpha$  gibi birçok gen üretimini tetikler. IL-6, IL-20, IL-22 ve IFN- $\gamma$  ise STAT-3'ü aktive eder. Bu bağlantı da immün hücreler ve keratinositler arası bağlantı olarak kabul görmektedir.<sup>1</sup>

Psoriasis üzerinde yapılan genetik çalışmalarda normal deriden farklı olarak psoriatik deride farklı olarak sunulan 1300'den fazla genin varlığı tespit edilmiştir. Bu gen topluluğu dendritik hücrelerin ve T lenfositlerin olaya katılımını sağlamaktadır.<sup>1</sup>

## 1.5. KLİNİK

Psoriasis en yaygın haliyle eritemli, skuamli, sınırları belirgin, papül/plaklarla karakterize inflamatuvar bir hastalıktır. Daha az sıklıkla vücut yüzey alanının neredeyse tama yakınına kaplayan eritemli hafif skuamli olan eritrodermik formu, küçük ve çok sayıda papül ve plaklar gözlenen guttat formu, generalize olan püstüller ve palmoplantar olan püstüller formları da bulunmaktadır.<sup>1</sup>



Psoriasis klinik olarak birçok şekilde karşımıza çıkabilmekle birlikte ortak olan özellikler: eritem, infiltrasyon ve skuamdır. Genetik açıdan bakılacak olursa iki tipi vardır.<sup>1</sup>

Tip I: HLA Cw6+ olan hastalarda daha erken başlangıç, daha ağır bir seyir ve daha sık relaps gözlenmektedir.

Tip II: HLA ilişkisi daha zayıf hatta yok denecek kadar az ve diğer tipe göre başlangıç yaşı 40-50 arası olan, seyri daha hafif olan bir formdur.

Subjektif semptom bazı yazarlara göre görülmemekle birlikte<sup>2</sup> hastaların bir kısmı kaşıntıdan yakınmaktadır.

Psoriasis predileksiyon bölgeleri saçlı deri, dirsekler, dizler, sakral bölge, umbilikal bölge ve tırnaklardır. Lezyonların bu bölgeye yerleşimi travmaya yatkın bölgeler oluşuyla (Koebner fenomeni) açıklanmaktadır. Lezyonlar keskin sınırlarına ek olarak bazen beyaz bir halka ile çevrilidir. Bu Woronoff halkası olarak adlandırılmaktadır.<sup>1</sup>

Psoriatik lezyonlardaki klasik görünümü oluşturan eritem, skuam ve infiltrasyon histolojik olarak yüzeye yakınlaşmış, uzamış ve genişlemiş kapillerin, akantoza ilave olarak hücreli birikimin ve anormal keratinizasyonun klinik yansımalarıdır.<sup>1</sup>

Psoriatik lezyonların küt uçlu bir cisimle kazınmasıyla mum lekesini andıran bir görünüm ortaya çıkar. Buna "mum lekesi fenomeni" denir. Lezyonlar kazınmaya devam edilirse toplu iğne başını andıran kanama odakları ortaya çıkar. Histolojik olarak papillomatosisin göstergesi olan bu bulgu "Auspitz bulgusu" olarak isimlendirilir.<sup>1</sup>

Lezyonlar ortasından başlayarak iyileşebildiği gibi infiltrasyonun, skuamalarının ve eriteminin gerilemesi şeklinde iyileşebilir ve ardında sıklıkla postinflamatuar hipo/hiperpigmentasyon bırakırlar.<sup>1</sup>

Lezyonlar şekil ve büyüklüklerine göre değişiklik arzederler. Çapları 2 mm'ye kadar olanlar "punktata", 1 cm'ye kadar olanlara "guttata", 3 cm'ye kadar olanlara "nummularis", daha büyük olanlar ise "plak" olarak isimlendirilir. Düzensiz yılanvari kenarları olanlar "serpiginoza", ortadan iyileşip halka şeklini alıyorsa "annularis", harita şekli alıyorsa "geografika" ismini alır. Ayrıca lezyonlar sınıflandırılırken yerleşim yerleri ve morfolojilerine göre de isimlendirilebilirler.<sup>2</sup>

Lezyonlar yerleşim yerlerine göre sınıflanacak olursa;

- Saçlı deri psoriazisi
- Palmoplantar psoriazisi
- Tırnak psoriazisi
- Psoriatik artrit
- İnvers psoriazisi
- Genital ve perianal psoriazisi
- Napkin psoriazisi

Lezyonlar morfolojik özelliklerine göre sınıflanacak olursa;

- Psoriasis vulgaris
- Guttat psoriasis
- Eritrodermik psoriasis
- Püstüler psoriasis
- Foliküler psoriasis
- Seboreik psoriasis

### **1.5.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)**

Psoriasisin en çok görülen tipidir. Tüm psoriasisler içinde %80-90 bu tiptedir. Saçlı deri, dirsekler, dizler, presakral alan, el ve ayaklarda görülür. Kronik bir hastalık olmakla birlikte remisyon dönemlerini takip eden relapslar izlenmektedir.<sup>1</sup>

Lezyonların klinik takibinde vücut yüzey alanı (VYA) klinik şiddeti tam olarak yansıtamadığı için psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) formülize edilmiştir. Lezyonların eritem, indurasyon ve skuamaların şiddetini 0-4 puan arası verilerek baş, üst ekstremiteler, alt ekstremiteler, gövde için vücut yüzey alanına göre her birinden gelen değerlerin toplamı olan bir sayısal değerdir. Standart takipte kullanımı pek pratik olmamakla birlikte klinik araştırmalarda kullanılır ve verilecek tedavinin PAŞİ değerlerinde %75 düzeyinde bir iyileşme getirmesi beklenir.<sup>1</sup>

Klinik pratikte pek kullanılmamakla birlikte tırnak psoriasis şiddet indeksi (Nail Psoriasis Severity Index): NAPSI tırnağın matriks ve yatak tutulum özelliklerinin ayrı ayrı her tırnak için toplamını içeren skordur.<sup>1</sup>

Yaşam kalitesini değerlendirmek için düzenlenen dermatology life quality index (DLQI) daha faydalı ve önemlidir. Burada kısaca lezyonları hastanın günlük yaşamını ne ölçüde etkilediği, toplumsal damgalanma, kaşıntı, skuamlanma gibi parametreler sorgulanmaktadır.<sup>1</sup>

### **1.5.2. Guttat Psoriasis**

Psoriasis hastalarının çok küçük bir bölümünü oluşturan bu form daha çok pediatrik popülasyonda görülmektedir. Hastaların çoğunda lezyon çıkışından önce akut üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır. Bu hastaların yarısında streptokok enfeksiyon kanıtı olarak Antistreptolizin-O (ASO), antiDNAz B ve streptozin titrelerinde yükseklik gözlenmiştir. Pediatrik popülasyonda prognozu diğer tiplere göre çok iyi olan tipte spontan remisyonlar gözlenir.<sup>1</sup>

### 1.5.3. Eritrodermik Psoriazis

Vücutun %80'den fazlasının eritem ve skuamlarla kaplanması eritrodermi olarak adlandırılır. Psoriatik eritrodermi hastalarda araya tetikleyicilerin girmesi ile, tedavi komplikasyonu olarak veya direkt olarak da başlayabilir. Yüzü de içine alacak şekilde tüm vücutta yaygın ve şiddetli eritemle birlikte deskuamasyon bulunur. Tırnak tutulumu şiddetlidir. Yer yer sağlam alanların bulunması psoriatik eritrodermi veya pitriyazis rubra pilaris eritrodermisi için ipucudur.<sup>69</sup>

Hastalarda ateş ve diğer sistemik inflamasyon bulguları görülür. Fatal seyredabilen, tedaviye dirençli ağır bir tablodur. Laboratuvar bulguları spesifik olmamakla birlikte sedimantasyon artışı, lökositoz, lenfopeni, hipoalbuminemi, negatif azot dengesi görülür.<sup>69</sup>

### 1.5.4. Püstüler Psoriazis

Steril inflamatuvar püstülerle karakterize nadir bir psoriazis formudur. Lokalize ve generalize olarak iki formdadır.<sup>2</sup>

#### 1.5.4.1. Generalize Püstüler Psoriazis

Mortal seyredabilen oldukça nadir bir formdur. Eritemin üzerine steril püstüller yerleşmiş şekildedir. Tetikleyen faktörler sistemik tedavilerin veya kortikosteroidlerin ani kesilmesi, gebelik, hipokalsemi, topikal iritan madde kullanımı ve araya giren enfeksiyonlardır.<sup>1</sup>

Gebelikte ortaya çıkan generalize püstüler psoriazise "impedigo herpetiformis" denir. Sıklıkla fleksural bölgelerden başlayıp vücuda yayılan, grube olma eğiliminde, simetrik lezyonlarla karakterize, çok nadir görülen bir generalize püstüler psoriazis tipidir. Gebelikte meydana gelebilen hipokalseminin tetikleyici olabileceği düşünülmektedir. Hipokalsemiye sekonder tetani ve enfeksiyonlara bağlı sepsis gelişebilir. Tedavisinde sistemik kortikosteroidler 30-60 mg/gün ilk seçenektir. Hipokalsemi ve hipoalbumineminin düzeltilmesi açısından gerekli replasmanların yapılması, sekonder enfeksiyon gelişiminin önlenmesi prgonoz açısından önemlidir.<sup>2</sup>

Klinikte generalize püstüler psoriazis için Baker ve Ryan dört farklı patern tanımlamışlardır.<sup>70</sup>

Von Zumbuch paterni: Aniden eritem ve püstüllerle başlayan yaygın bir generalize püstüler psoriazis tipidir. Hastanın ateşi, ağrısı vardır ve toksik görünümündedir. Birkaç gün içinde püstüller söner ve deskuame olarak geriler.<sup>2</sup>

Anüler patern: Eritemli, skuamlı lezyonlar içinde püstüller barındırır ve çevreye yayılırken merkezinden soluklaşarak anüler bir hal alırlar. Genel bir halsizlikle birlikte lokal hassasiyet ve ısı atışı olabilir.<sup>2</sup>

Ekzantematik patern: Birdenbire ortaya çıkan ve birkaç güne kaybolan küçük püstüllerin görüldüğü akut bir generalize püstüler psoriazis tipidir. Genellikle enfeksiyonlar sonrası veya lityum gibi ilaçların kullanımı sonrası ortaya çıkabilir. Sistemik inflamasyon semptomları genellikle görülmez. Bazı yazarlar bu durumu AGEP (akut generalize ekzantematöz püstüloz) ile overlap olarak da değerlendirmiştir.<sup>2</sup>

Lokalize patern: Önceden var olan kronik plak psoriazis lezyonunun üzerinde püstüller gelişmesi ile ortaya çıkan tiptir. Genellikle katran gibi irritan maddelerin kullanımı sonrası ortaya çıkar.<sup>2</sup>

#### **1.5.4.2. Lokalize Püstüler Psoriazis**

El ve ayağın steril püstüllü dermatozları olarak bilinen bir grup hastalığın içindedir. Bu grup içinde palmoplantar püstülozis (Barber'in püstüler psoriazisi), akrodermatitis kontinua (Hallopeau hastalığı) ve infantil akropüstülozis yer alır.<sup>2</sup>

##### **1.5.4.2.1. Palmoplantar Püstülozis (Barber'in Püstüler Psoriazisi)**

El içi ve ayak tabanında bilateral ve simetrik yerleşimli eritemli zemin üzerinde 2-4 mm çaplı püstüllerle karakterize bir hastalıktır. 20-60 yaş arası kadınlarda daha sık görülmektedir. Püstüller başlangıçta sarı renkli iken gittikçe kahverengi bir hal alır. Püstüller bir hafta zaman sonunda eksfoliye olmadan kurur, deskuamasyon ve keratozla iyileşir. Tırnak tutulumu pek olmamakla birlikte subungal püstüller gözlenebilir. Psoriazis spektrumu içinde yer alıp almadığı tartışılmalı bir konudur.<sup>2</sup> Palmoplantar püstüloz sıklıkla steril kemik lezyonlarına eşlik eder. Kronik tekrarlayıcı osteomyelit, püstülotik artro-osteit, sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz ve osteiti içeren SAPHO sendromunun bir çok nötrofilik dermatozla da birlikteliği bulunmaktadır.<sup>3</sup>

##### **1.5.4.2.2. Akrodermatitis Kontinua (Hallopeau Hastalığı)**

Nadir görülen el ve ayak parmak distal falankslarından başlayıp proksimale doğru yayılma eğiliminde olan eritemli zeminde steril püstüllerle karakterize kronik bir hastalıktır. Psoriazis formu olduğu tartışmalıdır. Lezyonların başlangıcı tırnak kenarından sarı püstüller şeklinde olur. Hızlıca çoğalıp birleşirler ve deskuame olurlar. Bu döngü sürekli yenilenerek siklik bir tarz alır. Lezyonlar zamanla proksimal kısımlara doğru ilerler. Ekstremitelerde fonksiyon kaybıyla birlikte ağrı olabilir. Tırnak matriksine veya plağına yerleşen püstüller plak kaybına, onikodistrofiye, neden olabilmektedir. Kemik rezorbsiyonları gözlenebilir.<sup>2</sup>

### 1.5.4.2.3. İnfantil Akropüstüloz

İnfantil dönemde (2-12 ay arası) başlayan bir dermatozdur. Atopik bünyelilerde daha sıklıkla gözlenmektedir. Patofizyolojisi tam aydınlatılmamışsa da skabiye karşı bir duyarlılık reaksiyonu olduğunu savunan yazarlar mevcuttur. Ancak altta yatan skabiyes her zaman bulunmayabilir.<sup>2</sup>

Palmoplantar yerleşimli eritemli zeminde, 1-2 mm çapında veziküllerle karakterize bir hastalık olan infantil akropüstüloz ayrıca saçlı deri, gövde, yüz, gluteal bölgede de bulunabilir. Kaşıntı ön plandadır. Veziküllerle başlayan hastalık 24 saat içinde püstüle dönüşür ve deskuame olarak geriler. Hastalık kendiliğinden remisyona girer ancak relapslar görülmektedir.<sup>2</sup>

### 1.5.5. Psoriatik Artrit

Kutanöz psoriasisli hastaların %5-30'unda oluşur.<sup>71</sup> Gerçek prevalansın daha yüksek oranda olabileceğini söyleyen yazarlar mevcuttur.<sup>1</sup> Hastaların %75 kadarında artrit lezyonlardan sonra ortaya çıkar. %10 kadarında deri lezyonlarından önce ortaya çıkar. %15 kadar olguda da deri lezyonlarıyla eş zamanlı şekilde ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup> HLA B27 doku grubuna sahip kişilerde sıklığı artmıştır. Genel popülasyonda görülme sıklığı %0,02- 0,1 civarındadır. Kadınlarda daha sık gözlenmektedir. Hastaların %80 kadarında tırnak tutulumu da gözlenmektedir. Distal interfalangeal eklem en sık tutulan olmakla birlikte, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem de tutulabilir. Mono veya oligoartrit sınıfında, asimetrik yerleşimli seronegatif artritlerdendir.<sup>72,73</sup>

Moll ve Wright tarafından beş ayrı klinik tabloya ayrılmıştır.<sup>72-74</sup>

*1.5.5.1. Asimetrik Oligoartrit:* En sık gözlenen klinik tiptir. Diz ayak bileği gibi büyük eklemleri asimetrik tutmakla birlikte hem distal interfalangeal hem de proksimal interfalangeal eklemi tutabilir.<sup>2</sup>

*1.5.5.2. Simetrik Poliartrit:* Romatoid artrite benzer ve küçük eklemlerle diz, dirsek ve ayak bileklerini simetrik olarak tutar.<sup>2</sup>

*1.5.5.3. Distal İnterfalangeal Tip:* Klasik ancak nadir görülen tek distal interfalangeal eklem tutulumu gözlenir. Tırnak tutulumu beraberinde yer alır.<sup>2</sup>

*1.5.5.4. Spinal Tip:* Sıklıkla HLA B27 pozitif kişilerde gözlenen periferik eklem tutulumu birlikteliğinde olabilen sakroileit ve aksiyel artrit tablosudur. Psoriatik kişilerin yaklaşık üçte birinde asemptomatik de olsa sakroileit gelişmektedir. Birlikte inflamatuvar bağırsak hastalığı ve üveit olabilir.<sup>2</sup>

*1.5.5.5. Arthritis Mutilans:* Psoriatik artritin en ağır formudur. Neyse ki nadir görülmektedir. Destruksiyonla giden eroziv bir artrit tablosu ortaya çıkar ve klinikte deforme olmuş, sublukse ve dizilimi bozulmuş eklemler ortaya çıkmaktadır.<sup>2</sup>

Psoriatik artrit tanısı koymada deri lezyonlarının varlığı tanıyı en çok kolaylaştıran faktörlerden biridir. Beraberinde olan tırnak tutulumu ve romatoid

faktöre rastlanmaması da önemli bir bulgudur. Radyografik ve sintigrafik incelemeler tanıda yardımcıdır.<sup>2</sup>

### **1.5.6. Tırnak Psoriazisi**

Tırnak tutulumu hastaların %10 ila %55'i arasında görülmektedir. El tırnaklarında tutulum ayak tırnaklarına göre daha fazla oranda gözlenmektedir. Tırnak tutulumu olan hastaların günlük yaşamlarında fonksiyon kısıtlaması ve ağrı gözlenebilmektedir. Tırnak tutulumu beraberinde artmış psoriatik artrit insidansını da getirmektedir.<sup>1</sup>

Tırnağın matriks, plak ve hiponişyumu etkilenebilmektedir. Matriks proksimal parakeratotik tutulumları pitting olarak isimlendirilen küçük çukurlara neden olmaktadır.<sup>1</sup>

Matriks orta kısım tutulumlarında lökonişi gözlemlenebilmektedir. Tırnak yatağı tutulumunda plak altına lökosit göçünün klinik göstergesi olarak yağ lekesi fenomeni ortaya çıkar. Artmış kapiller fragilite sonucu splinter hemorajiler gözlenebilir. Distal tırnak yatağı parakeratozu ise subungal hiperkeratoz ve distal onikoliz olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>1</sup>

### **1.5.7. İnvers Psoriazis**

Fleksural veya invers psoriazis olarak da isimlendirilen tipte lezyonlar aksiller, inguinal, intergluteal, submammar, retroauriküler kıvrımlar gibi alanlarda yerleşirler. Yaygın olan psoriatik lezyonların aksine skuamlanma çok az görülür. Lezyonlar parlak eritemli, keskin sınırlı, infiltrat olmayan plaklar şeklindedir. Genellikle de merkezi bir fissür barındırırlar. Lokal dermatofit, kandida veya bakteriyel enfeksiyonlar invers psoriazis için tetikleyici olabilmektedir.<sup>1</sup>

### **1.5.8. Napkin Psoriazis**

Tipik yaş dağılımı 2-8 ay arası infantlardır. Lezyonlar bez bölgesi içinde kalan alanda yerleşen parlak eritemli, keskin sınırlı yamalar şeklindedir. Topikal tedavilerle yanıt oldukça iyi olmakla birlikte erişkin dönemde tekrarlayabilmektedir.<sup>3</sup>

### **1.5.9. Mukozal Psoriazis**

Psoriaziste mukozal tutulum tartışmalı olmakla birlikte bazı püstüler psoriazis tiplerinde oral mukozal tutulumlar gözlenebilmektedir. Akrodermatitis kontinuada ve generalize püstüler psoriazisli olgularda geografik dili andıran nemli, beyaz skuamlı, gezici eritemli anüler lezyonlar (anulus migrans) görülebilmektedir.<sup>3</sup>

## 1.6. PSORİAZİSLE İLİŞKİLİ DİĞER HASTALIKLAR

### 1.6.1. Reaktif Artrit (Reiter Hastalığı)

Üretrit, artrit, göz bulguları, oral ülserlerle birlikte psoriaziform deri lezyonlarını içeren bir sendromdur. Erkeklerde daha sık görülmektedir. Üretritin yanı sıra servisit, salpenjit, sistit gibi genitoüriner enfeksiyonlar da gözlenebilir. *Chlamydia trachomatis* başta olmak üzere shigeloz gibi diğer enfeksiyöz etkenler suçlanmaktadır. Göz tutulumu en sık konjonktivit şeklinde prezente olmaktadır. Bununla birlikte iritis, glokom, üveit ve keratit de oluşabilir.<sup>1</sup>

Artrit kendini sınırlama eğilimindedir; ancak kronikleşip fonksiyon kaybına neden olabilmektedir. Poliartrit ve sakroileit en sık bulgusudur. Deri lezyonları hastaların yaklaşık %5'inde gelişmektedir. Ayak tabanları, bacak ekstansör yüzleri, penis, ellerin dorsal yüzü, el parmakları, tırnaklar ve saçlı deri lezyonların görüldüğü yerleşim yerleridir. Keratoderma blenorajikum olarak isimlendirilen plantar bölgedeki kalın, sarı skuamlı sıklıkla püstüllerin eşlik ettiği lezyonlardır. Penis üzerindeki psoriatik plaklar ise balanitis sirsinata olarak adlandırılır.<sup>1</sup>

Reaktif artrit HLA B27 ile kuvvetli birliktelik içermektedir. Seyri genellikle kendini sınırlama eğiliminde olan hastalık bazı kişilerde kronikleşebilir ve kalıcı fonksiyon kayıplarına neden olabilmektedir. HIV + hastalarda da reaktif artrit gelişebilmekte ve şiddetli seyir gösterebilmektedir.<sup>1</sup>

### 1.6.2. Sneddon-Wilkinson Hastalığı (Subkorneal Püstüler Dermatoz)

Fleksural alanlardan başlayıp anüler veya polisiklik lezyonlar oluşturan oldukça yüzeysel (subkorneal) steril püstüllerle seyreden bir hastalıktır. Mevcut püstüller gerilerken geride yüzeysel skuamlar oluşur ve sonrasında tekrar yüzeysel püstüller gelişir. Bu durum siklik bir şekilde devam eder. Sneddon-Wilkinson hastalığı olan hastaların bazılarında beraberinde IgA paraproteinemisi gözlemlenmektedir. Bu durum dapson tedavisine oldukça iyi yanıt verir. Halbuki psoriazide paraproteinemiler görülmezken dapsona da yanıt vermez. Bu durum bazı yazarları bu hastalığın ayrı bir antite olduğu kanaatine itmektir.<sup>3</sup>

### 1.6.3. İnternal Hastalıklarla Birliktelik

Psoriazis IMID (immune mediated inflammatory disease) olarak tanımlanmaktadır. Günümüzde bu inflamasyonun sadece deriye sınırlı kalmadığı sistemik inflamatuvar hadiselerle birlikteliği olduğundan da bahsedilmektedir. Miyokard infarktüsü, pulmoner emboli, serebrovasküler olaylar gibi kardiyovasküler hadiselerin psoriatik hastalarda daha sık gözlemlendiği, günümüzde fark edilmiş bir gerçektir. Bununla birlikte diyabetes mellitus ve artmış abdominal obezite ile artan sıklıklarla birlikteliği gözlemlenmiştir.<sup>75</sup>

İnflamatuvar bağırsak hastalıklarından Chron hastalığı, ülseratif kolit ve HLA B27 pozitif psoriatik hastalar sakroileitle önemli bir ortak payda bulundurmaktadır.<sup>76</sup>

## 1.7. AYIRICI TANI

Eritemli skuamli hastalıklar ailesinden seboreik dermatit ve liken simpleks kronikus ayırıcı tanıda göz önünde bulunması gereken hastalıklar olmakla birlikte her iki hastalık aynı anda da bulunabilmektedir.<sup>1</sup>

Tek sınırlı ve tedaviye yanıtız lezyonlarda in situ skuamöz hücreli karsinom olan Bowen hastalığı akla gelmelidir. Burada ayırıcı tanıyı histopatolojik olarak yapmak gerekmektedir.<sup>1</sup>

Kronik plak psoriazis lezyonları bazen kutanöz T hücreli lenfomalarla karışabilir. Kutanöz T hücreli lenfomalarda epidermal atrofiye bağı kırıksıklıklar veya infiltrasyona bağı ilerleme gözlenmektedir. Ancak klinik olarak her zaman karar vermek mümkün olmadığı için kutanöz biyopsi gerekmektedir.<sup>1</sup>

Psoriatik plaklar bazen krurislerde hipertofik liken planus ile karışabilirler. Diğer yerlerde karakteristik viyalose papül ve plakların varlığı ve mukozal tutulum tanıyı liken planus lehine çevirir.<sup>1</sup>

Palmoplantar psoriazis, avuç içi ve ayak tabanlarının keratotik ekzeması ile karışabilir. Burada lezyonların kenar belirginliği psoriazis lehinedir.<sup>1</sup>

Psoriatik eritrodermi diğer eritrodermi nedenleri olan Sezary sendromu, pitriyazis rubra pilaris ve yaygın ilaç reaksiyonları ile karışabilir.<sup>1</sup>

Guttat psoriazis hastalarında küçük plak parapsoriazis, pitriyazis likenoides kronika, sifiliz ikinci dönem, pitriyazis rozea ile ayırıcı tanıya girmektedir. Guttat psoriazis palmoplantar bölgeyi nadiren tutar ve eritemi parapsoriazisten daha belirgindir.<sup>1</sup>

Lezyonlar daha sınırlı olduğunda tinea corporis ve özellikle gövde üst kısmını tutan pemfigus foliaseus akla gelmelidir.<sup>1</sup>

Fleksural psoriazis intertrigo yapan nedenlerden biridir. Diğerleri ise: seboreik dermatit, kutanöz kandidiyazis, tinea inkognito, nekrolitik migratuvar eritem, ekstramammarian Paget hastalığı, bowenoid papüloz ve kontakt dermatitdir.<sup>1</sup>

Özellikle infantlarda Langerhans hücreli histiyositoz ihtimali düşünölmelidir. Tinea kapitis sık olmamakla birlikte psoriazisin tanısında ara sıra akla gelmektedir.<sup>1</sup>

Eritemli zeminde yaygın püstöller, generalize püstöller psoriazise ilave olarak akut ekzantematöz püstöloz (AGEP) olarak bilinen ilaç erüpsiyonunda da görölebilir. Histopatolojik olarak eozinofil varlığı tanıyı AGEP tarafına çeker.<sup>1</sup>

Palmoplantar püstölozlu ve akrodermatitis kontinualı hastalarda dermatofit enfeksiyonları dışlanmalıdır.<sup>1</sup>



## 1.8. HİSTOPATOLOJİ

Psoriasisde histopatolojik bulgular lezyonun yaşına ve tipine göre değişmekle birlikte genel kabul gören bulgular şunlardır: parakeratoz, hiperkeratoz, akantoz, stratum granulosumda incelmeye, papillomatozis, retelerde çomaklaşma, artmış mitoz, stratum korneumda parakeratotik alanlarda artmış nötrofil birikimi (Munro mikroabseleri), papiller dermiste lenfosit infiltrasyonu ve ileri derce kıvrıntılı dilate kapillerlerdir.<sup>1,77</sup>

Erken dönem guttat lezyonlarda, stratum korneumda bölgesel parakeratoz görülür. Parakeratozların tam üzerinde nötrofiller küme yapmış şekilde gözlenir.<sup>1</sup>

Plak tipi psoriatik lezyonlarda nötrofil infiltrasyonu daha fazladır. Nötrofiller parakeratotik alanların üzerine denk gelecek şekilde yerleşmişlerdir. Aynı şekilde parakeratotik alanların altındaki stratum granulosum tabakasında incelmeye gözlenmektedir. Gelişimini tamamlamış plaklarda rete ridgeleri uzun ve şişkincedir. Düzenli epidermal akantozla birlikte dermal papillaların üzeri incelmeye ve papillalardaki kapiller dilate olmuş görünümündedir. Bu klinikteki Auspitz bulgusunun karşılığıdır.<sup>2</sup>

Püstüller psoriasisde baskın olan görünüm nötrofil infiltrasyonudur. Çok sayıda nötrofil keratinositlerle çevrelenmiş şekilde gözlenir. Stratum korneumdaki parakeratozla çevrelenmiş nötrofil kümeleri Munro mikro absesi olarak isimlendirilir. Ancak püstüller psoriasisin aktif plak psoriasisden histopatolojik olarak ayırıcı yönü stratum spinosumda yerleşen Kogoj'un spongioform püstüllerinin ve munro mikroabselerinin abartılı düzeyde görülmesidir.<sup>1</sup>

## 1.9. TEDAVİ

Psoriasis için topikal ve sistemik tedaviler mevcuttur. Tedavi şeklinin seçiminde önemli olan nokta kullanılacak tedavinin yan etkileri, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı, daha önceki tedavilere verdiği yanıt değerlendirilip ona göre verilmesidir. Psoriasis kronik seyirli, relaps ve remisyonlarla seyreden bir hastalıktır. Bu sebeptendir ki tedavi verilirken akut iyilik halini sağlayan ancak relapslara neden olabilecek tedavilerden kaçınmak ve uzun süreli remisyonu sağlayacak yaklaşımlar tercih edilmelidir. Yapılan bazı çalışmalar göstermiştir ki psoriasis hastalarının yaklaşık yarısı aldığı tedaviden memnun değildir. Bu da tedavide daha yeni arayışlar içine girilmesini gerektiren bir şekilde patogenezi aydınlandıkça daha spesifik tedaviler gündeme gelmektedir.<sup>1</sup>

### 1.9.1. Topikal Tedaviler

Psoriatik hastaların büyük çoğunluğunun lezyonları vücut yüzey alanının %5'inden az yer kaplamaktadır.<sup>78</sup> Bu hastalar, direkt lezyon üzerine uygulanacak etkili ve güvenli tedavilerle remisyona sokulabilir. Ancak topikal tedavilerdeki uygulamanın zaman alıcı, zahmetli olması, uzun bir idame dönemi gerektirmesi,

tedavi yanıtının kısmi oluşu, kullanılan ilaçların etkinliğine duyulan güvensizlik, daha önceki tedavilere alınan kötü yanıtlar, kullanım şeklinin tam olarak tarif edilmemiş veya anlaşılmamış olması, ilaç formülasyonunun kullanım alanına göre uygun olmayışı, yan etkiden korkan hastanın tedaviye uyum sağlamaması gibi dezavantajları bulunmaktadır.<sup>78</sup>

Psoriasis tedavisinde kömür katranı, salisilik asit ve ditranol asırlar öncesinde kullanılmıştır. Günümüz tedavisinde topikal tedavi ilk seçenekleri arasında bulunmayıp yerini topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları, kombine topikal steroid+ vitamin D analogu, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimusa bırakmıştır.<sup>79</sup>

Topikal tedavilerle alakalı Cochrane derlemelerinde topikal steroidler ve vitamin D analogları gövde yerleşimli lezyonlarda eşit derecede etkinlik göstermekteyken, saçlı deri lezyonları topikal kortikosteroidlere daha iyi yanıt vermiş olarak yer almıştır. Bu iki ilacın kombine kullanımı ise ayrı ayrı kullanımlarına göre daha üstün bulunmuştur.<sup>80</sup>

Saçlı deri, intertriginöz bölge ve genital bölge tutulumları topikal tedaviler açısından daha dikkatli olunması ve daha özel yaklaşımlarda bulunulması gereken bölgelerdir. Topikal tedavilerin başarısı hastanın yüksek uyumuna büyük oranda bağlıdır. Ne yazık ki hastaların topikal tedavi uyumları oldukça zayıftır.<sup>78</sup>

#### **1.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler**

Lokalize ve hafif şiddetli psoriasis hastaları için tercih edilecek birinci seçenek tedavidir.<sup>1, 79, 81</sup> Stoughton-Cornel tarafından vazokonstrüktif etkilerine göre yedi potens grubuna ayrılmaktadırlar. Kullanılacak bölgeye göre formülasyonu ve potens grubu seçilerek uygulanır.<sup>80</sup>

Hücre içi steroid reseptörlerine bağlanarak birçok sitokin kodlanmasını sağlayarak, birçok gende transkripsiyon düzenlemesi yaparak, antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstrüktif etkiler gösterirler.<sup>79</sup>

Lokal ve sistemik yan etkileri dolayısıyla en potent topikal kortikosteroidlerin kullanımının 2-4 hafta kadar olması gerektiği görüşü hakimdir.<sup>81</sup> En güçlü topikal steroid kullanımı dört haftayı geçmemekle birlikte devamında daha düşük potens topikal steroidlerin haftada 1-2 kez kullanımı düşünülmelidir. Topikal kortikosteroid seçiminde lezyonun lokalizasyonu, hastalığın şiddeti, hastanın yaşı ve tercihi göz önünde bulundurulmalıdır. Erişkin hastalarda orta ve üzerindeki sınıflar ilk tercih edilecek gruplardır. Kronik ve infiltrate plaklarda yüksek potens sınıftan tercih etmek gerekmektedir.<sup>79</sup>

Topikal kortikosteroid kullanımı erken dönem etkinlikleri iyiye uzun dönem kullanımı ile alakalı veriler sınırlıdır. Kullanılan preparatın formülasyonu ve oklüzyon varlığı tedavi etkinliğini büyük oranda etkilemektedir. Örneğin düşük potens bir preparat oklüzyon altında daha yüksek potent etkinlik sağlar hale gelebilmektedir. Taşiflaksi preparatların uzun süreli aralıksız kullanımı sonrasında meydana gelebilecek etkinlik azalması nedenlerinden biridir. Uzun dönem kullanımlarda hasta uyumsuzluğu da bir diğer etkinlik kaybı olarak değerlendirilebilir.<sup>81</sup>

Topikal kortikosteroid kullanımlarında temel kısıtlayıcılar özellikle yüksek potent steroidlerde görülen atrofi ve sistemik emilim riskidir. Bu durum deri kalınlığının incelendiği yüz ve intertriginöz bölgelerde daha yüksek bir oranda görülmektedir. İritasyon yan etkisi vitamin D analoglarına göre daha az tespit edilmiştir.<sup>81</sup>

Uzun süreli ve sık kullanımda yan etki riskinde artış beklenmektedir. Lokal olarak atrofi, telenjektazi, stria, purpura, rosacea, kontakt dermatit yan etkileri gelişebilir. Sistemik emilim olduğunda ise orta-güçlü potens topikal steroid kullanımı hipotalamo-pituiter-adrenal aksı baskılayabilir. Nadiren Cushing sendromu, femur başı avasküler nekrozu gözlenebilir. Göz çevresinde kullanım sonrası; glokom ve katarakta neden olabilir.<sup>81</sup>

Topikal kortikosteroidlerin tümü gebelikte C kategorisidir. Düşük-orta potens topikal steroidler emolyenlerle birlikte gebelikte ilk tercihtirler. Bebek ve çocuklarda kullanımında sistemik yan etki gelişebilmesi açısından yakın takip gerekmektedir.<sup>81</sup>

### ***1.9.1.2. Vitamin D Analogları***

Kalsipotriol, kalsitriol, takalsitol D vitamini sentetik analogları olarak kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidlerle birlikte hafif-lokalize psoriasisde ilk sıra tedavi seçeneğidir.<sup>82</sup>

Hücrede D vitamin reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu baskılayıp diferansiyasyonu normale çevirir. En potent topikal kortikosteroidlerden etkinlik olarak düşük olmakla birlikte topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımlarında etkinliği artırıp yan etki insidansını azaltmaktadır.<sup>81</sup>

Günde iki kez kullanılması önerilmektedir. Zaman içinde topikal kortikosteroidlerle kombine edilerek hafta içi vitamin D analogları, hafta sonu topikal steroid kullanımı uzun dönem kortikosteroid yan etki insidansını azaltacaktır. Kalsipotriol, ultraviyole A (UVA) ile inaktive olduğu için UVA maruziyeti öncesinde kullanılmamalıdır.<sup>81</sup>

En sık görülen yan etkiler lezyon ve çevresinde iritasyon, yanma, batma, kaşıntıdır. Bu yan etkiler tedavi devam ettikçe gerilemektedirler. Sistemik yan etki oldukça nadirdir.<sup>81</sup>

Gebelik kategorisi C'dir. Çocuk hastalarda kullanımı hafif iritasyon dışında güvenli, etkili ve tolere edilir olduğunu göstermiştir. Türkiyede sadece kalsipotriol bulunmaktadır.<sup>81</sup>

Renal yetmezlik ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında kontrendikedir. Haftada 100gr'dan fazla kullanımlarda serum kalsiyum seviyesini artırabilmektedir.<sup>81</sup>

### **1.9.1.3. Kalsipotriol-Betametazon Dipropiyonat**

Vitamin D analogları topikal kortikosteroid uzun süreli kullanımında kullanılması gereken steroid miktarını azaltmada ve yan etki insidansını düşürücü etkileri bulunmaktadır. Kombine preparatlar bu ihtiyacı karşılamak için dizayn edilmiştir. Tedavi etkinliğinin bakıldığı bir çalışmada kombine preparat kullanımının tekli kullanımlara göre daha etkili olduğu gözlenmiştir. Özellikle gövde yerleşimli psoriasis lezyonlarında kalsipotriol+betametazon dipropiyonat kullanımı iyi bir seçenek olarak yerini almıştır.<sup>83</sup>

### **1.9.1.4. Tazaroten**

Topikal bir retinoid olan tazaroten psoriasis tedavisinde görece yeni bir topikal tedavi şeklidir. Keratinosit diferansiyasyonunu normalleştirdiği, hiperproliferasyonu sınırladığı ve inflamatuvar markerları azalttığı düşünülmektedir. Henüz Türkiye'de preparatı bulunmamaktadır. Günde bir kez kullanımı önerilmektedir.<sup>81</sup>

Etkinlik, yapılan çok merkezli çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada %40-50 civarındadır. En sık görülen yan etkisi lokal iritasyondur. Sadece lezyon üzerine uygulanması, topikal kortikosteroidler ve emolyenlerle kombine edilmesi, güneşli ve kısa kontakt süreli kullanımı yan etkileri azaltmak için denenebilir.<sup>81</sup>

Gebelik kategorisi X'dir. Gebelerde ve laktasyonda kullanılmamalıdır. Çocuklarda güvenli kullanımına dair veri yoktur.<sup>81</sup>

### **1.9.1.5. Takrolimus-Pimekrolimus**

Topikal kalsinörin inhibitörü olan takrolimus ve pimekrolimus iki yaştan itibaren atopik dermatit için FDA onaylıdır. Psoriatik hastalarda özellikle yüz ve intertriginöz bölgelerde önemli bir topikal tedavi seçeneğidir.<sup>79</sup>

Etkinliğini interlökin-2 başta olmak üzere çeşitli sitokinleri baskılayarak göstermektedir. Günde iki kez kullanımı önerilmektedir.<sup>79</sup>

Etkinlik klasik plak psoriasisde düşüktür. Oklüzyonla artan etkinliği ise molekülün penetrasyon sorununu öne çıkarmaktadır. Yüz ve intertriginöz bölgeler gibi topikal kortikosteroid yan etkisinin fazla olabileceği bölgeler için ilk sırada düşünülecek ilaçlardır.<sup>79</sup>

Topikal takrolimus ve pimekrolimusun en sık yan etkisi kaşıntı ve yanma hissidir. Bu yan etki takrolimusta daha fazladır. UV ile birlikte karsinogenezde artmış risk mevcut olduğundan fototerapi alan hastalarda bu konuya dikkat etmek gerekmektedir.<sup>79</sup>

Gebelik kategorisi C'dir. Her ikisi de gebelik ve laktasyonda önerilmez.<sup>79</sup>

### **1.9.1.6. Nemlendiriciler**

Psoriatik hastalara yaygın olarak önerilmekle birlikte etkinlikleri ile alakalı veriler sınırlıdır. Emolyen kullanımı, beraberinde kullanılacak bir diğer topikal ajanın etkinliğini artırması, yan etkilerini azaltması ve kullanılacak ilaç miktarını azaltması noktasında faydaları gözlenmiştir.<sup>80,81</sup>

Özellikle intertriginöz bölgelerde, friksiyon ve iritasyon lezyonları alevlendirebileceğinden banyo sonraları petrolatum bazlı nemlendirici kullanımı hastalara öğretilen önemli bir noktadır. Psoriatik hastaların günlük deri bakımları için de nemlendirici kullanımı önerilmektedir. Gebelik ve laktasyondaki psoriasis hastalarına birinci seçenek olarak nemlendiricilerle birlikte topikal kortikosteroidler önerilmektedir. Bebek ve çocuklarda kullanımı güvenlidir.<sup>80,81</sup>

### **1.9.1.7. Salisilik Asit**

Topikal bir keratinolitik olarak uzun yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Stratum korneumda pH'ı düşürerek keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak etki etmektedir. Tek başına kullanımından ziyade topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımı mevcuttur. Salisilik asitin keratinolitik etkisiyle topikal kortikosteroidlerin emilimi artmakta ve etkinliği çoğalmaktadır.<sup>81</sup>

Hepatik ve renal yetmezliği olanlarda, vücut yüzey alanının %20'den fazlasını kaplayan lezyonlara kullanımında, sistemik salisilat kullanımı olanlarda toksisite riski mevcuttur. Ultraviyoleyi filtre edici etkisi bulunduğundan dolayı fototerapi öncesi uygulanmamalıdır.<sup>81</sup>

Gebelerde lokalize sınırlı lezyonları olan hastalarda güvenli kullanımı mevcuttur. Çocuklarda ise sistemik emilim ve toksisite nedeniyle kullanımdan kaçınılmalıdır.<sup>81</sup>

### **1.9.1.8. Antralin**

Yıllarca psoriasis tedavisinde kullanılmıştır. Ancak günümüzde yerini kozmetik olarak daha kabul edilebilir tedavilere bırakmıştır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte T lenfosit aktivasyonunu önlediği ve keratinosit diferansiyasyonunu normaleştirdiği düşünülmektedir.<sup>84</sup>

En sık karşılaşılan yan etki iritasyon, lezyon ve çevresiyle kıyafetleri boyamasıdır. Gebelik kategorisi C'dir.<sup>84</sup>

## **1.9.2. Fototerapi**

Psoriasis remisyonu sağlamak için uygun ve lokal tedaviden sistemik tedavilere geçiş basamağı olarak değerlendirilebilecek bir tedavi çeşididir.

Uygulamanın sadece kliniklerde yapılabilmesi en büyük zorluklarından biridir. Fototerapinin etki mekanizmasını dört farklı yolakla açıklayabiliriz. Bunlar:

- Antiproliferatif etki: Keratinosit apoptozisi ile ortaya çıkar.
- Antiinflatuar etki: Dendritik hücre ve lenfosit apoptozisi ile ortaya çıkar.
- İmmünsüpresif etki: Ürokanik asit artışı ile sağlar.
- İmmünmodülatör etki: Th1/Th2 dengesi, Th17 baskılanması ve regülatör T hücre indüksiyonu ile ortaya çıkar.<sup>85</sup>

### **1.9.2.1. Ultraviyole B Fototerapisi**

Fototerapi öncesi hastalara genel bir bilgilendirme yapılmalı ve yaş, bireysel ultraviyole duyarlılıkları, ultraviyole kabininde durup duramayacağı, önceki fototerapi seansları ve alınan yanıtlar, kümülatif ultraviyole dozu hesaplanmalıdır.<sup>85-89</sup>

Pembe renkli fark edilebilir bir eriteme neden olan en düşük ışın dozu; minimal eritem dozu (MED) olarak isimlendirilir. Birimi mJ/cm<sup>2</sup>'dir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, fenotiyazinler gibi ilaç kullanımları MED'i etkileyebilir. Fotosensitiviteyi değerlendirmek için sırtın alt kısmı veya kalçada 1 cm çapında dairesel alanlara MED i belirlemek için belli aralıklarla ışın gönderilir. Yanık oluşum riskini azaltmak için fototerapi başlangıç dozu MED'in %35-70'i olabilir. Deri tipine göre de tedavi dozunu belirlemek mümkündür. Her iki yöntemle de etkinlik benzerdir.<sup>89</sup>

Etkin bir tedavi için haftada 2-3 kez uygulama yapılmalıdır. Maksimum ultraviyole B (UVB) eritemi 24 saatten daha kısa sürede ortaya çıktığı için doz artışı her bir başarılı tedavi sonrası yapılmalıdır. Suberitematojenik dozda tedavi daha etkilidir ancak bu tedavinin süresini uzatır. Her bir tedavide ideal doz artışı %10 ile %20 arasındadır. Darbant ultraviyole B (dbUVB) fototerapisinde ulaşılabilecek maksimum dozlar cilt tipine göre değişmektedir. Deri tipi 1 ve 2 için maksimum doz 2000 mJ/cm<sup>2</sup>, deri tipi 3 ve 4 için ise 3000 mJ/cm<sup>2</sup>, deri tipi 5 ve 6 için ise 5000 mJ/cm<sup>2</sup>'dir.<sup>91</sup>

dbUVB tedavisi alan bir hasta tedavisine 4-7 gün gelmemişse son uygulama dozuyla, 1-2 hafta gelmemişse %25 azaltarak, 2-3 hafta gelmemişse %50 azaltarak, 3-4 hafta gelmemişse baştan başlayarak tedaviye devam edilir. Doz artımı sonrası eritematöz bir reaksiyon oluşmuşsa doz %50 azaltılır ve bundan sonraki doz artışları %10 ile sınırlanır. Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. Toplamda 200 seanstan fazla uygulama yapılan hastalara ömür boyu rutin deri kanserine muayenesi yapılmalıdır. UVB ile tedavi hayat boyu 350 seansı aşmamalıdır.<sup>91</sup>

Topikal steroidlerle kombinasyon yanıt zamanını kısaltabilir. Klinik anlamlı bir düzelme beklenmez. Kalsipotriol ile kombinasyon UVB'den 2 saat önce veya sonra uygulanabilir. Antralin ile kombinasyon yapılabilir. Kömür katranı ile kombinasyon etkilidir ancak hasta uyumu zayıftır. Asitretin ile kombinasyon güçlü bir şekilde önerilir. Metotreksat ile kombinasyon önerilir. Siklosporin ile kombinasyon önerilmez. Biyolojik ajanlar ile kombinasyon dirençli olgularda kısa

sürelili kullanilabilir. Özellikle etanersept ile kombinasyonunun kanit düzeyi daha yüksek düzeydedir.<sup>88</sup>

### ***dbUVB Tedavisinde Toksisite ve Yan Etkiler***

Akut dönemde eritem, kaşıntı, yanma-batma hissi, herpes simpleks reaktivasyonu, kserozis, nadiren bül oluşabilir. Kronik dönemde dermatoheliosis, erkeklerde genital maligniteler (tedavi sırasında korunmazsa ve totalde 300 seanstan fazla alırsa), gebelerde melasma ve folik asit eksikliğidir.<sup>88</sup>

### ***UVB Tedavisinin Kontrendikasyonları***

Mutlak kontrendikasyonlar: Kseroderma pigmentosum, ataksi telenjiectazi gibi DNA tamir bozukluğu ile giden hastalıklar, lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıklar, kişisel melanom hikayesi, displastik nevüs varlığıdır.<sup>88</sup>

Rölatif kontrendikasyonlar: Fotosentitizan ilaç kullanımı, daha önce iyonize ışın tedavisi almış olmak (Grenz/X-ray).<sup>88</sup>

### ***Çocuklarda UVB Fototerapisi***

Çocuklarda kümülatif doz olabildiğince düşük tutulmalı ve mümkünse ilk seçenek olarak düşünülmemelidir. UVB fototerapisi gören çocuklar uzun dönem fotokarsinogenez açısından takip edilmelidir.<sup>88</sup>

### ***1.9.2.2. Psoralen Ultraviyole A***

Psoriasis alan şiddet indeksinin (PAŞİ) yüksek olduğu olgularda, dbUVB tedavisine az yanıt alınan veya hiç alınamayan durumlarda indüksiyon tedavisi olarak değerlendirilebilir. Topikal veya banyo psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavileri sistemik toksisiteyi önlemesi açısından tercih edilebilir. Ayrıca topikal PUVA oral PUVA kadar etkili ve toplam doz 2-6 kat kadar daha az olabilir.<sup>85</sup>

### ***PUVA Uygulama Yöntemleri***

PUVA uygulama yöntemleri aşağıdaki gibidir.<sup>85</sup>

- Oral PUVA (oral 8-MOP 0,6-0,8 mg/kg; uygulamadan 1,5 saat önce alınacak)
- Banyo PUVA (8-MOP 0,5-1 mg/L; geniş lezyonlarda; uygulamadan 30 dk önce)

- Krem PUVA (losyon ya da merhemine içine 8-MOP %0,0006-0,005 cold krem içinde; el-ayak lezyonlarında; uygulamadan 30 dk önce)
- İmmersiyon PUVA (su içinde 8-MOP 0,5-1 mg/L; el-ayak lezyonlarında; uygulamadan 30 dk önce)

### ***Topikal PUVA İçin Görece Uygun Olan Hastalar***

Gastrointestinal sistem patolojisi olanlar, kataraktı olan hastalar, gözlerini korumada sorun yaşayan/yaşayacak olanlar, warfarin gibi psoralen etkileşimi olan ilaç kullanımı olan hastalar, el ve ayak psoriazisi gibi lokalize olgular, geniş lezyonu olan hastalar.<sup>85</sup>

### ***Topikal ya da Sistemik İlaçlarla PUVA Kombinasyon Tedavileri***

Topikal kortikosteroidler, antralin ve katranla kombinasyon önerilir. Asitretinle kombinasyon önerilir. Metotreksat/ siklosporin/ biyolojik ajanlarla kombinasyon önerilmez.<sup>85</sup>

### ***Çocuklarda PUVA Tedavisi***

On iki yaşından büyük, geniş plakları olan, dbUVB tedavisine yanıt vermeyen çocuklarda tercih edilebilir. Bunun yanı sıra çocuklarda ilk tercih edilebilecek fototerapi türü dbUVB'dir.<sup>86</sup>

### ***PUVA'nın Yan Etkileri***

Akut: Eritem, ödem, yanık, kaşıntı, bül oluşumu, ağrı, makülopapüler raş, fotodermatozların reaktivasyonu/provokasyonu, fototoksik reaksiyon, fotoonikolizis, bulantı/kusma/baş dönmesi, folikülit, subungal hemoraji, tırnak pigmentasyonudur.<sup>85</sup>

Kronik: Katarakt gelişimi, aktinik keratoz, lentigo, fotoyaşlanma, dermatoheliozis, deri karsinomu gelişimi (100 seanstan sonra BCC, 200 seanstan sonra malign melanom), erkeklerde genital bölge karsinomlarıdır.<sup>85</sup>

### ***PUVA'nın Kontrendikasyonları***

Kesin kontrendikasyonları: Kseroderma pigmentosum, Gorlin sendromu, herediter displastik nevüs sendromu, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, trikotiyodistrofi, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, melanom hikayesi, gebelik, laktasyondur.<sup>90</sup>



Rölatif kontrendikasyonları: 12 yaşından küçük olmak, önceki veya mevcut nonmelanom deri kanseri, arsenik veya iyonize radyasyona maruziyet, premalign lezyon varlığı, eşlik eden immünsupresif durum/televi varlığı, porfiriya, katarakt, büllöz pemfigoid, önceki veya eşlik eden metotreksat tedavisi, siklosporin kullanımı, önemli dercede hepatik disfonksiyon, klostrrofobi, displastik nevüs varlığı.<sup>90</sup>

### **1.9.3. Sistemik Tedaviler**

#### **1.9.3.1. Metotreksat**

Orta-şiddetli, tedaviye dirençli psoriasis hastaları yanı sıra püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artritde de kullanılır.<sup>92,93</sup>

Metotreksat folik asit analogu olan bir moleküldür. Dihidrofolat redüktaz'a bağlanarak pürin, timidilat sentezini ve hücre proliferasyonunu azaltmaktadır.<sup>94</sup> Diğer taraftan *5-aminoimidazol-4-karboksiamid ribonükleotid transformilaz* gibi folat bağımlı enzimleri de inhibe ederek adenozin birikimi, lenfosit proliferasyonu, interlökin (IL)-1, interferon- $\gamma$  ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumunu, bu hücrelerin adhezyonu ve kemotaksisini baskılayarak antiinflamatuvar etki oluşturur.<sup>95</sup> Ayrıca IL-22 düzeyini azaltarak keratinosit proliferasyonunu ve dermal inflamatuvar infiltrasyonu baskılar.<sup>96</sup> Doku hasarına neden olan poliaminlerin (spermin ve spermidin) inhibisyonu da antiinflamatuvar etkiden sorumlu bir diğer mekanizmadır.<sup>97</sup>

Metotreksat monoterapi olarak başlandığında etkinlik geç başlar, siklosporine eşdeğer veya daha düşük düzeydedir, deri lezyonlarında %50-75 iyileşme gözleendiği bildirilmiştir.<sup>98,99</sup> Biyolojik ajanlar veya fototerapi ile kombine edildiğinde etkinliği artmaktadır.<sup>100-102</sup>

#### **Tedavi Öncesi Öneriler**

Hastalar risk faktörleri açısından değerlendirilmeli. Enfeksiyon varlığı ekarte edilmeli. Hastalara ilacın kullanımı ve erken dönemde ortaya çıkabilecek yan etkiler konusunda bilgilendirilmeli.<sup>90</sup>

Tedavi öncesi; tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonları, gebelik testi, karaciğer USG, HIV, PPD, akciğer grafisi, PIIINP.<sup>90</sup>

#### **Tedavi Sırasında Yapılması Gerekenler**

Metotreksat alan hem kadın hem erkeklerde kontrasepsiyon sağlanmalı. Tedavi sırasında önerilen laboratuvar tetkikleri düzenli olarak yapılmalı. Doz artışı durumları ya da ilaç seviyesinin artmasına neden olan (dehidratasyon, renal fonksiyon bozukluğu, yeni ilaç kullanımı) durumlarında laboratuvar testleri daha sık yapılmalı.

Akut ateş, öksürük, dispne ve siyanoz gelişmesi durumlarında metotreksata bağlı alveolit gelişme riski nedeniyle posteroanterior akciğer grafisi çekilmeli. Folat desteği toksisiteyi önlemek amacıyla mutlaka verilmelidir.<sup>90</sup>

### ***Tedavi Sonrasında Yapılması Gerekenler***

Hem kadınlarda hem erkeklerde ilaç kullanımı sırasında ve sonrasında 3 ay kadar daha kontrasepsiyon sağlanmalıdır.<sup>90</sup>

### **Takip**

Metotreksat tedavi planı yapılan hastalarda tedavi öncesinde hastalığın şiddeti, artrit varlığı, daha önceki tedavilere alınan yanıt, kontrendikasyon oluşturabilecek durumların varlığı, renal ve hepatik fonksiyonlar ve enfeksiyon varlığı araştırılmalıdır. Metotreksat kullanacak hastalar karaciğer hasarına yatkınlık açısından iki gruba ayrılırlar. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalar için kümülatif 3,5-4 gr dozuna ulaşınca ya karaciğer biyopsisi yapılması, ya tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi gerekmektedir. Uzun dönem tedavi planlanıyorsa risk faktörü olanlarda başlangıç ve kümülatif doz 1-1,5 gr olunca biyopsi tekrarı önerilmektedir. Karaciğer biyopsisi hasarı değerlendirmede altın standarttır.<sup>103</sup> Serum prokollajen III aminoterminal polipeptid (PIIINP) seviyeleri hepatik fibrinojenik aktivite ile korelasyon gösterir ve karaciğer biyopsisi ihtiyacını azaltır. Ancak seviyesi karaciğer hasarı ile orantılı değildir.<sup>90</sup>

Renal fonksiyon bozukluğu, ileri yaş, folat desteğinin olmaması, ilaç etkileşimleri, tedavi hataları hematolojik toksisite için risk faktörleridir. Ortalama eritrosit hacminde (MCV) yükselme gözlenmesi folat eksikliğine bağlanan bir hematolojik toksisite bulgusudur ve metotreksat tedavisine ara verilmesini gerektirir. Trombositopeni, anemi veya lökopeni gelişmesi durumunda tedavide doz azaltılır ya da şiddetine göre tedavi sonlandırılabilir, yan etkiler klinik olarak belirgin ise folinik asit ile kurtarma tedavisi yapılması gerekmektedir.<sup>104</sup>

Metotreksat tedavisi başlamadan önce yapılması gereken testler şunlardır: Tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, gebelik testi, karaciğer USG, antiHIV, PPD, akciğer grafisi, PIIINP, transient elastografi. Metotreksat kullanan hastalarda kontrol tetkikleri ikinci doz yapılmadan önce bakılmalı, yaşlılarda ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda daha dikkatli olunmalıdır.<sup>90</sup>

Tam kan sayımı ilk 2 hafta için bir kez, sonraki 2-3 ay için iki haftada bir kez, daha sonraları için 1-3 ayda bir bakılmalı. Karaciğer fonksiyon testleri 1-3 ayda bir bakılmalı. Böbrek fonksiyon testleri 2-3 ayda bir bakılmalı. Karaciğer USG 15 mg/haftadan fazla dozda metotreksat kullanan hastada yılda bir bakılmalı. PIIINP: tedavi başlangıcı ve ilk yıl her 3 ayda bir, daha sonra yılda bir istenmelidir.<sup>90</sup>

Metotreksat tedavisi sırasında karşılaşılan yan etkiler şöyledir:

Sık karşılaşılanlar: Gastrointestinal sistem problemleri (bulantı, mide rahatsızlığı, yumuşak dışkılama), stomatit, karaciğer fonksiyonlarında bozulma, transaminazlarda yükselme, ekstremitelerde maküler erüpsiyon, santral sinir sistemi semptomları (baş ağrısı, halsizlik, konsantrasyon bozukluğu), alopesi, ateş, hematolojik yan etkilerdir (makrositoz, kemik iliği supresyonu).<sup>90</sup>

Ciddi yan etkiler: Hepatotoksisite (heptik siroz, fibrozis), pulmoner değişiklikler (intertisyel pnömoni, alveolit), enfeksiyon, kemik iliği supresyonu, lenfoproliferatif hastalıklar, nefrotoksisitedir.<sup>90</sup>

### ***Kombinasyon Tedavileri***

Metotreksatın siklosporinle kombine edilmesi her iki ajanın da düşük dozlarda kullanılarak metotreksata bağlı hepatotoksisite ve siklosporine bağlı nefrotoksisite riskini azaltmaktadır.<sup>105,106</sup> Metotreksatın dbUVB ve PUVA ile kombinasyonları oldukça etkili bulunmuştur. Metotreksat, psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan bütün biyolojik ajanlarla kombine edilebilir.<sup>129</sup> İnfliksımab tedavisi ile eş zamanlı metotreksat kullanan hastalarda antikor gelişimi riski azalmaktadır.<sup>107</sup>

### ***Metotreksat Kullanımını Kısıtlayan Durumlar***

Kesin kontrendikasyonlar: Çocuk sahibi olmayı planlayan erkek ve kadınlar, gebelik ve laktasyon, yetersiz kontrasepsiyon, ilaca karşı hipersensitivite, ciddi karaciğer hastalığı, renal yetmezlik, tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar, aktif peptik ülser, hematolojik bozukluklardır (lökopeni, trombositopeni, anemi).<sup>90</sup>

Rölatif kontrendikasyonlar: Böbrek yetmezliği, karaciğer hastalığı, hepatit öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, diabetes mellitus, hasta uyumsuzluğu, ülseratif kolit, diyare, gastritdir.<sup>90</sup>

Çocuklarda 0,2-0,5 mg/kg/hafta kullanılması önerilmektedir. Metotreksat teratojenik bir ilaç olup X kategorisindedir. Metotreksat kullanan kadın ve erkek hastalarda tedavi kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyonun devamı önerilmelidir.<sup>119</sup>

### ***Doz Aşımı***

Akut metotreksat toksisitesinin en önemli nedeni bozulmuş renal fonksiyon ve tedavi hatalarıdır. Aşırı doz metotreksat alımında acilen folinik asit (kalsiyum lökovorin) 20 mg (10mg/m<sup>2</sup>) intravenöz veya intramüsküler yolla takip eden dozlar 6 saatte bir hastanın tolere edebileceği şekilde (parenteral veya oral) verilmelidir.<sup>108</sup>

### 1.9.3.2. Sistemik Retinoidler

Retinoidler A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. Etreinat kullanılan retinoidlerden ilkidir. Asitretin etretinatın aktif metabolit ürünüdür. Asitretinin yarılanma ömrü 48 saat gibi kısa bir süredir ve etretinata göre 50 kat daha az lipofiliktir. Etil alkol varlığında asitretin esterleşir ve etretinata dönüşür. Burada dönüşüm için gereken alkol miktarı bilinmemekle birlikte günlük alınan gıda ve ilaçlardaki alkol miktarı ile potansiyel dönüşüm olabileceği unutulmamalıdır.<sup>90</sup>

#### **Etkinlik**

Plak psoriasisde asitretin monoterapi şeklinde kullanıldığında etkinin geç başlaması ve hastanın tedavi uyumu göz önüne alınarak kombine tedavi şeklinde kullanılırken, püstüler psoriasisde asitretin monoterapisi ilk seçenek olarak değerlendirilmektedir. Eritrodermik psoriasisde de etkili olduğu yapılan çalışmalarda retrospektif olarak değerlendirilmiştir.<sup>109</sup>

#### **Etki Mekanizması**

Asitretin keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak (antianjiojenik etki), polimorfonükleer lokositlerin kemotaktik yanıtını ve aktivasyonunu baskılayarak (antiinflamatuvar etki) ve T lenfosit yanıtını modüle (interlökin-6 tarafından yönlendirilen Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılama) ederek gösterir.<sup>110</sup>

Asitretin kullanımı ile histolojik olarak stratum korneum kalınlığında incelmeye olduğu, dermis ve epidermisteki inflamasyonun azaldığı görülür. Diğer sistemik antipsoriatik ajanların aksine asitretin, immünsüpresif veya sitotoksik değildir.<sup>90</sup>

#### **Yan Etki ve Güvenilirlik**

Tüm retinoidler güçlü teratojenler ve gebelik kategorisi X'dir. Tercihen reproduktif çağ dışı kadın ve erkek hastalarda kullanılmamalıdır. Erkeklerde semeye geçen miktar klinik olarak anlamsızdır. Laktasyonda kullanımı FDA tarafından önerilmemektedir.<sup>111,112</sup>

Asitretin tedavisi sırasında hastaların %15 kadarında transaminaz yüksekliği gözlenmektedir. Tedavi başlangıcından 2-8 hafta içinde görülebilecek bu yükseliş genellikle geçicidir ve dozla ilişkili bulunmaktadır. Asitretinin karaciğere toksik olduğu gösterilememiştir ancak tedavi süresince transaminazlarda ciddi bir artışla

birlikte hepatotoksisiteden kuşkulanırsa tedavi sonlandırılmalı ve gastroenterologlar tarafından değerlendirilmelidir.<sup>90</sup>

Hiperlipidemi yüksek dozlara çıkıldıkça insidansı artar. Trigliserid artışı %20-40 hastada, kolesterol yüksekliği %10-30 hastada gözlenmektedir. VLDL ve LDL artışına ek olarak HDL düzeylerinde düşme kardiyovasküler açıdan risk oluşturur. Bunun için asitretin kullanan hastaların lipid düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol edilmelidir. Gereği halinde atorvastatin tedaviye eklenebilir. Ancak rabdomiyoliz riskinden dolayı gemfibrozille ve diğer fibratlarla kombinasyondan kaçınmak gerekmektedir. Balık yağından zengin diyetin olumlu etkisi ve omega-3 eklenmesiyle trigliserid düzeylerinin kontrol altına alınması sağlanabilmektedir.<sup>113,114</sup>

Retinoidlerin iskelet toksisitesi tartışmaya açık bir konudur. Konuyla ilgili yayınlarda etkiler heterojen olmakla birlikte, tedavi öncesine ait bilgi bulunmamaktadır.<sup>115-117</sup> Kanıtlanmış bir toksisite olmadığı için radyografik izlem şartı bulunmamaktadır.<sup>118</sup>

Sistemik retinoid kullanımı sırasında idiyopatik intrakranial hipertansiyon olguları saptanmış ancak aralarındaki ilişki net olarak ortaya koyulamamıştır.<sup>119</sup> Asitretin kullanımı sırasında tetrasiklin grubu antibiyotik verilmemeli, şiddetli baş ağrısı, bulantı, kusma, görme bozuklukları gibi durumlar meydana gelirse göz dibi muayenesi yaptırılmalıdır.<sup>90</sup>

En sık karşılaşılan yan etkiler deri ve mukozalardaki kuruluk sonucu ortaya çıkanlardır. Keilit, burunda kuruluk, epistaksis, kserozis, derinin nemli ve yapışkan hal alması, palmoplantar soyulmalar, kserostomi, kseroftalmi, konjonktivit, tırnaklarda incelme, tırnak kenarında piyojenik granülom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen durumlar dozla ilişkili olarak oluşan ve kalıcı olmayan yan etkilerdir.<sup>120</sup>

## Pozoloji

Retinoidlerle ilgili yapılan çalışmalar kısıtlı ve çoğu yan etki bakılmak üzere yapılmıştır. 1996'da asitretinle yapılan randomize çift kör bir çalışmada 25 mg ve 50 mg dozları plasebo ile karşılaştırılmış ve FDA tarafından bu doz aralığında endikasyon almıştır. Aynı çalışma 10 yıl sonra retrospektif olarak değerlendirildiğinde 25 mg'in 24 hafta sonrasında 50 mg kadar etkili olduğu ancak 50 mg olan kadar yan etki gelişmediği gözlenmiştir.<sup>121</sup>

Doz ayarlama ile ilgili yapılan çalışmalarda dozlara göre oluşturulan gruplardaki hasta sayısı az ve tedaviyi değerlendirme süresi 8 hafta gibi kısadır.<sup>122-124</sup> Düşük dozlarda (10-25) asitretinin etkinliği plaseboya göre anlamlı bulunmama ile birlikte, 50-75 mg gibi yüksek dozlarda da hasta toleransı azaldığı için tedaviye devam edilememiştir. Bu yüzden uygulanacak doz, etki, yan etki ve tedavi uyumu optimum halde tutularak klinik değerlendirme tedavinin 12 haftasından sonra yapılmalıdır.<sup>125</sup>

## Asitretin Tedavisi Sırasında Yapılacak Laboratuvar Tetkikleri

Asitretin tedavisi sırasında yapılacak laboratuvar tetkikleri şöyledir.<sup>90</sup>

- Tam kan sayımı: Tedavi öncesi, 8. hafta, 12. hafta, 16. hafta
- ALT, AST: Tedavi öncesi, 4. hafta, 8. hafta, 12. hafta, 16. hafta
- Serum kreatinin, BUN: Tedavi öncesi
- Açlık kan şekeri: Tedavi öncesi
- Trigliserid, total kolesterol, HDL: Tedavi öncesi, 4. hafta, 8. hafta, 12. hafta, 16. hafta
- $\beta$ -hCG: Tedavi öncesi, 4. hafta, 8. hafta, 12. hafta, 16. hafta

## Asitretin Kullanımını Kısıtlayan Durumlar

**Mutlak Kontrendikasyonlar:** Orta ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyon, reproduktif çağda olup tedavi süresince ve sonrasında üç yıl kontrasepsiyon sağlayamayacak hasta, alkolizmdir.<sup>90</sup>

**Göreceli Kontrendikasyonlar:** Diabetes mellitus, hiperlipidemi (özellikle hiper trigliseridemi), hastanın koopere olmaması, eşlik eden/edecek hepatoksik ilaç kullanımınıdır.<sup>90</sup>

## İlaç Etkileşimleri

Tetrasiklinler ile psödötümör serebri olasılığı vardır. Metotreksat ile hepatoksisite riski artar. Düşük doz progesteron ile kontraseptif etkinliğin azalması söz konusudur. Antilipidemik ilaçlar ile rabdomiyoliz riski vardır. Glibenklamid ile glukoz düşürücü etkinin artışı ortaya çıkar. A vitamini ile hipervitaminoz A oluşabilir. Fenitoin ile serum serbest fenitoin düzeyinin artar. Kortikosteroidler ile hiperlipidemi riski artar.<sup>90</sup>

## Kombinasyon Tedavisi

Retinoidler klinik etkinin sinerjistik artması ve/veya yan etkinin azalması amacıyla topikal ilaçlar, fototerapi ve sistemik ajanlarla kombine edilir. Fototerapi ile kombinasyon önerilir, etkinlik artar, toplam UV dozunda azalma sağlar. Metotreksat ile kombinasyon önerilmez, hepatotoksisite artışı meydana gelir. Siklosporin ile kombinasyon önerilmez. Etanersept ile kombinasyon önerilir. Diğer biyolojik ajanlar ile kombinasyon konusunda net bir konsensus yoktur.<sup>90</sup>

Metotreksattan asitretine geçişlerde hepatoksisite açısından yakın takip edilmeli ve asitretin başlangıç dozu düşük tutulmalıdır. Siklosporinden asitretine geçişte siklosporin dozu azaltılarak kesilirken asitretinle idame sağlanmak

amaçlanmalıdır. Her iki ajanın hiperlipidemik etkilerine karşılık asitretinin malignite gelişimini önleme özelliği bu dönüştürme olumlu yönünü oluşturmaktadır.<sup>90</sup>

## **Pediyatrik Hastalarda Kullanım**

Çocuk yaş grubunda klinik çalışma yapılmadığından bu yaşlarda asitretinin etkinlik ve güvenilirliği ile kanıt bulunmamaktadır. Uzun süreli kullanım sonrası epifizlerin erken kapanması, hiperostoz gibi iskelet toksisitesi riski açısından pediyatrik hastalarda radyolojik değerlendirme önerilmektedir.<sup>126</sup>

## **Tedavi Önerileri**

Doğurganlık çağındaki kadınlarda başka seçenek yoksa kontrasepsiyon sağlanarak kullanılabilir. Başlangıç dozu olarak  $\leq 25$ mg/gün tercih edilmelidir. İlaç dozu keilit ve kserozis gelişene kadar iki haftada bir artırılarak optimal doza (25-50 mg/gün veya 0,3-0,5 mg/kg/gün) ulaşmalıdır. Klinik yanıt artırmak için topikal tedaviler (topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları) veya fototerapi eklenebilir. Yaygın püstüler psoriasis tedavisinde ilk seçenek olarak 0,5-1 mg/kg/gün verilerek alevlenmeye karşı idame ettirilmesi önerilir. Plak psoriasisde diğer tedavilerle kombinasyon monoterapiden daha etkilidir. Klinik yanıt 3 aydan sonra değerlendirilmelidir. İskelet toksisitesi riskinde artış kanıtı olmadığından radyografik kontrol gereksizdir.<sup>90</sup>

### **1.9.3.3. Siklosporin**

İmmünyüpresyon sağlayan oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. T hücrelerinin interlökin-2 yapımını bloke eder. Limfokin sentezini azaltarak T hücre aktivasyonunu engeller ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu baskılar.<sup>127,128</sup>

## **Dozaj ve Tedavi Şeması**

Psoriasis tedavisinde başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gündür. Bölünmüş dozlar şeklinde günde iki kez 1,25 mg/kg olacak şekilde kullanılır. Doz artışı gerekirse, 2. haftadan itibaren 0,5-1,0 mg/kg olacak şekilde artırılabilir. Beklenen yanıt en az %50 kadar psoriasis alan şiddet indeksi düzelmesidir. Uzun süreli remisyon için 3mg/kg/gün dozu daha etkilidir. İntermittan kısa süreli kullanımda en fazla 12 hafta etkili dozda kullanılır daha sonra azaltılarak kesilir veya hafta sonu tedavisi şeklinde devam edilebilir. Kümülatif toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir.<sup>129</sup>

## Etkinlik ve Güvenlik

Siklosporinin psoriasisdeki etkinliği birçok randomize kontrollü çalışmayla kanıtlanmıştır.<sup>127-131</sup> Bu çalışmalarda 2,5-5 mg/kg/gün dozda 12-16 haftalık tedavi sonunda siklosporinin süratli bir remisyon sağladığı gözlenmiştir. Siklosporinin etkinliği metotreksata eşdeğer bulunmuştur.<sup>132</sup> Plak psoriasis püstüleri psoriasis, eritrodermik psoriasis, tırnak psoriasisinde etkilidir.<sup>133-135</sup>

Gebelikte kullanım güvenilirlik düzeyi C'dir. Şiddetli püstüleri psoriasisde endikasyon almıştır.<sup>136</sup>

Çocuklarda dirençli psoriasisde maksimum doz 3,5mg/kg/gün şeklinde kullanılabilir.<sup>137</sup> 12 haftalık kürlerle aralıklı tedavi hem etkin hem de güvenli bulunmuştur.<sup>138,139</sup>

## Rotasyon Kombinasyon Ardışık Tedavilerinde Siklosporin

Güçlü immünsüpresif bir molekül olan siklosporin kombinasyon tedavilerinden ziyade rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile kombinasyon kontrendikedir. Asitretin ile ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir. Metotreksatla kombinasyon ise immünsüpresyonun artmasına neden olur. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir.<sup>90</sup>

## İzlem

Siklosporinin en önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Diğer yan etkiler ise şunlardır: hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve malignite gelişimidir. Nefrotoksisite, süre ve yüksek dozla ilişkili olup süre uzadıkça toksisite riski artar. Siklosporin renal fonksiyonlarda akut değişikliğe neden olabilir. Serum üre ve kreatinin düzeyleri yükselirken kreatinin klirensi azalır. İlaç dozunun düşürülmesi veya ara verilmesi ile genellikle değerler normale döner.<sup>129,140</sup>

Hipertansiyon gelişme riski doz ve tedavi süresiyle yakından ilişkilidir. Hipertansiyon genelde ilacın kesilmesiyle geriler. Antihipertansif tedavi gerekirse anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve tiazid grubu ile birlikte kullanılmamalıdır. Kalsiyum kanal blokörleri önerilen antihipertansif grubudur.<sup>141</sup>

Siklosporin tedavisi sırasında magnezyum ve potasyum düzeyleri izlenmeli, magnezyum eksikliği durumunda takviye yapılmalıdır. Potasyum düzeyi 5,5'in üzerine çıkarsa tedaviye ara verilmelidir.<sup>90</sup> P-450 sitokrom enzim düzeyini etkileyen ilaç ve yiyecekler ile birlikte alınmamalıdır (ör: greyfurt suyu) .

Siklosporin immünsüpresif bir ajan olduğu için enfeksiyon ve malignite riskini artırabilir. Siklosporin kullanan hastalar deri maligniteleri ve lenfoproliferatif maligniteler açısından takip edilmelidir.<sup>142,143</sup>



## Tedavi Önerileri

Orta-şiddetli psoriasis olgularında etkili bir immünsupresif ajandır. 2,5-5mg/kg/gün dozunda kullanılır. En önemli yan etkisi nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Obez, hipertansif, böbrek yetmezliği olan yaşlı hastalarda tercih edilmemelidir. Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve tiazid grubu diüretiklerle birlikte kullanılmamalıdır. Fototerapi ile kesinlikle kullanılmamalı, yaz aylarında tercih edilmemelidir. Kısa sürede etkisi başladığından hızlı etki beklenen durumlarda kullanılabilir. Enfeksiyon ve malignite açısından hastalar yakın takip edilmelidir. Aralıklı tedavi sürekli kullanımdan daha güvenlidir. Sürekli tedavide tedavi süresi 2 yılı geçmemelidir.<sup>90</sup>

### 1.9.3.4. Psoriasisde Biyolojik Ajan Kullanımı

Tümör nekroz faktörü- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) psoriasis patogeneğinde merkezi rol oynayan bir proinflamatuvar sitokindir. TNF- $\alpha$ 'nın bloke edilmesiyle psoriasis kabul edilebilir düzeylerde tedavi edilebilmektedir.<sup>144,145</sup> Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat veya fototerapi/fotokemoterapi gibi sistemik tedavilere yanıt vermeyen bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli hastaların tedavisinde kullanılır. Türkiye'de anti-TNF ajanlardan monoklonal antikor olan infliksimab ve adalimumab, reseptör blokörü olarak etanersept ile anti interlökin-12/13 monoklonal antikor olarak ustekinumab psoriasis tedavisinde etkilidir.<sup>90</sup>

### *Biyolojik Tedaviler İçin Uygunluk Ölçütleri*

Orta-şiddetli psoriasis varlığında hızlı kötüleşme, görünür alanların tutulumu, fonksiyonel yetersizlik (palmoplantar, genital alan tutulumu), eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis veya eklem tutulumu varlığı söz konusu ise, asitretin, metotreksat, siklosporin, fototerapi gibi konvansiyonel tedavilere yanıtsız hastalarda, konvansiyonel sistemik tedavilere kontrendikasyon veya yan etki gelişen hastalarda, hızlı relaps gösteren hastalarda biyolojik ajan tercih edilebilir.<sup>90</sup>

### **Biyolojik Tedavi Öncesi Ve Tedavi Sırasında Değerlendirme**

Biyolojik tedavi başlamadan önce hastalarda olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı anamnez, fizik muayene, daha önce kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir.<sup>90</sup>

Psoriasisin tipi, süresi ve seyri, artrit varlığı, daha önce kullandığı tedaviler, dozları, süreleri, varsa yan etkileri ve varsa ilacın kesilme nedenleri sorgulanmalıdır. Eşlik eden diğer hastalıklar, düzenli olarak kullanılan ilaçlar ve hastalığın yaşam

kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Hastanın boy-kilo ölçümleri, vücut kitle indeksi hesaplanmalıdır. Anamnezde akut ve kronik enfeksiyonlar, tüberküloz, kendisinde ve ailesinde demiyelinizan hastalık varlığı, malignite olup olmadığı sorgulanmalıdır. Anamnez ve tetkiklerle gebelik dışlandıktan sonra ve biyolojik tedavi başlanabilir.<sup>146,147</sup>

Biyolojik tedavi sırasında hastalar ilk üç ay ayda bir, sonra üç ayda bir detaylı anamnez ve fizik muayene ile kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı, ortalama 12 hafta sonunda değerlendirilmeli, yanıt varsa devam edilmeli ardından üç ayda bir izlenmelidir.<sup>90</sup>

## **Laboratuvar Tetkikleri**

Tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit markerları, C-reaktif protein, antiHIV,  $\beta$ -hCG, akciğer filmi, öncelikli olarak interferon gama salınım testi (İGST: quantiferon tbc testi), yapılamıyorsa tüberkülin deri testi (TDT) yapılmalıdır.<sup>90,146-148</sup>

## **Biyolojik Tedavi Kullanımını Kısıtlayan Durumlar**

Biyolojik tedavi kesin kontrendikasyonları: Aktif enfeksiyonlar, aktif tüberküloz, immunsupresif tedavi, malignite varlığı (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce kür sağlanmış maligniteler hariç), demiyelinizan hastalıklar, konjestif kalp yetmezliği (New York Kalp Birliği [NYKB] derece 3 ve 4), ilaca karşı hipersensitivite varlığıdır.<sup>90</sup>

Biyolojik tedavi göreceli kontrendikasyonları: İki yüz seanstan fazla psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi, 350 seanstan fazla ultraviyole B (UVB), özellikle arkasından siklosporin kullanmış hastalar, HIV pozitif veya AIDS'li hastalar, hepatit B veya C pozitif hastalar, konjestif kalp yetmezliği (NYKB derece 1 veya 2), rekürren enfeksiyonlar, canlı aşılarla eş zamanlı kullanım.<sup>90</sup>

## ***Enfeksiyon***

Biyolojik tedavi aday hastalar tedaviden önce ve tedavi sırasında periyodik olarak ciddi sistemik (akut veya kronik) veya lokal (abse vb.) enfeksiyonlar açısından değerlendirilmelidir.<sup>90,149</sup> Aktif enfeksiyon tespit edildiği durumlarda enfeksiyon tedavi edildikten sonra biyolojik ajanlar uygulanabilir.<sup>90</sup> Biyolojiklerle tedavide enfeksiyon riski açısından salmonella ve listeriyaya karşı da dikkatli olunmalıdır.<sup>145</sup>

## ***Tüberküloz***

Biyolojik ajan kullanacak hastalarda tüberküloz açısından değerlendirme anamnez, fizik muayene, akciğer filmi, PPD testi ve spesifik interferon-gama analizlerini içermelidir. Akciğer filminde tüberküloz sekelinin olması, akciğer tüberkülozu olan bir hastayla son bir yıl içinde yakın temasta bulunulması, tüberküloz açısından yüksek riskli sağlık çalışması olunması, tedavi öncesi quantiferon testinin pozitif veya PPD testinin  $\geq 5$  mm olması durumunda tüberküloza karşı koruyucu tedavi yapılmalıdır. Koruyucu tedavi olarak 300 mg/gün izoniyazid (İNH) bir ay öncesinden başlanmalı ve herhangi bir nedenle biyolojik tedavi kesilse bile 9 ay kadar devam edilmelidir.<sup>90</sup>

## ***Malignite***

Psoriasisde geniş ölçekli çalışmalar eksik olmasına rağmen, malignite riski dışlanamamaktadır.<sup>90,147,150</sup> Biyolojik tedaviye başlanmadan önce hastalar mutlaka malignite açısından değerlendirilmeli, bu amaçla dikkatli öykü alınmalı ve detaylı fizik muayene yapılmalıdır.<sup>79</sup> Tedavi öncesinde 5 yıldan uzun kür sağlanmış solid organ tümörü, melanom dışı deri kanseri olan olgularda biyolojik ajan kullanılabilir. Biyolojik tedavi kullanan psoriasisli hastalar her vizitte özellikle lenfoma ve diğer maligniteler açısından değerlendirilmelidir.<sup>90</sup>

## ***Gebelik***

Anti-TNF ajanlar ve ustekinumab için gebelik kategorisi B'dir. Ancak gebelik ve laktasyon döneminde biyolojik ajan kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlarda biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır.<sup>145-147</sup>

## ***Aşılama***

Aşılarmaya ihtiyaç duyulan psoriasis hastalarında tüm aşilar biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Biyolojik tedavi adayları hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşilarının yapılması önerilmektedir. Biyolojik tedaviye başladıktan sonra canlı aşilar uygulanmamalıdır.<sup>90</sup>

### ***Konjestif Kalp Yetmezliği***

Orta ve Şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde (NYKB 3-4 derece) anti-TNF ajanlar kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliğinde (NYKB 1-2 derece) dikkatli kullanılmalıdır. <sup>90</sup> Ekokardiyografi ile izlenmeli, ejeksiyon fraksiyonu %50'nin altında ise verilmemelidir. Yeni semptom gelişimi veya semptom kötüleŐmesi durumunda tedavi kesilmelidir. <sup>145</sup>

### ***Demiyelinizan Hastalıklar***

Biyolojik tedavi ile demiyelinizan hastalıkların gelişimi arasında ilişki olabileceğinden biyolojik ajanlar, multipl skleroz (MS) ve diğer demiyelinizan hastalıklarda kullanılmamalıdır. MS'li hastaların birinci derece akrabaları da MS gelişimi için artmış riske sahip oldukları için bunlarda da anti-TNF ajanlar kullanılmamalıdır. <sup>145-147</sup>

### ***Hepatit***

Biyolojik ajan tedavisi başlamadan önce hepatit B ve C taraması yapılmalıdır. <sup>147</sup> EŐzamanlı hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalarda anti-TNF tedavisi verilmemesi gerektiği yönünde FDA uyarısı mevcuttur. <sup>90</sup> Hepatit C enfeksiyonu varlığında düzenli takiple tedavi verilebilirken hepatit B virus enfeksiyonu varlığında kullanım zorunlu ise karaciğer fonksiyon testleri yanında ek olarak viral yükün de tedaviden önce, tedavi sırasında ve tedaviden üç ay sonrasına kadar izlenmesi gerektiği bildirilmiştir. <sup>79,151</sup>

### ***HIV***

Biyolojik tedavi başlanmadan önce HIV yönünden tarama yapılmalıdır. <sup>90</sup>

### ***Kronik Böbrek Yetmezliği***

Zorunlu durumlarda böbrek yetmezliği olan hastalarda biyolojik ajanlar dikkatli bir izleme kullanılabilmektedir. <sup>152</sup>

### ***Cerrahi Müdahale***

Major cerrahi müdahale durumunda biyolojik ajanlar geçici olarak kesilir, hasta normale döndükten sonra tedaviye tekrar başlanabilir. Acil cerrahi

müdahalelerde ajan kesilerek cerrahi operasyon yapılır, hasta normale dönünce tedaviye tekrar devam edilir. Major yanık ve travmalarda biyolojik ajanlar hasta normale dönünceye kadar kesilmelidir.<sup>90</sup>

### ***Çocuklarda Kullanım***

Pediyatrik psoriaziste onaylı anti-TNF ajan etanersepttir. Adalimumab onay aşamasında olan diğer bir biyolojik ajandır.<sup>90</sup>

### ***Biyolojik Ajanların Seçimi***

Biyolojik ajanların psoriaziste kullanımı hastanın klinik durumuna, risklere, yarar/zarar oranına, hekimin ve hastanın tercihinine göre şekillenir. Seçilecek ajan tercihinde hastanın tedavi uyumu, kendi kendine enjeksiyon yapıp yapamayacağı, infüzyon kullanılabilirliği, daha sık veya seyrek aralıklarla tedavi gereksinimi göz önünde bulundurulmalıdır. Psoriasis alan şiddet indeksi seçilecek ajana etkili bir parametre değildir. Kronik stabil plak psoriasis hastalarında etanersept, infliksimab, adalimumab ve ustekinumab bireysel olarak hasta bazında tercih edilebilecek ajanlardır. Hastalığın hızlı seyirli olduğu ve kontrol altına alınması gereken durumlarda infliksimab, adalimumab veya ustekinumab kullanılabilir. Çocuk hastalarda etanersept veya henüz onay aşamasında olan adalimumab tedavi seçeneği olarak düşünülebilir. Obez hastalarda kiloya göre doz hesabı yapılabileceği için infliksimab veya ustekinumab tercih edilebilir.<sup>90</sup>

#### ***1.9.3.4.1. Etanersept***

TNF- $\alpha$ 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini kompetitif olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteindir. TNF- $\alpha$  aracılı yanıtı baskılar ve TNF- $\alpha$  tarafından etkilenen diğer sitokinlerin salınımını engeller.<sup>153</sup>

İndüksiyon dozu (0-12. haftalar): Haftada 2x25 mg veya 2x50 mg,

İdame dozu (13-24. haftalar): 12. haftada

PAŞİ 75 elde edilmişse 2x25 mg/hafta

PAŞİ 75 elde edilememiş min PAŞİ 50 yanıtı mevcutsa 2x50mg/hafta

Etanersept aralıklı tedavide etkili bulunmuştur. Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz (7,5 mg/hafta) metotreksat ile kombinasyon yapılabilir. Başka bir biyolojik ajana geçişte temizlenme süresi beklenmeden bir sonraki planlanan tedavi zamanında geçilecek ajanın standart indüksiyon dozuyla devam edilir.<sup>90</sup>

#### **1.9.3.4.2. İnfliksimab**

TNF- $\alpha$  antagonisti olan şimerik (fare/insan) bir monoklonal antikordur. TNF- $\alpha$ 'ya yüksek afinite ve spesifite göstererek psoriasis ve TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretimi ile seyreden diğer inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. TNF- $\alpha$ 'nın bloke edilmesi ile psoriasis patogenezindeki merkezi inflamatuvar yolak inhibe edilmiş olur. Çözünebilir ve membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'ya bağlanarak kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitolize katkı sağlar. Eş zamanlı olarak TNF- $\alpha$  ile stabil kompleksler meydana getirir ki bu da infliksimabın hızlı etkisini açıklar. Konvansiyonel tedavilere yanıt vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta-şiddetli plak psoriasisde ve psoriatik artritte kullanılmaktadır.<sup>90</sup>

Kilogram başına 5 mg olacak şekilde doz hesaplanarak iki saatin üzerinde yavaş infüzyon şeklinde kullanılır. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyondan sonra sekiz haftada bir tekrarlayan idame tedavisine geçilmektedir.<sup>90,144</sup> Tedavi sırasında yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir. Fakat bu süre minimum dört hafta olmalıdır.<sup>147</sup> Düzensiz infüzyonlar antikor gelişim riskini ve buna bağlı olarak infüzyon reaksiyonu gelişme olasılığını artırır. Psoriatik artrit varlığında tedaviye düşük doz metotreksat eklemek tedavi etkinliğini artırır ve antikor gelişim riskini azaltır.<sup>90</sup>

#### **1.9.3.4.3. Adalimumab**

Tamamı insan monoklonal antikorunu olan adalimumab spesifik olarak TNF- $\alpha$  ile p55 ve p75 TNF- $\alpha$  hücre yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek TNF- $\alpha$ 'nın biyolojik etkisini baskılar.<sup>154</sup>

Subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. İlk uygulamada 80mg bir hafta sonra 40 mg ile indüksiyon yapılır. İdamede iki haftada bir 40 mg subkutan olacak şekilde sürdürülür. Tedavi sırasında etkinliğin artması için düşük doz metotreksat tedaviye eklenebilir.<sup>90</sup>

#### **1.9.3.4.4. Ustekinumab**

Tamamı insan immünoglobulin G1 (IgG1) rekombinant monoklonal antikorunu olarak IL12 ve IL23 sitokinlerinin ortak p40 subünitine yüksek bir sensitivite ve spesifite ile bağlanarak psoriasis tedavisinde etkili olmaktadır.<sup>143,155</sup>

100 kg altında olan hastalar için 45 mg, 100 kg üzerinde olan hastalar için 90 mg dozunda kullanılmaktadır. 0 ve 4. haftalarda bir enjeksiyon ve takip eden 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde yapılır.<sup>143,145,147, 155</sup> Etkinliği 16. haftada değerlendirilir ve etkin ise tedaviye devam edilir. Enjeksiyon sayısının 12 haftada bir olması bir avantajdır. Uzun dönem idame tedavisinde uygun bir seçenektir. Kiloya göre doz hesaplaması olduğu için obez hastalarda da tercih edilebilir. Hastalığın hızlı kontrol altına alınması ve aralıklı tedavinin gerektiği durumlarda önerilmektedir.<sup>90</sup>

#### **1.9.3.4.5. Sekukinumab**

İnterlökin 17A'ya selektif olarak bağlanarak nötralize eden, immünoglobulin G1/κ izotipinde rekombinan, yüksek affiniteli, insan monoklonal antikorudur. IL-17A'yı hedef alarak ve keratinositler dahil çeşitli hücre tiplerinde eksprese olan IL-17 reseptörü ile etkileşimini inhibe ederek etki gösterir. Sekukinumab proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin salınımını inhibe eder.<sup>156</sup>

Sekukinumab, geleneksel sistemik tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu kronik plak psoriasis tedavisi için endikedir. 2015 yılında FDA tarafından onaylanmış olup ülkemizde halen onay aşamasındadır. Başlangıç dozu 300 mg doz 0, 1, 2 ve 3. haftalarda ve takiben 4 haftada bir idame dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Etkinliği hızlı ve yüksektir. Tedavi yanıtı 16. haftada değerlendirilir. Yanıt yeterli ise tedaviye aralıksız devam edilir. "Gerektikçe yeniden tedavi" rejiminde yeterli yanıtın devamlılığı sağlanamamıştır. Bu yüzden sabit aylık idame rejimi önerilmektedir.<sup>90</sup>

## 1.10. Çalışmanın Amacı

VEGF, psoriazisin ortaya çıkmasında önemli bir role sahiptir. Psoriazis başlangıcı ve gelişimi sırasında VEGF/VEGFR sinyalizasyonunun patolojik rolü onu psoriazis tedavisi için umut vaadeden bir hedef haline getirmektedir. Anjiogenez psoriazisin gelişiminde merkezi bir süreçtir, ancak psöriazisde antianjiyojenik tedavilerinin ne kadar etkili olduğunun halen değerlendirmesi yapılmaktadır.

Biz çalışmamızda VEGFR-1 olarak bilinen FMS-like tirozin kinaz-1 (FLT-1) seviyelerinin psoriatik hastalarda yüksek olup olmadığına ve bunun hastalığın klinik şiddetiyle ilişkisine bakarak psoriazis patogenezi aydınlatmaya çalıştık.





## 2. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Haziran 2016-Haziran 2017 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran plak psoriazisli erişkin 51 hasta, 26 sağlıklı gönüllü alındı. Çalışmaya başlanmadan önce T.C. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı'ndan 10 Şubat 2017 tarihinde 2017/6 karar nolu etik kurul onayı alındı.

Çalışma öncesi hastaların genel sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların psoriazis alan şiddet indeksleri (PAŞİ), tutulan vücut yüzey alanı (VYA) ve tırnak psoriazisi şiddet indeksi (NAPSI) skorları hesaplandı. Sonrasında hastalardan 2 cc kan alınarak 5 dakika 10.000 devirde santrifüj edildikten sonra elde edilen serum -80 derecede saklandı. Toplanan bu serumlardan ELISA yöntemiyle FMS-like tirozin kinaz-1 seviyesi tespit edildi. Çalışmamıza katılan tüm hastalardan kan alabilmek ve sonrasında çıkan sonuçları yayınlatabilmek için yazılı onam alındı.

### 2.1. Psoriazisli Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Psoriazis hastası olmak
2. 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olmak
3. Gebe olmamak
4. Hasta onam formunu okuyup, imzalamış olmak

### 2.2. Sağlıklı Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri:

1. Psoriazis hastası olmamak
2. 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olmak
3. Gebe olmamak
4. Hasta onam formunu okuyup, imzalamış olmak

### 2.3. Çalışma Planı

Çalışmaya başlamadan önce hastaların kimlik bilgileri, dermatolojik fizik muayene bulguları, tutulan VYA, PAŞİ ve NAPSİ skorları, aldıkları tedavi kayıt altına alındı. Hastalardan 2 cc kan alındı. -80 derecede donduruldu. Sağlıklı, psoriazis hastası olmayan, gönüllülerden yazılı onam alınarak 2 cc kan alındı ve -80 derecede donduruldu.

Tüm kanlar toplandıktan sonra ELISA yöntemi ile kandaki FMS-like tirozin kinaz-1 seviyeleri ölçüldü ve kayıt altına alındı.

## 2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 23.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Psoriasis hastalarından ve sağlıklı gönüllülerden alınan kanlardan yapılan ölçüm değişkeninin normal dağılıma uyup uymadığını one sample kolmogorov smirnov  $p < 0.05$  olduğu için normal dağılım göstermediği bulundu.

Grubumuz normal dağılım göstermediği için non parametrik testlerden Mann Whitney U'yu kullanarak psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllülerin FMS-like tirozin kinaz-1 değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığına baktık.

Hastalık şiddeti ölçeği olarak kullandığımız PAŞİ ile bulduğumuz FMS-like tirozin kinaz-1 değerleri ölçümünün anlamlı bir ilişkisi olup olmadığına bakmak için ise nonparametrik testlerden Kruskal Wallis testini kullandık.

Cinsiyetin FMS-like tirozin kinaz-1 değerleri ile ilişkisine Mann Whitney U testi ile baktık.

Psoriasis hastalarının tedavi olarak topikal , sistemik ve biyolojik ajanlarla tedavi edilmesi ile FMS-like tirozin kinaz-1 değerleri arasındaki ilişkiye Kruskal Wallis ile baktık.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya 51 psoriasis hastası alındı. Hastaların 24'ü kadın, 27'si erkekti. Çalışmamıza katılan 26 gönüllünün ise 19'u kadın 7'si erkekti. Çalışmaya katılan psoriasis hastalarının yaş ortalaması  $41 \pm 14.7$ , sağlıklı gönüllülerin yaş ortalaması ise  $33 \pm 8.8$  idi. Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri tablo 1'de verilmiştir.

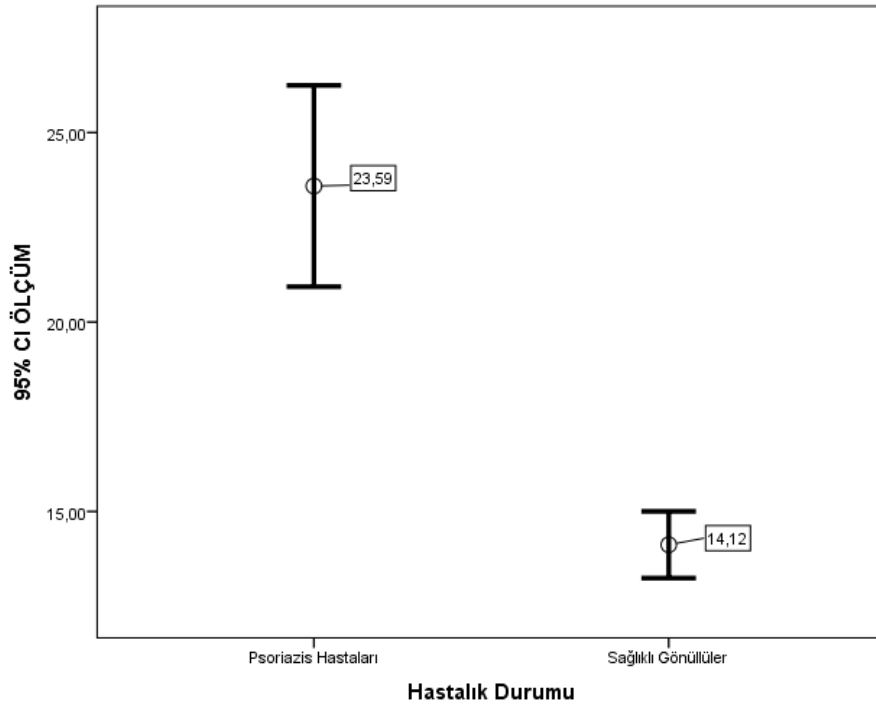
Tablo:1 Çalışmaya Alınan Hastaların Klinik Özellikleri

No	Cinsiyet	PAŞI Değerleri	Yaş	Kullandığı Tedavi
1	KADIN	6.0	25	sistemik
2	KADIN	3.9	13	topikal
3	ERKEK	3.9	47	sistemik
4	ERKEK	5.4	65	sistemik
5	KADIN	4.8	20	topikal
6	KADIN	2.8	18	topikal
7	KADIN			
8	ERKEK	4.0	65	sistemik
9	ERKEK	4.5	44	topikal
10	KADIN	3.6	37	biyolojik
11	ERKEK	6.9	31	sistemik
12	KADIN	19.8	54	topikal
13	ERKEK	13.8	35	biyolojik
14	KADIN	3.0	53	topikal
15	ERKEK	14.1	45	topikal
16	KADIN	4.5	33	topikal
17	ERKEK	0.0	23	biyolojik
18	KADIN	4.0	54	sistemik
19	ERKEK	11.8	33	topikal
20	KADIN	9.1	48	topikal
21	ERKEK	2.9	46	sistemik
22	KADIN	0.0	54	sistemik
23	ERKEK	1.0	40	sistemik
24	ERKEK			
25	ERKEK	6.3	29	sistemik
26	ERKEK	1.2	50	biyolojik
27	KADIN	5.3	33	sistemik
28	KADIN	1.8	24	topikal
29	ERKEK	2.2	65	sistemik
30	ERKEK	3.5	65	sistemik
31	ERKEK	3.0	43	topikal
32	KADIN	3.8	50	sistemik
33	KADIN	3.4	29	biyolojik
34	ERKEK	1.8	55	biyolojik
35	KADIN	4.2	53	sistemik
36	ERKEK	6.6	63	sistemik
37	KADIN	0.8	24	biyolojik
38	KADIN	3.3	28	topikal
39	ERKEK	7.3	30	topikal
40	KADIN	2.2	26	sistemik
41	KADIN	2.6	33	sistemik
42	ERKEK	2.9	28	sistemik
43	ERKEK	1.0	35	biyolojik
44	ERKEK	11.4	60	sistemik
45	ERKEK	3.0	59	sistemik
46	ERKEK	23.4	41	sistemik
47	ERKEK	3.6	23	sistemik
48	ERKEK	4.0	46	topikal
49	KADIN	5.8	65	topikal
50	KADIN	2.1	28	sistemik
51	KADIN			

Tablo 2: FMS-like tirozin kinaz-1 ortalamalarının hasta ve sağlamlarda dağılımları

Hastalık durumu	Ortalama±SH	N
Psoriasis hastası	23.6±1.3	51
Sağlıklı gönüllü	14.1±0.4	26
Toplam	20.4±1.0	77

Çalışma grubunda FMS-like tirozin kinaz-1 (FLT-1) ortalaması 20,4±1,0 bulundu. Tablo 2’de görüldüğü gibi hastalarda FMS-like tirozin kinaz-1 ortalaması 23,6 sağlıkların ortalaması 14,1 olarak bulundu. Mann-Whitney U testine göre aralarındaki fark anlamlı olarak bulundu (p:0,000). Hasta ve sağlıkların ortalama FMS-like tirozin kinaz-1 değerlerinin çubuk grafiği şekil 1’de sunulmuştur.



şekil 1: Psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllüler FMS-like tirozin kinaz-1 ölçüm değerleri hata çubukları grafiği (error bar).

Psoriasis hastalarının hastalık şiddetini ölçmek için psoriasis alan şiddet indeksini kullandık. Bu indekse göre hastalık şiddetini 0-2 arası hafif psoriasis, 2-10 arası orta şiddette psoriasis, 10 üzeri puan alanları ise şiddetli psoriasis olarak değerlendirdik. Tablo 3’de hastalık şiddetine göre FMS-like tirozin kinaz-1 ortalamaları verilmiştir.

**Tablo 3:** Hastalık şiddetine göre FMS-like tirozin kinaz-1 ortalamaları

Hastalık Şiddeti	N	FMS-like tirozin kinaz-1
Hafif	11	24,14
Orta	34	28,00
Şiddetli	6	18,08
Total	51	

Psoriasis hastaları içinde PAŞİ'ye göre hastalığı hafif şiddette olanların FLT-1 değerleri ortalama 24,14; orta şiddette olanların FLT-1 değerleri ortalama 28; şiddetli olanların FLT-1 değerleri ortalama 18,08 olarak ölçülmüştür. Hastalık şiddeti ile FLT-1 değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığına non-parametrik testlerden Kruskal Wallis ile baktık. P değeri 0,288 olduğu için aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çalışmamıza katılan psoriasis hastası ve sağlıklı gönüllüleri kadın ve erkek olarak ayırıp FLT-1 değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığına baktık. Çalışmamıza katılan hastaların 24'ü kadın, 27'si erkekti. Çalışmamıza katılan 26 gönüllünün ise 19'u kadın 7'si erkekti. Toplam kadın sayısı 43, toplam erkek sayısı ise 34 idi. Cinsiyetin FLT-1 ile anlamlı ilişkisi olup olmadığına non parametrik testlerden Mann Whitney U ile baktık. P değeri 0,637 olduğu için aralarında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çalışmaya katılan kişilerin cinsiyete göre FMS-like tirozin kinaz-1 değerlerinin olduğu veriler tablo 4'de gösterilmiştir.

**Tablo 4:** Cinsiyete göre FMS-like tirozin kinaz-1 ortalamaları

Ölçüm Değerleri	Cinsiyet	N	Ortalama
	Kadın	34	40,35
Erkek	43	37,93	
Toplam	77		

#### 4. TARTIŞMA

Psoriasis eritemli skuamli plaklarla karakterize, relaps ve remisyonlarla seyreden, yaygınlığı ve şiddeti kişiden kişiye göre ve zaman içinde değişen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Deri lezyonlarına ek olarak saçlı deri, tırnak ve eklem tutulumu da bu hastalığın bir parçasıdır. Psoriasis vulgaris olarak isimlendirilen kronik plaklarla seyreden form psoriasisin en çok görülen şeklidir. Eritemli skuamli plaklar en sık saçlı deri, dirsekler, dizler, presakral alanda ve gözlenmektedir.<sup>106</sup>

Hastalığın ortaya çıkışı 15-20 ve 55-60 yaşları arasında iki pik yapmaktadır. Erken başlangıç gösteren hastalarda genellikle aile öyküsü olup hastalığın yaygınlığı artmakta ve tedaviye yanıtın kötü olmasıyla ilişkilendirilmektedir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir.<sup>2</sup>

Hastalık etyopatogenezinde pek çok faktör suçlanmıştır. Yapılan pek çok çalışmaya rağmen hala bir netlik kazanmamakla birlikte kalıtsal bir predispozisyonun zaman içinde tetikleyici faktörlerle karşılaşması sonrası psoriasis ortaya çıkışı öngörülmektedir.<sup>1-3</sup>

Genetik geçiş ile ilgili net bir konsensus sağlanamamıştır. Özellikle ailesel olan psoriasis tiplerinde HLA Cw6 önde gelmekle birlikte, HLA B13, HLA B17, HLA B37, HLA B57, HLA DR2 gibi insan doku uygunluk antijenleri psoriasisle birliktelik göstermektedir.<sup>106,157,158</sup>

Psoriasisin ortaya çıkışında tetikleyici faktörler içinde; travmalar, endokrin değişiklikler, enfeksiyonlar, iklim ve mevsimsel değişiklikler, kullanılan ilaçlar, metabolik bozukluklar, beslenme alışkanlıkları ve sigara içimi yer almaktadır.<sup>159</sup>

Genetik olarak yatkın kişilerde çevresel tetikleyicilerin ne oluşu fark etmeksizin psoriasis benzer klinik özellikler barındıran, deride hiperproliferasyon, inflamasyon, vaskülarite artışı ile giden, merkezinde T hücrelerinin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır.<sup>2,160,161</sup>

Psoriasis, hastaların fiziksel ve psikolojik sağlığını ciddi biçimde etkileyen, kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Psoriasisde görülen hatalı keratin ekspresyonu keratinosit işlev bozukluğu ve hastalık gelişiminde çok önemli bir rol oynamaktadır. Bu keratin disregülasyon mekanizması hakkında henüz çok az şey bilinmektedir.<sup>162</sup>

Psoriasis, değişen keratinosit proliferasyonu ve farklılaşması, immün aracılı inflamasyon, düzensiz anjiyogenez ve vasküler remodeling ile karakterize kompleks bir patogeneze sahiptir.<sup>163</sup> Psoriasisin pato mekanizması üzerinde merkezi ve önemli rol oynayan çeşitli faktörler, Th1 tipi hücre, Th17 hücre, antijen sunan hücre, Langerhans tipi hücre, doğal öldürücü hücre, keratinositler ve makrofajlar ve Th1 tipi çeşitli sitokinlerdir.<sup>164</sup>

Psoriasis patogenezi yolakları içinde vaskülarite artışı ve anjiyogenez önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki psoriatik deride PDGF, FGF, EGF ve TGF- $\alpha$  ve - $\beta$ 'yı içeren birkaç büyüme faktörü anjiyojenik aktivite gösterir. Bunların yanısıra VEGF, önemli bir proanjiyojenik faktör ve farklı dokulardaki anjiyogenezden sorumlu ana protein olarak kabul edilmiştir.<sup>7</sup>

Artan anjiyogenez psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Yeni kapiller damarların var olanlardan oluşması psoriatik plakların gelişmesinin erken safhalarında görülür. Vasküler endotelial büyüme faktörü, membrana bağlı reseptör 1 (VEGFR-1: FLT-1) ve reseptör 2 (VEGFR-2: KDR) hem de çözünür VEGFR-1 hem fizyolojik hem de patolojik koşullarda anjiyogenez için düzenleyici bir sistemi temsil eder.<sup>14,165</sup>

Son çalışmalar, ovaryen karsinomlu hastalarda dolaşımdaki plazma VEGF düzeylerinin normalden 10 kat fazla olduğunu ve hepatosellüler karsinomda tümör anjiyogenezinin derecesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuçlar plazmada VEGF seviyelerinin patolojik anjiyogenezin belirleyici bir işareti olarak rol oynayabileceğini düşündürmektedir. VEGF hem hipoksi hem de diğer sitokinlere cevap olarak hem tümör hücreleri hem de tümör invazyonu makrofajları tarafından salgılanan en güçlü anjiyojenik faktörlerden biridir. VEGF, FLT-1 ve KDR spesifik reseptörlerine bağlanan endotel hücre mitojeni ve hayatta kalma faktörüdür. Böylece vasküler anjiyogenez ve geçirgenliğe aracılık eden sinyal iletim yollarını tetikler.<sup>51,166,167</sup>

Psoriasisde hayvan modeliyle yapılan bir çalışmada, sistemik olarak VEGF blokajının kutanöz lezyonların şiddetinin orantısız olarak azaltılması ile dermal kan ve lenfatik damarların sayısını ve boyutunu önemli ölçüde azalttığı ortaya koyulmuştur.<sup>65</sup> Klinik vaka raporları, anti-VEGFR tedavisini takiben kutanöz lezyonlarda düzelme sağladığını bildirmiştir.<sup>64</sup>

Bizim çalışmamızda FLT-1 seviyeleri psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllülerde ayrı ayrı ölçülüp değerlendirildi. Hastalarda FMS-like tirozin kinaz-1 ortalaması 23.6 sağlıklıların ortalaması 14.1 olarak bulundu. Mann-Whitney U testine göre aralarındaki fark anlamlı olarak bulundu (p:0,000).

Jiang ve ark. yaptıkları yeni bir çalışmada bizim çalışmamız ile aynı doğrultuda VEGF'in psoriatik hastalarda belirgin olarak yükseldiğini ve keratinositlerde VEGF reseptörlerinin saptandığını bulmuşlardır. Yine aynı çalışmada VEGF-lokal enjeksiyonlu fare modelinde VEGF ile uyarılan anormal keratin salgılama paterni ve epidermal kalınlaşma teyit edilmiş.<sup>162</sup>

VEGF psoriatik hastalarda belirgin olarak yükselir ve keratinositlerde VEGF reseptörleri saptanır. Bu da keratin disregülasyonunun VEGF ile regüle edilebileceği hipotezine götürür.<sup>162,163</sup>

Ruíz-González ve ark. VEGF transgenik farelerle yaptığı bir çalışmada bizim çalışmamız ile aynı doğrultuya koyabileceğimiz şekilde psoriatik lezyonlardaki keratinositlerde VEGF ve IL-13'ün artmış ekspresyonunu göstermişlerdir. Anti-FLT-1 antikoru ise IL-13 ekspresyonunu baskılayıcı olarak bulunmuştur.<sup>168</sup> Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan major farkı, molekülleri immünohistokimyasal olarak çalışmışlardır. Bizim çalışmamızda ise sadece serumda ELISA ile çalışabildik. Bu durum bizim çalışmamızın sınırlı yönlerinden biridir.

Son yirmi yılda, damar oluşumunda ve çoğalmada merkezi rolü olan bu proteini, anjiyogenezin inhibisyonu için hedef haline getiren VEGF'in biyolojisine ait çok fazla çalışma yapılmıştır.<sup>169</sup> Son zamanlarda anjiyogenez hedefi, kanser ve diğer çeşitli hastalıkları tedavi etmek için bir strateji haline gelmiştir. VEGF inhibisyonu,

yaşla ilişkili maküler dejenerasyonda vasküler sızıntı, anjiyogenez ve görme kaybının önlenmesi için bir tedavi olarak test edilmiştir.<sup>51</sup>

VEGF'e karşı monoklonal bir antikor olan bevacizumab, meme kanseri, kolorektal tümörler ve böbrek hücreli karsinom gibi bazı solid organ kanserlerinin tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca, bevacizumab, psoriasisde etkili olup, VEGF sinyalizasyonunun psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynadığı konusunda fikir birliğine varılmasını sağlamıştır.<sup>162</sup>

Akman ve ark. metastatik kolon kanseri için bevacizumab tedavisi sırasında psoriasis hastalığında komplet remisyona yaşayan bir hastayı sunmuşlardır. Hastanın ilk bevacizumab infüzyonundan bir buçuk ay sonra dramatik bir iyileşme sağladığı ve takip eden 3 aylık dönemde hastanın psoriasis için başka tedavisi olmamasına rağmen nüks görülmediği tespit edilmiştir. Bu durum, VEGF'in baskılanmasının psoriasis tedavisinde umut verici bir terapötik madde olabileceğini göstermektedir.<sup>163</sup> Bu çalışmadan yola çıkarak yaptığımız çalışmada VEGF reseptörlerinden biri olan FLT-1 seviyesinin anlamlı olarak yüksek çıkması, psoriasis tedavisinde FLT-1'i potansiyel bir hedef haline getirmektedir.

Dahası, artan deneysel veriler, psoriasis tedavisinde anti-VEGF stratejisinin etkinliğini göstermiştir. İnsan ve fare VEGF'ine kuvvetli antagonist olan G6-31 antikor, psoriasis benzeri dermatozu olan bir fare modelinde terapötik etki göstermiştir. Bu farelerin hastalık aktivitesinde etkileyici bir düşüş bulunmuş ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonunda belirgin azalma gözlemlenmiştir. VEGF'in bloke edilmesi, deri inflamasyonunu önler ve inflamatuvar cilt fenotipini tersine çevirir. Bu sonuçlar, anti-VEGF tedavisinin psoriasis ve benzeri hastalıklarda fayda sağlayabileceğini öngörmektedir.<sup>168</sup>

Son dekatta, orta ile şiddetli psoriasis tedavisinde yeni etkili biyolojik ajanlar geliştirilmiştir. Bununla birlikte, bu ilaçların potansiyel ciddi yan etkileri, özellikle de enfeksiyöz hastalıkların gelişimi veya reaktivitesi söz konusudur. Bu nedenle daha iyi etkinlik ve daha az yan etkiye sahip yeni tedavilere hala ihtiyaç duyulmaktadır. Anjiogenez, psoriasis dahil olmak üzere çeşitli patolojik koşullarla ilişkilendirilmektedir. Anjiogenezin doğrudan hedeflenmesi psoriasis tedavisinde yeni bir tedavi stratejisi haline gelebilir. En kritik anjiyojenik faktör olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), psoriasis patogenezi sırasında önemli roller oynamasına dayanarak psoriasis tedavisinde umut verici bir hedef olabileceği düşünülmektedir. Bu nedenle, VEGF/VEGFR'lerin hedeflenmesinin psoriasisde yeni tedavilere hedef olabileceğini Wei ve ark. 2014 yılında yayımladıkları makalelerinde savunmuşlardır.<sup>169-172</sup>

Yapılan patogenezi çalışmalarında saptanan vaskülerite artışının yanı sıra keratinositler üzerinde FLT-1 ekspresyonu gösterilmiştir.<sup>162</sup> Bu bulgu doğrultusunda keratinosit hiperproliferasyonu ve dismatürasyonunda sorumlu tutulabilecek moleküllerden biri de VEGF'dir.<sup>162,163,168</sup>

Young ve ark. yaptığı bir çalışmada sağlıklı gönüllülerin plazmasında VEGF proteini ve FLT-1 reseptörünün ekspresyonu, sırasıyla yalnızca %24 ve %11 ile düşük yüzdede bulunmuş. Psoriasisli hastaların, %98'inde ölçülebilir VEGF ekspresyonu tespit edilmiş ve %100'ünde plazmada belirgin FLT-1 değeri ölçülmüş. VEGF, FLT-1 ve KDR'nin plazma seviyeleri psoriasis şiddeti ile korelasyon göstermemiştir. Bununla birlikte, psoriasisli tüm hastalarda plazma FLT-1 ve KDR



reseptör düzeyleri arasında zayıf fakat anlamlı korelasyon bulunmuş. Plazma VEGF düzeyleri ile FLT-1 veya VEGF ve KDR düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.<sup>36</sup>

Webb ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise FLT-1'in, plazma örneklerinde VEGF'in bulgularını maskeleyiği ve dolaşımdaki VEGF'in gerçek seviyesinin düşük değerlendirilmesine yol açabileceğini göstermişlerdir.<sup>173</sup>

Bhushan ve ark. VEGF'in ve başka bir anjiyojenik faktör olan endotelial hücre uyarıcı anjiyogenez faktörünün psoriasis plaklarında belirgin şekilde yükseldiği ve bu düzeylerin psoriasis klinik şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermiştir.<sup>33</sup> Watson ve ark. ise ayrıca, eritrodermik psoriasisli hastaların plazmasında yüksek VEGF seviyeleri bulmuşlardır. VEGF geni, PSORS 1'e yakın kromozom 6p.21 üzerinde bulunur. Aynı zamanda VEGF geni, tarif edilen en az 15 tek nükleotid polimorfizmi (SNPS) ile polimorfiktir.<sup>174</sup>

Çalışmamızda psoriasis hastaları kendi içinde PAŞİ'ye göre hastalığı hafif, orta ve şiddetli olarak ayırdık. Hastalığı hafif şiddette olanların FLT-1 değerlerini ortalama 24.14; orta şiddette olanların FLT-1 değerlerini ortalama 28; şiddetli olanların FLT-1 değerlerini ortalama 18.08 olarak ölçtük. Hastalık şiddeti ile FLT-1 değerleri arasında anlamlı bir fark olup olmadığına nonparametrik testlerden Kruskal Wallis ile baktık. P değeri 0,084 olduğu için aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamadık.

Goel ve ark. yaptıkları bir çalışmada VEGF'in psoriatic keratinositler tarafından aşırı derecede eksprese edildiğini tespit etmişler. Serum VEGF düzeyi ile PAŞİ arasında korelasyon varlığını göstermişlerdir.<sup>64</sup> Batycka-Baran ve ark. yaptıkları bir çalışmada anahtar bir proanjiogenik mediyatör olan VEGF'in artmış plazma/serum seviyesini, psoriasisli hastalarda göstermişler. Ayrıca, bu faktörün düzeyi, PAŞİ ile pozitif yönde ilişkili bulunmuş ve etkili bir psoriasis tedavisinden sonra azalmış olarak ölçülmüştür.<sup>175</sup> Bizim çalışmamızla ters düşen bu sonuçların nedeni hastalık şiddetinin grup içinde homojen olarak dağılmaması olabilir. Çalışmamızın bir diğer kısıtlayıcı kısmı çalışmaya alınan psoriasis hastalarının tedavi altında olmalarıdır. Aldıkları tedaviler henüz aydınlatılmamış mekanizmalarla VEGF ve FLT-1 üzerinde etki ediyor olabilir. Bu durumun ilerleyen çalışmalarda göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

Flisiak ve ark. yaptıkları çalışmada şiddetli psoriasis hastalarında çözünebilir vasküler endotelial büyüme faktörü reseptör-1 (sVEGFR-1) serum konsantrasyonlarını değerlendirmişler. Bizim çalışmamızdan farklı olarak çalışmada sağlıklı kontrollere kıyasla şiddetli psoriasisli olan hastaların serumlarında sVEGFR-1 konsantrasyonlarında belirgin olarak artmış bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda psoriasis hastaları hastalık şiddeti açısından homojen olarak dağılmamaktaydı. İstatistiksel olarak anlamsız sonuçlar olacağı için genel yaklaşımın dışında hastalık şiddetini hafif, orta ve şiddetli olarak üç gruba ayırdık. Bu durum bizim çalışmamızın sonuçlarının diğer çalışmalardan farklı sonuçlar vermesine neden olmuş olabilir. Dahası, VEGFR-1 ve PAŞİ skoru arasında anlamlı bir korelasyon göstermişlerdir.<sup>176</sup> Bu bulgu da bizim çalışmamızla çakışmaktadır.

Sankar ve ark. psoriasisde anjiyojenik faktörlerin varlığını baktıkları çalışmalarında epidermisdeki VEGF ekspresyonunu, kontrol deri ile karşılaştırdıklarında anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Çalışmanın içinde PAŞİ

ile VEGF arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulmuşlardır.<sup>163</sup> Bizim çalışmamızda ise bunun tersine PAŞİ ile FLT-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yoktu. Bu farklılık hasta grubumuzun sayıca az olması ve hastalık şiddetinin grup içinde homojen dağılmaması ile açıklanabilir.

Çalışmaya katılan psoriasis hastalarının tedavi altında olması ve immünohistokimyasal incelemenin olmaması bizim çalışmamızın en büyük kısıtlayıcılarından. Psoriasis hastalarının kullandıkları tedavileri topikal, sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ajan kullananlar olarak üç gruba ayırdık. Kullanılan tedavilerin FLT-1 üzerine etkilerine Kruskal Wallis testi ile baktık (P=0,942). Bu da tedavi alanların hangi tedavi yöntemini kullanırsa kullansın FLT-1 üzerine etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı bir farkı olmadığını gösterdi. Ancak tedavi altında olmanın FLT-1 üzerine etkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Bu durum ilerleyen dönemlerde yapılacak daha geniş hasta grubunu içeren çalışmalarla aydınlatılabilir.

Çalışmamıza katılan psoriasis hastası ve sağlıklı gönüllüleri kadın ve erkek olarak ayırıp FLT-1 değerleri arasında anlamlı fark olup olmadığına baktık. Cinsiyetin FLT-1 ile anlamlı ilişkisi olup olmadığına non parametrik testlerden Mann Whitney U ile baktık (p=0,637) ve anlamlı bir ilişki bulamadık.

Lauer ve ark. yaptıkları bir çalışmada anjiyogenik mediyatörlerin degradasyonunun kronik yaraların altta yatan bir nedeni olabileceğini öne sürmüşler. Kronik bacak ülserasyonu olan hastalarda VEGF ve VEGF reseptörlerinden FLT-1 ve KDR'nin ekspresyonunu değerlendirmişler. İmmünohistokimyasal, insitu hibridizasyon ve semikantitatif ters transkriptaz polimeraz zincir reaksiyonu analizleri ülsere yönelik dokuda VEGF ekspresyonunun arttığını ve VEGF mRNA'sının özellikle yaranın kenarındaki hiperplastik epitelde belirgin olduğunu göstermişler. FLT-1 ve KDR proteini ve mRNA papiller damarlarda kronik yaraların lezyonel epiteline yakın bir yerde tespit edilmiş. Epidermiste VEGF proteininin artmış ekspresyonu tespit edilmesine rağmen, yoğunluğu psoriatik lezyonlardaki epidermal tutulum ile karşılaştırıldığında zayıf olarak bulunmuş. Kronik yaralarda vasküler endotelial büyüme faktörü ekspresyonunun artmasına rağmen, bu ortamda artmış proteolitik aktivitenin VEGF degradasyonuna neden olduğu ve bunun bozulmuş yara iyileşmesine katkıda bulunabileceğini göstermişler.<sup>177</sup> Bu çalışmadan hareketle anjiyogenik mediyatörlerin psoriasis gibi kronik inflamatuvar hastalıkların seyrinde etkili olduğu sonucunu çıkarabiliriz.

VEGF birçok malign tümör ile ilişkili artmış vasküler permeabilite ve anjiyogeneze önemli bir rol oynamaktadır. Buna ek olarak, VEGF epidermal keratinositler tarafından yara iyileşmesi, psoriasis ve güçlü mikrovasküler geçirgenlik ve anjiyogeneze ile karakterize edilen bozukluklar tarafından kuvvetli bir şekilde eksprese edilir. Brown ve ark. buna dayanarak yaptıkları bir çalışmada üç büllü hastalıkta VEGF ekspresyonunu araştırmışlar. Büllöz pemfigoid, eritema multiforme ve dermatitis herpetiformis lezyonlu epidermiste in situ hibridizasyon ile VEGF mRNA ekspresyonunu kuvvetli şekilde upregüle edilmiş olarak bulmuşlar. Epidermal etiketleme vezikül çevresinde nispeten yoğun olarak bulunmuş. Ayrıca

veziküllerden belirli bir mesafede de dermal inflamatuvar infiltratlara bitişik olan epidermis alanlarında güçlü ekspresyon göstermişler. VEGF ve reseptörlerini, FLT-1 ve KDR, yüzeysel dermal mikrodamarlarda, endotel hücrelerinde upregüle edilmiş olarak bulmuşlardır.<sup>178</sup>

VEGF gibi proanjiojenik mediyatörlerin psoriatik lezyonlarda yeni kan damarı oluşumunu teşvik ettiği bilinmektedir ve bu da lezyonların kronikliğini açıklayabilir. VEGF'in aşırı ekspresyonu, antianjiyojenik faktörlerin aktivitesini aşarsa, psoriatik ciltte anjiyogenezi hızlandırabilir.<sup>8,45</sup> İn vitro kültür çalışmaları, derideki VEGF'in ağırlıklı olarak keratinositler tarafından salındığını ve konsantrasyonunun, hem psoriatik hem de sağlam deride arttığını ortaya koymuştur.<sup>33</sup>

VEGF'in VEGF transgenik fare cildi içine sürekli infüzyonunun psoriasis benzeri inflamasyona neden olabileceği gösterilmiştir.<sup>46,47</sup> VEGF reseptörleri aynı zamanda lezyonel psoriatik epidermal keratinositlerde aşırı eksprese edilir ve VEGF ile ilgili uyarılmaya ek olarak kalsiyum tarafından upregüle edilebilir.<sup>48</sup>

Bununla birlikte, psoriasisın patogenezinde çözülebilir VEGF reseptörlerinin olası rolü hakkında sınırlı veri vardır. Anjiyogenezin inhibisyonu için klinik olarak stratejik olabilecek, proanjiojenik sinyal transdüksiyonunu önleyen VEGF'i bağlama yeteneğine sahiptirler.<sup>49</sup> Keratinositler aynı anda birkaç izoformu eksprese edebiliyor olmasına rağmen, en bol form, transmembran tirozin kinaz reseptörleri VEGF reseptör-1 (VEGFR-1), VEGFR-2 ve hücre yüzeyi nontirozin kinaz da dahil olmak üzere birkaç tanımlanmış reseptöre bağlanan VEGF165'tir (reseptörü nörofilin-1 (NRP-1)).<sup>50-53</sup>

VEGFR-1 aynı zamanda VEGF için yüksek afiniteli bir reseptör olmasına rağmen, VEGFR-2'ye göre çok daha zayıf VEGF'e bağlı tirozin fosforilasyonu gösterir, bu nedenle VEGFR-2'nin fonksiyonel etkilerinin çoğuna aracılık ettiği düşünülmektedir.<sup>54,55</sup> NRP-1'in VEGF165 için izoforma spesifik bir reseptör olduğu gösterilmiştir<sup>56</sup>, VEGFR-2 ile kompleksler oluşturarak ve VEGF ile bağlanmayı artırarak bir ortak reseptör görevi görür.<sup>19,57</sup>

VEGF, VEGFR-1, VEGFR-2 ve NRP-1'i yapay olarak eksprese etmek için tanımlanan epidermal melanositlerin davranışını etkiler ve VEGFR-2'nin ekspresyonu UVB ışınlanması ile upregüle edilir, VEGF ve TNF- $\alpha$  ile downregüle edilir.<sup>58</sup> VEGF/VEGFR-2 otokrin sinyal yolağının belirgin etkileri keratinositlerde, hatta epitel hücreleriyle astarlanmış epidermal eklerde dahi bulunmuştur.<sup>15,27,59</sup> Buna ek olarak, son zamanlarda ılımlı dozda UVB'nin keratinositlerde VEGFR'lerin ekspresyonunu ve aktivasyonunu artırdığını ve UVB ile VEGFR-2 aktivasyonunun hücre sağkalımını artırdığı gösterilmiştir.<sup>60</sup>

Şiddetli psoriasis formlarından etkilenen hastalar artmış IL-4, IL-6, MCP-1, VEGF, TGF- $\beta$ 1, TIMP ve PDGF plazma seviyeleri ile karakterizedir. Bu inflamatuvar sitokinlerin bazıları, epidermal keratinositlerden VEGF üretimini uyarabilme yeteneğine sahiptir. Bu durum da aşırı anjiyogenez ve vazodilatasyonun etkisiyle psoriatik deride artmış inflamasyona neden olur.<sup>61</sup> Öte yandan, kortikotropin salan hormon (ACTH), VEGF'in ekspresyonunu ve insan keratinositlerinden salınmasını azaltabilir ki bu da bize yeni bir tedavi hedefi sunmaktadır.<sup>62</sup>

Anjiogenez psoriazisin multifaktöryel patogenezinin önemli bir bileşenidir. Mikrovasküler anormallikler erken evrelerde gelişir ve hastalığın ilerlemesi ile karakteristik belirti haline gelir. Dermisin lenfatik damarlanmasında genişleme de eşlik eder. Temel psoriatik anjiyogenez, TNF- $\alpha$ , VEGF, IL-8 ve anjiyopoiyetinler de dahil olmak üzere çeşitli proanjiyojenik faktörlerin hepsi psoriatik ciltte yoğun miktarda bulunmaktadır.<sup>63</sup>

Psoriasis plağındaki anahtar histolojik olaylar arasında anormal keratinosit proliferasyonu ve farklılaşma, inflamasyon ve vasküler genişleme bulunur. Psoriasis plağındaki mikrovasküler değişiklikler, dilatasyon, aşırı kıvrımlı dilate kapiller, artan geçirgenlik ve dermal papillalardaki venöz kapiller hücre proliferasyonunu içerir. Psoriasisdeki vasküler çoğalma, epidermis tarafından üretilen anjiyojenik faktörlerden kısmen etkilenir; bunlar VEGF/vasküler geçirgenlik faktörüdür.<sup>179-184</sup>

Anjiyogenez, tümör büyümesi ve metastazı, inflamatuvar eklem hastalığı, aterom oluşumu ve psoriasis gibi çeşitli patojenik mekanizmaların ortak bir bileşenidir. Birincil anjiyojenik aracı olarak VEGF'in rolü, deneysel anjiyogenez modellerinde doğrulanmıştır ve şu anda klinik hastalıkta araştırılmaktadır. Bugüne kadar, klinik araştırmaların büyük çoğunluğu meme, kolon, mide ve özofagus kanserinde immün boyama ile saptanan tümör anjiyogenezi ve VEGF ekspresyonu ile ilişkili olarak VEGF'e odaklanmıştır.<sup>185-187</sup>

Psoriatik kişilerde hipoksi indüklenebilir faktör-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) proteininin hipoksik koşullarda indüklendiği kanıtlanmıştır.<sup>188</sup> Hipoksi altında psoriatik deride vaskülarizasyon artışı olmaktadır. Buna ek olarak, psoriatik ciltte aşırı eksprese edilen proanjiyojenik bir sitokin olan vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGFA) 'nın psoriatik plakta mikroanjiyopatik modifikasyonları desteklediği bildirilmiştir.<sup>189</sup> Li ve ark. yaptıkları bir çalışmada hipoksinin psoriasis patogenezi üzerindeki moleküler değişikliklere bakmışlar ve HIF-1 $\alpha$  ve VEGFA'nın hipoksi altında hücre proliferasyonu ve daha sonra hızlandırılmış anjiyogenez ile yakından ilişkili olduğu bulunmuştur.<sup>190</sup>

Psoriasis, kronik, immün aracılı ve anjiyogeneze bağlı bir hastalıktır. Psoriatik lezyonlardaki aktive keratinositler, vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörüne (VEGFR) bağlanan ve hücre proliferasyonunu ve anjiyogenezi artıran vasküler endotelial büyüme faktörü de dahil olmak üzere proanjiyojenik sitokin üretirler. Antoniou ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada hepatoselüler karsinom nedeniyle sorafenib kullanan ve aynı zamanda konvansiyonel tedavilere dirençli psoriazisi olan hastanın psoriasis lezyonlarının tamamen ortadan kalktığını belirtmişlerdir.<sup>191</sup> Sorafenib, RAF kinaz, trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF), VEGFR-1, -2, -3, trombosit türevli büyüme faktörü reseptörü (PDGFR) - $\beta$  ve c-Kit'in moleküler multikinaz inhibitörüdür. Bu molekül, tümör hücresi çoğalmasını ve anjiyogenezi inhibe eder.

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) anjiyogenezi teşvik eder ve fizyolojik ve patolojik koşullarda önemli rol oynar. VEGF reseptörleri (VEGFR'ler), VEGF için yüksek afiniteli reseptörlerdir ve başlangıçta endotel hücreleri için spesifik olduğu düşünülmekteydi. Ancak Zhu ve ark. yaptıkları bir çalışmada VEGFR'lerinin normal insan keratinositlerinde de eksprese edildiğini ve psoriatik epidermiste aşırı eksprese edildiğini bildirmişlerdir.<sup>192</sup> Aynı çalışmada Zhu ve ark. UVB'nin normal keratinositlerde VEGFR'leri aktive edebildiğini ve aktive edilmiş

VEGFR-2 sinyalinin sağkalım öncesi mekanizmada yer aldığını bildirmişlerdir. Diğer yandan, normal insan keratinositlerinde VEGFR'lerin PKC vasıtasıyla UVA ile upregüle edildiği, aktive edildiği ve ilgi çekici bir şekilde aktive edilmiş VEGFR-1 ve VEGFR-2'nin UVA kaynaklı hücre ölümüne karşı korunduğunu göstermişlerdir. VEGFR'ler psoriatik epidermiste aşırı eksprese edildiğinden, dar bant UVB (db-UVB) fototerapisi veya topikal halometazon monohidrat % 0.05 kremin VEGFR ekspresyonunu etkileyip etkilemediğini araştırmışlardır. Şaşırtıcı bir şekilde, psoriatik epidermiste aşırı eksprese edilen VEGFR'leri her iki tedavi ile de belirgin olarak azalmış bulmuşlardır.

### **Sonuç**

- Psoriasis hastalarının FLT-1 ortalama değeri  $23.6 \pm 1.3$  idi.
- Sağlıklı gönüllülerin FLT-1 değeri ise  $14.1 \pm 0.4$  idi.
- Psoriasis hastaları ile sağlıklı gönüllülerin FLT-1 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı bulundu ( $p: 0.000$ ).
- FLT-1 değerlerinin psoriasis hastalık şiddetiyle anlamlı olarak artmadığı tespit edildi ( $p:0.288$ ).

Psoriasis yaşam kalitesini etkileyen hastalıklar içinde ikinci sırada olan bir hastalıktır. Bu da tedavi arayışlarını daha spesifik, daha az yan etki, daha çok güvenilirlik, daha çok ulaşılabilirlik kriterlerine sürüklemektedir. Psoriasis patogenezi aydınlatmak ve tedavisini geliştirmek ile ilgili günümüze kadar çok sayıda çalışma yapılmıştır. Günümüze değin çok aşama kaydedilmiş olsa da henüz net bir patogeneze ortaya koyulabilmiş değildir. VEGF ve VEGFR'leri psoriasis patogenezinde yeni sayılabilecek hedefler olarak değerlendirilmiş olmalı ki yakın zamanda bu alanda çalışmaların sayısı artmaktadır. Belki de yeni hedef moleköl VEGF ve bunun üzerinden VEGF reseptörleri olabilir. Çalışmaların bir kısmı bunu ispat etmekte iken bu durumla çelişen sonuçlar da mevcuttur. Çelişkilerin ortadan kaldırılması ve patogenezin aydınlatılması için çok merkezli, daha geniş zaman ve bütçe ayrılan, randomize prospektif klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 5. KAYNAKLAR

1. Van De Kerkhof PCM, Nestle FO. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Dermatology. 3rd ed. Philadelphia, Elsevier Saunders; 2012; 135-156.
2. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, et al. Dermatoloji. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2008; 745-764.
3. James WD, Berger TG, Elston DM. Psoriasis, Andrew's Diseases of The Skin. Clinical dermatology, 7th Edition. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2000; 193-201.
4. Franchimont C, Pierard G. L'iatrogenie psoriasique. Revue Médicale de Liège, 2012; 67.3: 139-142.
5. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. American Journal of Clinical Dermatology, 2000; 1.3: 159-165.
6. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- $\alpha$  production. Journal of Experimental Medicine, 2005; 202.1: 135-143.
7. Henno A, Blacher S, Lambert CA, et al. Histological and transcriptional study of angiogenesis and lymphangiogenesis in uninvolved skin, acute pinpoint lesions and established psoriasis plaques: an approach of vascular development chronology in psoriasis. Journal of Dermatological Science, 2010; 57: 162-169.
8. Chua RA, Arbiser JL. The role of angiogenesis in the pathogenesis of psoriasis. Autoimmunity, 2009; 42: 574-579.
9. McMahon G. VEGF receptor signaling in tumor angiogenesis. The Oncologist, 2000; 5.1: 3-10.
10. Ziyad S, Iruela-Arispe ML. Molecular mechanisms of tumor angiogenesis. Genes & Cancer, 2011; 2.12: 1085-1096.
11. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. Science, 1989; 246.4935: 1309-1312.
12. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nature Medicine, 2003; 9.6: 669-676.
13. Holmes K, Roberts OL, Thomas AM, et al. Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. Cellular Signalling, 2007; 19.10: 2003-2012.
14. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. International Journal of Experimental Pathology, 2009; 90.3: 232-248.
15. Man XY, Yang XH, Cai SQ, et al. Immunolocalization and expression of vascular endothelial growth factor receptors (VEGFRs) and neuropilins (NRPs) on keratinocytes in human epidermis. Molecular Medicine, 2006; 12.7-8: 127-136.
16. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, et al. VEGF receptor signalling - in control of vascular function. Nature reviews. Molecular Cell Biology, 2006; 7.5: 359-371.

17. Lohela M, Bry M, Tammela T, et al. VEGFs and receptors involved in angiogenesis versus lymphangiogenesis. *Current Opinion In Cell Biology*, 2009; 21.2: 154-165.
18. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature*, 2011; 473.7347: 298-307.
19. Fuh G, Garcia KC, de Vos AM. The interaction of neuropilin-1 with vascular endothelial growth factor and its receptor FLT-1. *Journal of Biological Chemistry*, 2000; 275.35: 26690-26695.
20. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Experimental Cell Research*, 2006; 312.5: 549-560.
21. Moens S, Goveia J, Stapor PC, et al. The multifaceted activity of VEGF in angiogenesis - Implications for therapy responses. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 2014; 25.4: 473-482.
22. Cebe-Suarez S, Zehnder-Fjallman A, Ballmer-Hofer K. The role of VEGF receptors in angiogenesis; complex partnerships. *Cellular And Molecular Life Sciences*, 2006; 63.5: 601-615.
23. Marina ME, Roman II, Constantin AM, et al. VEGF involvement in psoriasis. *Clujul Medical*, 2015; 88.3: 247-252.
24. Wilgus TA, Matthies AM, Radek KA, et al. Novel function for vascular endothelial growth factor receptor-1 on epidermal keratinocytes. *The American Journal of Pathology*, 2005; 167.5: 1257-1266.
25. Gu C, Rodriguez ER, Reimert DV, et al. Neuropilin-1 conveys semaphoring and VEGF signaling during neural and cardiovascular development. *Developmental Cell*, 2003; 5.1: 45-57.
26. Ancelin M, Chollet-Martin S, Herve MA, et al. Vascular endothelial growth factor VEGF189 induces human neutrophil chemotaxis in extravascular tissue via an autocrine amplification mechanism. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods And Pathology*, 2004; 84.4: 502-512.
27. Man XY, Yang XH, Cai SQ, et al. Expression and localization of vascular endothelial growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human epidermal appendages: a comparison study by immunofluorescence. *Clinical And Experimental Dermatology*, 2009; 34.3: 396-401.
28. Yano K, Brown LF, Detmar M. Control of hair growth and follicle size by VEGF-mediated angiogenesis. *The Journal of Clinical Investigation*, 2001; 107.4: 409-417.
29. Li W, Man XY, Li CM, et al. VEGF induces proliferation of human hair follicle dermal papilla cells through VEGFR-2-mediated activation of ERK. *Experimental Cell Research*, 2012; 318.14: 1633-1640.
30. Ghoreschi K, Thomas P, Breit S, et al. Interleukin-4 therapy of psoriasis induces Th2 responses and improves human autoimmune disease. *Nature Medicine*, 2003; 9.1: 40-46.

31. Biedermann T, Kneilling M, Mailhammer R, et al. Mast cells control neutrophil recruitment during T cell-mediated delayed-type hypersensitivity reactions through tumor necrosis factor and macrophage inflammatory protein 2. *The Journal of Experimental Medicine*, 2000; 192.10: 1441-1452.
32. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 2007; 370.9583: 263-271.
33. Bhushan M, McLaughlin B, Weiss JB, et al. Levels of endothelial cell stimulating angiogenesis factor and vascular endothelial growth factor are elevated in psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1999; 141.6: 1054-1060.
34. Nielsen HJ, Christensen IJ, Svendsen MN, et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. *Inflammation research: Official Journal of The European Histamine Research Society*, 2002; 51.11: 563-567.
35. Nofal A, Al-Makhzangy I, Attwa E, et al. Vascular endothelial growth factor in psoriasis: an indicator of disease severity and control. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2009; 23.7: 803-806.
36. Young HS, Summers AM, Bhushan M, et al. Single-nucleotide polymorphisms of vascular endothelial growth factor in psoriasis of early onset. *Journal of Investigative Dermatology*, 2004; 122.1: 209-215.
37. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis: the new potential target for the therapy of psoriasis? *Drug News & Perspectives*, 2008; 21.2: 97-105.
38. Wieder T, Braumüller H, Kneilling M, et al. T cell-mediated help against tumors. *Cell Cycle*, 2008; 7.19: 2974-2977.
39. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, et al. Angiogenesis and oxidative stress: common mechanisms linking psoriasis with atherosclerosis. *Journal of Dermatological Science*, 2011; 63.1: 1-9.
40. Carmeliet P. Angiogenesis in health and disease. *Nature Medicine*, 2003; 9.6: 653-660.
41. Elias PM, Arbiser J, Brown BE, et al. Epidermal vascular endothelial growth factor production is required for permeability barrier homeostasis, dermal angiogenesis, and the development of epidermal hyperplasia: implications for the pathogenesis of psoriasis. *The American Journal of Pathology*, 2008; 173: 689-699.
42. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *The Journal of Experimental Medicine*, 1994; 180.3: 1141-1146.
43. Sabat R, Philipp S, Hoflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology*, 2007; 16.10: 779-798.
44. Detmar M, Brown LF, Schon MP, et al. Increased microvascular density and enhanced leukocyte rolling and adhesion in the skin of VEGF transgenic mice. *The Journal of Investigative Dermatology*, 1998; 111.1: 1-6.
45. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor and the regulation of angiogenesis. *Recent Progress in Hormone Research*, 2000; 55: 15-35.



46. Ren X, Li J, Zhou X, et al. Recombinant murine interleukin 4 protein therapy for psoriasis in a transgenic VEGF mouse model. *Dermatology*, 2009; 219: 232-238.
47. Teige I, Hvid H, Svensson L, et al. Regulatory T cells control VEGF-dependent skin inflammation. *The Journal of Investigative Dermatology*, 2009; 129: 1437-1445.
48. Man XY, Yang XH, Cai SQ, et al. Overexpression of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors on keratinocytes in psoriasis: regulated by calcium independent of VEGF. *Journal of Cellular And Molecular Medicine*, 2008; 12: 649-660.
49. Kiselyov A, Balakin KV, Tkachenko SE. VEGF/VEGFR signalling as a target for inhibiting angiogenesis. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2007; 16: 83-107.
50. Neufeld G, Cohen T, Gengrinovitch S, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors. *The FASEB journal*, 1999; 13.1: 9-22.
51. Petrova TV, Makinen T, Alitalo K. Signaling via vascular endothelial growth factor receptors. *Experimental Cell Research*, 1999; 253: 117-130.
52. Carmeliet P, Moons L, Luttun A, et al. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nature Medicine*, 2001; 7.5: 575-583.
53. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocrine Reviews*, 2004; 25.4: 581-611.
54. Terman B. Identification of the KDR tyrosine kinase as a receptor for vascular endothelial cell growth factor. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1992; 187.3: 1579-1586.
55. Millauer B, Wizigmann-Voos S, Schnurch H, et al. High affinity VEGF binding and developmental expression suggest Flk-1 as a major regulator of vasculogenesis and angiogenesis. *Cell*, 1993; 72.6: 835-846.
56. Soker S, Takashima S, Miao HQ, et al. Neuropilin-1 is expressed by endothelial and tumor cells as an isoform-specific receptor for vascular endothelial growth factor. *Cell*, 1998; 92.6: 735-745.
57. Whitaker GB, Limberg BJ, Rosenbaum JS. Vascular endothelial growth factor receptor-2 and neuropilin-1 form a receptor complex that is responsible for the differential signaling potency of VEGF165 and VEGF121. *Journal of Biological Chemistry*, 2001; 276: 25520-25531.
58. Kim EJ, Park HY, Yaar M, et al. Modulation of vascular endothelial growth factor receptors in melanocytes. *Experimental Dermatology*, 2005; 14.8: 625-633.
59. Yang XH, Man XY, Cai SQ, et al. Expression of VEGFR-2 on HaCaT cells is regulated by VEGF and plays an active role in mediating VEGF induced effects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2006; 349.1: 31-38.
60. Zhu JW, Wu XJ, Luo D, et al. Activation of VEGFR-2 signaling in response to moderate dose of ultraviolet B promotes survival of normal human keratinocytes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2012; 44.1: 246-256.

61. Kakurai M, Demitsu T, Umemoto N, et al. Vasoactive intestinal peptide and inflammatory cytokines enhance vascular endothelial growth factor production from epidermal keratinocytes. *British Journal of Dermatology*, 2009; 161.6: 1232-1238.
62. Zhou CL, Yu XJ, Chen LM, et al. Corticotropin-releasing hormone attenuates vascular endothelial growth factor release from human HaCaT keratinocytes. *Regulatory Peptides*, 2010; 160.1: 115-120.
63. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, et al. Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? *Cancer Biomarkers : Section A of Disease Markers*, 2012; 11:191-195.
64. Goel S, Wong AH, Jain RK. Vascular normalization as a therapeutic strategy for malignant and nonmalignant disease. *Cold Spring Harbor Perspectives In Medicine*, 2012; 2.3: a006486.
65. Schonthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, et al. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2009; 106.50: 21264-21269.
66. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*, 2007; 445.7128, 648-651.
67. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, et al. Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN- $\gamma$  production by NK-T cells. *The Journal of Immunology*, 2000; 165.7, 4076-4085.
68. Gallo RL, Huttner KM. Antimicrobial peptides: an emerging concept in cutaneous biology. *Journal of Investigative Dermatology*, 1998; 111.5: 739-743.
69. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK et al. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. New York, McGraw-Hill, 2003; 407-427.
70. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1968; 80.12: 771-793.
71. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2001; 26.4: 314-320.
72. Winchester R. Psoriatic Arthritis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff KK et al. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. New York, McGraw-Hill, 2003; 427-436.
73. Tuncer S. Psoriyatik Artrit. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005; 1.13: 32-38.
74. Habif TP. Psoriasis and Other Papulosquamous Diseases. *Clinical Dermatology*. 4th Edition. New York: Mosby, 2004; 209-239.
75. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1995; 32.6: 982-986.
76. Lee F, Bellary S, Francis C. Increased occurrence of psoriasis in patients with Crohn's disease and their relatives. *American Journal of Gastroenterology*, 1990; 85.8.

77. Mobini N, Toussaint S, Kamino H. Noninfectious erythematous, papular, and squamous diseases. Elder DE, Elenitsas R, Jhonson BL et al. *Lever's Histopathology of The Skin*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2005; 183-191.
78. Pariser DM, Bagel J, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on disease severity. *Archives of Dermatology*, 2007; 143.2: 239-242.
79. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2011; 65.1: 137-174.
80. Mason AR, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2013; 3: CD005028.
81. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 60.4: 643-659.
82. Kerkhof VD, Peter CM. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatologic Clinics*, 2015; 33.1: 73-77.
83. Kaufman R, Bibly AJ, Bissonette R, et al: A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*, 2002; 205: 389-393.
84. McGill A, Frank A, Emmett N, et al. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *The FASEB journal*, 2005; 19.8: 1012-1014.
85. Hönigsman H, Tanew A, Morison WL: Photo (chemo) therapy for psoriasis. Krutmann J, Hönigsmann H, Elmets CA. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. 2nd Edition, Springer-Verlag, Berlin, 2009; 79-101.
86. Chen X, Yang M, Cheng Y, et al. Narrow-band ultraviolet B phototherapy versus broad-band ultraviolet B or psoralen-ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2011; 10.
87. Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *British Journal of Dermatology*, 2004; 151.2: 283-297.
88. Boztepe G, Karaduman A, Şahin S, et al. The effect of maintenance narrow-band ultraviolet B therapy on the duration of remission for psoriasis: a prospective randomized clinical trial. *International Journal of Dermatology*, 2006; 45.3: 245-250.
89. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatologic Clinics*, 2015; 33.1: 79-89.
90. Akyol M, Alper S, Atakan N, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm*, 50.

91. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2009; 23.2: 1-70.
92. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2010; 24: 117-118.
93. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 60.5: 824-837.
94. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, et al. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now?. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2003; 49.2: 66-77.
95. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2005; 53.4: 652-659.
96. Meehansan J, Ruchusatsawat K, Sindhupak W, et al. Effect of methotrexate on serum levels of IL-22 in patients with psoriasis. *European Journal of Dermatology*, 2011; 21.4: 501-504.
97. Bath RK, Brar NK, Forouhar FA, et al. A review of methotrexate-associated hepatotoxicity. *Journal of Digestive Diseases*, 2014; 15.10: 517-524.
98. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis: a new therapeutic schedule. *Archives of Dermatology*, 1971; 103.1: 33-38.
99. Nyfors A, Brodthagen H. Methotrexate for psoriasis in weekly oral doses without any adjunctive therapy. *Dermatology*, 1970; 140.6: 345-355.
100. Asawanonda P, Nateetongrungsak Y. Methotrexate plus narrowband UVB phototherapy versus narrowband UVB phototherapy alone in the treatment of plaque-type psoriasis: a randomized, placebo-controlled study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006; 54.6: 1013-1018.
101. Morison WL, Momtaz K, Parrish JA, et al. Combined methotrexate-PUVA therapy in the treatment of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1982; 6.1: 46-51.
102. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta Dermato-Venereologica*, 2008; 88.5: 495-501.
103. Macdonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *British Journal of Dermatology*, 2005; 152.3: 405-408.
104. Gan EY, Chong WS, Tey HL. Therapeutic strategies in psoriasis patients with psoriatic arthritis: focus on new agents. *Biodrugs: Clinical Immunotherapeutics, Biopharmaceuticals and Gene Therapy*, 2013; 27.4: 359-373.

105. Aydın F, Canturk T, Senturk N, et al. Methotrexate and ciclosporin combination for the treatment of severe psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2006; 31.4: 520-524.
106. Clark CM, Kirby B, Morris AD, et al: Combination treatment with methotrexate and ciclosporin for severe recalcitrant psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1999; 141: 279-282.
107. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 1998; 41.9: 1552-1563.
108. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al. S3-Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 2012; 10.2.
109. Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clinics in Dermatology*, 2008; 26.5: 438-447.
110. Booij MT, Kerkhof VD, Peter CM. Acitretin revisited in the era of biologics. *Journal of Dermatological Treatment*, 2011; 22.2: 86-89.
111. Gollnick HPM. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1996; 135.49: 6-17.
112. Bae YSC, Van Voorhees AS, Hsu S, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2012; 67.3: 459-477.
113. Davidson MH, Stein EA, Bays HE, et al. Efficacy and tolerability of adding prescription omega-3 fatty acids 4 g/d to simvastatin 40 mg/d in hypertriglyceridemic patients: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clinical Therapeutics*, 2007; 29.7: 1354-1367.
114. Ashley JM, Lowe NJ, Borok ME, et al. Fish oil supplementation results in decreased hypertriglyceridemia in patients with psoriasis undergoing etretinate or acitretin therapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1988; 19.1: 76-82.
115. Digiovanna JJ, Helfgott RK, Gerber LH, et al. Extraspinal tendon and ligament calcification associated with long-term therapy with etretinate. *New England Journal of Medicine*, 1986; 315.19: 1177-1182.
116. Okada N, Nomura M, Morimoto S, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in psoriatic patients with long term etretinate therapy. *The Journal of Dermatology*, 1994; 21.5: 308-311.
117. Halkier-Sørensen L, Andersen J: A retrospective study of bone changes in adults treated with etretinete. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1989; 20: 83-87.

118. Van Dooren-Greebe RJ, Lemmens JA, De Boo T, et al: Prolonged treatment with oral retinoids in adults: on influence on the frequency and severity of spinal abnormalities. *British Journal of Dermatology*, 1996; 134: 71-76.
119. Starling 3rd J, Koo J. Evidence based or theoretical concern? Pseudotumor cerebri and depression as acitretin side effects. *Journal of Drugs in Dermatology: Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2005; 4.6: 690-696.
120. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999; 41.3: 7-12.
121. Pearce DJ, Klinger S, Ziel KK, et al. Low-dose acitretin is associated with fewer adverse events than high-dose acitretin in the treatment of psoriasis. *Archives of Dermatology*, 2006; 142.8: 1000-1004.
122. Sbidian E, Maza A, Montaudié H, et al. Efficacy and safety of oral retinoids in different psoriasis subtypes: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011; 25.2: 28-33.
123. Kragballe K, Jansen CT, Geiger JM, et al. A double-blind comparison of acitretin and etretinate in the treatment of severe psoriasis. *Acta Dermato-Venereologica*, 1989; 69: 35-40.
124. Gollnick H, Bauer R, Brindley C, et al. Acitretin versus etretinate in psoriasis: clinical and pharmacokinetic results of a German multicenter study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1988; 19.3: 458-468.
125. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 61.3: 451-485.
126. Halkier-Sørensen L, Laurberg G, Andersen J: Bone changes in children on long-term treatment with etretinate. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1987; 16: 999-1006.
127. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *New England Journal of Medicine*, 1991; 324.5: 277-284.
128. Colombo D, Egan CG. Bioavailability of Sandimmun® versus Sandimmun Neoral®: a meta-analysis of published studies. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2010; 23.4: 1177-1183.
129. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2011; 25.2: 19-27.
130. Christopher E, Mrowietz U, Henneicke HH, et al. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1992; 26: 86-90.

131. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun®) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1994; 130.3: 366-375.
132. Heydendael VMR, Spuls PI, Opmeer BC, et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine*, 2003; 349.7: 658-665.
133. Reitamo S, Erkkö P, Remitz A, et al. Cyclosporine in the treatment of palmoplantar pustulosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Archives of Dermatology*, 1993; 129.10: 1273-1279.
134. Nella Psoriasis, Studio Italiano Multicentrico. Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. *Dermatology*, 1993; 187.1: 30-37.
135. Feliciani C, Zampetti A, Forleo P, et al. Nail psoriasis: combined therapy with systemic cyclosporin and topical calcipotriol. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*, 2004; 8.2: 122-125.
136. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2009; 75.6: 638.
137. Perrett CM, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*, 2003; 14.2: 113-118.
138. Ho VC, Griffiths CE, Albrecht G, et al. The PISCES Study Group. Intermittent short courses of cyclosporin (Neoral(R)) for psoriasis unresponsive to topical therapy: a 1-year multicentre, randomized study. *British Journal of Dermatology*, 1999; 141: 283-291.
139. Chaidemenos GC, Mourellou O, Avgoustinaki N, et al. Intermittent vs. continuous 1-year cyclosporin use in chronic plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2007; 21.9: 1203-1208.
140. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, et al. Renal biopsy findings in long-term Cyclosporin treatment of psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1997; 136.4: 531-535.
141. Feutren G, Abeywickrama K, Friend D, et al. Renal function and blood pressure in psoriatic patients treated with cyclosporin A. *British Journal of Dermatology*, 1990; 122.36: 57-69.
142. Jensen P, Hansen S, Møller B, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 1999; 40.2: 177-186.
143. Paul CF, Ho VC, McGeown C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *Journal of Investigative Dermatology*, 2003; 120.2: 211-216.
144. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Archives of Dermatological Research*, 2011; 303.1: 1-10.

145. Smith CH, Anstey AV, Barker J, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *British Journal of Dermatology*, 2009; 161.5: 987-1019.
146. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008; 58.5: 826-850.
147. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2015; 29.12: 2277-2294.
148. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2008; 58.1: 94-105.
149. Nast A, Kopp I, Augustin M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of Psoriasis vulgaris (short version). *Archives of Dermatological Research*, 2007; 299.3: 111-138.
150. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, et al. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2009; 60.6: 1001-1017.
151. Carroll MB, Bond MI. Use of tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors in patients with chronic hepatitis B infection. *Seminars in Arthritis And Rheumatism*, 2008; 38.3: 208-217.
152. Reich K, Burden AD, Eaton JN, et al. Efficacy of biologics in the treatment of moderate to severe psoriasis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*, 2012; 166.1: 179-188.
153. Etehad P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clinical & Experimental Immunology*, 1994; 96.1: 146-151.
154. Us Food And Drug Administration, et al. Full prescribing information, Humira (adalimumab). 2008.
155. Croxtall JD. Ustekinumab: a review of its use in the management of moderate to severe plaque psoriasis. *Drugs*, 2011; 71.13: 1733-1753.
156. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, et al. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013; 72.2: 116-123.
157. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2006; 54.3: 67-80.
158. Ertuğrul E, Turgay M. Psoriyazis İmmünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*, 2005; 1.13: 13-15.
159. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*, 2007; 190.1: 1-9.



160. Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous diseases. *Dermatology*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2000; 571-647.
161. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2002; 46.1: 1-26.
162. Jiang M, Li B, Zhang J, et al. Vascular endothelial growth factor driving aberrant keratin expression pattern contributes to the pathogenesis of psoriasis. *Experimental Cell Research*, 2017; 360.2: 310-319.
163. Sankar L, Arumugam D, Boj S, et al. Expression of Angiogenic Factors in Psoriasis Vulgaris. *Journal of clinical and diagnostic research: Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 2017; 11.3: 23.
164. Das RP, Jain AK, Ramesh V. Current concepts in the pathogenesis of psoriasis. *Indian Journal of Dermatology*, 2009; 54.1: 7.
165. Hoeben A, Landuyt B, Highley MS, et al. Vascular endothelial growth factor and angiogenesis. *Pharmacological Reviews*, 2004; 56.4: 549-580.
166. Jinno K, Tanimizu M, Hyodo I, et al. Circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) is a possible tumor marker for metastasis in human hepatocellular carcinoma. *Journal of Gastroenterology*, 1998; 33.3: 376-382.
167. Dolecki GJ, Connolly DT. Effects of a variety of cytokines and inducing agents on vascular permeability factor mRNA levels in U937 cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 1991; 180.2: 572-578.
168. Ruíz-González V, Cancino-Díaz JC, Rodríguez-Martínez S, et al. Keratinocytes treated with peptidoglycan from *Staphylococcus aureus* produce vascular endothelial growth factor, and its expression is amplified by the subsequent production of interleukin-13. *International Journal of Dermatology*, 2009; 48.8: 846-854.
169. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*, 2004; 350.23: 2335-2342.
170. Group CR, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 2011; 2011.364: 1897-1908.
171. Akman A, Yilmaz E, Mutlu H, et al. Complete remission of psoriasis following bevacizumab therapy for colon cancer. *Clinical and Experimental Dermatology*, 2009; 34.5.
172. Wei LI, Man XY, Chen JQ, et al. Targeting VEGF/VEGFR in the treatment of psoriasis. *Discovery Medicine*, 2014; 18.98: 97-104.
173. Webb NJ, Bottomley MJ, Watson CJ, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is released from platelets during blood clotting: Implications for measurement of circulating VEGF levels in clinical disease. *Clinical Science*, 1998; 94.4: 395-404.

174. Watson CJ, Webb NJA, Bottomley MJ, et al. Identification of polymorphisms within the vascular endothelial growth factor gene: Correlation with variation in VEGF protein production. *Cytokine*, 2000; 12.8: 1232-1235.
175. Batycka-Baran A, Krawczyński A, Paprocka M, et al. The soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 (sVEGFR-1) in patients with plaque psoriasis- does it play any role?. *Cytokine*, 2013; 2.61: 688-689.
176. Flisiak I, Zaniewski P, Rogalska M, et al. Effect of psoriasis activity on VEGF and its soluble receptors concentrations in serum and plaque scales. *Cytokine*, 2010; 52.3: 225-229.
177. Lauer G, Sollberg S, Cole M, et al. Expression and proteolysis of vascular endothelial growth factor is increased in chronic wounds. *The Journal of Investigative Dermatology*. 2000; 115.1: 12-18.
178. Brown LF, Harrist TJ, Yeo KT, et al. Increased expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) in bullous pemphigoid, dermatitis herpetiformis, and erythema multiforme. *The Journal of Investigative Dermatology*. 1995; 104.5: 744-749.
179. Griffiths CEM, Voorhees JJ. Psoriasis, T cell and autoimmunity. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1996; 89.6: 315.
180. Creamer D, Allen MH, Sousa A, et al. Localization of endothelial proliferation and microvascular expansion in active plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*, 1997; 136.6: 859-865.
181. Braverman IM, Sibley J. Role of the microcirculation in the treatment and pathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*, 1982; 78.1: 12-17.
182. Malhotra R, Stenn KS, Fernandez LA, et al. Angiogenic properties of normal and psoriatic skin associated with epidermis, not dermis. *Laboratory Investigation; A Journal of Technical Methods and Pathology*, 1989; 61.2: 162-165.
183. Barnhill RL, Parkinson EK, Ryan TJ. Supernatants from cultured human epidermal keratinocytes stimulate angiogenesis. *British Journal of Dermatology*, 1984; 110.3: 273-281.
184. Thomas KA. Vascular endothelial growth factor, a potent and selective angiogenic agent. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271.2: 603-606.
185. Ferrara N, Houck K, Jakeman L, et al. Molecular and biological properties of the vascular endothelial growth factor family of proteins. *Endocrine Reviews*, 1992; 13.1: 18-32.
186. Brenchley PEC: Angiogenesis in inflammatory joint disease: A target for therapeutic intervention. *Clinical & Experimental Immunology*, 2000; 121.3: 426-429.
187. Kim KJ, Li B, Winer J, et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo. *Nature*, 1993; 362.6423: 841.

188. Rosenberger C, Solovan C, Rosenberger A D, et al. Upregulation of hypoxia-inducible factors in normal and psoriatic skin. *Journal of Investigative Dermatology*, 2007; 127.10: 2445-2452.
189. Campanati A, Goteri G, Simonetti O, et al. Angiogenesis in psoriatic skin and its modifications after administration of etanercept: videocapillaroscopic, histological and immunohistochemical evaluation. *International Journal Of Immunopathology and Pharmacology*, 2009; 22.2: 371-377.
190. Li Y, Su J, Li F, et al. MiR-150 regulates human keratinocyte proliferation in hypoxic conditions through targeting HIF-1 $\alpha$  and VEGFA: Implications for psoriasis treatment. *PloS One*, 2017; 12.4: e0175459.
191. Antoniou EA, Koutsounas I, Damaskos C, et al. Remission of Psoriasis in a Patient with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *In Vivo*, 2016; 30.5: 677-680.
192. Zhu JW, Wu XJ, Lu ZF, et al. Role of VEGF receptors in normal and psoriatic human keratinocytes: evidence from irradiation with different UV sources. *PLoS One*. 2013; 8.1: e55463.

## 6. EKLER

### 6.1. Psoriasis Hastası Kayıt Formu

KAYIT TARİHİ:

HASTANIN TC NO:

ADI:

YAŞI:

SOYADI:

MESLEĞİ:

TELEFON:

ADRES:

ÖZGEÇMİŞ:

SOYGEÇMİŞ:

PSORİAZİS TANI TARİHİ:

PAŞI SKORU:

TUTULAN VÜCUT YÜZDESİ:

NAPSI SKORU:

{ONİKOLİZ ( ), PİTTİNG ( ), SALMON PATCH ( ), SUBUNGAL HİPERKERATOZ ( ), SUBUNGAL HEMORAJİ ( ), DORSAL SIRTLANMA ( )}

KULLANDIĞI TEDAVİLER:

## 6.2. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKI)

Bu sayfadaki sorular sadece son 1 hafta (son 7 gün) ile ilgilidir. Aşağıdaki tüm soruları sadece son 1 haftayı (son 7 günü) düşünerek cevaplayınız

1. Geçen hafta boyunca, cildinizde ne kadar kaşıntı, acıma, ağrı veya batma oluştu?

Çok fazla  Fazla  Az  Hiç

2. Geçen hafta boyunca, cildiniz nedeniyle ne kadar sıkıldınız veya mahçup oldunuz?

Çok fazla  Fazla  Az  Hiç

3. Geçen hafta boyunca, cildiniz alışveriş yapmanıza veya eviniz ya da bahçenizle ilgilenmenize ne kadar engel oldu?

Çok fazla  Fazla  Az  Hiç  İlgili değil

4. Geçen hafta boyunca, cildiniz elbise giymenize (seçmenize) ne kadar etkili oldu?

Çok fazla  Fazla  Az  Hiç  İlgili değil

5. Geçen hafta boyunca, cildiniz sosyal veya boş vakit etkinliklerini ne kadar etkiledi?

Çok fazla  Fazla  Az  Hiç  İlgili değil

6. Geçen hafta boyunca, cildiniz herhangi bir spor yapmanızda size ne kadar güçlük oluşturdu?

Çok fazla  Fazla  Az  Hiç  İlgili değil

7. Geçen hafta boyunca, cildinizin durumu sizi işinizden veya çalışmanızdan alıkoydu mu?

Evet  Hayır  İlgili değil

7.1. Eğer yanıtınız "Hayır" ise, geçen hafta boyunca cildinizin durumu iş yaparken ya da çalışırken ne kadar sorun yarattı?

Fazla  Az  Hiç

8. Geçen hafta boyunca, cildinizin durumu eşinizle, arkadaşınızla ya da akrabalarınızla ne kadar sorun yarattı?

Çok fazla  Fazla  Az  Hiç  İlgili değil

**9.** Geçen hafta boyunca cildinizin durumu cinsel hayatınızda ne kadar sorun yarattı?

O çok fazla O Fazla O Az O Hiç O İlgili değil

**10.** Geçen hafta boyunca, cildinizin tedavisi yüzünden ne kadar problem oluştu (r; evinizin kirlenmesi veya zaman kaybı gibi) ?

O çok fazla O Fazla O Az O Hiç O İlgili değil



## 7. ÖZGEÇMİŞ

Büşra ACAR MANTAR, 01.01.1990 tarihinde Bursa' da doğdu. İlköğretimini 2003 yılında Bursa' da Demirtaş Bucağı İlköğretim Okulu' nda, liseyi 2007 yılında Bursa Şükrü Şankaya Anadolu Lisesi'nde tamamladı. Lisans eğitimini 2007 yılında başladığı Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi' nde 02.08.2013 tarihinde Tıp Doktoru ünvanıyla tamamladı. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda 04.12.2013 tarihinde başladığı uzmanlık öğrenimine halen devam etmektedir. Orta seviyede İngilizce bilen Büşra ACAR MANTAR evlidir.

