

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

PSÖRİAZİSİN ETYOPATOGENEZİNDE KALRETİKÜLİNİN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Mahmure ŞEHİRLİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Nursel DİLEK

RİZE
2018

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

PSÖRIAZİSİN ETYOPATOGENEZİNDE KALRETİKÜLİNİN ROLÜ

Doç. Dr. Nursel Dilek danışmanlığında, Dr. Mahmure Şehirli tarafından hazırlanan bu araştırma, Fakülte Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafındantarihinde 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

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, eğitim sürecim boyunca her türlü konuda desteğini esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Yunus Saral'a, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen aynı zamanda tez konumun belirlenmesinde emeği geçen sevgili hocam Doç. Dr. Nursel Dilek'e, ELİZA çalıőmasında emeği geçen Mikrobiyoloji ABD öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Aziz Ramazan Dilek'e, istatistiksel değerlendirme konusunda yardımını esirgemeyen Halk Sağlığı ABD başkanı sayın Prof. Dr. Leyla Karaoğlu'na, 4 yıl boyunca ve tez çalıőması sırasında birlikte çalıőtığım, bana yardımcı olan başta Mikrobiyoloji ABD ve Halk Sağlığı ABD araştırma görevlisi doktor arkadaşlarım olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve bölümde görevli tüm personele teşekkür ederim.

Ayrıca benim bu günlere gelmemde çok büyük emeği olan, sabırla ve büyük bir destekle yanımda olan anne ve babama, bu yolda her zaman yanımda hissettiğim kardeőlerime teşekkür ederim.

Dr. Mahmure Şehirli

ÖZET

PSÖRİAZİSİN ETYOPATOGENEZİNDE KALRETİKÜLİNİN ROLÜ

Dr. Mahmure ŞEHİRLİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nursel DİLEK

Psoriasis derinin sık görülen, remisyon ve relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyebilen bu hastalık klinik olarak farklı formları olmasına rağmen genellikle eritemli, sedefi kalın kepekli, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir. Etiyopatogenezi birçok çalışma yapılmasına rağmen halen net olarak aydınlatılmamış olsa da multigenetik ve multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Temel patolojik değişiklikler keratinosit hiperproliferasyonu, inflamasyon ve vasküler değişikliklerdir. Psoriasisın T hücre aracılıklı inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir fakat psoriatik derideki bu inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde etkili olan faktörler henüz net olarak açıklanamamıştır. Psoriastide sağlıklı keratinositlerin uygunsuz efektör T hücre yanıtına ikincil mi proliferasyon olduğu ya da keratinositlerdeki bir anormalliğin mi inflamasyonu tetiklediği henüz bilinmemektedir. Bu hiperprolifere keratinositlerde eksik diferansiyasyon ve azalmış keratinosit apoptozu olduğu gösterilmiştir.

Kalretikülin çok fonksiyonlu bir endoplazmik retikulum şaperon proteindir. Protein katlanmasının kontrolünün yanısıra en önemli fonksiyonlarından biri hücre içi kalsiyum homeostazının sağlanmasıdır. Aynı zamanda apoptozun tetiklenmesinde, hücre yüzeyinde bulunarak apoptotik hücrelerin tanınmasında, hücre adezyonu ve migrasyonunda, angiogenezin inhibisyonunda görev almaktadır. Bildiğimiz kadarıyla daha önce psoriastide çalışılmamış olan kalretikülinin psoriatik deride apoptozu direnç, apoptotik hücrelerin temizlenmesindeki defekt sonucunda inflamasyonun tetiklenmesi ve sürdürülmesi ayrıca angiogenezin inhibisyonunda azalma gibi patolojik yollarla psoriasis patogenezinde rolü olabileceği düşünülebilir.

Amaç: Bu çalışmada psoriasis hastalarının serumlarında human kalretikülin seviyesinin tespiti ve psoriasis patogenezindeki rolünü araştırmayı amaçladık.

Materyal ve metod: Çalışmaya Ekim 2017- Mart 2018 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji kliniğine başvuran

plak psoriazisli 50 erişkin hasta alındı. Çalışma ncesi hastaların anamnezleri alınarak, genel sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı, PASİ ve NAPSİ skorları hesaplandı ve veriler kaydedildi. Daha sonra hastalardan kan alınarak santrifüj edildikten sonra elde edilen serumlardan ELİZA yöntemiyle human kalretikülin seviyesi tespit edildi. İstatistiksel değerlendirme için SPSS 24.0 programı kullanıldı.

Bulgular: Hastaların kalretikülin seviyelerinin ortalaması 0.98, kontrol grubunun ise 1.54 bulundu. Psoriatik hasta grubunda kalretikülin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edildi ($p=0,02$). Kalretikülin seviyesi ile PASİ skoru arasında anlamlı ilişki bulunmazken ($p=0.36$), NAPSİ skoru ile negatif bir korelasyon ve anlamlı bir ilişkili olduğu gözlemlendi ($r=-0.48$, $p=0.001$).

Sonuç: Yapmış olduğumuz bu çalışma sonucu elde ettiğimiz veriler doğrultusunda kalretikülin eksikliğinin psoriazis patogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bu konuda yeni çalışmaların yapılması hem psoriazis patogenezinine ışık tutacak hem de yeni tedavi seçeneklerinin oluşmasına katkıda bulunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Psoriazis, patogeneze, kalretikülin

ABSTRACT

THE ROLE OF CALRETICULIN IN ETIOPATHOGENESIS OF PSORIASIS

Dr. Mahmure ŞEHİRLİ

Skin and Venereal Diseases

Specialization Thesis

Supervisor of Thesis: Doç. Dr. Nursel DİLEK

Psoriasis is a common chronic inflammatory disease of skin with remissions and relapses. This disease, which can affect skin, nails and joints, is characterized by erythematous, pearly thick scale, sharp limited plaques, although there are clinically different forms. Etiopathogenesis is thought to be a multigenetic and multifactorial disease, although many studies have not yet been clarified. The main pathological changes are keratinocyte hyperproliferation, inflammation and vascular changes. Psoriasis is known to be a T-cell mediated inflammatory disease, but the factors that influence this initiation and maintenance of inflammation in the psoriatic skin have not yet been clarified. It is not yet known in psoriasis whether healthy keratinocytes proliferate secondary to inappropriate T cell response, or an abnormality in keratinocytes trigger the inflammation. This hyperproliferative keratinocytes have been shown to incomplete differentiation and decreased keratinocyte apoptosis.

Calreticulin is a multifunctional endoplasmic reticulum chaperone protein. In addition to controlling protein folding, one of its most important functions is the provision of intracellular calcium hemostasis. It is also involved in the inhibition of angiogenesis in cell adhesion and migration, recognition of apoptotic cells at the cell surface, triggered by apoptosis. It may be thought that calreticulin, which has not previously been studied in psoriasis as far as we know, may play a role in the pathogenesis of psoriasis by pathological pathways such as apoptosis resistance, induction and maintenance of inflammation as a result of clearing apoptotic cells, and reduction of angiogenesis inhibition.

Aim: In this study, we aimed to determine the level of human calreticulin in the serum of psoriasis patients and to investigate its role in the pathogenesis of psoriasis.

Materials and Methods: Fifty adult patients with plaque psoriasis who applied to Recep Tayyip Erdoğan University Training and Research Hospital dermatology clinic between October 2017 and March 2018 were included in the study. Before the study, patients'

anamnesis was taken, general systemic and dermatological examinations were performed, PASI and NAPSİ scores were calculated and data were recorded. Then blood was taken from the patients and centrifuged to determine the level of human calreticulin by ELISA method. SPSS 24.0 program was used for statistical evaluation.

Results: The mean calreticulin levels of the patients were 0.98 and the control group was 1.54. The level of calreticulin in the psoriatic patient group was significantly lower than the control group ($p=0,02$). While there was no significant relationship between the level of calreticulin and PASI score ($p=0.36$), it was observed that there was a negative correlation and a significant relationship with NAPSİ score ($r=-0.48$, $p=0.001$).

Conclusion: We conclude that the lack of calreticulin in the pathway of the data obtained may have a role in the pathogenesis of psoriasis. New studies in this issue will both shed light on the pathogenesis of psoriasis and contribute to the creation of new treatment options.

Keywords: Psoriasis, pathogenesis, calreticulin

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1. GİRİŞ	
1.1. PSORİAZİS	1
1.1.1. TANIM	1
1.1.2. TARİHÇE	1
1.1.3. EPİDEMİYOLOJİ	1
1.1.4. ETİYOLOJİ	1
1.1.4.1. Genetik Faktörler	1
1.1.4.2. Tetikleyici Faktörler	2
1.1.4.2.1. Çevresel Tetikleyici Faktörler	2
1.1.4.2.2. Sistemik Tetikleyici Faktörler	2
1.1.5. PATOGENEZ	3
1.1.5.1. İmmun Hücrelerin Psoriazisteki Rollerini	4
1.1.5.2. Psoriazis Patogeneziinde Sitokinlerin Rolü	6
1.1.6. KLİNİK	8
1.1.6.1. Psoriazis vulgaris (Kronik plak psoriazis)	9
1.1.6.2. Guttat Psoriazis	9
1.1.6.3. Eritrodermik Psoriazis	9
1.1.6.4. Püstüleri Psoriazis	9
1.1.6.4.1. Generalize Püstüleri Psoriazis	9
1.1.6.4.1.1. Von Zumbusch Paterni	10
1.1.6.4.1.2. Anüleri Püstüleri Psoriazis	10
1.1.6.4.1.3. Ekzantematik tip	10
1.1.6.4.1.4. Lokalize patern	10
1.1.6.4.2. Lokalize Püstüleri Psoriazis	10
1.1.6.4.3. Palmoplantar Püstüloz (Barber'in Püstüleri Psoriazisi)	10
1.1.6.4.4. Akrodermatitis Kontinua (Hallopeau Hastalığı)	10
1.1.6.4.5. İnfantil Akropüstülozis	10
1.1.6.5. Saçlı Deri Psoriazisi	11

1.1.6.6. İnvrs Psoriazis	11
1.1.6.7. Tırnak Psoriazisi	11
1.1.6.8. Napkin Psoriazis	11
1.1.6.9. Psoriatik Artirit	11
1.1.6.10. Mukoza Tutulumu	12
1.1.7. PSORİAZİSLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR	12
1.1.7.1. İnflamatuvar Lineer Verrüköz Epidermal Nevüs (İLVEN)	12
1.1.7.2. Reaktif Artrit (Reiter Hastalığı)	12
1.1.7.3. Sneddon-Wilkinson Hastalığı (Subkorneal Püstüler Dermatoz)	12
1.1.7.4. Diğer Sistemik Hastalıklar ile Birliktelik	12
1.1.8. LABORATUVAR BULGULARI	13
1.1.9. HİSTOPATOLOJİ	13
1.1.10. TEDAVİ	14
1.1.10.1. Topikal Tedavi	14
1.1.10.1.1. Kortikosteroidler	14
1.1.10.1.2. D Vitamini Analogları	15
1.1.10.1.3. Tazaroten	15
1.1.10.1.4. Takrolimus-Pimekrolimus	15
1.1.10.1.5. Nemlendiriciler	15
1.1.10.1.6. Salisilik asit	15
1.1.10.1.7. Antralin	15
1.1.10.2. Fototerapi	16
1.1.10.2.1. Ultraviyole B Fototerapisi	16
1.1.10.2.2. Psoralen Ultraviyole A	16
1.1.10.3. Metotreksat	17
1.1.10.4. Sistemik Retinoidler	18
1.1.10.5. Siklosporin	18
1.1.10.6. Biyolojik Tedaviler	19
1.2. KALRETİKÜLİN	19
2. GEREÇ VE YÖNTEM	21

2.1. Psöriazisli Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
2.2. Sağlıklı Gönüllülerin Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	21
2.3. Çalışma Planı	21
2.4. İstatistiksel Analiz	23
3. BULGULAR	23
4. TARTIŞMA	25
5. KAYNAKLAR	29
6. ÖZGEÇMİŞ	43



TABLO LİSTESİ

Tablo 1 : PASİ skoru hesaplaması	22
Tablo 2 : NAPSİ skoru hesaplaması	22
Tablo 3 : Çalışmaya alınan hastaların özellikleri	23
Tablo 4 : Hasta ve kontrol grubu kalretikülin ortalamasının gruplara göre dağılımı	23

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 : Hasta ve kontrol grubu kalretikülin ortalamaları grafiği	24
Şekil 2 : Hastalarda kalretikülin seviyesi ve NAPSİ skoru arasındaki ilişki grafiği	24

KISALTMALAR LİSTESİ

HLA :	Human Leucocyte Antigen
IL :	İnterlökin
UV :	Ultraviyole
UVB :	Ultraviyole B
PUVA :	Psoralen Ultraviyole A
MED :	Minimal eritem dozu
PASİ :	Psoriasis Area Severity İndex
NAPSİ :	NailPsoriasis Severity İndex
LFA-3 :	Lymphocyte Function-Associated Antigen 3
Th :	T helper hücre
DH :	Dentritik hücre
IFN-γ :	İnterferon-γ
VEGF :	Vasküler Endotelyal Growth Faktör
TLR :	Toll like reseptör
BDCA :	Blood Dendritic Cell Antigen
LH :	Langerhans hücresi
AMP :	Antimikrobiyal peptid
ER :	Endoplazmik retikulum
SLE :	Sistemik Lupus Eritematozus
APC :	Antijen Presenting Cell
VYA :	Vücut Yüzey Alanı
Ca⁺² :	Kalsiyum
KAH :	Koroner arter hastalığı

1. GİRİŞ

1.1. PSORİAZİS

1.1.1. TANIM

Psoriasis, çeşitli boyutlarda, keskin sınırlı, eritemli skuamli plaklarla karakterize, remisyon ve relapslarla seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Skuamli plakların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinir (1,2).

1.1.2. TARİHÇE

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hipokrat'a (MÖ 416-377) aittir. O dönemde birçok deri hastalığı tanımlanmıştır. Psoriasis lepra ile birlikte gruplandırılmıştır. Celsus (MÖ 25- MS 45) psoriasisin kliniğini ve austpitz fenomenini tanımlamıştır. Lepra ve psoriasis arasındaki karışıklık birkaç yüzyıl devam etmiş, psoriasis 19. yüzyılda lepradan ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır. Psoriasis terimini ilk kez 1841 yılında Ferdinand von Hebra (1816-1880) kullanmıştır. Psoriasis Yunanca' da kaşıntılı, kepekli hastalıklar anlamına gelen 'psora' sözcüğünden türetilerek kullanılmıştır (1-3).

1.1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasis dünyanın her yerinde görülebilmekle birlikte, sıklığı çevresel ve coğrafik faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Normal popülasyonda ortalama %1-3 oranında görülmektedir. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini oluşturur (4). En sık beyaz ırkta görülen psoriasis Türkiye'de %1.3 oranında görülmektedir (1,2).

Psoriasis bebeklikten 80'li yaşlara kadar herhangi bir yaşta ilk olarak görülebilir. Başlangıç yaşı olarak biri 20-30 yaşları diğeri 50-60 yaşları arasında olmak üzere iki pik bildirilmiştir (3). Her iki cinsi eşit oranda tutar fakat kadınlarda başlangıç yaşı daha erken olma eğilimindedir. Erken başlangıç genellikle ailede psoriasis öyküsüyle ilişkili olup, hastalığın yaygınlığı ve tedaviye yanıtını etkilemektedir (4).

1.1.4. ETİYOLOJİ

1.1.4.1. GENETİK FAKTÖRLER

Bazı ailelerde psoriasisin artmış sıklıkta olduğu uzun süredir bilinmektedir. Değişik serilerde pozitif aile hikayesi hastaların %35-90'ında bildirilmiştir. Monozigot ve dizigot ikizler arasındaki uyum oranlarının analizi genetik faktörlerin bir hastalık üzerindeki etkisini incelemede bir metottur. Yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde psoriasis için uyum

daha fazla bulunmuştur. Ayrıca lezyonların dağılımı, şiddeti ve başlangıç yaşı monozigot ikizlerde benzer iken dizigot ikizlerde bu özellikler farklı bulunmuştur. Bu gözlem genetik faktörlerin psoriazisin klinik gidişinde de rol oynadığını akla getirmektedir (3).

Psoriasis HLA B13, HLA B17, HLA B37 ve HLA Bw16 gibi birçok HLA (Human Leucocyte Antigen) ile birliktelik gösterir. Son çalışmalar bu birlikteliklerin HLA Cw6 birlikteliğine ikincil olduğunu göstermiştir (3).

Kromozom 6p üzerinde bulunan HLA-Cw6 psoriazisin başlangıç yaşını etkilemektedir. Bazı klinisyenler psoriazisli aile öyküsü, erken başlangıçlı psoriazisi ve HLA-Cw6 sunumu olan hastaları tip 1 psoriasis, aile hikayesi ve HLA-Cw6 sunumu olmayan geç başlangıçlı hastaları tip 2 psoriasis olarak tanımlamışlardır. Tip 1 psoriasis -Cw6, -B57 ve -DR7 ile ilişkili iken, tip 2 psoriasis Cw2 ile ilişkilidir (3,5).

Genetik harita çalışmalarında psoriazisten sorumlu bir takım genler tanımlanmıştır. PSORS 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 ve 9 olarak belirlenen gen lokuslarının sırasıyla kromozom 6p, 17q, 4q, 1q, 3q, 19p, 1pve 4q üzerinde buldukları bildirilmiştir (6-13). Püstüler psoriaziste HLA-B27 görülebilirken, guttat ve eritrodermik psoriaziste HLA-B13 ve -B17 artışı izlenir. Palmoplantar püstülozda HLA-B8, -Bw35, -Cw7 ve DR3 ilişkisi vardır (5). Bu birlikteliklerin görülmesi etiyojide genetik özelliklerin önemini desteklemektedir.

1.1.4.2.TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Hem çevresel (doğrudan deriyi tetikleyerek) hem de sistemik tetikleyici faktörler genetik olarak predispoze kişilerde psoriazise neden olabilir (3).

1.1.4.2.1. Çevresel tetikleyici faktörler

Deride hasar sonucu psoriatik lezyonların ortaya çıkması (Köbner fenomeni) psoriazisli hastaların yaklaşık %25'inde gözlenir. Psoriatik lezyonlar güneş yanığı, morbiliform ilaç erüpsiyonları veya viral ekzantemler gibi başka deri hasarlarıyla da tetiklenebilir. Travma ile deri lezyonlarının görülmesi arasındaki zaman genellikle 2-6 haftadır (3).

1.1.4.2.2. Sistemik tetikleyici faktörler

Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar psoriazise neden olabilir ya da şiddetlendirebilir. Psoriatik hastaların %45'inde provake edici enfeksiyonlar gözlenmiştir. Streptokokal

enfeksiyonlar özellikle farenjit en yaygın suçludur. Streptokokal enfeksiyonlar (tahminen T lenfositlerin süperantijenik aktivasyonu yoluyla) sıklıkla çocuk ve ergenlerde guttat psoriazisin alevlenmesine neden olur (14). HIV enfeksiyonununda psoriazisi şiddetlendirdiği gösterilmiştir (3).

Endokrin faktörler

Hipokalseminin generalize püstüler psoriazis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Hamilelik hastalık aktivitesini değiştirebilir. Hastaların bir kısmında düzelme olabileceği gibi, impetigo herpetiformis olarak da isimlendirilen püstüler psoriazis de gelişebilir (3).

Psikojenik stres

Psikojenik stres psoriaziste iyi tanımlanmış bir sistemik tetikleyici faktördür. Önceden varolan psoriazisi alevlendirdiği gibi hastalığın başlangıç bulgularıyla da birliktelik gösterir (15).

İlaçlar

Beta blokerler, lityum, anti-malaryaller, terbinafin, kalsiyum kanal blokerleri, kaptopril, gliburid, granülosit koloni stimulan faktör, interlökinler, interferonlar ve lipid düşürücü ilaçlar ile psoriazis tetiklenebilir. Sistemik steroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriazise neden olabileceği gibi plak psoriazisi de alevlendirebilir (5).

Alkol tüketimi, Sigara ve Obezite

Obezite, artmış alkol tüketimi ve artmış sigara alışkanlığının psoriazisle birlikteliği vardır (16). Sigara içiminin psoriazisin başlangıcında rol aldığı, obezitenin ise psoriazisin bir sonucu olduğu düşünülmektedir (17).

1.1.5. PATOGENEZ

Psoriazis başlıca interfoliküler epidermisi etkilediği için önceleri uzun bir süre keratinositlerde varolan bir biyokimyasal veya hücrel bozukluğa bağlı bir epidermal hastalık olduğu varsayılmıştır. Sonraki yıllarda immünolojik anormallikler bildirilmiş ve siklosporin gibi T hücre baskılayıcı ajanların psoriaziste belirgin iyileşme sağlaması ile patogenez çalışmaları yön değiştirmiştir (3). Artık günümüzde psoriazis, patogenezinde başlıca T hücreleri, dentritik hücreler (DH) ve inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriazis inflamatuvar hücrelerin dermal

infiltrasyonu ile karakterize olmasına rağmen psoriasisin normal keratinositlerin proliferasyonunu ve aktivasyonunu indükleyen uygunsuz bir T hücre yanıtının sonucu mu yoksa anormal keratinositlerin ikincil bir immün yanıtı stimüle etmesi sonucu mu ortaya çıktığı henüz net olarak bilinmemektedir. Siklosporin A gibi T hücrelerini hedef alan tedaviler psoriasisde T hücrelerinin birincil rol oynadığı görüşünü desteklemiştir. Fakat, Siklosporin A'nın keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ettiği de gösterilmiştir (18). Bazıları ise psoriasis otoimmün bir hastalık olarak kabul etmiş fakat halen gerçek bir otoantijen tespit edilememiştir (3). Primer defekt henüz aydınlatılamamış olsa da multifaktöriyel ve multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Etiyopatogeneizde suçlanan faktörler genetik, epidermal keratinosit bozuklukları, lökosit kemotaktik faktörler, büyüme faktörleri ve bağlayıcı proteinleri, poliaminler, siklik nükleotidler, proteinazlar ve immünolojik mekanizma değişiklikleridir (19,20).

Psoriasis patogenezinde tetikleyici faktörlere yanıt olarak birçok hücre tipi ve sitokin yer alır bu da genetik predispoze kişilerde derinin immün dengesinin bozulması ile sonuçlanır. Psoriatik plaklar yoğun olarak T hücreleri ve dentritik hücreler ile infiltratedir. Bu immün efektörler tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interferon- γ (IFN- γ), interlökin (IL)-17, IL-22, IL-23 ve IL-1 β gibi proinflamatuvar sitokinler üretir. Nötrofiller epidermiste toplanır ve mikroabseleri denem topluluklar oluşturur. Plaklar oldukça vaskülerdir ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi anjiogenik faktörler tarafından yeni damar oluşumu tetiklenir (21).

Hastalığın başlangıç fazında eksternal faktörler ve hastalığa yatkınlık yapan genetik değişiklikler arasında bilinmeyen bir etkileşim vardır (22). Hastalığı başlatıcı mekanizmaları için bazı teoriler öne sürülmüştür. Fiziksel hasar, enfeksiyonlar ve ilaçlar gibi tetikleyici faktörler için başlatıcı olan mekanizmalar tam olarak açıklanamasa da, fiziksel travma gibi bazı hasarlar keratinositlerden antimikrobiyal bir peptit (LL37) salgılamasına neden olur ve bu peptit plazmositoid dentritik hücrelerdeki aktive Toll-like reseptör (TLR)-9'a bağlanır (23,24). TNF- α , IL-6 ve IL-1 β 'in yanı sıra tip 1 IFN salgınımı tetiklenir, myeloid DH'leri aktive olur böylelikle T hücre aracılı inflamasyon tetiklenir. Ayrıca LL37'nin direkt olarak dolaşımdaki otoreaktif T hücrelerini uyurabileceğine dair görüş de vardır. Bu fenomen daha yüksek hastalık aktivitesi olan hastalar için daha geçerlidir (25).

Myeloid dentritik hücreler deriyi drene eden lokal lenf nodlarına göç eder ve allojenik T hücrelerini aktive eden TNF- α , IL-23 ve IL-12 salgılar. Aktive olan T hücreleri dolaşıma girer ve kan damarı endotel hücrelerinde bulunan adezyon molekülleri (P-selektin, E-selektin)

aracılığıyla inflame deriye hareket ederler. Bu aktif T lenfositler deride antijenin eliminasyonunu sağlayamaz ve hastalığı oluşturan zincir reaksiyon başlar (26,27). T hücrelerinden efektör moleküller salınır ve keratinositleri aktive eder bunun sonucunda sitokin ve kemokin salınımı, inflamatuvar hücrelerin toplanması ve aktivasyonu devam eder. Kutanöz inflamasyonun artmasına katkı sağlayan IFN- γ , IL-17 ve IL-22 sırasıyla T helper tip 1 (Th1), T helper tip 17 (Th17), T helper tip 22 (Th22) hücrelerinden salınır (21).

LL37 ayrıca TLR-7 ve TLR-8 aracılığıyla direkt myeloid DH'leri aktive eder (28). Bu TNF- α ve IL-6 salınımının artmasına neden olur. Bunu destekleyici olarak TLR7/8 agonisti imiquimodun fare modellerinde deride psoriaziform inflamasyonu tetiklediği gösterilmiştir (29). IL-23 ya da IL-17 reseptörü olmayan farelerde bu değişikliklerin olmaması IL-23/T17 yolağı ve keratinositler arasındaki etkileşimin psoriasis patogenezinde rolü olduğuna işaret etmektedir (21). Psoriasis patogenezinin açıklamak için öne sürülen bu modelde hastalığa yol açan düzensiz immün yanıtı başlatma ve sürdürmede bazı spesifik hücrelerin ve sitokinlerin rolü olduğu söylenmiştir.

1.1.5.1. İmmun hücrelerin psoriazisteki rolleri

Dendritik hücreler (DH)

Dendritik hücreler, T hücrelerini aktive eden profesyonel antijen sunucu hücrelerdir ve psoriaziste proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin önemli bir kaynağıdır. Psoriasis patogenezindeki esas DH tipleri plazmositoid DH ve myeloid DH'lerdir. Dermiste lokalize olan bu hücreler farklı hücre yüzey markerları eksprese ederler. α_x integrin CD11, erken hastalık evresinde önemli rolü olduğu düşünülen myeloid DH'lerin bir markerıdır. Kan dendritik hücre antijenleri (BDCA) myeloid DH'lerin farklı alt tiplerini gösterir; BDCA-1 (+) 'yerleşik', BDCA-1 (-) ise inflamatuvar DH'lerdir. BDCA-1 (-) olan DH'ler lezyonel psoriatik deride lezyonsuz ya da normal deri ile karşılaştırıldığında dermiste yoğun miktarda bulunur (30-32) ve efektif bir psoriasis tedavisinden sonra azalır (32,33).

Plazmositoid dendritik hücreler psoriaziste erken işaretçi sitokin olan tip 1 IFN'un zengin bir kaynağıdır ve normal deri ile karşılaştırıldığında lezyonlu deride yüksek seviyede bulunmuştur (34-36). Plazmositoid DH'ler hastalığın başlamasına yardımcı olur ve LL37/DNA kompleksi tarafından aktive edilir. Deneysel çalışmalarda plasmositoid hücreler tarafından tip 1 IFN salınımının ya da sinyalizasyonunun inhibisyonu psoriasis gelişimine neden olan T hücre aktivasyonunu engellemiştir (37,38).

Langerhans hücreleri (LH) epidermiste E-kadherin aracılığıyla keratinositlerle yakından ilişkili, deride varolan immun hücrelerdir. LH, deriyi drene eden lenf nodlarındaki T hücrelerine antijen sunabilmesine rağmen hastalık patogenezindeki rolü ve varsayılan psoriasis antijeninin kaynağı belirsizdir. Önceki çalışmalar göstermiştir ki; lezyonsuz derideki Langerhans hücre göçü, erken başlangıçlı (tip I) psoriastte bozulmuştur (39,40) ve anti-psoriastik biyolojik tedavilerle düzelmiştir. Bu, hücre mobilitesinin kaybının düzensiz bir kutanöz immun cevaba neden olabileceğini düşündürmektedir.

Keratinositler

Keratinositlerin hem hastalık patogenezinin erken evrelerinde hem de devamında kronik inflamatuvar sürecin amplifikasyonunda kritik bir önemi olduğuna inanılmaktadır. Keratinositler epiderminin majör bileşeni olarak yapısal ve immünolojik fonksiyonlara sahiptirler. Eksternal fiziksel, kimyasal ve mikrobiyal hasara karşı vücudun ilk savunma bariyerini oluşturur.

Psoriastik lezyonlardaki en belirgin özellik olan keratinosit hiperproliferasyonu, ilk olarak 1963 yılında VanScott ve Ekel tarafından tanımlanmıştır (41). Hiperproliferasyona paralel olarak epidermal turnover normalden yaklaşık 8 kat kısalmış ve keratinosit farklılaşması yetersiz kalmıştır. Psoriastik keratinositlerin normal keratinositlerle karşılaştırıldığında, psoriastte en önemli patogenetik mekanizmalardan biri olan apoptoza direnç gösterme yeteneğine sahip olduğu gösterilmiştir (42). Fakat bugüne kadar, psoriastik keratinositlerin bu apoptoz kontrol mekanizmalarındaki bozukluğunun altında yatan faktörlere ilişkin veriler sınırlı kalmıştır. Apoptoz, normal hücrelerde Bcl-2 ailesi proteinleri tarafından kontrol edilir. Bu aile içindeki Bcl-2, Bcl-xL apoptozisi önlerken, Bax, Bak, Bid proteinleri ise apoptotik süreci uyarır (43). Psoriastik plaklarda Bcl-2 aile proteinlerinin ekspresyonu ile ilgili veriler tartışmalıdır. Bazılarında Bcl-2 proteininin aşırı ekspresyonu bildirilmiş, bazılarında ise bu ekspresyon gözlemlenmemişken (44,45), bazı çalışmalarda ise pro-apoptotik Bcl-xL ve Bax proteinlerinin daha yüksek ekspresyonunu bulmuştur (46-48). Yakın zamanda, TNF- α 'nın hücre içi Bax / Bcl-2 oranındaki değişiklikler yoluyla psoriastik epidermiste apoptotik süreci etkileyebileceği gösterilmiştir (44,49). Bunların yanısıra Rückert ve ark. psoriastik keratinositlerin gecikmiş apoptozisi ve daha sonraki epidermal hiperplazisinin kısmen psoriastik epidermiste üretilen keratinosit türevi IL-15 ve reseptörü IL-15R'nin aşırı ekspresyonuna bağlı olabileceğini söylemişlerdir (50).

Deri hasarı hücre ölümüne ve keratinositlerden antimikrobiyal peptid (AMP) salınımına neden olur. LL37, S-100 ve β -defensin gibi antimikrobiyal peptidler doğal immün cevabın anahtar mediatörleridir ve psöriazis patogeneğinde yer alırlar (21). AMP'lerin psöriaziste yükseldiği ve başarılı sistemik tedavilerle ekspresyonlarının azaldığı gösterilmiştir (51). Bu moleküller direkt antimikrobiyal aktiviteye sahiptir ayrıca IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerin, IL-8 (CXCL8) ve CXCL10 gibi kemokinlerin salınımını kolaylaştırarak immün hücrelerin düzenlenmesine yardımcı olurlar, nötrofillerin ve makrofajların toplanmasına aracılık ederler (21).

Keratinositler, AMP kaynağı olmalarının yanısıra IL-1 β ve IL-18 gibi IL-1 ailesi sitokinler salgılayarak hasara karşı kutanöz inflamasyonun başlatılmasına yardımcı olur. Keratinositlerden salınan IL-1 β parakrin etki ile lokal keratinositlerden TNF- α salınımını ve selektin gibi T hücrelerinin aktivasyonu ve deriye infiltrasyonunu kolaylaştıran lökosit kemotaktik proteinlerin artmasına neden olur. IL-18 ve IL-1 β sırasıyla Th1 hücrelerinin ve Th17 hücrelerinin farklılaşmasına katılır (52,53). Bunlar pozitif bir feedback başlatır ve aktive Th1 ve Th17 hücreleri IL-22 ve IL-17 salgılar bu da keratinositlerin proliferasyonu ve aktivasyonunu tetikler. Böylece kutanöz plak formasyonuna katkı sağlar. T hücreleri ayrıca keratinositlerde S-100 proteinini arttırarak lökosit göçünü de arttırmış olur (21).

Keratinositler ayrıca inflamatuar olaylar sırasında VEGF üretir. VEGF endotel hücrelerinin çoğalması, sağkalımı ve migrasyonunu tetikleyerek anjiogenezi uyarır ve bu da eritematöz vasküler bir plak oluşumu ile sonuçlanır. Bunu destekleyici olarak fare derisinde VEGF aşırı ekspresyonu psoriaziform fenotipe neden olmuştur (54). Endotel hücrelerinde bulunan VEGF reseptörlerinin keratinositlerde de eksprese edildiği ve psoriatik deride bu ekspresyonun normal deriden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (55,56).

Nötrofiller

Nötrofiller psoriazisin erken evrelerinde önemlidir, T hücrelerinin toplanması ve aktivasyonu, keratinositlerin proliferasyonu ve farklılaşması ile ilişkilidirler. Nötrofiller baskın olarak epidermiste bulunur ve CXCL1, CXCL2, IL-8 ve IL-18 kemokinleri aracılığıyla toplanırlar. Aktive nötrofiller IL-17 gibi proinflatuar sitokinler, AMP ve proteaz salgılar. Elastaz nötrofillerden TNF- α ve IL-8'e cevaben salınan bir proteazdır. Keratinosit proliferasyonunu indükler ve sitokinlerin aktif forma dönüşmesini sağlar (57). Psoriazis patogeneğinde erken evrede nötrofil-keratinosit etkileşiminin önemini vurgulayan bir çalışmada anti-IL-17A antikoru sekukinumab kutanöz nötrofillerde hızlı bir azalmanın

yanısına keratinosit anormalliğinde histolojik bir iyileşme ve CXCL1 gibi keratinosit kaynaklı nötrofil kemoatraktanlarında azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (58).

Makrofajlar

Makrofajların psoriyazideki rolü henüz tam olarak netleştirilememiştir fakat lezyonlu deride sayılarının 3 kat artmış olması ve tedavi sonrası sayılarının normale gelmesinden dolayı hastalığa katkıda bulunabilecekleri düşünülmektedir (32). Makrofajlar yüksek seviyelerde TNF- α üretir ve muhtemelen VEGF salgılayarak anjiyogenezisin düzenlenmesine katkıda bulunur (59).

T hücreleri

Psoriasis patogenezinde anormal T hücre aktivasyonunun önemi, HLA-Cw6 alleliyle hastalık arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren birçok genetik çalışmada vurgulanmıştır. Genome wide association study (GWAS) ayrıca IL23R, IL23A ve IL12B gibi IL-23 / T17 yolağında yer alan birden fazla gen tespit etmiştir (60,61). Bu durum belirli T hücre alt tiplerinin hastalık sürecindeki önemini vurgular. Ayrıca IL-23R'deki bir missens mutasyonun IL-23 ile indüklenen Th17 aktivasyonunu ve efektör fonksiyonunu bozduğu böylece psoriazise karşı koruma sağladığı gösterilmiştir (62). Dolayısıyla anormal IL-23 sinyali ve Th17 aktivasyonu psoriaziste kronik inflamasyona katkıda bulunur.

T hücrelerin anahtar rolü onların deri biyopsilerindeki prevelansı ile de gösterilebilir (63). Bu hastalığın tedavisinde T hücrelerine yönelik çeşitli tedavilerin etkinliği ile de desteklenmektedir. T hücre kostimulasyonunu bloke eden abatacept, efektör hafıza hücrelerinin aktivasyonunu inhibe eden alefacept gibi ajanların psoriaziste gözlenen yararlı etkileri bu hücre türünün önemini güçlendirmiştir (64-66).

Herbiri belirli bir dizi sitokin üreten CD4⁺ Th1, Th17 ve Th22 (sırasıyla IFN- γ /TNF- α , IL-17/IL-22 ve IL-22 salgılayıcılar) dahil olmak üzere birçok T hücre alt grubu hastalık süreci ile karakterize edilmiştir (67). IL-12 varlığında naive CD4⁺ T hücreleri Th1 hücrelerine farklılaşır (68). Th17 hücreleri farklılaşmak için IL-6, IL-1 β , ve TGF- β (69,70), Th22 hücreleri ise TNF- α ve IL-6'ya (71,72) ihtiyaç duyarlar. Daha sonra IL-23 ve IL-21 maruziyeti olgun inflamatuvar Th17 hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonunu tetikler (70). CD4⁺ Th17 hücreleri ile aynı sitokinleri üreten CD8⁺ T hücreleri olduğundan 'T17 hücreleri' terimi tüm IL-17 üreten hücreleri kapsamak için kullanılmıştır (21).

1.1.5.2. Psoriasis patogenezinde sitokinlerin rolü

TNF- α

TNF- α , kutanöz inflamasyonda makrofaj, keratinosit, Th1, Th17 ve Th22 hücreleri ve inflamatuvar dentritik hücreler dâhil birçok çeşitli hücre tarafından üretilir (73,74). Literatürde dolaşımdaki TNF- α seviyelerinin (IFN- γ , IL-12'ye ek olarak) psoriasisde yükseldiği ve hastalığın ciddiyetiyle ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (75,76).

TNF- α , DH gibi antijen sunan hücrelerin T hücrelerini aktiveleme yeteneklerini düzenler (77). C reaktif protein (akut faz reaktanı), IL-6 (T hücresi çoğalması ve keratinosit hiperproliferasiyonuna neden olan) gibi birtakım sitokinleri ve CCL20 (miyeloidDC'ler ve T17 hücreleri yeniler) ve IL-8 (nötrofil göçünü uyaran) gibi bazı kemokinlerin ekspresyonunu indükler. TNF- α , interselüler adezyon molekülü-1'in (ICAM-1) upregülasyonu sayesinde T hücreleri ve monosit gibi inflamasyon hücrelerinin deriye infiltrasyonunu sağlar. Aynı zamanda DC'ler tarafından IL-23 üretimini kolaylaştırır ve IL-17 gibi psoriasis patogeneziyle ilgili diğer sitokinlerin etkilerini artırır. Bu nedenle, TNF antagonistlerinin etkilerinin bir kısmı IL-23 / T17 yolağının baskılanması sonucu ortaya çıkmaktadır (32).

IFN- γ

TNF- α 'ya ilaveten Th1 hücreleri, bir tip II IFN olan IFN- γ 'nın ana kaynağıdır. DH'ler ve doğal öldürücü (NK) hücreler tarafından da salgılanır. Bir human monoklonal antikor kullanarak IFN- γ antagonizmasının, psoriasis önemli ölçüde iyileştirmediği gösterilmiştir (78). Bu da IFN- γ 'nın kronik psoriasis lezyonlarının sürdürülmesinde kritik bir rolü olmadığını düşündürmektedir. Aksine IFN- γ 'nın hastalığın erken evrelerinde, daha çok antijen sunan hücrelerin aktivasyonuna aracılık ettiği varsayılmaktadır (79). DH'lerden IL-1 ve IL-23 salınımını destekler ve bu da T17 ve Th22 hücre farklılaşmasını ve aktivasyonunu başlatır. IFN- γ ayrıca kemokinleri (örn., CXCL10, CXCL11) ve keratinositlerden adezyon molekülü serbestleşmesini uyarır, böylece lenfositlerin inflamatuvar plaklara göçünü kolaylaştırır (21).

Tip 1 IFN

Birçok gözlem, bu sitokinlerin psoriasis gelişiminde, özellikle erken evrelerde önemli bir rol oynadığını göstermiştir (21). Psoriatik deri lezyonlarındaki plazmositoid DH'ler, tip I IFN'nun (IFN- α , IFN- β) önemli bir kaynağıdır (36). IFN- γ ve IL-17 üretimini modüle eder (80,81) ve T hücrelerinin, özellikle Th1 ve T17 hücrelerinin farklılaşması ve aktivasyonunda rol oynar (82).

IL-23

IL-23, DH'ler ve makrofajlar tarafından salınır, T17 hücrelerinin (IL-17A ve IFN- γ 'nın indüksiyonu dahil) farklılaşma ve aktivasyonuna, keratinositlerin aktivasyonuna ve makrofajlarda TNF- α ekspresyonunun artmasına aracılık eder (21). Psoriasis lezyonlarında yüksek seviyede IL-23 ekspresyonu gösterilmiştir (83) ve bu etanersept (84) ve alefacept (85) gibi ilaçlarla yapılan başarılı tedaviden sonra azalmıştır. Bunun dışında, anti-IL-12/IL-23 ve anti-IL-23 ajanları, son derece etkili terapötik ajanlardır (86).

IL-17A

IL-17A psoriazistehem deri hem de kanda (75,87) aşırı eksprese olur ve psoriazisin immünopatogenezindeki rolü giderek daha fazla kabul edilmektedir (88). IL-17A, T17 hücreleri, nötrofiller, mast hücreleri ve NK hücreleri tarafından üretilir. Keratinositler, psoriaziste IL-17 reseptörü eksprese eder (89). Keratinositler IL-17A tarafından uyarılır ve AMP'ler üretir; IL-19 (epidermal hiperplaziye neden olur), IL-1, IL-6 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinler ve IL-8 gibi kemokinler salgılar. IL-8 nötrofillerin mobilizasyonu ve aktivasyonunu desteklemeye ek olarak, T hücreleri ve NK hücreleri için de bir kemotaksindir. IL-17A ayrıca DH'lerin ve T hücrelerinin deriye göçünü kolaylaştıran kemokin CCL20 (90,91) ve ICAM-1'in üretimini artırır.

IL-17A, epidermal hiperplazi ve kutanöz enflamatuvar yanıtın devam ettirilmesi ve güçlendirilmesi için pozitif feedback döngüsünün oluşmasında çok önemlidir. Örneğin, toplanan DH'ler daha fazla IL-23 salgılayabilir ve bunun sonucunda daha fazla T17 hücre aktivasyonunu ve IL-17A salınımını artırır. Bu keratinositleri etkiler ve inflame deriye daha fazla DH ve T hücrelerinin göçüne neden olur (21).

IL-17'nin kardiyovasküler hastalıkların gelişimini tetikleyebileceği (92) ve psoriasis ile birlikte görülen bu hastalıklar arasındaki bağlantının nedenlerinden biri olabileceği göz önüne alındığında, tedavide IL-17'nin hedeflenmesinin, deri inflamasyonunun azalmasının ötesinde bu tür hastalıkların gelişimi açısından da faydalı olabileceği düşünülmektedir.

IL-22

IL-22, IL-23 tarafından indüklenen Th22 ve Th17 hücreleri tarafından üretilir. Keratinositlerde hiperproliferasyon, farklılaşma, göç ve proinflamatuvar sitokin ve AMP üretimi gibi birçok etkiye aracılık eder (93,94). IL-22 seviyesi psoriyazisli hastaların deri ve serumlarında arttığı (95,96) ve aynı zamanda ekspresyonunun anti-psoriyatik tedavilerle

azaldığı bulunmuştur (96). IL-22'nin keratinositler tarafından AMP üretimini indüklemek için IL-17A ile sinerjistik hareket ettiği gösterilmiştir (97). IL-22'nin in vivo blokajı veya genetik delesyonu IL-23 ile indüklenen epidermal hiperplazinin azalmasına neden olmuş (98) ve psoriyaziform deri inflamasyonlu bir fare modelinde IL-23 aracılı epidermal hiperplazinin IL-22'ye bağımlı olduğu bulunmuştur (98). Bu veriler, IL-23 / T17 yolu ile IL-22 / Th22 arasındaki olası ilişkiyi vurgulamaktadır. Yanısıra, IL-23 / T17 yolağının aksine, hastalık patogeneğinde IL-22'nin rolünü destekleyen genetik veri bulunmamaktadır. Hem genetik hem de klinik araştırmalardan elde edilen negatif bulgular, IL-22'nin hastalık sürecinde kritik olmayabileceğini düşündürmektedir (21).

1.1.6. KLİNİK

Klinik açıdan psoriazise değişik deri bulgularının bir spektrumu olarak bakılabilir. Herhangi bir zamanda bir kişide değişik çeşitleri bir arada olabilir, ancak deri lezyonlarının hepsinin benzer önemli ortak özellikleri vardır; eritem, kalınlaşma ve skuam. Tip 1 hastalığı olan (HLA Cw6 ilişkili) erken başlangıçlı kronik plak psoriazisli hastalarda tip 2 psoriazisi olanlarla karşılaştırıldığında daha yaygın bir hastalık ve sık tekrarlama vardır (3).

Psoriazis vulgarisin en yaygın şekli olan kronik plak psoriazis keskin sınırlı ve eritemli papuloskuamöz lezyonlarla karakterizedir. Daha az sıklıkla vücut yüzeyinin tüme yakın oranda tutulumu (eritrodermik psoriazis) veya çok sayıda küçük, yaygın dağılımlı papül ve plaklar (guttat psoriazis) görülür. Daha nadir olarak generalize püstüler psoriazis ve palmoplantar püstülozda belirgin makroskopik püstüller vardır (3).

Klasik bulgular eritem, kalınlaşma ve skuam sırasıyla deri yüzeyine yakın, uzamış, genişlemiş kapillerlerin, epidermal akantoza ilave hücrel birikiminin ve anormal keratinizasyon gibi histolojik bulguların göstergeleridir (3). Skuamlar künt bir cisimle kazınırsa beyaz lameller halinde dökülür (mum lekesi fenomeni). Kazıma işlemine devam edilirse skuamların altında önce eritemli bir zemin sonra papillomatosis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu kanama odakları ortaya çıkar (Auspitz belirtisi) (4).

Psoriatik lezyonlar karakteristik keskin sınırlarına ilave olarak bazen woronoff halkası denilen soluk beyaz halka ile çevrilidir. Alevlenmeler süresince psoriatik lezyonlar sıklıkla kaşıntılıdır. Bir lezyonun gerilemesi çoğunlukla merkezden başlar, anüler psoriatik lezyonlar oluşur. Sonunda lezyonlar sıklıkla postinflamatuvar hipo- veya hiperpigmentasyonla düzelir (3).

1.1.6.1. Psoriasis vulgaris (Kronik plak psoriasis)

En sık görülen ve tipik belirtilerle ortaya çıkan tiptir. Kısmen simetrik dağılımlı, keskin kenarlı, eritemli, üzeri sedefi beyaz renkte skuamla kaplı plaklar vardır. Saçlı deri, dirsekler, dizler ve presakral alanın yanı sıra el ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir (3,4).

Tutulan vücut yüzey alanının yüzdesi her bir lezyonun eritem, indürasyon ve skuam şiddetini yansıtmadığı için 'psoriasis alan ve şiddet indeksi' (PASİ- Psoriasis Area and Severity Index) formüle edildi. Fredriksson ve Pettersson tarafından geliştirilen PASİ tutulan vücut yüzey alanı, eritem, indurasyon ve skuamlanma için verilen puanlardan hesaplanan tek bir sayısal değerdir (99). PASİ hesaplanması zordur ve klinik takipte rutin olarak kullanılmamaktadır.

Kutanöz hastalığın şiddetini yansıtan PASİ'ye ilave olarak Rich ve Scher tarafından tırnak tutulum şiddetini belirlemek amacıyla 'tırnak psoriazisi şiddet indeksi' (NAPSİ) olarak bilinen skorlama sistemini geliştirmiştir. Bu ölçekte tırnak matrix tutulumu ve tırnak plağı tutulumu ayrı değerlendirilerek her bir tırnak için ayrı bir skor ve toplam skor belirlenir (100). Daha sonraki yıllar Cassell ve arkadaşları tarafından modifiye edilen bu skorlama sistemi henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır (101). Yaşam kalitesi açısından görünürlük, skuamlanma ve kaşıntı önemli parametrelerdir ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) kullanılarak yaşam kalite değerlendirmeleri geliştirilmiştir. DYKİ; basit, kısa, anlaşılır, hastalara yönelik bir anket formu olup, günlük rutin klinik çalışmalarda kullanılabilir. DYKİ; semptomlar, hastanın hissettikleri, günlük aktivite, boş zamanını değerlendirme, okul/iş hayatı, kişisel ilişkiler, tedavi temeline dayandırılarak dizayn edilmiştir (102).

1.1.6.2. Guttat Psoriasis

2-5 mm çaplı su damlası şeklinde lezyonların görüldüğü farklı bir psoriasis formudur. Lezyonlar tipik olarak streptokokal farenjit gibi akut bir enfeksiyonu takiben, ani döküntü şeklinde ortaya çıkar. Sıklıkla 30 yaş altı hastalarda görülür. Çocuklarda hastalığın sık görülen formudur. Guttat psoriazisin çocuklardaki prognozu haftalar-aylar içinde oluşan spontan remisyonlarla çok iyidir. Yetişkinlerde lezyonlar kronikleşebilir (3,5).

1.1.6.3. Eritrodermik Psoriasis

Bu psoriasis varyantı yaygın eritem ve skuamlanma ile karakterizedir ve başlangıcı akut veya yavaş yavaş olabilir. Vücut yüzeyinin %80'inden fazlasını tutan eritem ve skuamlanma mevcuttur. Psoriasis psoriatik eritrodermi şeklinde başlayabileceği gibi psoriasis

vulgaris de psoriatik eritrodermiye ilerleyebilir. Ateş ve genel belirtiler eşlik edebilir. Tedaviye dirençli ve fatal olabilen, ağır bir klinik tablodur (3,4).

1.1.6.4. Püstüler Psoriazis

Steril püstüllerle seyreden bir klinik tablodur. Generalize ve lokalize olmak üzere iki klinik formu vardır.

1.1.6.4.1.Generalize Püstüler Psoriazis

Generalize püstüler psoriazis (GPP), klinik olarak eritem ve püstüllerle seyreden, nadir bir psoriazis varyantıdır. Baker ve Ryan GPP için 4 değişik patern önerdiler (103).

1.1.6.4.1.1.Von Zumbusch Paterni

Oldukça nadir görülen, fatal seyredebilen bir tablodur. Genellikle tetikleyici faktörlere bağlı olarak plak tip psoriazisin bir komplikasyonu olarak gelişebileceği gibi doğrudan da görülebilir. Tetikleyici faktörler arasında gebelik (impetigo herpetiformis), kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi, hipokalsemi, enfeksiyonlar, topikal iritanlar, arsenik, iyodürler, terbinafin, fenilbutazon, salisilatlar, penisilin gibi ilaçlar yer alır. Aniden eritem ve püstüllerle başlayan yaygın bir döküntüdür. Periungual, palmar ve psöriatik plakların kenarında püy adacıkları oluşur. Daha sonra eritem ve püstül oluşumu yaygınlaşır. Özellikle kıvrım bölgeleri tutulmuştur. Mukozal membran tutulumu sıktır. Dudakta eritem ve skuamlanma, dil ve oral mukozada yüzeysel ülserasyonlar oluşur. Hastalarda deride hassasiyet, sistemik belirtiler ve ateş vardır. Sedimentasyon artışı, lökositoz, lenfopeni, negatif azot dengesi, hipoalbuminemi görülebilir. Hastaların bir kısmında akut respiratuar distres sendromu geliştiği bildirilmiştir. Pnömoni, konjestif kalp yetmezliği ve hepatit diğer komplikasyonlarıdır (3-5).

1.1.6.4.1.2. Anüler Püstüler Psoriazis

İlerleyen kenarlarında eritem, skuamlanma ile püstüller bulunan anüler lezyonlarla karakterize bir döküntüdür. Lezyonlar çevreye doğru yayılım gösterirken merkezi iyileşir (3).

1.1.6.4.1.3. Ekzantematik tip

Aniden gelişen ve birkaç gün içinde kaybolan küçük püstüllerin görüldüğü akut bir döküntüdür. Genelde sistemik semptomlar yoktur. Bu form ile akut generalize ekzantematöz püstüloz (AGEP) arasında bir overlap durumu söz konusudur (3).

1.1.6.4.1.4. Lokalize patern

Bazen püstüller varolan psoriatik plakların kenarında veya içinde görülür. Bu durum kronik plak psoriazisin stabil olmayan fazında ya da katran gibi iritanların etkisiyle oluşabilir (3).

1.1.6.4.2. Lokalize Püstüler Psoriazis

El ve ayağın püstüler erüpsiyonları, klinik olarak birbirine çok benzeyen bir grup hastalığı içermektedir ve lokalize püstüler psoriazis bu grup içinde bulunmaktadır. Üç klinik formu vardır (4).

1.1.6.4.3. Palmoplantar Püstüloz (Barber'in Püstüler Psoriazisi)

Avuç içi ve ayak tabanında steril püstüllerle seyrederek ve bu bölgelerde sınırlı kalır. Hastaların az bir kısmında başka bir yerde kronik plak psoriazis vardır. Püstüller açılmadan yaklaşık bir haftada kurur, deskuamasyon ve keratozla iyileşir (3,4).

1.1.6.4.4. Akrodermatitis Kontinua (Hallopeau Hastalığı)

Psoriazisin nadir bir bulgusudur. Klinik olarak püstüller el parmaklarının distalinde ve bazen ayak parmaklarında görülür. Püstüller tırnak yatağında da oluşabilir ve tırnak plağı düşebilir. Püstülasyonun ardından sıklıkla skuamlanma ve krut oluşur (3).

1.1.6.4.5. İnfantil Akropüstülozis

Genellikle yaşamın ilk 2-12 ayında başlayan püstüler bir erüpsiyondur. El içi ayak tabanında eritemli zeminde 1-2 mm çaplı veziküllerle başlar. Veziküller 24 saat içinde püstüle döner ve deskuame olarak geriler. Kaşınıtı şiddetlidir. Saçlı deri, yüz, gövde, ekstremiteler ve glutealar da tutulabilir. Kendiliğinden düzelir ancak tekrarlama eğilimindedir (4).

1.1.6.5. Saçlı Deri Psoriazisi

Saçlı deri psoriazisinde lezyonlar, eritemli ve skuamlı keskin sınırlı plaklar şeklinde görülür. Sıklıkla yüzün periferine, retroaurikular bölgeye ve enseye yayılır. Tutulan alanlarda ara sıra telogen efluvium oluşur. Püstüler psoriazis ve psoriatik eritrodermide anagen alopesi gelişebilir (3).

1.1.6.6. İnvors Psoriazis

Fleksural alanlarda parlak, pembe-kırmızı, keskin sınırlı, ince plaklarla karakterizedir. Skuamlanma azdır. En sık yerleşim yeri axilla, inguinal kıvrım, intergluteal bölge, submammar bölge ve retroaurikular kıvrımlardır (3).

1.1.6.7. Tırnak Psoriazisi

Hastalarda %10-50 arasında tırnak tutulumu olabilir. Tırnak tutulumu tek başına ya da diğer formlarla birlikte görülebilir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir. Tırnak tutulumu olan hastalarda psoriatik artrit artmış insidansta görülür. Psoriazis tırnak matriksini, tırnak yatağını ve hiponikyumu etkiler. Tırnak matriks tutulumuna bağlı bulgular: pitting (yüksük tırnak - en sık görülen tırnak bulgusudur), lökonişi, lunulada kırmızı noktalanmalar, tırnakta kırılma-dağılma şeklinde görülür.

Tırnak yatağı tutulumuna bağlı bulgular: salmon lekeleri (tırnak üzerinde sarı-kırmızı yağlı görünümlü lekeler), onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji ve diskolorasyon şeklinde görülür (3,4).

1.1.6.8. Napkin Psoriazis

2-8 ay arası bebeklerde bez bölgesinde parlak, eritemli ve keskin sınırlı yamalarla karakterize psoriazis formudur. Topikal tedavilerle geriler fakat erişkin dönemde tekrarlayabilir (5).

1.1.6.9. Psoriatik Artrit

Hastaların %5-30'unda görülür. Hastaların az bir kısmında (%10-15) semptomlar deri tutulumundan önce görülür (3). Moil ve Wright tarafından tanımlanmış 5 klinik tipi vardır (2,104,105).

1. Asimetrik oligoartrit: en sık görülen tip olup diz ve ayak bileği gibi büyük eklemler ile distal ve proksimal interfalangeal eklem tutulumu olur.
2. Simetrik poliartrit: romatoid artrite benzer şekilde orta ve küçük eklemlerde simetrik tutulum vardır.
3. Distal interfalangeal tip: tek DİF eklemlerinin tutulumu görülür. Genellikle tırnak tutulumu da elik eder.
4. Spinal tip: psoriatik olguların yaklaşık 1/3'ünde asemptomatik sakroileit gelişmektedir. Genellikle asimetriktir ve spondilit eşlik edebilir.

5. Arthritis mutilans: nadir görülür ancak psoriaitik artritin en ağır formudur. Hastalarda eklem hasarı ve kalıcı deformite ile sonuçlanan şiddetli, ilerleyici eklem inflamasyonu vardır.

1.1.6.10. Mukoza tutulumu

Nemli, beyaz skuamli gezici anüler eritematöz lezyonlar (anulus migrans) akrodermatitis continua Hallopeau'lu ve generalize püstüeller psoriazisli hastalarda gözlenmiştir. En sık yerleşim yeri dildir ve klinik olarak coğrafik dile benzer (3).

1.1.7. PSORİAZİSLE İLİŞKİLİ HASTALIKLAR

Birkaç hastalık genetik, epidemiyolojik veya klinik özellikleri bakımından farklı hastalıklar olmalarına rağmen psoriazisle önemli klinik ve histolojik özellikleri paylaşır.

1.1.7.1. İnflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs (İLVEN)

İLVEN blaschko çizgilerini takip eden lineer psoriasiform lezyonlarla karakterizedir. Kronikliğine ve tedaviye direncine dayanılarak İLVEN'in lineer psoriazisten ayrı bir antite olduğu düşünülmektedir. Nadiren psoriazis vulgaris epidermal nevüs üzerinde gelişebilir ve İLVEN'le karışabilir (3).

1.1.7.2. Reaktif Artrit (Reiter Hastalığı)

Psoriasiform deri lezyonlarına ilaveten artrit, göz bulguları ve oral ülserler olan bir sendromdur. Chlamydia trachomatis üretritin başlıca nedenidir ve tüm sendromu tetikleyebilir. Konjunktivit hastalarda gözlenen yaygın göz tutulumudur ancak iritis, glokomla birlikte üveit ve keratit de oluşabilir. Artrit kendini sınırlama eğilimindedir. Poliartrit ve sakroileit en sık bulgusudur. Deri lezyonları hastaların yaklaşık %5'inde oluşur. Predileksiyon bölgeleri ayak tabanları, bacakların ekstansör yüzleri, penis, ellerin dorsal yüzü, el parmakları, tırnaklar ve saçlı deridir. Plantar lezyonlar genelde kalın sarı skuamlidir ve sıklıkla püstül vardır (keratoderma blenorajikum). Penis üzerindeki psoriaitik plaklar balanitis sirsinata olarak isimlendirilir. HLA B27 ile kuvvetli birliktelik gösterir (3).

1.1.7.3. Sneddon-Wilkinson Hastalığı (Subkorneal Püstüeller Dermatoz)

Bu hastalık genellikle fleksural bölgelerden başlayan anüler veya polisiklik lezyonlarla karakterizedir. Steril yüzeysel püstüeller gerilerken yerinde yüzeysel skuamların oluşması ve tekrar yeni püstüellerin oluşması şeklinde sıklık bir seyri vardır. Beraberinde IgA paraproteinemisi olabilir ve dapson tedavisine iyi cevap verir (3).

1.1.7.4. Diğer sistemik hastalıklar ile birliktelik

Psoriazisin immunpatogenezinde belirgin bir şekilde inflamasyonun ön plana çıktığı ve günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edildiği görülmektedir. Daha sonra diğer inflamatuvar hastalıklarla sık birliktelik göstermesi, şiddetli olgularda sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek düzeylerde bulunması ile sistemik bir hastalık olabileceği gündeme gelmiştir (106). İnflamatuvar hastalıkların prototipi olarak kabul edilen otoimmün bağ dokusu hastalıklarının yanısıra günümüzde inflamasyona sekonder doku hasarı ile sonuçlanan özgün etyopatogenezi ile ateroskleroz, obezite ve diyabetes mellitus da inflamatuvar hastalıklar başlığı altında incelenmeye başlanmıştır. Psoriasis için görüş birliğine varılan son yaklaşım da psoriazisin immün sistem aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psoriazisli hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldığı yönündedir (107).

Psoriatik komorbidite olarak tanımlanan hastalıklar obezite/metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkolle bağımlı olmayan karaciğer hepatosteatozu (NASH) ve kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (KOA) olarak tanımlanmaktadır (107).

Metabolik sendromun çoğu komponentinin psoriazisli hastalarda sık olarak görüldüğü bilinmektedir (108). Psoriazisli hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı sıklığı artmış olarak bulunmuş ve hastaların sigara kullanımının da daha sık olduğu gösterilmiştir (109).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, koroner arter hastalıklarının (KAH) patogenezinde lokal ve sistemik inflamasyonun büyük rol oynadığını göstermiştir. TNF- α ve IL-1'in insanlarda geçici ve geri dönüşümlü olarak endotel disfonksiyonuna neden olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yüksek miktarda IL-6 ve çözünür IL-2 düzeylerinin bozulmuş mikrovasküler fonksiyonlar ile ilgili olduğu da düşünülmektedir. Endotel hücreleri uzun süre proinflamatuvar sitokinlere maruz kaldığında, oksidatif stres ve apoptoz hızlanır ve trombüs gelişir. Son yapılan çalışmalarda psoriazisli hastalarda KAH için risk faktörlerinin prevalansı artmış olarak bulunmuştu, özellikle hastanede yatarak tedavi gören şiddetli psoriazisli hastalarda hipertansiyon ve miyokard infarktüsü riskinin arttığı gösterilmiştir (110-112). Yüksek TNF- α seviyeleri ile karakterize olan psoriazisli hastalarda KAH, pulmoner emboli ve serebrovasküler hastalık sıklığının da anlamlı olarak yüksek olduğu bilinmektedir.

Psoriaziste görülen bir diğer önemli klinik birliktelik Crohn hastalığıdır. Psoriazisli hastalarda Crohn hastalığı görülme riski 3 kez artmışken, Crohn hastalığı olanlarda

psoriazisin ortaya çıkışı normal popülasyona göre 7 kez daha fazla olarak bulunmuştur. Crohn hastalığının da psoriasis gibi Th -1 dominant inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile her iki hastalığın klinik birlikteliklerinden ortak patogenezi sorumlu tutulmaktadır (113,114). Ayrıca her iki hastalığın birlikte gözlemlendiği vakalarda anti-TNF ajan tedavisi ile elde edilen yüksek başarı da ortak inflamatuvar patogenezi desteklemektedir (115).

1.1.8. LABORATUVAR BULGULARI

Tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı klinik ve histopatolojik inceleme ile konulur (116).

1.1.9. HİSTOPATOLOJİ

Psoriatik lezyonlarda histopatolojik bulgular lezyonların süresine ve klinik alt tiplerine göre farklılık gösterebilir. Sıklıkla görülen histopatolojik bulgular; parakeratoz, hiperkeratoz ve akantoz, stratum granulozumda incelme, papiller dermiste ileri derecede kıvrıntılı kapiller dilatasyon ve perivasküler lenfosit, makrofaj ve nötrofil birikimidir. Epidermiste spongiöz görülebilir. Bu spongiotik alanlar içinde nötrofil kümelerinin görülmesine 'Kogoj'un spongiiform püstülleri' denir. Stratum korneumda parakeratozla çevrili nötrofilik topluluklara ise 'Munro mikroabseleri' denir. Bu iki bulgu psoriasis için tanı koydurucudur. Püstüler psoriasisde bu nötrofil birikimleri daha belirgin olarak görülür. Kronik lezyonlarda akantozis belirginleşir, rete uçları uzamış ve çomak görünümündedir (3,4,117).

1.1.10. TEDAVİ

Etiyolojisi net olarak açıklanamayan ve buna bağlı olarak şuan için küratif bir tedavisi olmayan psoriasis, atak ve remisyon dönemleri ile seyreden kronik bir hastalıktır. Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasis yaygınlığı, süresi ve tipi, daha önce uygulanan tedaviler, sosyoekonomik durum ve psikiyatrik durum, eşlik eden hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır. Uygulanacak tedavinin etkinliği, güvenilirliği, kolay uygulanabilir oluşu ve hasta uyumu son derece önemlidir (4). Topikal ya da sistemik birçok tedavi seçeneği vardır. Hafif şiddetli psoriasis olgularında topikal tedaviler yeterli ve başarılı olurken, orta ve şiddetli olgularda artmış inflamatuvar etki nedeniyle komorbiditeleri engellemek ve artritile başa çıkabilmek için sistemik tedaviye gecikmeden başlanması önerilmektedir. Topikal tedavi genel olarak hafif psoriasisli olgularda tek başına, orta ya da şiddetli olgularda ise sistemik tedaviye ya da fototerapiye ek olarak kullanılır. Sistemik tedavi endikasyonları ise eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasis, psoriatik artrit ve topikal tedaviler ya da

fototerapiye yanıt-sız-uyumsuz, yaşam kalitesinde ciddi azalmaya neden olan orta-şiddetli plak psoriazistir. Günümüzde psoriazisin sistemik tedavisinde konvansiyonel tedaviler olarak bilinen asitretin, siklosporin, metotreksat ve fototerapi (psoralen ultraviyole A, dar bant ultraviyole B) kullanılırken, son yıllarda psoriazisin immünopatogenezinin daha net olarak ortaya konması ile birlikte biyolojik tedaviler olarak bilinen monoklonal antikor ya da füzyon proteinleri hastalığı kontrol altına almada iyi seçilmiş olgularda çok iyi bir tedavi seçeneğidir (118). Bu biyolojik tedaviler arasında ülkemizde etanersept, infliksimab, adalumimab ve ustekinumab kullanılmaktadır.

1.1.10.1. TOPIKAL TEDAVİ

Psoriazis hastalarının %70-80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahip olup yalnızca topikal tedavi ile yönetilmektedir (119). Ayrıca topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastalardaki dirençli lezyonlarda da kombinasyon şeklinde kullanılabilir.

Topikal tedavide kömür katranı, ditranol ve salisilik asit uzun yıllar kullanılmış fakat artık günümüzde dah çok kortikosteroidler, D vitamini analogları ve bunların kombinasyonu, tazaroten, takrolimus ve pimekrolimus kullanılmaktadır.

1.1.10.1.1. KORTİKOSTEROİDLER

Lokalize ve hafif şiddette psoriaziste ilk tedavi seçenekleri arasındadır. Krem, merhem, losyon, jel, köpük, spre ve şampuan gibi birçok farklı formülasyonu mevcuttur. Anti-enflamatuar, antiproliferatif, immüsupresif ve vazokonstrüktif etki gösterirler. Vazokonstrüktif etkilerine göre Stoughton-Cornell sınıflandırmasıyla yedi güç sınıfına ayrılırlar (118).

Lokal ve sistemik yan etkileri nedeniyle en yüksek güce sahip ilaçlarla en uzun süreli tedavinin 2-4 hafta olması gerektiği savunulmaktadır (119). Çok güçlü ve güçlü sınıftan kortikosteroidlerin kullanımı dört haftayı geçmemeli, kontrol altına alınan hastalıkta, haftada bir iki keze inen sıklıkta daha zayıf kortikosteroidlerle devam edilmelidir (120).

Tüm topikal kortikosteroidlerin gebelik kategorisi C'dir. Fakat zayıf-orta etkili kortikosteroidler güvenli kabul edilmektedir. Uzun süreli ve sık kullanımda yan etki riski artar. Lokal yan etkiler arasında atrofi, telenjiektazi, stria, purpura, rozasea ve kontakt dermatit yer alırken sistemik yan etkilerde ise orta ve güçlü sınıfta hipotalamik-pituiter-adrenal aksın baskılanması, cushing sendromu, femur başı avasküler nekrozu, göz çevresi kullanımda glokom, katarakt, intraoküler basınç artışı gibi durumlar bulunmaktadır (118).

1.1.10.1.2. D VİTAMİNİ ANALOGLARI

Kalsipotriol, klasitriol ve takalsitol topikal tedavide kullanılan D vitamini analoglarıdır. D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe edip farklılaşmayı normal seyrine çevirir (119). Kortikosteroidlerle kombine kullanımda etkinliği artar. Lezyonel ve perilezyonel iritasyon, yanma hissi ve kaşıntı en sık rastlanan yan etkiler olup tedavi devamında azalır. 100 gr/hafta üzerin kullanımda serum kalsiyum seviyesinde artış ve fotosensitivite gibi sistemik yan etkiler çok nadir görülür. Renal yetersizlik ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında kullanımı kontrendikedir. Gebelik kategorisi C'dir (118).

1.1.10.1.3. TAZAROTEN

Retinoik asit türevi olan tazarotenin keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği, hiperproliferasyonu sınırladığı ve enflamatuvar belirteçlerin salınımını azalttığı düşünülmektedir (119). En sık yan etkisi lokal iritasyondur. Gebelik kategorisi X olan teratojen bir ilaçtır. Ülkemizde henüz bulunmamaktadır.

1.1.10.1.4. TAKROLİMUS-PİMEKROLİMUS

Topikal kalsinörin inhibitörü olan takrolimus ve pimekrolimus atopik dermatitte onaylıdır. Psoriasis hastalarında yüz ve intertrijinöz bölgelerde önemli bir topikal tedavi seçeneğidir. Psoriasis patogenezinde rol alan başta interlökin-2 (IL-2) olmak üzere çeşitli enflamatuvar sitokinleri baskılayarak etki göstermektedir. En sık yan etkileri kaşıntı ve yanma hissidir. Ultraviyole (UV) ile kombinasyonunda artmış karsinojenite riski insanlarda gösterilmiş olmasa da, fototerapi alan hastalarda dikkate alınmalıdır (118). Gebelik kategorisi C olan bu iki ilaç gebelik ve laktasyonda önerilmez (119).

1.1.10.1.5. NEMLENDİRİCİLER

Psoriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak önerilmektedir. Gebelik ve laktasyonda, çocuklarda kullanımı güvenlidir.

1.1.10.1.6. SALİSİLİK ASİT

Topikal bir keratolitik olarak kullanılmaktadır. Korneum tabakasında pH'ı düşürerek ve keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak etki gösterdiği düşünülmektedir (121). Sıklıkla kortikosteroidlerle kombine kullanılmakta ve salisilik asitin keratolitik etkisi ile emilimi artan kortikosteroidlerin daha yüksek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Hepatik ve

renal yetersizliği olanlarda, vücut yüzey alanı %20'nin üzerinde olanlarda ve sistemik salisilat kullananlarda toksisite riski vardır. UV filtre edici etkisinden dolayı fototerapi öncesi kullanılmamalıdır. Lokalize hastalığı olan gebelerde güvenli bir seçenek olarak düşünölmekle birlikte çocuklarda sistemik emilim ve toksisite riski nedeniyle kaçınılmalıdır (119).

1.1.10.1.7. ANTRALİN

Uzun yıllarca psoriazisin topikal tedavisinde ilk sırada kullanılan tedavilerden olan antralin günümüzde pek fazla kullanılmamaktadır. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber T lenfosit aktivasyonunu önlediği ve keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği düşünölmektedir (122). En sık yan etki iritasyon, komşu deri alanları ve giyecekler dahil tüm temas alanlarının boyanmasıdır. Gebelik kategorisi C'dir ve çocuklarda dikkatle uygulanım gerekmektedir (119).

1.1.10.2. FOTOTERAPİ

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu olgularda ilk seçenek olarak düşünölmelidir. Fototerapide ultraviyole B (UVB), darbant UVB (311-313 nm) ve psoralen ultraviyole A (PUVA) kullanılabilir. UVB psoriaziste ilk kullanılan fototerapi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda psoriaziste en etkili UV spektrumunun 311 nm dalga boyundaki darbant UVB olduğu gösterilmiştir. UVB, T hücre çoğalması ve aktivasyonunu baskılar, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını etkiler, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptoza neden olur. PUVA tedavisinde psoralen ultraviyole varlığında epidermal hücre DNA'sında sitotoksik etki gösterir, DNA replikasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltır (4).

1.1.10.2.1. ULTRAVİYOLE B FOTOTERAPİSİ

Fototerapiden önce hastalara genel bir bilgilendirme yapılmalı ve yaş, bireysel UV duyarlılıkları, ultraviyole kabininde durup duramayacağı, önceki fototerapi seansları, alınan yanıtlar ve kümülatif doz değerlendirilmelidir (123,124).

Pembe renkte farkedilebilir bir eriteme yol açan en düşük ışımaya dozu minimal eriteme dozu (MED) olarak adlandırılır. UVB'nin başlangıç terapötik dozu yanık oluşum riskini azaltmak için MED'in %35-70'i olabileceği gibi deri tipine göre de tedavi dozu belirlenebilir (123). Psoriaziste etkin tedavi için haftada 2-3 kez uygulama yapılmalıdır (125). Her tedavide uygun doz artışı yapılmalıdır. Deri tipine göre ulaşılabilecek maximum dozlar farklıdır. Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. UVB ile hayat boyu tedavi 350 seans aşmamalıdır (118).

dbUVB fototerapisi gebelerde ve emzirme döneminde güvenli ve etkilidir (126). Çocuklarda toplam doz düşük tutulmalı ve ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmemelidir.

Topikal kortikosteroidler, topikal kalsipotriol (tedaviden 2 saat önce ya da sonra uygulanacak şekilde), antralin, sistemik tedavilerden asitretin, metotreksat ve biyolojik tedaviler (dirençli olgularda sınırlı süre ile) ile kombine kullanılabilir.

Akut ve kronik yan etkileri vardır. Akut yan etkiler arasında eritem, yanma-batma hissi, kaşıntı, kserozis, herpes simpleks aktivasyonu ve nadiren bül oluşumu vardır. Kronik yan etkiler ise dermatoheliosis, erkeklerde genital tümörler (korunmaksızın 300 seanstan fazla uygulananlarda), gebelerde melasma ve folik asit eksikliği, karsinojenite?'dir.

Kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıklarda kontrendikedir. Deri tipi 1-2 olanlar, fotosensitif ilaç kullananlar, radyoterapi öyküsü olanlar ve kişisel ya da ailesel melanom öyküsü olanlarda göreceli kontrendikedir (118).

1.1.10.2.2. PSORALEN ULTRAVİYOLE A

PASİ 'nin yüksek olduğu olgularda, dbUVB tedavisine yanıtın az ya da olmadığı durumlarda, indüksiyon tedavisi olarak tercih edilebilir (125). Uzun dönem yan etkileri dikkate alındığında PUVA ile idame tedavi önerilmemektedir (123).

Oral PUVA, banyo PUVA, immersiyon PUVA ve krem PUVA şeklinde uygulanabilir. Haftalık tedavi sayısı 2-3'tür. Deri tipine göre başlangıç dozları belirlenebilir. Topikal tedavilerden kortikosteroidler, kalsipotriol ve antralinle kombine edilebilir. Sistemik tedaviler içerisinde asitretinle kombine uygulanabilir (118).

Kesin kontrendikasyonları arasında kseroderma pigmentozum, lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıkların yanı sıra herediter displastik nevüs sendromu, melanom hikâyesi, Gorlin sendromu, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, gebelik ve laktasyon bulunmaktadır. 12 yaş üzeri çocuklarda uygulanabilir ancak dbUVB çocukluk çağında ilk tercih edilecek fototerapi türüdür (118).

Kısa dönem yan etkileri UVB tedavisindeki gibidir. Uzun dönem yan etkileri arasında katarakt gelişimi (psoralen alımından 12 saat sonrasına kadar UV absorban gözlükler kullanılmalı), aktinik keratoz, lentigo, fotoyaşlanma, deri karsinomu gelişimi (100 seanstan sonra bazal hücreli karsinom, 200 seanstan sonra melanom riski), erkeklerde genital bölge karsinomu bulunmaktadır (118). Bu nedenle PUVA ile hayat boyu tedavi 200 seansı aşmamalıdır (127).

1.1.10.3. METOTREKSAT

Bir folik asit analogu olan metotreksat dihidrofolat redüktaza bağlanarak timidilat, pürin sentezini ve hücre proliferasyonu azalır. Lenfosit proliferasyonu, interlökin-1 (IL-1), IFN- γ ve TNF- α gibi enflamatuar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumu, bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisini baskılayarak anti-enflamatuar etki oluşturur (128). Tedavi öncesinde hastalığın şiddeti, artrit varlığı, daha önceki tedavilere yanıt, kontrendikasyon oluşturan durumların varlığı, renal, hepatik fonksiyonlar ve enfeksiyon varlığı değerlendirilmelidir. 5-10 mg/hafta doz ile başlanır. Klinik yanıtı göre 7,5-20 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlanır. Çocuklarda 0,2-0,5 mg/kg/hafta dozda kullanılması önerilmektedir. Haftada tek doz oral, intramüsküler ya da subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanabilir. Tedaviye folik asit eklenmesi etkinliği değiştirmeden toksisiteyi azaltmaktadır. Birçok ilaç metotreksat metabolizmasını etkileyerek ilacın toksik dozlara ulaşmasına neden olur. Bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Psoriasis tedavisinde kullanılan diğer sistemik ilaçlarla ve fototerapi ile kombine edilebilir. Gastrointestinal sistem problemleri, stomatit ve ağızda yara, transaminazlarda yükselme, hematolojik değişiklikler (makrositoz, kemik iliği supresyonu), alopesi, baş ağrısı, ateş gibi yan etkiler görülebilir. Hepatotoksisite, interstisyel pnömonit, alveolit, enfeksiyon, nefrotoksisite, lenfoproliferatif hastalık ciddi yan etkiler arasındadır (118). Metotreksat kullanacak hastalar risk faktörlerinin varlığına göre iki gruba ayrılır. Karaciğer hasarı için düşük risk grubundaki hastalar 3,5-4 gr kümülatif metotreksat dozuna ulaşınca ya karaciğer biyopsisi yapılması ya tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi gerekir (129). Uzun dönem tedavi planlanıyorsa risk faktörü olanlarda başlangıç ve kümülatif doz 1-1,5 g olunca biyopsi tekrarı önerilmektedir. Karaciğer biyopsisi hasarı değerlendirmede altın standarttır. 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 (130). Ciddi karaciğer hastalığı, renal yetmezlik, tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar, aktif peptik ülser, hematolojik değişiklikler (lökopeni, anemi, trombositopeni), ilaca karşı hipersensitivite durumlarında kontrendikedir (118). Gebelik kategorisi X'tir. Metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmelidir (131).

1.1.10.4. SİSTEMİK RETİNOİDLER

Retinoidler A vitamininin (retinol) metabolitleri ve sentetik analoglarıdır. İlk kullanılan retinoid etretinatır. Asitretin etretinatın aktif aktif metabolitidir. Antipsoriarik

etkisini; keratinosit proliferasyonunu baskılayarak, keratinosit diferansiyasyonunu sağlayarak, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılayarak, polimorfonükleerlerin kemotaktik yanıtı ve aktivasyonunu baskılayarak ve T lenfosit yanıtını modülasyon (interlökin-6 tarafından yönlendirilen Th 17 hücrelerinin indüksiyonunu baskılama) yoluyla gösterir (132). Diğer sistemik antipsoriatik ajanların aksine immünsüpresif ve sitotoksik değildir.

Tedavi öncesi geçmiş ve/veya halen mevcut karaciğer ve böbrek hastalığı veya her iki organ için toksisitesi olan ilaç kullanıp kullanmadığı, lipid metabolizması bozukluğu, iskelet sistemine ait hastalık öyküsü, diyabet, alkol bağımlılığı sorgulanmalıdır. Tedavi öncesi tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, serum kreatinin, üre, açlık kan glukozu, trigliserit, kolesterol, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ölçümleri yapılmalı, önce aylık daha sonra 3 aylık aralarla tekrarlanmalıdır. Gebelik testi her ay tekrarlanmalıdır. Güçlü teratojenik etkiden dolayı doğurganlık yaşlarında olan kadınlarda kullanılmamalı, kullanma zorunluluğunda tedavi süresi ve sonraki 3 yıl boyunca mutlak kontrendikasyon sağlanmalıdır. Orta ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek yetmezliği, gebelik, laktasyon ve alkolizm durumlarında mutlak kontrendikedir (118).

En sık görülen yan etkisi deri ve mukozalarda kuruluksudur. Bunun yanında avuç içi ve ayak tabanında soyulma, tırnaklarda incelme, tırnak etrafında piyojenik granülom, saçlarda seyrelme gibi istenmeyen etkiler görülebilir (133).

Topikal, fototerapi veya sistemik ajanlarla kombine kullanılabilir. Pediatrik hasta grubunda klinik çalışma yapılmadığından bu yaşlarda asitretin etki ve güvenliğini gösterir kanıt bulunmamaktadır (118).

1.1.10.5. SİKLOSPORİN

Siklosporin, immünsüpresyon sağlayan, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. T hücrelerinin IL-2 yapımını bloke eder, limfokin sentezinin azalması sonucu T hücre aktivasyonunun engellendiği ve dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiğine inanılmaktadır (118).

Önerilen başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gündür. Gerekirse doz arttırılabilir. Kümülatif toplam sürenin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir (134).

Siklosporin güçlü immünsüpresif etkisinden dolayı kombinasyondan çok rotasyonel ve ardışık tedavinin temizleme aşamasında tercih edilir. Fototerapi ile kombinasyonu kontrendikedir. Asitretinle kombinasyon ardışık tedavinin geçiş fazında kullanılabilir.

Metotreksat ile kombinasyon ise immünsüpresif etkinin artmasına yol açar. Biyolojik ajanlarla kombinasyonu da pek önerilmemektedir (118).

En önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsüpresyondur. Diğer yan etkileri; hiperlipidemi, gingival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon ve malignite gelişimidir. Ayrıca tedavi sırasında magnezyum ve potasyum değerleri takip edilmelidir. Sitokrom p-450 enzim sistemini etkileyen ilaç ve yiyecek, içeceklerle birlikte alınmamalıdır (118). Siklosporin kullanan hastalar deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalıklar açısından takip edilmelidir (135,136).

1.1.10.6. BİYOLOJİK TEDAVİLER

Biyolojik ajanlar; geleneksel sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılırlar (137). Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar; TNF- α blokajı yapan monoklonal antikolar infliksimab ve adalumimab, füzyon proteini olan etanercept, anti interlökin-12/23 monoklonal antikoru ustekinumab, lenfosit işleviyle ilgili antijen3 (LFA-3)ve immunglobulin G1 (IgG1) kısmına bağlanan ve T hücre aktivasyonunu engelleyip T hücre apoptozunu tetikleyen füzyon proteini alefasept, LFA-1'e karşı geliştirilmiş monoklonal antikor efalizumab ve IL-17'ye karşı geliştirilen monoklonal antikor sekukinumabtır (5,118).

Biyolojik tedavi başlanmadan önce; psoriasisin tipi, süresi ve seyri, artrit varlığı, daha önce kullandığı tedaviler, dozları, süreleri, varsa yan etkileri, etkinlikleri ve varsa ilacın kesilme nedenleri sorgulanmalıdır. Ayrıca eşlik eden hastalıklar, düzenli olarak kullanılan ilaçlar ve hastalığın yaşam kalitesine etkisi sorgulanmalıdır. Anamnezde akut ve kronik enfeksiyonları, tüberküloz (tbc), kendisinde ve birinci derece akrabalarında demiyelinizan hastalık ya da malignite olup olmadı sorgulanmalı ve gebelik testler ile dışlanmalıdır (118). Tedavi öncesi tam kan sayımı, tam idrar testi, karaciğer fonksiyon testleri, hepatit belirteçleri, C-reaktif protein, anti-HIV testi, gebelik testi, akciğer filmi, öncelikle interferon gama salınım testi (quantiferon tbc testi) yapılamıyorsa tüberkülin deri testi (PPD) yapılmalıdır (138,139). Tedavi sırasında hastalar ilk 3 ay ayda bir, sonra 3 ayda bir detaylı fizik muayene ile kontrol edilmelidir. Tedaviye devam kararı ortalama 12. haftada değerlendirilmeli, yanıt varsa devam edilmelidir (118).

Aktif enfeksiyonlar, aktif tbc, immünsüpresif tedavi, malignite varlığı (tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıldan uzun kür sağlanmış solid organ tümörleri),

demiyelinizan hastalıklar, 3 ve 4. evre konjestif kalp yetmezliği ve ilaca karşı hipersensitivite durumlarında biyolojik tedavi kullanımı kesin kontrendikedir (118). Anti-TNF ajanlar ve ustekinumab için gebelik kategorisi B'dir. Ancak kullanımı ile ilgili randomize klinik çalışmalar mevcut olmadığı için bu hastalarda biyolojik ajan kullanımı önerilmemektedir. Biyolojik tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon uygulanmalıdır (138,140).

Tüm aşılar biyolojik tedaviye başlamadan en az 15 gün önce yapılmalıdır. Hastalarda tedaviden önce pnömokok ve influenza aşılarının yapılması önerilmektedir. Tedaviye başladıktan sonra canlı aşilar uygulanmamalıdır. Major cerrahi müdahale durumunda biyolojik ajanlar geçici olarak kesilir, hasta normale döndükten sonra tedaviye tekrar başlanır. Ülkemizde pediatrik yaş grubunda onaylı anti-TNF ajan etanerceptir. Çocuklarda ayrıca adalumimab da kullanılmaktadır (118).

1.2. KALRETİKÜLİN

Kalretikülin, endoplazmik retikulumda (ER) bulunan 46-kDa büyüklüğünde kalsiyum (Ca^{+2}) bağlayıcı çok fonksiyonlu bir şaperon proteindir. ER lümeninde diğer şaperonlarla birlikte yeni sentezlenen (gliko)proteinlere bağlanır ve agregasyonunu önler, doğru katlanmalarına yardımcı olur (141,142). Bir diğer önemli fonksiyonu Ca^{+2} homeostazının düzenlenmesidir. Kalretikülin ER'de büyük miktarda Ca^{+2} 'a bağlanır ve ER'nin Ca^{+2} kapasitesi üzerine doğrudan etki yapar. Bu Ca^{+2} , protein katlanması ve posttranskripsiyonel modifikasyon, apoptoz, lipid ve steroid sentezinin aktivasyonu gibi birçok ER fonksiyonu için kritik öneme sahiptir (143). ER'dan Ca^{+2} salınımı, transkripsiyonel kaskadların aktivasyonu ve hücre ölümünden sorumlu apoptotik proteinlerin regülasyonu için gereklidir (144). ER'den Ca^{+2} salınımı, hem sitoplazmik hem de mitokondriyal membran aracılı apoptozun tetiklenmesinde intrinsik olarak rol oynamaktadır (145).

Kalretikülinin hücre içi, hücre yüzeyi ve ekstrasellüler alanlara lokalize olduğu ve kalretikülinin bu ER dışı kompartmanlarda çeşitli fizyolojik ve patolojik süreçlerde rol oynadığı bilinmektedir. Bunlar arasında antijen işlenmesi ve sunumu (146,147), kanser hücrelerinin dentritik hücreler tarafından tanınması (146), apoptotik hücrelerin fagositozu (148), hücre adhezyon ve migrasyonu (149-151), hücre proliferasyonu (149) yer almaktadır. Bu biyolojik süreçlerdeki rolü nedeniyle kalretikülin, yara iyileşmesi [keratinosit ve fibroblastlarda hücre proliferasyonunu ve migrasyonunu uyarak (152)], immun yanıt,

fibrozis ve kanser gibi fizyolojik ve patolojik süreçlerin kritik aracısı olarak ortaya çıkmaktadır (153).

Kalretikülin, hücrelerde stres durumunda ya da kanser hücrelerinde hücre yüzeyine transloke olur ve hücre yüzeyindeki kalretikülin 'eat me' sinyali olarak işlev görür. Ölmekte olan hücrelere ve kanser hücrelerine immunojenisite kazandırır ve fagositik tutulumuna katkıda bulunur (147,148,154,155). Kalretikülin apoptotik ya da kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunarak fagositik hücrelerdeki reseptörü CD91'e bağlanır ve bu şekilde bu hücrelerin tanınmasına ve fagositozuna aracılık eder (155). Fosfatidilserin ile birlikte hücre yüzeyi kalretikülini, hem profesyonel (örneğin makrofajlar, nötrofiller) hem de profesyonel olmayan fagositler (örn. Fibroblastlar) tarafından ölü hücrelerin uzaklaştırılması için tanıma sinyalini sağlar (156). Apoptotik hücreler hızlı bir şekilde makrofajlar ve diğer mononükleer fagositler (dendritik hücreler) tarafından algılanır ve fagosite edilir.

Hayati bir hücresel fonksiyona sahip olmasının yanı sıra kalretikülin, bir dizi patolojik süreçte rol oynamaktadır. Kalretiküline karşı otoantikorlar, sistemik lupus eritematozus (SLE) hastalarının yaklaşık% 40'ında ve ikincil Sjögrens sendromu olan birçok hastada bulunmuştur. (157) SLE dışında, romatoid artrit (158), çölyak hastalığı (159), konjenital komplet kalp bloğu (160) ve halotan hepatitisi olan hastalarda kalretikülin antikorları saptanmıştır (161). Bununla birlikte, kalretikülinin sadece bir otoantijenden daha fazlası olduğu görülmektedir. Kalretikülin, hücre yüzeyinde kompleman sisteminin birinci bileşeni olan C1q ile etkileşime girer ve klasik kompleman yolağını aktive eder (162,163). C1q, CD91 ile dolaylı etkileşim yoluyla makrofajlar tarafından apoptotik hücrelerin tutulmasında önemli bir rol oynar (164). Kalretikülin, C1q ve CD91 arasındaki etkileşime aracılık edebilir (165). Sistemik lupus eritematozusda bu yolağın eksikliği saptanmış ve bu durum kalretikülinin bu hastalıkların patogenezinde sadece otoantijen olarak değil farklı mekanizmalar ile de yer alabileceğini göstermiştir (166).

Vazostatin olarak isimlendirilen kalretikülinin N-terminal domaininin ve kalretikülinin kendisinin endotel hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiği in vivo olarak gösterilmiştir (167,168). Yao ve arkadaşları ekstraselüler kalretikülin ya da vazostatinin ekstraselüler matris proteinlerinden biri olan ve endotel hücre proliferasyonunda etkili olan laminine bağlandığını ve anjiogenezi inhibe ettiğini göstermişlerdir (169).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ekim 2017- Mart 2018 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran plak psoriazisli 50 erişkin hasta alındı. Çalışmaya başlanmadan önce etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya katılan tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerden kan alabilmek ve çıkan sonuçları yayınlatabilmek için yazılı onam alındı. Çalışma öncesi hastaların yaş, cinsiyet sorgulaması yapılarak anamnezleri alındı, genel sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı, PASİ, tutulan VYA ve NAPSİ skorları hesaplandı ve toplanan veriler kaydedildi. Daha sonra hastalardan 2 cc kan alınarak 5 dk 10.000 devirde santrifüj edildikten sonra elde edilen serum -80 derecede saklandı. Toplanan bu serumlardan ELİZA yöntemiyle human kalretikülin seviyesi tespit edildi.

2.1. Psoriazisli hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Psoriazis hastası olmak
2. Psoriazis için topikal ya da sistemik tedavi almıyor olmak
3. 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olmak
4. Gebe olmamak
5. Psoriazis dışında herhangi bir otoimmün/otoinflamatuvar hastalık öyküsü bulunmamak
6. Hasta onam formunu okuyup imzalamış olmak

2.2. Sağlıklı gönüllülerin çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. Psoriazis hastası olmamak
2. Psoriyazis hastası olup topikal ya da sistemik tedavi alıyor olmak
3. 18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olmak
4. Gebe olmamak
5. Psoriazis dışında herhangi bir otoimmün/otoinflamatuvar hastalık öyküsü bulunmamak
6. Hasta onam formunu okuyup imzalamış olmak


2.3. Çalışma Planı

Çalışmaya başlamadan önce hastaların yaşı, cinsiyeti, özgeçmiş, soygeçmişleri, hastalığın süresi, daha önce aldıkları tedaviler sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi. Hastaların sistemik sorgulaması ve sistemik muayenesi ile dermatolojik fizik muayeneleri yapılarak muayene bulguları, hastalığın yaygınlığı ve şiddetini belirlemek amacıyla tutulan VYA, PASİ ve NAPSİ skorum sistemleri kullanıldı ve kayıt altına alındı. Tutulan VYA bir el ayası %1 olarak kabul edilerek hesaplandı. PASİ ve NAPSİ hesaplama tabloları aşağıda verilmiştir (Tablo 1, 2). Hastalardan 2 cc kan alınarak -80 derecede donduruldu. Sağlıklı gönüllülerden yazılı onam alınarak 2 cc kan alındı ve -80 derecede donduruldu.

Tablo 1: PASİ skoru hesaplaması

Baş		Üst ekstremité					
	Skor		Skor				
Eritem (0-4)	Eritem (0-4)				
İndurasyon (0-4)	İndurasyon (0-4)				
Deskuamasyon (0-4)	Deskuamasyon (0-4)				
Toplam	Toplam				
Toplam skor X Tutulan alan (0-6) X 0,1 =..a..		Toplam skor X Tutulan alan (0-6) X 0,2 =..b..					
Gövde		Alt ekstremité					
	Skor		Skor				
Eritem (0-4)	Eritem (0-4)				
İndurasyon (0-4)	İndurasyon (0-4)				
Deskuamasyon (0-4)	Deskuamasyon (0-4)				
Toplam	Toplam				
Toplam skor X Tutulan alan (0-6) X 0,3 =..c..		Toplam skor X Tutulan alan (0-6) X 0,4 =..d..					
PASİ = Baş + Gövde + Üst ekstremité + Alt ekstremité (a+b+c+d)							
Tutulan alan (%)	0=yok	1=1-9	2=10-29	3=30-49	4=50-69	5=70-89	6=90-100

Tablo 2: NAPSİ skoru hesaplaması

	Matriks tutulumu	Tırnak yatağı tutulumu
	Pitting, lökonişi, lunulada kırmızı nokta, tırnak plağında ufalanma (herhangi birinin bulunması 1 puan)	Onikoliz, salmon lekesi, splinter hemoraji, diskolorasyon, subungual hiperkeratoz (herhangi birinin bulunması 1 puan)
	0 = hiç yok 1 = 1/4 tırnakta bulgu var 2 = 2/4 tırnakta bulgu var 3 = 3/4 tırnakta bulgu var 4 = 4/4 tırnakta bulgu var Toplam: ...a... (0-4)	0 = hiç yok 1 = 1/4 tırnakta bulgu var 2 = 2/4 tırnakta bulgu var 3 = 3/4 tırnakta bulgu var 4 = 4/4 tırnakta bulgu var Toplam: ...b... (0-4)
	Toplam: a+b (0-8) (bir tırnak için)	
	NAPSİ: Tüm tırnak skorlarının toplamı (0-160)	

Tüm kanlar toplandıktan sonra ELİZA yöntemi ile serumdahuman kalretikülin seviyeleri ölçüldü ve kayıt altına alındı.

2.4. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 24.0 programı kullanılarak gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. 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. Bunun için non parametrik testlerden Mann Whitney U testini kullanılarak psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllülerin kalretikülin seviyeleri arasında anlamlı fark olup olmadığına bakıldı. Hastalık şiddetölçekleri PASİ ve NAPSİ ile kalretikülin seviyesi arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığını ve aralarındaki korelasyonu değerlendirmek için Sperman's Rho korelasyon testi kullanıldı.

3. BULGULAR

Çalışmaya 50 plak psoriazisli hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alındı. Hastaların 29'u erkek, 21'i kadındı. Kontrol grubunun 13'ü erkek, 17'si kadındı. Hastaların yaşları 18-63 arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları 41 yıldır. Kontrol grubunun yaşları ise 24-65 arasında değişmekte ve yaş ortalamaları 37,6 yıldır. Hastalık süreleri 0 ile 38 yıl arasındaydı. Hastaların tutulan vücut yüzdeleri %1 ile %80 arasında değişirken PASİ skorları 1.1 ile 37, NAPSİ skorları 0 ile 61 arasında değişmekteydi. Hastalara ait özelliklerin dağılımı Tablo 3'de verilmiştir.

Tablo 3: Çalışmaya alınan hastaların özellikleri

	Hasta	Sağlam
Cinsiyet %		
Erkek	58	43,3
Kadın	42	56,6
Yaş ortalaması	41±14,3	37,6±12,8
Hastalık süresi ortalaması	9,28±8,1	-
PASİ skoru ortalaması	7,35±0,99	-
NAPSİ skoru ortalaması	11,08±1,9	-

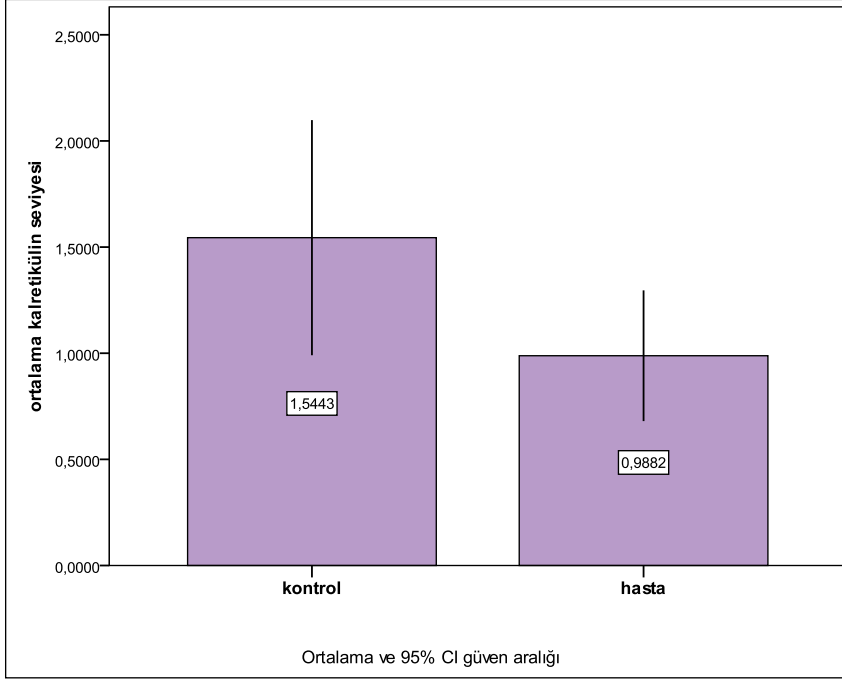
Hastaların kalretikülin seviyeleri 0,07 ile 4,22 ng/ml arasında değişirken kalretikülin ortalaması 0,98' idi. Kontrol grubunda ise kalretikülin seviyeleri 0,14 ile 4,62 arasında değişirken kalretikülin ortalaması 1,54' idi. İki grubun kalretikülin seviyeleri karşılaştırıldığında, psoriatik hasta grubunda kalretikülin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi ($p=0.02$). Hasta ve kontrol grubu kalretikülin ortalamasının gruplara göre dağılım tablosu ve grafiği aşağıda verilmiştir (Tablo 4, Şekil 1).

Tablo 4: Hasta ve kontrol grubu kalretikülin ortalamasının gruplara göre dağılımı

Gruplar	Kalretikülin seviyesi Ortalama±SH	N
Hasta	0.98	50
Kontrol	1.54	30
Toplam	1.2	80

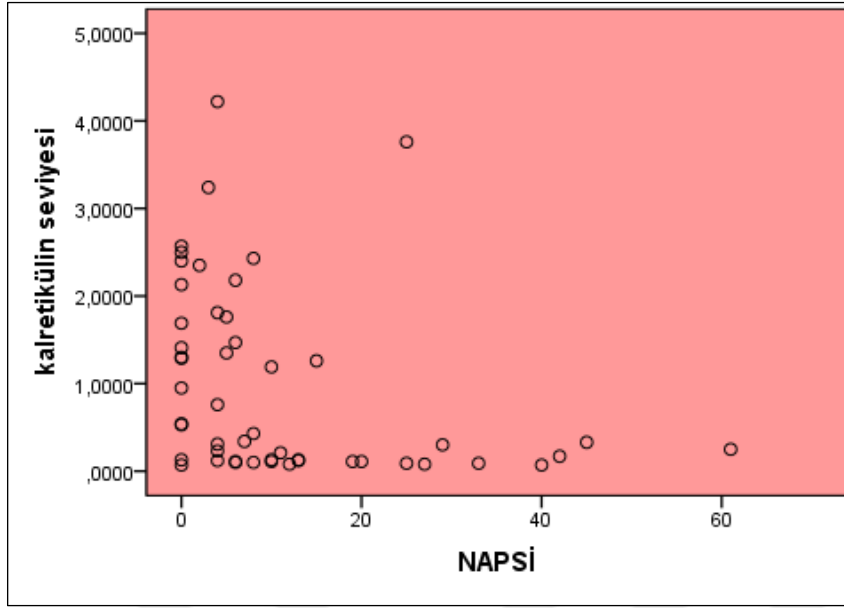
p=0.02, Mann Whitney U testi

Şekil 1: Hasta ve kontrol grubu kalretikülin ortalamaları grafiği



Hasta grubunda kalretikülin seviyelerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi de araştırıldı. Kalretikülin seviyesi ile PASİ skorları arasında düşük düzeyde korelasyon görülürken anlamlı bir ilişki bulunmadı ($r=-0.13$, $p=0.36$, Spearman's Rho). NAPSİ skoru ile kalretikülin seviyesi arasında negatif korelasyon ve anlamlı ilişki saptandı ($r=-0.48$, $p=0.001$, Spearman's Rho). Kalretikülin seviyesi azaldıkça NAPSİ skorunun arttığı görüldü. Kalretikülin seviyesi ve NAPSİ skoru arasındaki ilişki grafiği aşağıda verilmiştir (Şekil 2).

Şekil 2: Hastalarda kalretikülün seviyesi ve NAPSİ skoru arasındaki ilişki grafiği



4. TARTIŞMA

Psoriasisdeki temel histopatolojik değişiklikler keratinosit hiperproliferasyonu ve dismaturasyonu, inflamasyon ve artmış neovaskularizasyondur. Bu patolojik değişikliklerin altında yatan neden/nedenler henüz net olarak tespit edilememiştir.

Psoriatik derideki epidermal büyüme, hem uzamış rete uçları ve kalınlaşma (akantoz) hem de diferansiyasyon değişikliklerini tanımlayan “psoriasiform” hiperplazisi olarak adlandırılan bir modelde ortaya çıkar. Psoriatik epidermiste, keratinositler hızla çoğalır ve olgunlaşır, böylece normal olarak granüler tabakadaki keratinositlerde ve daha sonra skuamöz korneositlerde meydana gelen terminal farklılaşması eksik kalır (170). Keratinositlerdeki bu hiperproliferasyonun genel olarak T hücre subgruplarından salgılanan büyüme faktörlerine karşı keratinositlerin hiperreaktivitesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (20). Fakat lezyonlu deride bulunan kemokin ve sitokinler genellikle keratinositler için mitojen değildir (3). Örneğin, Th1 sitokini olan IFN-gama keratinositlerdeki antiapoptotik gen olan bcl-X düzeyini artırarak normal keratinositlerin çoğalmasını yavaşlatırken lezyonlu derideki keratinositlerin çoğalmasını hızlandırmakta, bu da psoriatik keratinositlerin bazı intrinsik bozukluklara sahip olduklarını düşündürmektedir (171).

Hücre içi ve hücre dışı kalsiyum (Ca^{+2}) gradienti, kalsiyumun ekstrasellüler sinyalleri hücreye dönüştürmede internal bir mesajcı olarak rol almasını sağlar (172). Hücre dışı

Ca^{+2} seviyesi hücre içi serbest kalsiyumdan 10.000 kat daha fazladır. Serbest Ca^{+2} fizyolojik olarak aktif olan formdur (173). Daha önce yapılan çalışmalarda epidermiste Ca^{+2} gradienti olduğu öne sürülmüştür öyleki, bazal ve spinöz hücreler serum kalsiyumundan oldukça düşük bir Ca^{+2} ortamındayken granüler tabakanın Ca^{+2} içeriği çok yüksektir (174). Bu gradientin korunmasını sağlayan faktörler bilinmemektedir. Hücre içi Ca^{+2} depolanması ve salınmasında görevli olan kalretikülin ER lümeninde Ca^{+2} 'a yüksek afinite ile bağlanır ve Ca hemostazının ve Ca^{+2} 'a bağımlı yolakların düzenlenmesinde rol oynar (175). Nakamura ve ark. spesifik olarak, yüksek seviyelerde kalretikülinin hücre içi depolarda Ca^{+2} miktarını arttırdığı ve kalretikülin yetersizliği olan hücrelerin ER'de Ca^{+2} depolanması için düşük bir kapasiteye sahip olduğunu göstermişlerdir (176). Dolayısıyla epidermisteki Ca^{+2} gradientinin korunmasında kalretikülinin rolü olabilir. Yuspa ve arkadaşları in vitro olarak epidermal diferansiyasyon markerlerinin ekspresyonunun kısıtlı bir hücre dışı Ca^{+2} konsantrasyonu tarafından düzenlendiğini göstermişlerdir (177). Bu durumda normal terminal diferansiyasyon için mutlak bir Ca^{+2} gradientine ihtiyaç olduğu söylenebilir ve bu da in vivo olarak gösterilen epidermal Ca^{+2} gradientinin nedeni olabilir. Menon ve Elias'ın psoriatik epidermis ve normal epidermisin Ca^{+2} dağılımını karşılaştırdıkları bir çalışmada epidermal Ca^{+2} gradientinin kaybolduğunu ve bu gradient kaybının proliferasyon lehine olduğunu göstermişlerdir (178). Bizim çalışmamızda da hücre içi Ca^{+2} regülasyonunda görevli olan kalretikülinin serum seviyesi kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hasta grubunda düşük bulunmuş, bu da epidermal Ca^{+2} gradientinin bozulmasına ve psoriasis patogenezindeki temel olaylardan biri olan diferansiyasyon bozukluğuna neden olmuş olabilir.

Çeşitli yayınlarda psoriasis ve Ca^{+2} metabolizması arasında bir ilişki olduğu öne sürülmüştür. Hennings ve arkadaşları, in vitro olarak kalsiyumun keratinositlerin proliferasyonunun düzenlenmesinde rol oynayabildiğini göstermiştir. Büyüme ortamının iyonik kalsiyum konsantrasyonu 0.02- 0.09 mM'ye düştüğünde, hücreler hiperproliferatif hale gelmiş, desmozomlar ya da tabakalaşmayı başaramamış fakat daha sonra kalsiyumun normal (1.2 mM) seviyelere getirilmesi hücrelerin proliferatif hızlarının azalmasına ve terminal farklılaşmaya neden olmuştur (179). Benzer bir çalışmada da Lebowitz ve arkadaşları keratinosit proliferasyon ve diferansiyasyonunun regülasyonunda intrasellüler kalsiyumun önemli bir rolü olduğunu göstermişlerdir (180). Karvonen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada yüksek Ca^{+2} konsantrasyonunda psoriatik keratinositlerin kalsiyum seviyelerini yükseltme kapasitelerinde defekt saptamıştır (181). Miyauchi ve arkadaşlarının yaptığı diğer bir çalışma da ise normalde keratinositlerin farklılaşmasıyla sonuçlanan yüksek kalsiyum

konsantrasyonuna sahip ortamda psoriatik keratinositlerin çoğalmaya devam ettiği gözlenmiştir (182). Aynı zamanda hipoparatiroidizm, cerrahi hipoparatiroidizm (183), primer hipoparatiroidizm (184) ve psödohipoparatiroidizm (185) hastalarında sedef hastalığının başlaması veya şiddetlenmesine neden olabileceği gösterilmiştir. Akut ve kronik hipokalsemi püstüleri psoriazli hastalarda çokça gösterilmiştir ve püstüleri psoriazis dolaşımdaki Ca^{+2} seviyesinin normal aralığa geri döndürülmesiyle gerilemiştir (186). Bizim çalışmamızda da Ca^{+2} homeostazının düzenlenmesinde kritik bir rol oynayankalretikülin seviyesinin psoriatik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunması, psoriatik keratinositlerdeki bu değişikliklerden sorumlu olan faktörlerden birinin kalretikülin düşüklüğü olabileceğini düşündürmektedir.

Apoptoz, derinin homeostazını koruyan eşsiz bir programlanmış hücre ölüm sürecidir. Deride apoptotik hücre ölümü, keratinosit proliferasyonunu ve stratum corneum oluşumunu düzenler. Hücre ölümü ve hücre çoğalması arasındaki denge, epidermal kompartmanın homeostazını korur (187). Antiapoptotik ve apoptotik faktörlerin gradienti epidermiste apoptosisin zamanlamasını kontrol ederek epidermal büyümeyi ve farklılaşmayı düzenler. Disfonksiyonel apoptoz, çeşitli cilt hastalıklarının gelişiminde önemli bir role sahiptir. Toksik epidermal nekroliz veya graft-versus-host hastalığı gibi bazıları keratinosit apoptozu ile karakterize edilirken, melanom dışı deri kanserleri ve psoriazis gibi diğerleri de apoptosisin azalmasıyla ilişkilidir (188). Psoriatik keratinositlerin normal keratinositlerle karşılaştırıldığında, apoptoza dirençli oldukları gösterilmiştir (42). Yapılan çalışmalarda bu direnç gelişimi için bazı olası mekanizmalar gösterilmiş fakat bu direncin nedeni net olarak belirlenmemiştir.

Apoptozda meydana gelen herhangi bir bozulma, gen supresyonu, aktivasyonu veya mutasyona neden olarak hastalıklara yol açar. ER Ca^{+2} salınımı, transkripsiyonel kaskadların aktivasyonu ve hücre ölümünden sorumlu apoptotik proteinlerin direktregülasyonu için gereklidir (144). ER'den Ca^{+2} salınımı, hem sitoplazmik hem de mitokondriyal membran aracılı apoptozun tetiklenmesinde intrinsik olarak rol oynar (145). Nakamura ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada kalretikülinin aşırı ekspresyonunun, mitokondriden salınan sitokrom C' de bir artışa ve bunun sonucunda apoptoza duyarlılığın artmasına yol açtığını göstermişlerdir (189). Aksine kalretikülin yetersizliği olan hücrelerin ise ER'de azalan Ca^{+2} depoları nedeniyle apoptoza dirençli olduğu gösterilmiştir (189,190). Yine bir başka çalışmada kalretikülinin aşırı ekspresyonu anti-apoptotik faktör Bcl2'nin aktivitesinin azalması, pro-apoptotik faktörler Bax, p53 ve kaspaz 8 aktivitelerinin artmasına neden olarak

intraluminal Ca^{+2} regülasyonunda bozulmaya ve kardiyomiyositlerde apoptozun artmasına neden olmuştur (191). Tüm bu çalışmaların ışığında psoriatik keratinositlerdeki apoptoz direncinin gelişmesinde kalretikülin düşüklüğünün rolü olduğu düşünülebilir.

Kalretikülin aynı zamanda apoptotik ya da kanser hücrelerinin yüzeyinde bulunur ve fagositik hücrelerdeki reseptörü CD91'e bağlanarak bu hücrelerin tanınmasına ve fagositozuna aracılık eder (155). Apoptotik hücrelerin bu klirensindeki bozukluklar otoimmün hastalıklar, kanser, nörolojik hastalıklar, ateroskleroz gibi çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. Normal koşullarda apoptotik hücrelerin membran bütünlüğü korunur ve potansiyel olarak inflamatuvar ve immünojenik hücre içeriğinin salınması önlenir. Fakat apoptotik hücreler hızlıca temizlenmezse, membran bütünlüğü zamanla kaybolur ve apoptotik hücreler ikincil nekroza ilerler. Bu nekrotik hücrelerden hücre içeriğinin salınmasının, özellikle hücre içi antijenlere ve ölmekte olan hücrelerden salgılanan DNA'ya karşı bir inflamatuvar cevabı tetiklediği düşünülmektedir (192). Bu durum immün toleransın bozulmasına ve otoimmünitenin gelişmesine yol açabilecek proinflamatuvar bir yanıtı neden olabilmektedir (193). Bu durumun, sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit dahil olmak üzere bazı otoimmün bozuklukların başlangıcı için immünojenik bir uyarı sağlayabileceği düşünülmüştür (194). Yapılan bazı çalışmalarda apoptotik hücrelere karşı inflamatuvar cevabın kontrolünde fagositler tarafından anti-inflamatuvar mediatörlerin salındığı in vitro olarak gösterilmiştir. Bu çalışmalara göre fagositler tarafından apoptotik hücrelerin hücre yüzey sinyalleri ile tanınması, IL-10, TGF- β ve prostaglandinler gibi anti-enflamatuvar mediyatörlerin salınmasını sağlar (195-198) ve ayrıca özellikle Toll-like reseptörler aracılığıyla ortaya çıkan inflamatuvar sitokin salınımını da aktif olarak baskılar (195,196). Bu çalışmalar sonucunda apoptotik hücrelerin tanınması ve temizlenmesinin antiinflamatuvar bir ortam oluşmasını sağladığı söylenebilir. Psoriaziste inflamasyonu tetikleyen faktörler bilinmemektedir. Bilinen bir otoantijen yoktur. Bizim bulgularımız ve bu çalışmalardan yola çıkarak psoriaziste kalretikülin eksikliğine bağlı olarak apoptotik hücrelerin temizlenmesinde bir defekt sonucu salınan antijenlerin ve fagositler tarafından anti-inflamatuvar ortamın sağlanamamasının inflamasyonun başlatılmasında ve sürdürülmesinde etkili olabileceği düşünülebilir.

Anjiyogenez psoriazisin temel özelliklerinden biridir. 1972'de Folkman, psoriazisin anjiyogeneze bağlı bir hastalık olduğunu söylemiştir (199). Psoriaziste papiller dermiste geniş, uzun, kıvrımlı ve geçirgenliği artmış damarlar bulunur. Klinik olarak lezyon oluşmadan önce erken dönemde bu vasküler değişikliklerin görüldüğü bilinmektedir (200). Yeni kan

damarlarının oluşumu erken psoriatik değişikliklerle başlar ve tedavi ile kaybolur. Psoriazisteki bu anjiogenezin nedenine yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli VEGF, hipoksi ile indüklenebilir faktör, anjiyopoetin, TNF, IL-8 ve IL-17 gibi pro-anjiyogenik mediyatörler psoriazis gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (201). Hatta Antoniou ve ark. hepatoselüler karsinom nedeniyle sorafenib kullanan ve aynı zamanda konvansiyonel tedavilere dirençli psoriazisi olan hastanın psoriazis lezyonlarının tedavi ile tamamen ortadan kalktığını belirtmişlerdir (202). Bu pro-anjiyogenik mediatörlere yönelik bu gibi ajanların geliştirilmesi psoriazis tedavisinde etkili olabilir.

Kalretikülinin aynı zamanda endotelial hücre proliferasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (167). Bu etkisi nedeniyle solid tümörlerin tedavisinde anjiogenez inhibitörü olarak kalretikülin/vasostatin tedavisi kullanılmış ve etkin olduğu saptanmıştır (203-207). Fakat bazı dokularda tedavi sonrası artmış malignite gelişimi görüldüğünden (207) anjiogenez inhibitörü olarak kalretikülin/vasostatin tedavisinin kullanımına ilgi azalmıştır. Kalretikülin eksikliği anjiogenez üzerindeki inhibitör etkisinin ortadan kalması nedeniyle psoriazis patogenezindeki neovaskülarizasyona katkıda bulunuyor olabilir. Kalretiküline yönelik tedavi diğer pro-anjiyogenik tedavilerde olduğu gibi anjiogenez baskılayarak psoriazis tedavisinde yeni bir seçenek olabilir.

Kalretikülin intraselüler, ekstraselüler ve hücre yüzeyinde bulunan çok fonksiyonlu bir proteindir. Bizim çalışmamızda psoriatik hastalarda kalretikülin düşüklüğü saptanırken, hastalık şiddeti ile ilişki gözlenmemiştir. Kalretikülin düşüklüğünün hücre içi Ca^{+2} gradiendin bozulması sonucu keratinosit proliferasyonu ve diferansiasyonunda ve apoptozun indüklenmesinde bozukluğa neden olarak keratinosit hiperproliferasyonu ve diferansiasyon bozukluğuna, apoptoik hücrelerin temizlenmesinde defekt sonucu inflamasyonun tetiklenmesi ya da sürdürülmesine, endotel hücre proliferasyonunun inhibisyonunda defekt sonucu anjiogenez katkıda bulunarak psoriazis patogenezinde rolü olabileceği düşünülmektedir.

Psoriazis patogenezinde kalretikülinin rolünü daha net olarak ortaya koyabilmek için hastalık şiddeti daha geniş değişkenlikte olan ve daha fazla hasta katılımının olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır. Kalretiküline yönelik bu çalışmaların hem psoriazis patogenezinin aydınlatılmasına hem de psoriaziste yeni tedavi ajanlarının geliştirilmesine katkıda bulunabileceği kanaatine varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. İçinde: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, vd, editörler. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 6. baskı New York: McGraw-Hill; 2003. s. 407-427.
2. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. İçinde: Habif TP, editör. Clinical dermatology: a color guide to diagnosis and therapy. 4. baskı Edinburgh; New York: Mosby; 2004. s. 209-239.
3. Kıran R, Kerkof PC, Schalkwijk J. Psoriazis. İçinde: Bologna J, Jorizzo JL, Rapini RP, Sarıcaoğlu H, Başkan EB, editörler. Dermatoloji. 1. baskı İstanbul: Nobel Tıp; 2012. s. 115-135.
4. Gülekon A. Psoriazis ve benzeri dermatozlar. İçinde: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editörler. Dermatoloji. 3. baskı İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. s. 745-756.
5. Türkoğlu Z. Seboreik Dermatit, Psoriasis, Tekrarlayan Palmoplantar Erüpsiyonlar, Püstüler Dermatit, Eritrodermi. İçinde: James WD, Berger TG, Elston DM, Odom RB, Aydemir EH, editörler. Andrews's deri hastalıkları: klinik dermatoloji. 1. baskı İstanbul: İstanbul Medikal Yayıncılık Ltd. Şti.; 2008. s. 193-202.
6. Trembath RC, Lee Clough R, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, Frodsham A, vd. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Hum Mol Genet. 1997;6 (5):813-820.
7. Tomfohrde J, Silverman A, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, Morris L, vd. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. Science. 1994;264 (5162):1141-1146.
8. Matthews D, Fry L, Powles A, Weber J, McCarthy M, Fisher E, vd. Evidence that a locus for familial psoriasis maps to chromosome 4q. Nat Genet. 1996;14 (2):231-233.
9. Capon F, Novelli G, Semprini S, Clementi M, Nudo M, Vultaggio P, vd. Searching for psoriasis susceptibility genes in Italy: genome scan and evidence for a new locus on chromosome 1. J Invest Dermatol. 1999;112 (1):32-35.
10. Enlund F, Samuelsson L, Enerbaeck C, Inerot A, Wahlstroem J, Yhr M, vd. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. Eur J Hum Genet. 1999;7 (7):783-790.
11. Lee Y-A, Rüschenhoff F, Windemuth C, Schmitt-Egenolf M, Stadelmann A, Nürnberg G, vd. Genomewide scan in German families reveals evidence for a novel psoriasis-susceptibility locus on chromosome 19p13. Am J Hum Genet. 2000;67 (4):1020-1024.
12. Veal CD, Clough RL, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B, vd. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. J Med Genet. 2001;38 (1):7-13.
13. Zhang X-J, He P-P, Wang Z-X, Zhang J, Li Y-B, Wang H-Y, vd. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21 (PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese Hans. J Invest Dermatol. 2002;119 (6):1361-1366.
14. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. Clin Exp Dermatol. 2000;25 (1):57-61.

15. Gupta MA, Gupta AK, Kirkby S, Schork NJ, Gorr SK, Ellis CN, vd. A psychocutaneous profile of psoriasis patients who are stress reactors: a study of 127 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 1989;11 (3):166-173.
16. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25 (2):107-110.
17. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, vd. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol*. 2005;141 (12):1527-1534.
18. Karashima T, Hachisuka H, Sasai Y. FK506 and cyclosporin A inhibit growth factor-stimulated human keratinocyte proliferation by blocking cells in the G 0 G 1 phases of the cell cycle. *J Dermatol Sci*. 1996;12 (3):246-254.
19. Odom RB, James WD, Berger TG. Psoriasis. İçinde: Odom RB, James WD, Berger TG, editörler. *Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology*. 9. baskı Philadelphia: W. B. Saunders Co; 2000. s. 218-235.
20. Ortonne J-P. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;135 (49):1-5.
21. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38:11-27.
22. Nestle FO, Kaplan D, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361 (5):496-509.
23. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y-H, Homey B, vd. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449 (7162):564-569.
24. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008;20 (4):401-407.
25. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, vd. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014;5:5621.
26. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26 (4):321-325.
27. Blumberg H, Conklin D, Xu W, Grossmann A, Brender T, Carollo S, vd. Interleukin 20: Discovery, Receptor Identification, and Role in Epidermal Function. *Cell*. 2001;104 (1):9-19.
28. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, vd. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*. 2009;206 (9):1983-1994.
29. Van Der Fits L, Mourits S, Voerman JS, Kant M, Boon L, Laman JD, vd. Imiquimod-induced psoriasis-like skin inflammation in mice is mediated via the IL-23/IL-17 axis. *J Immunol*. 2009;182 (9):5836-5845.
30. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis. Autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest*. 1994;94 (1):202-209.
31. Johnson-Huang LM, McNutt NS, Krueger JG, Lowes MA. Cytokine-producing dendritic cells in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. *J Clin Immunol*. 2009;29 (3):247-256.

32. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, vd. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med*. 2007;204 (13):3183-3194.
33. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective narrow-band UVB radiation therapy suppresses the IL-23/IL-17 axis in normalized psoriasis plaques. *J Invest Dermatol*. 2010;130 (11):2654-2663.
34. Schmid P, Itin P, Cox D, McMaster GK, Horisberger M. The type I interferon system is locally activated in psoriatic lesions. *J Interferon Res*. 1994;14 (5):229-234.
35. Wollenberg A, Günther S, Moderer M, Wetzel S, Wagner M, Towarowski A, vd. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol*. 2002;119 (5):1096-1102.
36. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, vd. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med*. 2005;202 (1):135-143.
37. Veal CD, Capon F, Allen MH, Heath EK, Evans JC, Jones A, vd. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus. *Am J Hum Genet*. 2002;71 (3):554-564.
38. Capon F, Munro M, Trembath R, Barker J. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol*. 2002;118 (5):745-751.
39. Cumberbatch M, Singh M, Bhushan M, Young H, Dearman RJ, Kimber I, vd. Impaired Langerhans cell migration in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;152 (4):837.
40. Shaw FL, Cumberbatch M, Kleyn CE, Begum R, Dearman RJ, Kimber I, vd. Langerhans cell mobilization distinguishes between early-onset and late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130 (7):1940-1942.
41. Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of Hyperplasia in Psoriasis. *Arch Dermatol*. 1963;88 (4):373-381.
42. Wrono-Smith T, Mitra RS, Thompson CB, Jasty R, Castle VP, Nickoloff BJ. Keratinocytes derived from psoriatic plaques are resistant to apoptosis compared with normal skin. *Am J Pathol*. 1997;151 (5):1321.
43. Adams JM, Cory S. The Bcl-2 protein family: arbiters of cell survival. *Science*. 1998;281 (5381):1322-1326.
44. Wrono-Smith T, Johnson T, Nelson B, Boise LH, Thompson CB, Nunez G, vd. Discordant expression of Bcl-x and Bcl-2 by keratinocytes in vitro and psoriatic keratinocytes in vivo. *Am J Pathol*. 1995;146 (5):1079.
45. Bianchi L, Farrace MG, Nini G, Piacentini M. Abnormal Bcl-2 and "tissue" transglutaminase expression in psoriatic skin. *J Invest Dermatol*. 1994;103 (6):829-833.
46. Takahashi H, Manabe A, Ishida-Yamamoto A, Hashimoto Y, Iizuka H. Aberrant expression of apoptosis-related molecules in psoriatic epidermis. *J Dermatol Sci*. 2002;28 (3):187-197.
47. Tomkova H, Fujimoto W, Arata J. Expression of the bcl-2 homologue bax in normal human skin, psoriasis vulgaris and non-melanoma skin cancers. *Eur J Dermatol*. 1998;8 (4):256-260.

48. Fukuya Y, Higaki M, Higaki Y, Kawashima M. Effect of vitamin D 3 on the increased expression of Bcl-x L in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2002;293 (12):620-625.
49. Krüger-Krasagakis S, Galanopoulos VK, Giannikaki L, Stefanidou M, Tosca AD. Programmed cell death of keratinocytes in infliximab-treated plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;154 (3):460-466.
50. Rückert R, Asadullah K, Seifert M, Budagian VM, Arnold R, Trombotto C, vd. Inhibition of keratinocyte apoptosis by IL-15: a new parameter in the pathogenesis of psoriasis? *J Immunol.* 2000;165 (4):2240-2250.
51. Gambichler T, Kobus S, Kobus A, Tigges C, Scola N, Altmeyer P, vd. Expression of antimicrobial peptides and proteins in etanercept-treated psoriasis patients. *Regul Pept.* 2011;167 (2-3):163-166.
52. Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103 (1):11-24.
53. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, vd. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity.* 2009;30 (4):576-587.
54. Xia Y-P, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood.* 2003;102 (1):161-168.
55. Zhu J-W, Wu X-J, Lu Z-F, Luo D, Cai S-Q, Zheng M. Role of VEGF Receptors in Normal and Psoriatic Human Keratinocytes: Evidence from Irradiation with Different UV Sources. *Slominski AT, editor. Plos One.* 2013;8 (1):31.
56. Sankar L, Arumugam D, Boj S, Pradeep P. Expression of angiogenic factors in psoriasis vulgaris. *J Clin Diagn Res JCDR.* 2017;11 (3):23-27.
57. Meyer-Hoffert U, Wingertzahn J, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation by epidermal growth factor receptor activation. *J Invest Dermatol.* 2004;123 (2):338-345.
58. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, vd. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015;24 (7):529-535.
59. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nograles KE, Pierson KC, Mitsui H, vd. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130 (10):2412-2422.
60. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, vd. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. *Nat Genet.* 2009;41 (2):199.
61. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, vd. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet.* 2007;122 (2):201-206.
62. Di Meglio P, Di Cesare A, Laggner U, Chu C-C, Napolitano L, Villanova F, vd. The IL23R R381Q gene variant protects against immune-mediated diseases by impairing IL-23-induced Th17 effector response in humans. *PloS One.* 2011;6 (2):17160.

63. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 1983;275 (3):181-189.
64. Abrams JR, Lebwohl MG, Guzzo CA, Jegasothy BV, Goldfarb MT, Goffe BS, vd. CTLA4Ig-mediated blockade of T-cell costimulation in patients with psoriasis vulgaris. *J Clin Invest.* 1999;103 (9):1243-1252.
65. Chamian F, Lin S-L, Lee E, Kikuchi T, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, vd. Alefacept (anti-CD2) causes a selective reduction in circulating effector memory T cells (Tem) and relative preservation of central memory T cells (Tcm) in psoriasis. *J Transl Med.* 2007;5 (1):27.
66. Boehncke W-H, Dressel D, Zollner TM, Kaufmann R. Pulling the trigger on psoriasis. *Nature.* 1996;379 (6568):777.
67. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130 (5):1373-1383.
68. Manetti R, Parronchi P, Giudizi MG, Piccinni MP, Maggi E, Trinchieri G, vd. Natural killer cell stimulatory factor (interleukin 12 [IL-12]) induces T helper type 1 (Th1)-specific immune responses and inhibits the development of IL-4-producing Th cells. *J Exp Med.* 1993;177 (4):1199-1204.
69. Bettelli E, Korn T, Oukka M, Kuchroo VK. Induction and effector functions of T (H)17 cells. *Nature.* 2008;453 (7198):1051.
70. Gaffen SL, Jain R, Garg AV, Cua DJ. The IL-23-IL-17 immune axis: from mechanisms to therapeutic testing. *Nat Rev Immunol.* 2014;14 (9):585.
71. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol.* 2009;10 (8):857.
72. Trifari S, Kaplan CD, Tran EH, Crellin NK, Spits H. Identification of a human helper T cell population that has abundant production of interleukin 22 and is distinct from T (H)17, T (H)1 and T (H)2 cells. *Nat Immunol.* 2009;10 (8):864.
73. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Johnson-Huang LM, Nograles KE, White TR, vd. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125 (6):1261-1268.
74. Zaba LC, Krueger JG, Lowes MA. Resident and "inflammatory" dendritic cells in human skin. *J Invest Dermatol.* 2009;129 (2):302-308.
75. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005 (5):273-279.
76. Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, Ahmad Khan H, Tariq M. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol.* 2005;44 (1):82-83.
77. Summers deLuca L, Gommerman JL. Fine-tuning of dendritic cell biology by the TNF superfamily. *Nat Rev Immunol.* 2012;12 (5):339.
78. Harden JL, Johnson-Huang LM, Chamian MF, Lee E, Pearce T, Leonardi CL, vd. Humanized anti-IFN- γ (HuZAF) in the treatment of psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135 (2):553-556.

79. Kryczek I, Bruce AT, Gudjonsson JE, Johnston A, Aphale A, Vatan L, vd. Induction of IL-17+ T cell trafficking and development by IFN- γ : mechanism and pathological relevance in psoriasis. *J Immunol.* 2008;181 (7):4733-4741.
80. Eriksen KW, Lovato P, Skov L, Krejsgaard T, Kaltoft K, Geisler C, vd. Increased sensitivity to interferon- α in psoriatic T cells. *J Invest Dermatol.* 2005;125 (5):936-944.
81. Gregorio J, Meller S, Conrad C, Di Nardo A, Homey B, Lauerma A, vd. Plasmacytoid dendritic cells sense skin injury and promote wound healing through type I interferons. *J Exp Med.* 2010;207 (13):2921-2930.
82. Santini SM, Lapenta C, Donati S, Spadaro F, Belardelli F, Ferrantini M. Interferon- α -conditioned human monocytes combine a Th1-orienting attitude with the induction of autologous Th17 responses: role of IL-23 and IL-12. *Plos One.* 2011;6 (2):17364.
83. Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, vd. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med.* 2004;199 (1):125-130.
84. Gottlieb AB, Chamian F, Masud S, Cardinale I, Abello MV, Lowes MA, vd. TNF inhibition rapidly down-regulates multiple proinflammatory pathways in psoriasis plaques. *J Immunol.* 2005;175 (4):2721-2729.
85. Chamian F, Lowes MA, Lin S-L, Lee E, Kikuchi T, Gilleaudeau P, vd. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102 (6):2075-2080.
86. Gandhi M, Alwawi E, Gordon KB. Anti-p40 antibodies ustekinumab and briakinumab: blockade of interleukin-12 and interleukin-23 in the treatment of psoriasis. *Içinde: Seminars in cutaneous medicine and surgery. Frontline Medical Communications;* 2010. s. 48-52.
87. Teunissen MB, Bos JD, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA. Interleukin-17 and interferon- γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111 (4):645-649.
88. Krueger JG, Fretzin S, Suárez-Fariñas M, Haslett PA, Phipps KM, Cameron GS, vd. IL-17A is essential for cell activation and inflammatory gene circuits in subjects with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130 (1):145-154.
89. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nat Rev Immunol.* 2009;9 (8):556.
90. Harper EG, Guo C, Rizzo H, Lillis JV, Kurtz SE, Skorcheva I, vd. Th17 cytokines stimulate CCL20 expression in keratinocytes in vitro and in vivo: implications for psoriasis pathogenesis. *J Invest Dermatol.* 2009;129 (9):2175-2183.
91. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suárez-Farinas M, Nogales KE, Tian S, Cardinale I, vd. Integrative responses to IL-17 and TNF- α in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131 (3):677-687.
92. Ding H-S, Yang J, Yang J, Ding J-W, Chen P, Zhu P. Interleukin-17 contributes to cardiovascular diseases. *Mol Biol Rep.* 2012;39 (7):7473-7478.
93. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke W-D, Kunz S, Asadullah K, vd. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36 (5):1309-1323.

94. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, vd. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest.* 2009;119 (12):3573-3585.
95. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, vd. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor and tumour necrosis factor- α levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol.* 2010;163 (6):1282-1290.
96. Boniface K, Lecron J-C, Bernard F-X, Dagregorio G, Guillet G, Nau F, vd. Keratinocytes as targets for interleukin-10-related cytokines: a putative role in the pathogenesis of psoriasis. *Eur Cytokine Netw.* 2005;16 (4):309-319.
97. Liang SC, Tan X-Y, Luxenberg DP, Karim R, Dunussi-Joannopoulos K, Collins M, vd. Interleukin (IL)-22 and IL-17 are coexpressed by Th17 cells and cooperatively enhance expression of antimicrobial peptides. *J Exp Med.* 2006;203 (10):2271-2279.
98. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, Kasman I, Eastham-Anderson J, Wu J, vd. Interleukin-22, a T H 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature.* 2007;445 (7128):648-651.
99. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatology.* 1978;157 (4):238-244.
100. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* Ağustos 2003;49 (2):206-212.
101. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, vd. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 2007;34 (1):123-129.
102. Acıöz E, Gökdemir G, Köşlü A. Dermatolojide Yaşam Kalitesi. *Türkderm.* 2003;37:16-23.
103. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. *Br J Dermatol.* 1968;80 (12):771-793.
104. Tuncer S. Psoriyatik Artrit. *Turk Klin J Intern Med Sci.* 2005;1 (13):32-38.
105. Winchester R. Psoriatic arthritis. İçinde: Fitzpatrick TB, Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, editörler. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine.* 6. baskı New York: McGraw-Hill, Medical Pub. Division; 2003. s. 427-436.
106. Dogan S, Atakan N. Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis? *Br J Dermatol.* 2010;163 (4):895-896.
107. Atakan N, Dogan S. Psoriasis, a Systemic Disease? *Türk Dermatoloji Derg.* 2012;6 (3):123-126.
108. Sterry W, Strober B, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007;157 (4):649-655.
109. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2007;298 (7):321.
110. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32 (6):982-986.

111. Lindegård B. Diseases Associated with Psoriasis in a General Population of 159,200 Middle-Aged, Urban, Native Swedes. *Dermatology*. 1986;172 (6):298-304.
112. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, vd. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19 (3):225-230.
113. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*. 01 Haziran 2003;48 (6):805-824.
114. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 01 Aralık 2007;298 (7):309-319.
115. Sugita T. Targeting Therapy for Inflammatory Diseases by Anti-TNF α Biologics. *Yakugaku Zasshi*. 2009;129 (1):19-24.
116. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Turk Klin J Intern Med Sci*. 2005;1 (13):62-67.
117. Sezer E. Psöriasisiz ve psöriaziform dermatitler. *Turk Klin J Dermatol Spec Top*. 2012;5 (1):5-9.
118. Akyol M, Alper S, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E, vd. Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu-2016. *Turkderm*. 2016;50:2.
119. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, vd. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60 (4):643-659.
120. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, vd. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65 (1):137-174.
121. Lebowhl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38 (1):16-24.
122. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2005;19 (8):1012-1014.
123. Hönigsmann H, Tanew A, Morison WL. Photo (chemo) therapy for psoriasis. İçinde: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmest C, editörler. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. 2. baskı Berlin: Springer; 2009. s. 79-101.
124. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33 (1):79-89.
125. Ibbotson SH, Bilslund D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, vd. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol*. 2004;151 (2):283-297.
126. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70 (3):401.

127. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, vd. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 5. Guidelines of care for the treatment of psoriasis with phototherapy and photochemotherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62 (1):114-135.
128. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53 (4):652-659.
129. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring Liver Function during Methotrexate Therapy for Psoriasis. *Am J Clin Dermatol.* 2005;6 (6):357-363.
130. MacDonald A, Burden AD. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *Br J Dermatol.* 2005;152 (3):405-408.
131. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60 (5):824-837.
132. Booij MT, Van De Kerkhof PC. Acitretin revisited in the era of biologics. *J Dermatol Treat.* 2011;22 (2):86-89.
133. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol.* 1999;41 (3):7-12.
134. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Gallini A, Aractingi S, Aubin F, vd. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25 (2):19-27.
135. Jensen P, Hansen S, Møller B, Leivestad T, Pfeffer P, Geiran O, vd. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Am Acad Dermatol.* 1999;40 (2):177-186.
136. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume J-C, vd. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* 2003;120 (2):211-216.
137. Nast A, Boehncke W-H, Mrowietz U, Ockenfels H-M, Philipp S, Reich K, vd. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update: Preface. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2012;10:1-95.
138. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, vd. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris-Update 2015-Short version-EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29 (12):2277-2294.
139. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, Gladman D, Gordon KB, Hsu S, vd. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58 (1):94-105.
140. Smith CH, Anstey AV, Barker J, Burden AD, Chalmers RJG, Chandler DA, vd. British Association of Dermatologists' guidelines for biologic interventions for psoriasis 2009. *Br J Dermatol.* 2009;161 (5):987-1019.
141. Hebert DN, Molinari M. In and out of the ER: protein folding, quality control, degradation, and related human diseases. *Physiol Rev.* 2007;87 (4):1377-1408.
142. Williams DB. Beyond lectins: the calnexin/calreticulin chaperone system of the endoplasmic reticulum. *J Cell Sci.* 2006;119 (4):615-623.

143. Groenendyk J, Michalak M. Endoplasmic reticulum quality control and apoptosis. *Acta Biochim Pol.* 2005;52 (2):381-395.
144. Rong Y, Distelhorst CW. Bcl-2 protein family members: versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis. *Annu Rev Physiol.* 2008;70:73-91.
145. Oh-Hora M, Rao A. Calcium signaling in lymphocytes. *Curr Opin Immunol.* 2008;20 (3):250-258.
146. Tesniere A, Apetoh L, Ghiringhelli F, Joza N, Panaretakis T, Kepp O, vd. Immunogenic cancer cell death: a key-lock paradigm. *Curr Opin Immunol.* 2008;20 (5):504-511.
147. Obeid M, Tesniere A, Ghiringhelli F, Fimia GM, Apetoh L, Perfettini J-L, vd. Calreticulin exposure dictates the immunogenicity of cancer cell death. *Nat Med.* 2007;13 (1):54-61.
148. Gardai SJ, McPhillips KA, Frasch SC, Janssen WJ, Starefeldt A, Murphy-Ullrich JE, vd. Cell-surface calreticulin initiates clearance of viable or apoptotic cells through trans-activation of LRP on the phagocyte. *Cell.* 2005;123 (2):321-334.
149. Nanney LB, Woodrell CD, Greives MR, Cardwell NL, Pollins AC, Bancroft TA, vd. Calreticulin enhances porcine wound repair by diverse biological effects. *Am J Pathol.* 2008;173 (3):610-630.
150. Coppelino MG, Woodside MJ, Demaux N, Grinstein S, St-Arnaud R, Dedhar S. Calreticulin is essential for integrin-mediated calcium signalling and cell adhesion. *Nature.* 1997;386 (6627):843-847.
151. Orr AW, Elzie CA, Kucik DF, Murphy-Ullrich JE. Thrombospondin signaling through the calreticulin/LDL receptor-related protein co-complex stimulates random and directed cell migration. *J Cell Sci.* 2003;116 (14):2917-2927.
152. Gold LI, Rahman M, Blechman KM, Greives MR, Churgin S, Michaels J, vd. Overview of the role for calreticulin in the enhancement of wound healing through multiple biological effects. *İçinde: Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* Elsevier; 2006. s. 57-65.
153. Gold LI, Eggleton P, Sweetwyne MT, Van Duyn LB, Greives MR, Naylor S-M, vd. Calreticulin: non-endoplasmic reticulum functions in physiology and disease. *FASEB J.* 2009;24 (3):665-683.
154. Peters LR, Raghavan M. Endoplasmic reticulum calcium depletion impacts chaperone secretion, innate immunity, and phagocytic uptake of cells. *J Immunol.* 2011;187 (2):919-931.
155. Chao MP, Jaiswal S, Weissman-Tsukamoto R, Alizadeh AA, Gentles AJ, Volkmer J, vd. Calreticulin Is the Dominant Pro-Phagocytic Signal on Multiple Human Cancers and Is Counterbalanced by CD47. *Sci Transl Med.* 2010;2 (63):63-94.
156. Michalak M, Groenendyk J, Szabo E, Gold LI, Opas M. Calreticulin, a multi-process calcium-buffering chaperone of the endoplasmic reticulum. *Biochem J.* 2009;417 (3):651-666.
157. Eggleton P, Ward FJ, Johnson S, Khamashta MA, Hughes GRV, Hajela VA, vd. Fine specificity of autoantibodies to calreticulin: epitope mapping and characterization. *Clin Exp Immunol.* 2000;120 (2):384-391.
158. Verreck FAW, Elferink D, Vermeulen CJ, Amons R, Breedveld F, Vries R de, vd. DR4Dw4/DR53 molecules contain a peptide from the autoantigen calreticulin. *HLA.* 1995;45 (4):270-275.

159. Tuckova L, Karská K, Walters JR, Michalak M, Rossmann P, Krupičková S, vd. Anti-gliadin antibodies in patients with celiac disease cross-react with enterocytes and human calreticulin. *Clin Immunol Immunopathol.* 1997;85 (3):289-296.
160. Orth T, Dörner T, Meyer Zum Büschenfelde K-H, Mayet W-J. Complete congenital heart block is associated with increased autoantibody titers against calreticulin. *Eur J Clin Invest.* 1996;26 (3):205-215.
161. Gut J, Christen U, Huwyler J. Mechanisms of halothane toxicity: novel insights. *Pharmacol Ther.* 1993;58 (2):133-155.
162. Eggleton P, Lieu TS, Zappi EG, Sastry K, Coburn J, Zaner KS, vd. Calreticulin is released from activated neutrophils and binds to C1q and mannan-binding protein. *Clin Immunol Immunopathol.* 1994;72 (3):405-409.
163. Kishore U, Sontheimer RD, Sastry KN, Zappi EG, Hughes GRV, Khamashta MA, vd. The systemic lupus erythematosus (SLE) disease autoantigen—calreticulin can inhibit C1q association with immune complexes. *Clin Exp Immunol.* 1997;108 (2):181-190.
164. Tarr J, Eggleton P. Immune function of C1q and its modulators CD91 and CD93. *Crit Rev Immunol.* 2005;25 (4):305-330.
165. Ogden CA, Hoffmann PR, Bratton D, Ghebrehiwet B, Fadok VA, Henson PM. C1q and mannose binding lectin engagement of cell surface calreticulin and CD91 initiates macropinocytosis and uptake of apoptotic cells. *J Exp Med.* 2001;194 (6):781-796.
166. Donnelly S, Roake W, Brown S, Young P, Naik H, Wordsworth P, vd. Impaired recognition of apoptotic neutrophils by the C1q/calreticulin and CD91 pathway in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2006;54 (5):1543-1556.
167. Pike SE, Yao L, Setsuda J, Jones KD, Cherney B, Appella E, vd. Calreticulin and Calreticulin Fragments Are Endothelial Cell Inhibitors That Suppress Tumor Growth. *Blood.* 1999;94 (7):2461-2468.
168. Pike SE, Yao L, Jones KD, Cherney B, Appella E, Sakaguchi K, vd. Vasostatin, a Calreticulin Fragment, Inhibits Angiogenesis and Suppresses Tumor Growth. *J Exp Med.* 1998;188 (12):2349-2356.
169. Yao L, Pike SE, Tosato G. Laminin binding to the calreticulin fragment vasostatin regulates endothelial cell function. *J Leukoc Biol.* 2002;71 (1):47-53.
170. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64 (2):30-36.
171. Nickoloff BJ. The Immunologic and Genetic Basis of Psoriasis. *Arch Dermatol.* 1999;135 (9):1104-1110.
172. Rasmussen H. The calcium messenger system. *N Engl J Med.* 1986;314 (18):1164-1170.
173. Rasmussen JE. Calcium and the skin. *Arch Dermatol.* 1988;124 (3):443-444.
174. Menon GK, Grayson S, Elias PM. Ionic calcium reservoirs in mammalian epidermis: ultrastructural localization by ion-capture cytochemistry. *J Invest Dermatol.* 1985;84 (6):508-512.
175. Michalak M, Parker JR, Opas M. Ca²⁺ signaling and calcium binding chaperones of the endoplasmic reticulum. *Cell Calcium.* 2002;32 (5-6):269-278.

176. Nakamura K, Zuppini A, Arnaudeau S, Lynch J, Ahsan I, Krause R, vd. Functional specialization of calreticulin domains. *J Cell Biol.* 03 Eylül 2001;154 (5):961-972.
177. Yuspa SH, Kilkenny AE, Steinert PM, Roop DR. Expression of murine epidermal differentiation markers is tightly regulated by restricted extracellular calcium concentrations in vitro. *J Cell Biol.* 1989;109 (3):1207-1217.
178. Menon GK, Elias PM. Ultrastructural localization of calcium in psoriatic and normal human epidermis. *Arch Dermatol.* 1991;127 (1):57-63.
179. Hennings H, Michael D, Cheng C, Steinert P, Holbrook K, Yuspa SH. Calcium regulation of growth and differentiation of mouse epidermal cells in culture. *Cell.* 1980;19 (1):245-254.
180. Lebwohl M, Ortonne J-P, Andres P, Briantais P. Calcitriol ointment 3 microg/g is safe and effective over 52 weeks for the treatment of mild to moderate plaque psoriasis. *Cutis.* 2009;83 (4):205-212.
181. Karvonen S-L, Korkiamäki T, Ylä-Outinen H, Nissinen M, Teerikangas H, Pummi K, vd. Psoriasis and Altered Calcium Metabolism: Downregulated Capacitative Calcium Influx and Defective Calcium-Mediated Cell Signaling in Cultured Psoriatic Keratinocytes¹. *J Invest Dermatol.* 2000;114 (4):693-700.
182. Miyauchi Y, Mitsuhashi Y, Kikuchi T, Hashimoto I. Feasibility of in vitro culturing of lesional psoriatic keratinocytes in medium containing high calcium concentrations. *Arch Dermatol Res.* 1995;287 (8):731-734.
183. Vickers HR, Sneddon IB. Psoriasis and Hypoparathyroidism. *Br J Dermatol.* 1963;75 (11):419-421.
184. Risum G. Psoriasis exacerbated by hypoparathyroidism with hypocalcaemia. *Br J Dermatol.* 1973;89 (3):309-312.
185. Laymon CW, Zelickson A. Pseudohypoparathyroidism: The Seabright Bantam Syndrome. *AMA Arch Dermatol.* 1959;79 (2):194-201.
186. Stewart AF, Battaglini-sabetta J, Millstone L. Hypocalcemia-induced pustular psoriasis of Von Zumbusch: new experience with an old syndrome. *Ann Intern Med.* 1984;100 (5):677-680.
187. Bowen AR, Hanks AN, Allen SM, Alexander A, Diedrich MJ, Grossman D. Apoptosis regulators and responses in human melanocytic and keratinocytic cells. *J Invest Dermatol.* 2003;120 (1):48-55.
188. Raj D, Brash DE, Grossman D. Keratinocyte Apoptosis in Epidermal Development and Disease. *J Invest Dermatol.* 2006;126 (2):243-257.
189. Nakamura K, Bossy-Wetzel E, Burns K, Fadel MP, Lozyk M, Goping S, vd. Changes in endoplasmic reticulum luminal environment affect cell sensitivity to apoptosis. *J Cell Biol.* 2000;150 (4):731-740.
190. Pinton P, Ferrari D, Rapizzi E, Di Virgilio F, Pozzan T, Rizzuto R. The Ca²⁺ concentration of the endoplasmic reticulum is a key determinant of ceramide-induced apoptosis: significance for the molecular mechanism of Bcl-2 action. *EMBO J.* 2001;20 (11):2690-2701.
191. Lim S, Chang W, Lee BK, Song H, Hong JH, Lee S, vd. Enhanced calreticulin expression promotes calcium-dependent apoptosis in postnatal cardiomyocytes. *Mol Cells Springer Sci Bus Media BV.* 2008;25 (3):390-396.

192. Elliott MR, Ravichandran KS. Clearance of apoptotic cells: implications in health and disease. *J Cell Biol.* 2010;189 (7):1059-1070.
193. Hart SP, Dransfield I, Rossi AG. Phagocytosis of apoptotic cells. *Methods.* 2008;44 (3):280-285.
194. Gaipf US, Franz S, Voll RE, Sheriff A, Kalden JR, Herrmann M. Defects in the disposal of dying cells lead to autoimmunity. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6 (6):401-407.
195. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature.* 1997;390 (6658):350.
196. Fadok VA, Bratton DL, Konowal A, Freed PW, Westcott JY, Henson PM. Macrophages that have ingested apoptotic cells in vitro inhibit proinflammatory cytokine production through autocrine/paracrine mechanisms involving TGF-beta, PGE2, and PAF. *J Clin Invest.* 1998;101 (4):890-898.
197. McDonald PP, Fadok VA, Bratton D, Henson PM. Transcriptional and translational regulation of inflammatory mediator production by endogenous TGF- β in macrophages that have ingested apoptotic cells. *J Immunol.* 1999;163 (11):6164-6172.
198. Ogden CA, Pound JD, Bath BK, Owens S, Johannessen I, Wood K, vd. Enhanced apoptotic cell clearance capacity and B cell survival factor production by IL-10-activated macrophages: implications for Burkitt's lymphoma. *J Immunol.* 2005;174 (5):3015-3023.
199. Folkman J. Angiogenesis in psoriasis: therapeutic implications. *J Invest Dermatol.* 1972;59 (1):40-43.
200. Creamer D, Sullivan D, Bicknell R, Barker J. Angiogenesis in psoriasis. *Angiogenesis.* 2002;5 (4):231-236.
201. Heidenreich R, Röcken M, Ghoreschi K. Angiogenesis drives psoriasis pathogenesis. *Int J Exp Pathol.* 2009;90 (3):232-248.
202. Antoniou EA, Koutsounas I, Damaskos C, Koutsounas S. Remission of Psoriasis in a Patient with Hepatocellular Carcinoma Treated with Sorafenib. *In Vivo.* 2016;30 (5):677-680.
203. Xiao F, Wei Y, Yang L, Zhao X, Tian L, Ding Z, vd. A gene therapy for cancer based on the angiogenesis inhibitor, vasostatin. *Gene Ther.* 2002;9 (18):1207.
204. Ma L, Luo L, Qiao H, Dong X, Pan S, Jiang H, vd. Complete eradication of hepatocellular carcinomas by combined vasostatin gene therapy and B7H3-mediated immunotherapy. *J Hepatol.* 2007;46 (1):98-106.
205. Cai KX, Tse LY, Leung C, Tam PK, Xu R, Sham MH. Suppression of lung tumor growth and metastasis in mice by adeno-associated virus-mediated expression of vasostatin. *Clin Cancer Res.* 2008;14 (3):939-949.
206. Jazowiecka-Rakus J, Jarosz M, Szala S. Combination of vasostatin gene therapy with cyclophosphamide inhibits growth of B16 (F10) melanoma tumours. *Acta Biochim Pol-Engl Ed.* 2006;53 (1):199.
207. Liu M, Imam H, Öberg K, Zhou Y. Gene transfer of vasostatin, a calreticulin fragment, into neuroendocrine tumor cells results in enhanced malignant behavior. *Neuroendocrinology.* 2005;82 (1):1-10.

6. ÖZGEÇMİŞ

Eylül 1988 tarihinde Rize’de doğdum. İlköğretimimi Rize’de 2002 yılında Hüseyin Yardımcı İlköğretim Okulu’nda, lise öğrenimimi 2006 yılında Rize Anadolu Lisesi’nde tamamladım. 2006 yılında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi’ne başladım ve 2013 yılında mezun oldum. Ekim 2013-Aralık 2013 tarihleri arası Rize Eğitim ve Araştırma Hastanesinde pratisyen hekim olarak görev yaptım. Nisan 2014 Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasını kazandım ve 2014 Haziran ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.

