

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİAZİS HASTALARINDA
SERUM NEOPTERİN, İDRAR NEOPTERİN
VE SERUM IL-6 DÜZEYLERİNİN
HASTALIK ŞİDDETİ İLE OLAN İLİŞKİSİ

HAZIRLAYAN
Dr. Emine Buket ŞAHİN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Tülin AKAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2013

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan ve tezimin düzenlenmesi sırasındaki katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Tülin AKAN başta olmak üzere anabilim dalımızdaki tüm öğretim üyelerine; araştırma görevlisi arkadaşlarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasındaki bana destek ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Terken BAYDAR, Öğr. Gör. Dr. Gözde GİRGİN ve Uzm. Ecz. Sezin PALABIYIK başta olmak üzere Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı'ndaki tüm öğretim üyesi ve araştırma görevlilerine içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimin finansal desteğini sağlayan **Türk Dermatoloji Derneği**'ne teşekkür ederim.

Beni eğitim ve çalışma hayatım boyunca her aşamada destekleyen annem, babam ve kardeşime; tezimin her aşamasındaki desteklerinden dolayı annem Prof. Dr. Gönül ŞAHİN'e ve eşim Tolga'ya sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Şahin EB., Psoriazis hastalarında serum neopterin, idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerinin hastalık şiddeti ile olan ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2013.

Psoriazis artmış epidermal proliferasyonla karakterize inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Akut faz cevabının başlamasında tetikleyici rolü olan IL-6'nın psoriazis için bir inflamasyon belirteci olduğu; azalmış düzeylerinin tedaviye yanıtın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.

Hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu primer olarak IFN- γ stimülasyonu ile monosit ve makrofajlarca üretilen neopterin enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar, malignite, kardiyak ve renal yetmezlik gibi durumlarda; vücut sıvılarında düzeylerinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır.

Günümüzde psoriaziste inflamasyonu ve hastalık şiddetini belirleyen, tedaviye yanıtı değerlendiren ve tedavi seçeneklerini karşılaştırmak amacı ile kullanılan standart bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır.

Psoriazis tanısı alan bireylerde tedavi öncesinde ve sonrasında neopterin ile birlikte IL-6 düzeylerini belirlemek; bulunan sonuçların PAŞİ ile ilişkisini incelemek; psoriaziste inflamasyonun ve hastalık şiddetinin belirlenmesinde, tedavi yanıtının takibinde; neopterin ve IL-6 düzeylerinin standart bir laboratuvar belirteci olup olamayacağını araştırmak amacı ile çalışmamızı planladık.

Çalışmamız 42 dar band UVB fototerapisi, 18 sistemik tedavi (siklosporin, asitretin, biyolojik ajan) alan hasta ve 30 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

Hasta grubunda tedavi öncesinde saptanan serum neopterin düzeyleri $6,56 \pm 3,12$ nmol/L; idrar neopterin düzeyleri $284,21 \pm 137,24$ μ mol/mol kreatinin; serum IL-6 düzeyleri $23,23 \pm 15,89$ idi. Kontrol grubunda ise serum neopterin düzeyleri $6,95 \pm 3,47$ nmol/L; idrar neopterin düzeyleri $252,52 \pm 149,02$ μ mol/mol kreatinin; serum IL-6 düzeyleri $24,47 \pm 8,31$ idi. Hasta ve kontrol grubu arasında serum ve idrar neopterin düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmaz iken ($p>0,05$); hasta grubundaki serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşüktü ($p<0,05$). Hastalar tedavi öncesinde dar band UVB fototerapisi ve sistemik tedavi alan iki grup şeklinde kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum/idrar neopterin düzeyleri açısından

gruplar arasında fark bulunmaz iken ($p>0.05$); sistemik tedavi verilen gruptaki serum IL-6 düzeyi anlamlı olarak düşüktü ($p<0.05$). Hasta grubunda tedavi öncesindeki PAŞİ değeri $23,47 \pm 13,57$ idi. Hastalarda tedavi öncesi tespit edilen PAŞİ değerleri ile serum/idrar neopterin ve serum IL-6 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$). Hasta grubunda tedavinin 3. ayında saptanan serum neopterin düzeyleri $6,64 \pm 3,68$ nmol/L; idrar neopterin düzeyleri $367,49 \pm 172,15$ μ mol/mol kreatinin; serum IL-6 düzeyleri $22,19 \pm 16,08$ ve PAŞİ değeri $5,54 \pm 4,64$ idi. Hastaların takibinde PAŞİ değerlerinde anlamlı bir azalma izlenirken ($p<0,05$), serum/idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerinde anlamlı azalma tespit edilmedi ($p>0,05$) ve tedavi sonrası PAŞİ değerleri ile arasında anlamlı bir ilişki gösterilemedi ($p>0,05$). Dar band UVB ve sistemik tedavi verilen hastalar tedavinin üçüncü ayında ayrı gruplar halinde değerlendirildiğinde serum/idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerinde anlamlı bir azalma olmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızın sonuçları bize serum/idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerinin psoriaziste inflamasyonun, hastalık şiddetinin ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde etkin bir belirteç olamayacağını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Neopterin, IL-6, PAŞİ

ABSTRACT

Şahin EB., The relationship between serum IL-6 and serum/urinary neopterin levels and disease severity in patients with psoriasis. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology, Residency Proficiency Thesis, Ankara, 2013

Psoriasis is an inflammatory skin disorder characterized by epidermal proliferation. IL-6 has a pivotal role in initiation of acute phase response and furthermore has been reported to be an inflammatory marker for psoriasis and reduced levels were proposed to be correlated with response to therapy.

Neopterin is increased as a result of activated cellular immune response to IFN γ stimulation. It is secreted by monocytes and macrophages. Increased serum and urinary levels of neopterin have been detected autoimmune diseases, malignancy, cardiac and renal failure.

Currently, there is no standard laboratory marker that can be used in predicting severity of inflammation, severity of disease, response to therapy and comparison of different treatment modalities in psoriasis.

The present study was designed to determine IL-6 and neopterin levels before and after the treatment modalities and comparing these results with the PASI scores before and after therapy. The aim of the present study was to evaluate the efficacy of IL-6 and neopterin as a standard laboratory marker in predicting the severity of inflammation, severity of disease and response to different therapeutic modalities.

Sixty patients with psoriasis that included 42 patients that received narrow band phototherapy and 18 patients that received systemic therapy (cyclosporine, acitretin, biologic agents) constituted the patients groups. The results of the patients group were compared to the control group that constituted of 30 healthy subjects that volunteered for the study. In the patients group before the initiation of the therapy; mean serum neopterin level was 6.56 ± 3.12 nmol/L; mean urinary neopterin level was 284.21 ± 137.24 μ mol/mol creatinine and mean serum IL-6 level was 23.23 ± 15.89 . Control group had mean serum neopterin level was 6.95 ± 3.47 nmol/L, mean urinary neopterin level was 252.52 ± 149.02 μ mol/mol creatinine and mean serum IL-6 level was 24.47 ± 8.31 . There were no statistically significant difference in terms of serum/urinary neopterin levels among the patients and control groups ($p > 0.05$).

However; serum IL-6 levels of the control groups were significantly lower than patients group ($p < 0.05$). Furthermore; patients group were further subdivided in to narrow band UVB phototherapy and systemic therapy groups and were independently compared to the control group in terms of serum/urinary neopterin, serum IL-6 before the therapy. There were no statistically significant difference in terms of serum and urinary neopterin difference among the groups ($p > 0.05$). On the other hand systemic therapy group had significantly lower serum IL-6 when compared to the control group ($p < 0.05$). PASI scores were 23.47 ± 13.57 in the patients group before the initiation of the therapy. There was no statistically significant correlation between the pretreatment PASI scores, serum IL-6, serum/urinary neopterin level ($p > 0.05$). In the patients group in 3 months following the initiation of the therapy, mean serum neopterin level was 6.64 ± 3.68 nmol/L, mean urinary neopterin level was 367.49 ± 172.15 μ mol/mol creatinine and mean serum IL-6 level was 22.19 ± 16.08 . The mean PASI scores were reduced to 5.54 ± 4.64 . The PASI scores following the treatment showed a statistically significant reduction ($p < 0.05$). However serum/urinary neopterin levels and serum IL-6 level after the therapy did not show a statistically significant change ($p > 0.05$). There was no significant correlation between PASI score and serum IL-6 and serum/urinary neopterin levels ($p > 0.05$). In addition to all, when narrow band phototherapy and systemic therapy subgroups were independently evaluated; there were no statistically significant reduction in serum/urinary neopterin and serum IL-6 levels ($p > 0.05$).

The results of the present study suggest that serum/urinary neopterin and serum IL-6 levels cannot be a reliable marker for determination of severity of inflammation, severity of disease or response to therapy in patients with psoriasis.

Key words: Psoriasis, Neopterin, IL-6, PASI scores

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No:</u>
<u>TEŞEKKÜR</u>	iii
<u>ÖZET</u>	iv
<u>ABSTRACT</u>	vi
<u>İÇİNDEKİLER</u>	viii
<u>SİMGELER VE KISALTMALAR</u>	x
<u>ŞEKİLLER DİZİNİ</u>	xiii
<u>TABLolar DİZİNİ</u>	xiv
<u>1.GİRİŞ VE AMAÇ</u>	1
<u>2.GENEL BİLGİLER</u>	3
<u>2.1. Psoriasis</u>	3
<u>2.1.1. Tanım</u>	3
<u>2.1.2. Epidemiyoloji</u>	3
<u>2.1.3. Genetik</u>	3
<u>2.1.4. Etiyoloji</u>	4
<u>2.1.5. İmmünopatogenez</u>	6
<u>2.1.6. Klinik</u>	14
<u>2.1.7. Histopatoloji</u>	16
<u>2.1.8. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi</u>	16
<u>2.1.9. Tedavi</u>	17
<u>2.2. Neopterin</u>	24
<u>2.2.1. Neopterin Tanımı ve Tarihçe</u>	24
<u>2.2.2. Neopterin Biyosentezi ve Katabolizması</u>	25
<u>2.2.3. Neopterin Düzeyleri ve Neopterin Düzeyini Etkileyen Faktörler</u>	25
<u>2.2.4. Hücreyel İmmün Sistem ve Neopterin</u>	27
<u>2.2.5. Neopterin Fizyolojik Rolü</u>	28
<u>2.2.6. Sistemik Hastalıklarda Neopterin Belirteç Olarak Kullanımı</u>	29
<u>2.2.7. Neopterin ve Psoriasis</u>	34
<u>2.2.8. Neopterin Ölçüm Yöntemleri</u>	35
<u>2.2.9. Psoriasis ve IL-6</u>	36

<u>3.MATERYAL VE YÖNTEM</u>	<u>38</u>
<u>3.1. Çalışma Grupları</u>	<u>38</u>
<u>3.1.1. Hasta Grubu</u>	<u>39</u>
<u>3.1.2. Kontrol Grubu</u>	<u>39</u>
<u>3.1.3. Hastaların Tedavi Protokolleri</u>	<u>42</u>
<u>3.1.4. PAŞİ Skorlarının Hesaplanması</u>	<u>43</u>
<u>3.2. Örneklerinin Toplanması ve Saklanması</u>	<u>43</u>
<u>3.3. Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi</u>	<u>44</u>
<u>3.3.1. Serum Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi</u>	<u>44</u>
<u>3.3.2. İdrar Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi</u>	<u>45</u>
<u>3.4. Serum IL-6 Düzeylerinin Belirlenmesi</u>	<u>45</u>
<u>3.5. İstatiksel Analiz</u>	<u>46</u>
<u>4. BULGULAR</u>	<u>47</u>
<u>4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri</u>	<u>47</u>
<u>4.2. Hastaların Klinik Özellikleri</u>	<u>48</u>
<u>4.3. Tedavi Gruplarında PAŞİ Skorunun Değişimi</u>	<u>49</u>
<u>4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum IL-6, Neopterin ve İdrar Neopterin Düzeyleri</u>	<u>51</u>
<u>4.5. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Çalışma Parametreleri ile İlişkisi</u>	<u>54</u>
<u>4.6. Sigara Alışkanlığı ile Çalışma Parametrelerinin İlişkisi</u>	<u>54</u>
<u>4.7. Çalışma Parametrelerinin Tedavi Süresindeki Değişimi ve PAŞİ İle Olan İlişkisi</u>	<u>55</u>
<u>5. TARTIŞMA</u>	<u>57</u>
<u>6.SONUÇ VE ÖNERİLER</u>	<u>69</u>
<u>7.KAYNAKLAR</u>	<u>71</u>
<u>8.EKLER</u>	<u>82</u>
<u>EK.1. Hasta Takip Formu</u>	<u>82</u>
<u>EK.2. Aydınlatılmış Onam Formu</u>	<u>84</u>

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AIDS: acquired immunodeficiency syndrome (kazanılmış immün yetmezlik sendromu)
- ALT: alanin aminotransferaz
- ANA: antinükleer antikor
- ASH: antijen sunucu hücre
- ASO: antistreptolizin O
- AST: aspartat aminotransferaz
- BSA: body surface area (vucüt yüzey alanı)
- BOS: beyin omurilik sıvısı
- CDSN: korneodesmosin
- CLA: cutaneous lymphocyte-associated antigen (deri lenfosit ilişkili antijen)
- CRP: C-reactive protein (C-reaktif protein)
- CTLA-4: cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (sitotoksik T lenfosit antijen 4)
- CMV: Sitomegalo virüs
- DNA: deoksiribonükleik asit
- DM: Diyabetes mellitus
- EBV: Ebstein Barr virüs
- EGF-R: epidermal growthfactor receptor (epidermal büyüme faktörü reseptörü)
- ELISA: enzyme-linked immunosorbant assay (enzim bağlı immünoassay yöntemi)
- 5-FU: 5-florourasil
- GM-CSF: granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör
- GTP: guanozin trifosfat
- HLA: human leukocyte antigen (insan lökosit antijeni)
- HIV: human immunodeficiency virus (insan immün yetmezlik virüsü)
- HT:Hipertansiyon
- HOCl: hipokloröz asit
- HPLC: high performance liquid chromatography (yüksek performanslı sıvı kromatografisi)
- HPV: human papilloma virüs
- H₂O₂: hidrojen peroksit
- ICAM-1: intercellular adhesion molecule 1 (interselüler adezyon molekülü 1)

IL: interlökin
IFN: interferon
IP-10: inducible protein (indüklenebilir protein)
iNOS: indüklenebilir nitrik oksit sentaz
KGF: keratinosit büyüme faktörü
LFA-1: lymphocyte function-associated antigen 1 (lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen 1)
LT: lenfotoksin
LTB4: lökotrien B4
 α -2 MG: α -2 macroglobulin (α -2 makroglobulin)
MED: minimal eritem dozu
MHC: major human histocompatibility antigen (majör histokompatibilite kompleksi)
MIG: monokine induced by interferon- α (interferon alfa ile indüklenen monokin)
MOP: metoksipsoralen
NK: natural killer (doğal öldürücü)
NH₂TP: dihidroneopterin trifosfat
PAŞİ: psoriasis alan şiddet indeksi
PDGF: platellet derivated growth factor (platellet kaynaklı büyüme faktörü)
PGA: patient global assesment
PGE₂: prostaglandin E₂
PUVA: psoralen ve ultraviyole A
PIIINP: tip 3 prokollajen amino terminal propeptid
QOL: quality of life (yaşam kalite indeksi)
RAR: retinoik asit reseptörü
RF: romatoid faktör
RIA: radioimmunoassay
RNA: ribonükleik asit
RXR: retinoid X reseptör
TCR: T cell receptor (T hücre reseptörü)
TGF: transforming growth factor (transforme edici büyüme faktörü)
TLR: toll-like receptors (toll-benzeri reseptörler)
TNF: tumour necrosing factor (tümör nekrotize edici faktör)
UVA: ultraviyole A

UVB: ultraviyole B

VCAM: vascular cell adhesion molecule (vasküler hücre adezyon molekülü)

VEGF: vascular endotelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)

VLA: very late antigen

ŞEKİLLER**Sayfa No:**

<u>Şekil 2.1. Psoriasis immünopatogenezi</u>	<u>7</u>
<u>Şekil 2.2. T hücre aktivasyonu için gerekli kostimulan sinyaller</u>	<u>8</u>
<u>Şekil 2.3. Neopterin sentezi</u>	<u>25</u>
<u>Şekil 4.1A. Dar band UVB fototerapisi alan hastalarda PAŞİ skorunun aylara göre değişimi</u>	<u>49</u>
<u>Şekil 4.1B. Sistemik tedavi alan hastalarda PAŞİ skorunun aylara göre değişimi</u>	<u>49</u>
<u>Şekil 4.2. Çalışma gruplarında ölçülen serum neopterin düzeyleri</u>	<u>52</u>
<u>Şekil 4.3. Çalışma gruplarında ölçülen idrar neopterin düzeyleri</u>	<u>52</u>
<u>Şekil 4.4. Çalışma gruplarında ölçülen serum IL-6 düzeyleri</u>	<u>52</u>
<u>Şekil 4.5. Hastalarda serum neopterin düzeylerinin aylara göre değişimi</u>	<u>56</u>
<u>Şekil 4.6. Hastalarda idrar neopterin düzeylerinin aylara göre değişimi</u>	<u>56</u>
<u>Şekil 4.7. Hastalarda serum IL-6 düzeylerinin aylara göre değişimi</u>	<u>56</u>

TABLOLAR

	<u>Sayfa No:</u>
<u>Tablo 2.1. Psoriazisi tetikleyen/şiddetlendiren ilaçlar</u>	5
<u>Tablo 2.2. Serum neopterin düzeylerinin yaşla değişimi</u>	26
<u>Tablo 2.3. Yetişkinlerde idrar neopterin düzeyleri</u>	26
<u>Tablo 2.4. Neopterin düzeylerinin artmış olduğu hastalıklar</u>	30
<u>Tablo 3.1. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri</u>	40
<u>Tablo 3.2. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri</u>	42
<u>Tablo.3.3. PAŞİ skorlaması</u>	43
<u>Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri</u>	47
<u>Tablo 4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda PAŞİ skorlarındaki değişim</u>	49
<u>Tablo 4.3. Tedavi gruplarına göre hastaların 3.aydaki PAŞİ skorları</u>	50
<u>Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesinde neopterin ve IL-6 düzeyleri</u>	51
<u>Tablo 4.5. Tedavi grupları ile kontrol grubunun tedavi başlangıcında; serum neopterin, idrar neopterin ve serum IL-6 açısından karşılaştırılması</u>	53
<u>Tablo 4.6. Hasta gruplarında tedavi öncesinde ve 3.ayda tespit edilen serum neopterin, idrar neopterin, serum IL-6 ve PAŞİ değerleri</u>	55

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis artmış epidermal proliferasyonla karakterize kronik seyirli ve tekrarlayıcı özellikte bir deri hastalığıdır. Parlak beyaz renkli skuamlı, eritemli papül ve plaklarla seyrederek. Psoriasisin genetik yatkınlık zemininde; enfeksiyon, emosyonel stres ve çevresel faktörlerin antijen sunucu hücreleri tetiklemesi ile başlayan ve kronik T lenfosit stimülasyonu ile devam eden inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu kabul edilmektedir. Psoriasis patogenezinde antijenik uyarı sonucunda deriye infiltre olan T lenfositler ve bu hücrelerden salınan interferon- γ (IFN- γ), tümör nekrotize edici faktör- α (TNF- α), interlekin-1 (IL-1), IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin rol oynamaktadır. Bu inflamatuvar süreç içerisinde keratinosit proliferasyonu ikincil olarak gelişmektedir ve keratinositlerin de ürettikleri sitokinler ile patogeneze katkıda buldukları düşünülmektedir.¹

Günümüzde psoriastada inflamasyonu ve hastalık şiddetini belirleyen, tedaviye yanıtı değerlendiren ve tedaviler arası etkinliği karşılaştırmak amacı ile kullanılan standart bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır.

Standart bir laboratuvar belirteci bulmak amacı ile yaptığımız literatür incelemesinde; enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar, malignite, kardiyak ve renal yetmezlik gibi birçok durumda; vücut sıvılarında (kan, idrar) neopterin düzeylerinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar gözledik. Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus gibi otoimmün hastalıklarda hastalığın aktivitesine bağlı olarak düzeylerinin arttığı ve neopterin bu hastalıklarda bir aktivasyon belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir.²⁻⁵

Neopterin hücresel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu, primer olarak IFN- γ stimülasyonu ile monosit ve makrofajlarca üretilen bir pteridin türevidir. Neopterin konsantrasyonunun IFN- γ , T lenfosit ve doğal öldürücü hücrelerin aktivitelerinin belirteci olabileceği düşünülmektedir.²⁻⁵

Literatürde neopterinin birçok hastalıkta (enfeksiyöz, otoimmün) prognoz ve tedaviye yanıt için kullanılabileceği; çeşitli malignitelerde artmış neopterin düzeylerinin hastalığın evresi ve prognozu ile ilişki gösterdiği bildirilmiştir.²⁻⁵

IL-6 T hücrelerinin aktivasyonunda ve farklılaşmasında rolü olan, IL-1 ve TNF- α ile birlikte akut faz cevabının oluşturulmasında görevli kanda kolaylıkla ölçülen bir sitokindir. Akut faz cevabının başlamasında tetikleyici rolü olan IL-6'nın psoriasis için bir inflamasyon belirteci olduğu; azalmış düzeylerinin tedaviye yanıtın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.⁶

Biz de literatür bilgilerine dayanarak, patogenezinde hücrel immün sistemin aktif rol oynadığı psoriasisde, hastalık şiddetinin ve prognozunun değerlendirilmesinde neopterin ve IL-6 düzeylerinin yararlı olabileceğini düşündük. Psoriasis tanısı alan bireylerde tedavi öncesinde ve sonrasında neopterin ile birlikte IL-6 düzeylerini belirlemek; bulunan sonuçların PAŞİ ile ilişkisini incelemek; psoriasis tedavisinin takibinde, psoriasisde inflamasyonun belirlenmesinde neopterin ve IL-6 düzeylerinin standart bir laboratuvar belirteci olup olmayacağını araştırmak amacı ile çalışmamızı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis; keskin sınırlı, eritemli, parlak sedefi beyaz skuamli papül ve plaklar ile seyreden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Skuamli beyaz rengi nedeniyle halk arasında "sedef hastalığı" olarak bilinmektedir.^{7,8}

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis tüm dünyada sık görülen bir deri hastalığıdır. Psoriasis görülme oranı Almanya'da % 6,5, İrlanda'da % 5,5, Amerika Birleşik Devletleri'nde % 4,6, Norveç'de % 4,5, İsveç'de % 2,3, İtalya'da % 3,1, Çin'de % 0,3 olarak bildirilmiştir. Genel popülasyonda ise % 1-3 oranında izlenmektedir. Türkiye'deki psoriasis görülme sıklığı konusunda net veriler olmamakla birlikte, 1992-1999 yılları arasında polikliniğe başvuran hastalarda yapılan ve 2002 yılında yayınlanan bir çalışmada % 1,3 olarak belirtilmiştir.⁹⁻¹³

Psoriasis her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir. Olguların yaklaşık 1/3'ü pediatrik yaş grubundadır. Psoriasis başlangıç yaşının 15-20'li ve 55-60'lı yaşlarda iki kez pik yaptığı bilinmektedir.¹⁴

2.1.3. Genetik

Psoriasisli olan hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında normal popülasyona göre psoriasis görülme sıklığı artmıştır. Monozigotik ikizler dizigotik ikizler ile karşılaştırıldığında iki kardeşle birlikte psoriasis görülme insidansının 2-3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Erken yaşta başlayan psoriasis olgularında bazı sınıf I veya II insan lökosit antijenleri (HLA; human leukocyte antigen, insan lökosit antijeni) (HLA-B13, -B17, -B27, -B38, -B39, -B57, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7) ile ilişki gösterilmiştir. Tüm bu bilgiler psoriasisin kalıtsal bir hastalık olduğunu göstermektedir.^{15,16}

Psoriasisin poligenik ve kompleks bir kalıtım kalıbı olduğu düşünülmektedir. Anne ve babada psoriasis yoksa, psoriasis görülme riski %4, ebeveynlerden birinde varsa %28, her ikisinde de varsa %65 olarak saptanmıştır.^{16,17}

Psoriasisde HLA- Cw6 birlikteliği yaklaşık %60 olup bu oran *en yüksek HLA birlikteliği* olarak bilinmektedir. HLA-Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riskinin yaklaşık 10 kat artmış olduğu, psoriasisin daha erken başlangıçla ilişkili olduğu ve daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir.¹⁸⁻²⁰

Psoriasisli hastalarda yüksek oranda saptanan diğer HLA antijenleri HLA-A2, HLA-A30, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B27, HLA-B39, HLA-Bw6, HLA-Bw17, HLA-Bw16, HLA-Bw37, HLA-Bw57, HLA-Cw7, HLA-DR2, HLA-DR4, HLA-DR7'dir.^{21,22}

Genetik olarak heterojen bir hastalık olan psoriasis için bugüne kadar sorumlu olduğu düşünölen 19 genetik lokus 15 farklı kromozom üzerinde gösterilmiştir. *PSORS 1* kromozom 6p21.3 üzerinde yer almaktadır ve bu gen lokusunun psoriasis gelişiminde en önemli genetik lokus olduğu kabul edilmektedir ve hastaların % 30-50'sinde saptanmaktadır.¹⁶ Psoriasis için önemli diğer genetik lokuslar kromozom 17 q üzerindeki *PSORS 2*, kromozom 4q üzerindeki *PSORS3*, kromozom 1q üzerindeki *PSORS4*, kromozom 3q üzerindeki *PSORS5*, kromozom 19p üzerindeki *PSORS6*, kromozom 1p üzerindeki *PSORS7*, kromozom 16q üzerindeki *PSORS8*, kromozom 4q üzerindeki *PSORS9* ve kromozom 18p üzerindeki *PSORS10*'dur.¹⁶

2.1.4. Etiyoloji

Çevresel Tetikleyiciler

Fiziksel travma, enfeksiyon, ilaçlar gibi çevresel faktörler hastalığın ortaya çıkmasında tetikleyici rol üstlendikleri için psoriasisin oluşmasında genetik faktörler kadar önemlidir.

Fiziksel Travma

Hastaların yaklaşık üçte birinde deriye travma uygulanması, lezyonsuz deride psoriasis lezyonu oluşmasına neden olmaktadır. Bu fenomen '*Koebner belirtisi*' olarak bilinmektedir. Böcek ısırıklarına, bakteriyel enfeksiyonlara ikincil olarak ve tekrarlayıcı sürtünme bölgelerinde psoriasis lezyonu gelişebilir.^{23,24}

Enfeksiyon

Enfeksiyonlar psoriazisi tetikleyen ve alevlendiren faktörler arasındadır. Grup A beta hemolitik streptokoklar psoriazis ile ilişkisi en iyi bilinen mikroorganizmalardır. Plak psoriazis ile karşılaştırıldığında guttat psoriazisli olgularda bu ilişki daha güçlüdür.^{23,24}

Streptococcus pyogenes dışında psoriazis etyolojisinde rolü olduğu düşünülen diğer mikroorganizmalar *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*, *Pitrosporium orbiculare* ve virüslerdir.²³

Psikojenik Stres

Stres psoriazis için iyi tanımlanmış sistemik bir tetikleyici faktördür. Mevcut olan psoriazisi alevlendirdiği gibi hastalığın ilk ortaya çıkışında da etkili olabilir.²²

İlaçlar

İlaçlar psoriazisi alevlendirebilir ya da ortaya çıkmasında tetikleyici rol alabilirler. Herhangi bir ilacın ilaç döküntüsüne neden olarak Koebner reaksiyonu ile psoriazisi alevlendirme olasılığı bulunmaktadır. Tablo 2.1’de özetlendiği gibi bazı ilaçlar ile psoriazisin ortaya çıkışında ya da alevlenmesinde güçlü bir ilişki söz konusu iken diğer bazı ilaçlarda bu ilişki daha zayıf bulunmuştur.²⁵

Tablo 2.1. Psoriazisi tetikleyen/şiddetlendiren ilaçlar

Güçlü ilişki gösterilmiş olan ilaçlar	Beta-blokörler, lityum, sentetik non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar, tetrasiklinler
Orta derecede ilişki gösterilmiş ilaçlar	ACE inhibitörleri, interferon
Zayıf ilişki gösterilmiş olan ilaçlar	Digoksin, klonidin, amiodaron, kinidin, karbamazepin, altın, civa, ampicilin, penisilin, kalsiyum antagonistleri, gemfibrozil, fluoksetin, granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör, valproik asit, potasyum iyodür, morfin, asetozolamid

Endokrin Faktörler

Psoriazisin başlangıcı puberte dönemi ve menapoz dönemi olmak üzere iki dönemde pik yapmaktadır. Psoriazis gebelik döneminde genellikle daha iyi, postpartum dönemde ise genellikle daha kötü seyretme eğilimindedir. Jeneralize püstüler psoriazis ise gebelik döneminde tetiklenmektedir. Bu durum artmış progesteron düzeyleri ilişkilidir. Hipokalsemi de psoriazisi şiddetlendiren durumlar arasında yer almaktadır.^{23,24}

Alkol ve Sigara

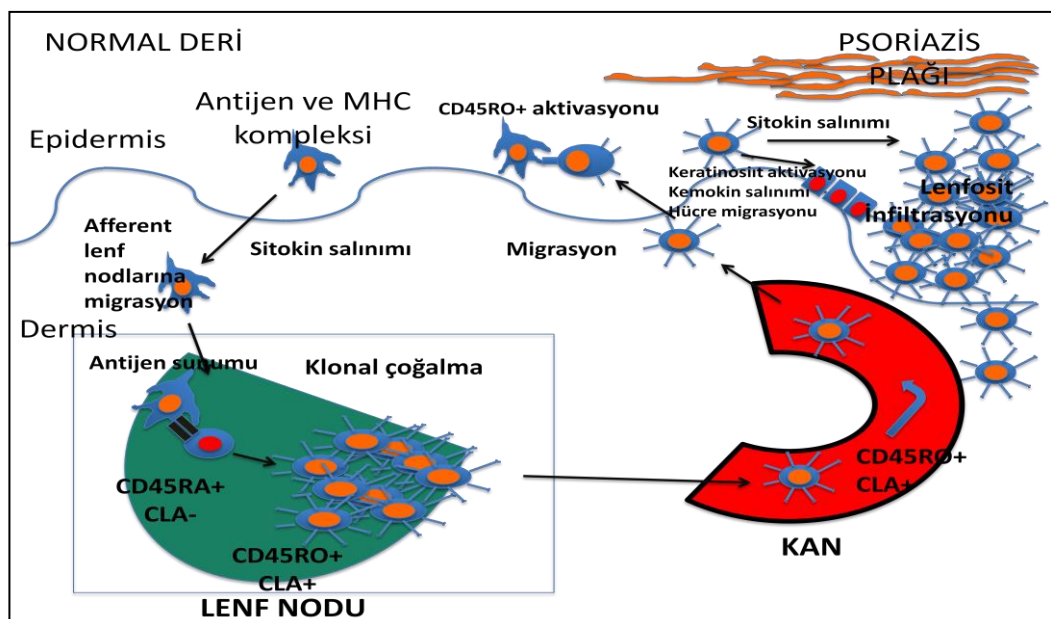
Alkol kullanımı psoriazisi tetikleyen major risk faktörleri arasında yer almamaktadır. Bununla beraber psoriazisli hastalarda alkol tüketimi tedaviye uyum sürecini olumsuz yönde etkileyerek morbiditeyi arttırmaktadır. Sigara içen erkeklerde psoriazis daha sık izlenmiştir. Palmoplantar püstüler psoriazis, sigara içen kişilerde içmeyenlere göre daha sık gözlenmiştir.²⁴

2.1.5. İmmünopatogenez

Psoriazis, patogenezinde T hücrelerinin majör rol aldığı bir immün sistem hastalığıdır. Derideki birtakım antijenler ile dendritik hücrelerinin matürasyon ve aktivasyonu, ardından T hücrelerinin aktivasyonu, lenf nodları ve deri arasında yaşanan aktive olmuş T hücre trafiği ve salınan sitokinler, psoriazis patogenezindeki kritik basamakları oluşturmaktadır.²⁶

T hücre aktivasyonu: Psoriazis patogenezi araştırılırken ilk olarak keratinositler üzerinde durulmuş ve tedavi seçenekleri keratinosit hiperproliferasyonunu azaltmaya yönelik olmuştur. Daha sonra fibroblast, nötrofil, mast hücreleri, sinir uçları, endotel hücreleri, T hücreleri ile T hücrelerinin klonal ekspansiyonu ve dendritik hücreler suçlanmıştır. Siklosporinin psoriazis üzerine olan etkisinin anlaşılması ile bu konudaki ilgi T hücreleri ve dendritik hücreler üzerinde yoğunlaşmıştır. Psoriazis patogenezinde rol oynayan bu hücreleri ve çözünür molekülleri içeren sitokin ağı modelinde; endojen/eksojen travmalar, nöropeptidler, ilaçlar ya da bakteriyel süperantijenlerin başlatıcı rol oyandığı düşünülmektedir. Başlatıcı rol oynayan antijenlerin self antijen mi yoksa non-self bir antijen mi olduğu konusu da kesinlik kazanmamıştır.^{26,27}

Antijen sunucu hücreler (ASH) olan epidermisteki Langerhans hücreleri ve dermisteki dermal dendritik hücreleri tarafından antijenik yapıların yakalanması başlangıç fazını oluşturmaktadır. Antijenleri yakalayan ve işleyen ASH'ler matürasyonları sırasında CD80 (B7-1), CD86 (B7-2), CD40 ve ICAM-1 (interselüler adezyon molekülü) eksprese ederler. ASH'ler lenfatikler ile bölgesel lenf nodlarına gelerek burada naif CD4/CD8 T hücreler ile karşılaşmaktadır (Şekil 2.1).²⁶

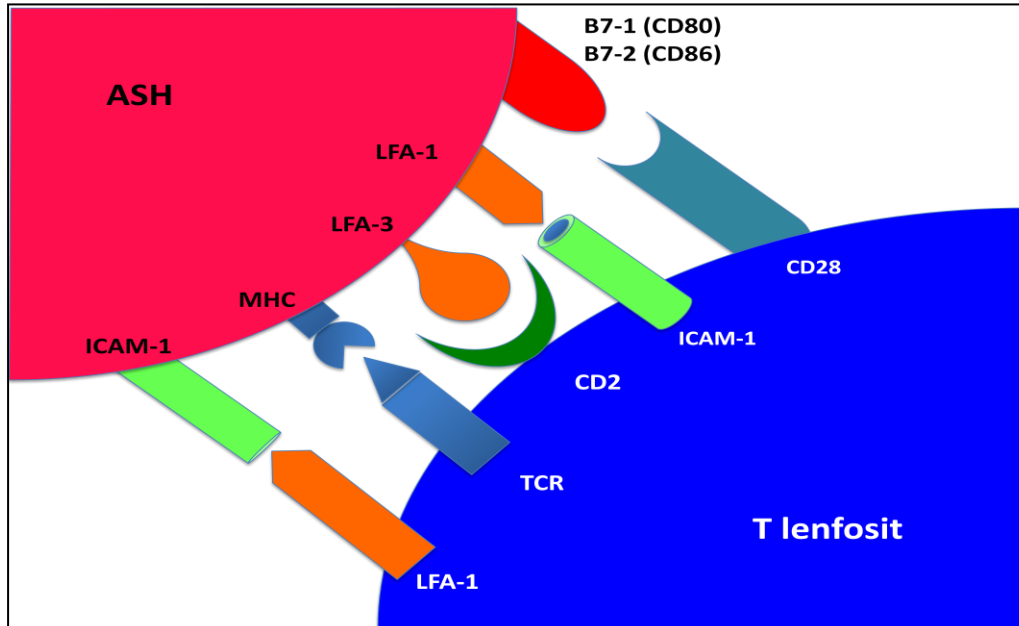


Şekil.2.1. Psoriasis immünpatogenezi

T hücrelerinin aktivasyonu ise 3 basamakla gerçekleşmektedir: primer stimülasyon, kostimülasyon ve mitotik stimülasyon. İlk basamakta ASH tarafından uygun olan MHC (major histokompatibilite kompleks) I veya II molekülleri ile T hücrelerine bu antijenler sunulmaktadır. İntraselüler antijenler MHC I molekülü ile sunulmakta ve T hücre reseptörü (TCR) tarafından tanınmaktadır. TCR kompleksi TCR proteinininin α/β zinciri, CD3 ve CD8 moleküllerinin α/β zincirinden oluşmaktadır. Ekstraselüler antijenler ise MHC II tarafından TCR/CD3/CD4 kompleksine sunulur. MHC ve TCR arasındaki bu etkileşim T hücre aktivasyonunu başlatmakla birlikte yeterli olmaz.²⁶

İkinci aşama olan kostimülasyon basamağında antijenden bağımsız bir şekilde hücre-hücre etkileşimi gerçekleşir. T hücresinde yer alan CD28 en önemli ko-stimulan molekül olup ASH'deki CD80 ve CD86 ile bağlanır. ASH' deki B7 molekülü ise T hücresinde yer alan ve T hücrelerini baskılamakla görevli olan CD152 (CTLA-4, sitotoksik T lenfosit antijen 4) molekülü ile bağlanır. T hücre aktivasyonu CD28-CD80 etkileşiminin yanı sıra başka stimülasyonlara da ihtiyaç duyan kompleks bir süreçtir. Diğer kostimulan sinyaller arasında T hücresindeki LFA-1 (lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1, lymphocyte function-associated antigen 1) ile ASH'deki ICAM-1 bağlantısı, T hücresindeki CD2 ile ASH'deki LFA-3 (CD58) bağlantısı, T hücresindeki CD40 ligand ile ASH'deki CD40 bağlantısı yer almaktadır (Şekil 2.2).²⁶

Tüm bu etkileşim ve stimülasyonlar ile aktive olan T hücresi proliferer olur ve CD4 + hafıza hücrelerine ya da CD8 T hücrelerine (CD45RO+) dönüşür. CD2, IL-2 ve IL-2R (CD25) ekspres ederler. Bu moleküller aktivasyonun üçüncü basamağı, T hücre proliferasyonu ve yaşamı için gereklidir.²⁶



Şekil 2.2. T hücre aktivasyonu için gerekli kostimulan sinyaller

Psoriasis ve T hücreleri

Psoriastide dermiste esas olarak CD4⁺ T hücreleri epidermiste ise CD8⁺ T hücreleri yer almaktadır. Epidermal CD8⁺ T hücrelerinin üçte ikisinde eksprese edilen CD103 molekülü bu hücrelerin epidermise olan göçünü kolaylaştırmaktadır. T hücrelerinin epidermise göçünü kolaylaştıran bir molekül de $\alpha 1\beta 1$ integrindir. $\alpha 1\beta 1$ integrin eksprese eden T hücreleri epidermiste fazla miktarda bulunurken, dermiste bulunmazlar. Bu hücreler aynı zamanda efektör hafıza T hücreleri olup IFN- γ üretirler. Effektör hafıza T hücrelerinin bir kısmı ise IL-17, IL-22/IL-22 üretirler; bu üç sitokin psoriasis patogeneğinde önemli rolleri bulunmaktadır. Bir diğer T hücre alt tipi olan regülatör T hücreleri (Treg) ise inflamatuvar yanıtın baskılanması yönünde etki gösterirler. Psoriastide Treg hücrelerin anti-inflamatuvar aktivitesinde azalma ve efektör T hücrelerinde Treg hücrelerin süpresif etkisine karşı direnç söz konusudur. Tüm bu bulgular doğrultusunda psoriastide efektör ve regülatör mekanizmalar arasında dengesizlik sonucu inflamatuvar yanıtın arttığı söylenebilir.²⁷

Psoriasis immünpatogeneğinde rol alan bir diğer hücre alt tipi Th17 hücrelerdir. Bu hücreler CD4⁺ efektör T hücreleridir fakat Th1, Th2 hücrelerinden farklıdır. CD 161 eksprese ederler, IL-17 ve IL-22 üretirler. Nötrofil aktivasyonunda, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı yanıtta önemli rol oynarlar. Transforme edici büyüme faktörü- beta 1'in (TGF- $\beta 1$) düşük konsantrasyonları naif T hücrelerinin Th17 yönünde polarize olmalarını sağlarken yüksek konsantrasyonları Th 17 differansiasyonunu inhibe ederek dengeyi Treg hücreler yönünde değiştirmektedir. Th 17 hücreleri ürettikleri IL-17 ile keratinositlerden IL-6, IL-8, granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve ICAM-1 sentezini arttırmaktadırlar. Th 17 hücrelerinin ürettiği bir diğer önemli sitokin de IL-22'dir. IL-22 immün sistem elemanları ile epitelyal hücrelerarasındaki iletişimi düzenler, epidermal hiperplazi ve hipogranüloza neden olur. Birçok proinflamatuvar sitokin salınımını, antimikrobiyal peptid üretimini uyandır. IL-22, IL-17 ile birlikte sinerjistik etki gösterir ve IL-23 aracılı gelişen keratinosit hiperproliferasyonunu daha da artırır.²⁷

IL-23 dendritik hücreler ve makrofajlar tarafından üretilmektedir. IL-23 sinyali, IL-17 üreten T hücre alt tipinin yaşamını ve çoğalmasını artırarak hücrel immün yanıtı güçlendirmektedir. IL-23 aynı zamanda keratinositlerin inflamasyondaki rollerini ve dermal hücre infiltrasyonunu artırarak derideki tip 1 ve 17 yanıtın artırılmasında önemli rol oynamaktadır. IL-23/IL-17 aksı psoriatik keratinositlerdeki hiperplaziyi ve IL-17'nin IL-8'i indüklemesi de kronik inflamatuvar bir hastalıkta neden nötrofillerin yer aldığını açıklamaktadır.²⁷

Nükleer faktör- κ B (NF- κ B) önemli bir transkripsiyon faktörü olup aktive olduğunda birçok proinflamatuvar mediatör geninin transkripsiyonunda rol oynadığı için negatif geribildirim mekanizmaları ile regülasyonu önemlidir. Psoriaziste NF- κ B üzerindeki bozulmuş regülasyon, yatkın bireylerde TNF- α , IL-1, TLR ligasyonu ve IL-17 ile başlayan inflamasyonun devam etmesine yol açmaktadır.²⁷

T hücre trafiği

Aktive hafıza T hücreleri deriye göç ederek etkilerini gösterirler. Aktive T hücreleri ile endotel arasında birçok basamaktan oluşan bir etkileşim süreci başlar. Bölgesel lenf nodlarında aktive olmuş T hücrelerinde CLA (deri lenfosit ilişkili antijen, cutaneous lymphocyte-associated antigen) adı verilen yeni bir yüzey proteini eksprese edilir. CLA bir adezyon molekülü olup kutanöz postkapiller venüllerin endoteli ile T hücrelerinin gevşek bir bağlantı sağlar. CLA glikoproteini kutanöz damarlarda yer alan E-selektin ve P-selektin ile etkileşime girer. Gevşek bağlantı sonrasında T hücreleri endotelyal hücrelerin üzerinde yuvarlanmaya başlarlar. Kemokinlerin T hücrelerinde yer alan spesifik reseptörlere bağlanmasıyla, T hücre yüzeyindeki integrin moleküllerinde modifikasyon oluşur. T hücresinde yer alan integrinlerden olan LFA-1 ve VLA-4 (very late antigen) sırasıyla endotelde yer alan ICAM-1 ve VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü, vascular cell adhesion molecule) ile bağlanırlar. Kemokinler aktive olmuş T hücrelerinden salınan IFN- γ ve TNF- α etkisi ile stimüle edilmektedir. İntegrinler aracılığıyla T lenfositlerin endotele tutunması sonrası salınan kemokinler aracılığıyla T lenfositler endotelden ekstravaze olacak şekilde yassılaşırlar. IFN- γ etkisi ile keratinositler tarafından sentezlenen IP-10 (indüklenebilir protein, inducible protein) ve MIG (interferon alfa ile indüklenen monokin, monokine induced by interferon- α) Tc1 lenfositlerin epidermise göç etmesini uyarırlar.²⁶

Normal deri ile karşılaştırıldığında psoriaziste keratinositlerdeki ICAM-1 ekspresyonu artmıştır. Artmış ICAM-1 ekspresyonu da LFA-1 pozitif Tc1 lenfositlerin epidermise olan göçünü hızlandırır.²⁶

T hücre reaktivasyonu

Postkapiller venüllerden dokuya geçiş sonrasında T lenfositler dermisteki dendritik hücreler ve epidermisteki Langerhans hücreleri karşılaşır. Ardından IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin üretimi başlar. TNF- α üretimi IL-1, IL-2, GM-CSF ve IFN- γ salınımını daha da artırır.

T hücrelerinden salınan IFN- γ ve TNF- α keratinositleri IL-8 salınımı yönünde uyarır. IL-8 nötrofillerin epidermiste toplanmasını sağlayan en önemli kemokindir. T hücreleri tarafından salınımı uyarılan vasküler endotelial büyüme faktörü ile vasküler hiperplazi gerçekleşir. Sonuçta net etki artmış keratinosit proliferasyonu, retelerde uzama, granüler tabakada kayıp, parakeratoz ve endotelial hiperproliferasyondur.²⁶

Psoriasis ve Keratinositler

Epidermal keratinositlerde hiperplazi ve değişmiş differansiasyon psoriazisin klasik bulgusudur. Psoriaziste proliferen olan hücre popülasyonu yaklaşık iki katına çıkmış iken, hücre döngüsü ise 9-10 kat kısalmış, 28-30 gün olan epidermal döngü zamanı 3-4 güne inmiştir. Normal deri ile kıyaslandığında psoriasis lezyonlarındaki keratinosit üretimi 28 kat artmıştır. Keratinosit hiperproliferasyonu T lenfosit ve keratinositlerden salınan sitokinler ile indüklenmektedir. Keratinositler IL-6, IL-8, TGF- α , TGF- β üretmektedir. TGF- α keratinositlerin hiperproliferasyonunu sağlamakta, ayrıca TGF- β ile birlikte epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGF-R) için ligand görevi yapmaktadır. EGF-R ekspresyonu psoriaziste artar. IL-8 keratinositleri proliferen eder, nötrofiller için kemoatraktandır. Nötrofillerin intraepidermal birikimi psoriasis için bir başka karakteristik bulgudur. Nötrofillerin psoriasis patogenezindeki rolleri tam olarak anlaşılmamış olmakla birlikte, T lenfositleri aktive ettikleri ve keratinositlerin büyüme ve differansiasyonlarını düzenledikleri düşünülmektedir.²⁸

Psoriasis lezyonlarında, bazal ve suprabazal keratinositlerin yüzeylerinde ICAM-1, HLA-DR, CD-40 eksprese edilmektedir. ICAM-1 T hücreleri, nötrofiller ve dendritik hücrelerde sentezlenen β 2-integrinler için genel bir liganttır, lökositlerin epidermal hareketini düzenler. CD-40 ve HLA-DR, T hücresindeki reseptörü ile etkileşerek aktivasyon sinyalleri üretmektedir.

Aktive keratinositler vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) sentezleyerek anjiyogenezi hızlandırır. Psoriastte yüzeysel kapillerler çok fazla artar. Uzamış ve kıvrık damarlar elonge dermal papilla içerisinde çok belirgin hale gelmiştir. Bu uzamış damarlardaki endotel hücrelerinde normalden fazla ICAM-1 ekspresyonu söz konusudur.²⁹

Psoriasis ve Doğal İmmün Sistem

Psoriasis patogeneğinde adaptif immün sistem elemanı olan T hücrelerinin yanı sıra doğal immün sistem hücreleri (nötrofil, dendritik hücre, makrofaj, mast hücresi, doğal öldürücü hücreler (NK hücreler), NK-T hücre) de rol oynamaktadır. TNF- α 'nın psoriastik inflamasyondaki rolünün gösterilmesi de psoriastte doğal immün sistemin patolojik aktive olduğu bulgusunu desteklemektedir.

NK-T Hücre

Doğal immün sistemin bir elemanı olan NK-T hücreler güçlü IFN- γ üreticisidirler. NK-T hücreler CD3+ T hücrelerdir, ek olarak ayrıca NK reseptörleri de taşırlar. Psoriastik lezyonlarda NK-T hücrelerinin normal deriye göre artmış infiltrasyonu gösterilmiştir. NK-T hücreler yalnızca Cd1d molekülleri eşliğinde sunulan glikolipid antijenleri tanır. Psoriastik lezyonlardaki keratinositlerde artmış Cd1d ekspresyonunun gösterilmesi, glikolipid antijenlerin NK- T hücrelerini aktive ederek IFN- γ salınımı ile keratinositlerde proliferasyona neden olduğunu düşündürmektedir.¹⁶

ASH Hücreler

Matür dendritik hücreler antijen sunumu ve sitokin üretimi yapmakla görevli hücrelerdir. Dendritik hücreler T hücrelerine antijen sunarak psoriasis patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Psoriaziste lezyonlu deride Langerhans hücreleri, immatür ve matür dendritik hücreler, plazmasitoid dendritik hücreler, TNF- α üreten dermal dendritik hücreler, interferon üreten öldürücü dendritik hücreler, epidermal dendritik hücreler artmıştır. Dendritik hücreler aynı zamanda T hücre proliferasyonunu uyaran TNF- α , IFN- α , IL-12, IL-15, IL-18 ve IL-23 gibi sitokinleri sentezlemektedir.

Langerhans hücreleri epidermisteki immatür dendritik hücrelerdir ve psoriaziste deride sayılarının arttığı bilinmektedir.³⁰

Nötrofiller

Keratinositlerden salınan IL-8, Gro- α gibi kemokinler, alternatif kompleman yolağının aktivasyon ürünleri (C5a) psoriaziste nötrofillerin epidermise olan göçünü ve aktivasyonunu uyaran en önemli faktörlerdir. Psoriatik nötrofiller HLA-DR ekspresyonu ile T hücrelerine antijen sunma özelliği kazanmaktadır. Nötrofil elastazının keratinosit proliferasyonunu arttırıcı etkisi bulunmaktadır. Psoriatik nötrofiller IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- α sentezleyerek inflamasyonu daha da arttırmaktadırlar.³¹

Toll-benzeri Reseptörler ve Antimikrobiyal Peptidler

Toll-benzeri reseptörler (TLR) doğal immün sistemin en önemli patern tanıma reseptörleridir ve patojenle ilişkili moleküler paternleri tanıma görevi üstlenirler. Antimikrobiyal peptidler ise doğal immün sistem tarafından üretilen bakteri ve fungus membranlarında porlar oluşturan moleküllerdir. Psoriasis plaklarının patojenik bakterilerin süperenfeksiyonuna karşı dirençli olduğu bilinmektedir. Bu artmış direncin nedeni olarak psoriatik plaklarda arttığı gösterilen antimikrobiyal peptidler gösterilmektedir. Ayrıca psoriasis lezyonlarındaki keratinositler normal deri ile karşılaştırıldığında TLR1, TLR2, TLR5 ve TLR9'un arttığı gösterilmiştir. Keratinosit büyüme faktörü olan TGF- α 'nın ekspresyonunun psoriasis lezyonlarında arttığı gösterilmiştir, TGF- α 'nın da TLR5, TLR9 ve TLR ekspresyonunu ve proinflamatuvar sitokinler olan IL-8 ve beta-defensini arttırdığı düşünülmektedir.³²

Antimikrobiyal peptidlerden olan katelisidin psoriasis lezyonlarında yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. Katelisidin plazmasitoid dendritik hücrelerdeki TLR9'un güçlü bir aktivatörüdür ve dendritik hücrelerden IFN- α üretimini uyarmaktadır.³²

Psoriastide Sitokinler, Kemokinler ve Büyüme Faktörleri

Psoriasis Th1 ve Th17 sitokin profilinin baskın olduğu bir hastalıktır. Th1 sitokinler hem CD4, hem CD8 T hücrelerinden salınmaktadır. TNF- α , IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-22, IL-23, lenfotoksin, TGF- α , GM-CSF, IFN- γ , EGF, PDGF, endotelin-1 gibi sitokinler ve büyüme faktörleri ile epidermal proliferasyon ve kronik inflamasyon gerçekleşmektedir.^{16,33-35}

2.1.6. Klinik

Psoriasis Vulgaris

Psoriasisın en sık görülen tipi, kronik plak tip psoriastir ve hastaların %90'lık kısmı psoriasis vulgaris olarak da bilinen bu grupta yer almaktadır. Lezyonlar bilateral, simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, eritemli, parlak kırmızı ya da somon renginde, sedefi skuamli plaklar şeklinde izlenmektedir. Lezyonlar diz, dirsek gibi ekstansör yüzeyler ile lumbosakral bölgeyi özellikle tutma eğilimindedir. Umblikus, skalp ve tırnaklar sıklıkla tutulan diğer bölgeler olmakla birlikte vücudun herhangi bir bölgesinde yerleşebilir.^{13,36-41}

Guttat Psoriasis

Psoriasisın ekzentamatöz formu olarak da adlandırılmaktadır. Yuvarlak, 0,5-1 cm çaplı, eritemli, hafif skuamli papüllerin gövde ve ekstremitelerde akut başlangıcı ile karakterizedir. Guttat psoriasis, özellikle ailesinde psoriasis öyküsü olan çocuk ve genç yetişkinlerde, tonsilit ya da farenjit şeklindeki poststreptokokal enfeksiyon veya stresli bir yaşam olayı sonrasında ortaya çıkmaktadır.^{37,40,41}

İnvers Psoriasis (Fleksural Psoriasis)

Psoriasis lezyonları aksiler bölge, inguinal bölge, popliteal bölge, antekubital bölge, intergluteal sulkus, umblikus gibi vücudun kıvrım bölgelerinde görülmektedir. Lezyonlar, parlak eritemli keskin sınırlı plaklar şeklindedir, skuam ise genellikle eşlik etmez.⁴¹⁻⁴³

Püstüler Psoriazis

Püstüler psoriazis hastaların %2-5'ini oluşturmakta olup klinik tabloya püstüller hakimdir. Püstüler psoriazis jeneralize ve lokalize olarak iki alt gruba ayrılır. Lokalize püstüler psoriazis ise akrodermatitis kontinua Hallopeau ve palmoplantar püstüloz olmak üzere iki alt grupta incelenmektedir.^{41,44,45}

Eritrodermik Psoriazis

Eritrodermik psoriaziste vücut yüzey alanının en az %90'ı eritem ile kaplıdır. Deskuamasyon eritem kadar belirgin olmayabilir. Bazı hastalarda eritem altında kronik plak psoriazis lezyonları seçilebilir.⁴¹

Psoriazis ve Tırnak Tutulumu

Psoriaziste en sık izlenen tırnak bulgusu "yüksük tırnak" olarak da bilinen "pitting" denilen süperfisyel tırnak plağındaki noktasal çukurcuklar olup onikoliz, salmon lekesi (yağ damlaları), subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler, 'Beau çizgileri', onikoreksiz, eritemli lunula, lökonişi diğer sık görülen bulgulardır.^{46,47}

Psoriazisli hastaların %50'sinde, psoriatik artritli hastaların ise %80'inde eşlik eden tırnak bulgusu saptanmıştır. Tek başına tırnak tutulumu hastaların %20'sinde izlenir. %1-3 hastada tırnak tutulumu cilt ve eklem tutulumundan önce ortaya çıkmaktadır.^{36,41,42}

Psoriatik Artrit

Psoriazisli hastaların %6-42'sinde inflamatuvar artrit olduğu bildirilmektedir. Psoriatik artrit sıklıkla psoriazis gelişimi sonrasında başlamakla birlikte eş zamanlı başlayan ya da psoriatik artrit şeklinde başlayan psoriazis olguları da bildirilmektedir.⁴⁸⁻⁵⁰ Asimetrik oligoartiküler tutulum en sık izlenen; distal interfalangeal eklem tutulumu en spesifik olan eklem tutulumudur.

Eklem tutulumu ile tırnak tutulumu arasında yakın bir ilişki vardır; psoriatik artritli hastaların %40-80'inde tırnak tutulumu bildirilmiştir.^{42,48-50}

2.1.7. Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisinde belirgin epidermal hiperplazi ile birlikte epidermal retelerde düzenli akantoz, dermal papillalarda genişlemiş ve tortüöz kapillerler, suprapapiller bölgede özellikle granüler ve spinöz tabakayı etkileyen epidermal incelme gözlenir. Sponjiöz ya minimaldir ya da yoktur. Belirgin parakeratoz, sıklıkla alterne ortokeratoz izlenmektedir. Parakeratoz izlenen odaklarda hipogranüloz vardır. Parakeratoz alanlarında izlenen nötrofil kümelerine "Munro mikroabsesi" denir. Seyrek süperfisyel dermal perivasküler nötrofil infiltrasyonu tipiktir. Özellikle püstüler psoriasisde görülen spinöz tabakada yer alan nötrofil kümeleri ise "Kogoj püstülleri" olarak adlandırılmaktadır.⁵¹

2.1.8. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ)

Günümüzde psoriasis yaygınlığını ve şiddetini belirleyen ve tedaviye yanıtı değerlendiren ideal bir laboratuvar testi ya da göstergesi bulunmamaktadır. Psoriasis takibinde ve tedaviye olan yanıtın değerlendirilmesinde PAŞİ dışında vücut yüzey alanı (BSA- body surface area), global değerlendirme (PGA- patient global assesment), yaşam kalite indeksi (QOL- quality of life) gibi değerlendirme ölçütleri kullanılmaktadır. PAŞİ en sık kullanılan psoriasis skorlama ölçütüdür. Bu değerlendirmede vücut 4 ayrı bölgeye ayrılır: baş ve boyun bölgesi (b), gövde (g), alt ekstremita (a) ve üst ekstremita (ü). Her bir bölge için eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) 0 ile 4 puan arasında skorlanır. Her bir bölge için tutulan alan (A) yüzde olarak belirlenir ve 0 ile 6 arasında bir skor verilir.

(0=yok, 1= <% 10, 2= % 10-30, 3=% 30-50, 4=%50-70, 5=%70-90, 6=%90-100).

Toplam PAŞİ= 0,1Ab(Eb+İb+Db) + 0,2Aü(Eü+İü+Dü) + 0,3Ag(Eg+İg+Dg) + 0,4Aa(Ea+İa+Da) formülü ile hesaplanır. PAŞİ skorlama ölçütünün en önemli dezavantajı, araştırmacılar arasında değişkenlik gösterebilmesidir. Toplam PAŞİ skoru <8 ise hafif, 8-12 ise orta, >12 ise şiddetli psoriasis olarak kabul edilmektedir. Tedavinin etkinliğini değerlendirirken %90, % 75 ve %50 oranında azalmalar şeklinde ifade edilmektedir. Örneğin, etkili olduğu söylenen bir tedavi şekli için hastaların % 80'inde 12 hafta sonrasında PAŞİ'de %75 azalma beklenmektedir.^{52,53}

2.1.9. Tedavi

Topikal Tedaviler

Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler psoriazisin her evresinde monoterapi şeklinde ya da sistemik tedaviyle birlikte halen en sık kullanılan tedavi şeklidir. Terapötik etkisi vazokonstrüksiyon, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkileri ile oluşmaktadır. Deride atrofi, telenjiektazi, stria, folikülit, akne ve purpura gelişimi lokal yan etkileridir. Topikal tedavide sistemik yan etkiler çok ender görülmekle birlikte gebeliğin ilk üç ayında kullanıldığında yarık damak-dudak riskinin artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.⁵⁴⁻⁵⁶

Vitamin D Analogları

D vitamini keratinosit proliferasyonunu ve differansiasyonunu inhibe etmektedir. IL-10 düzeylerini arttırıp, IL-8 düzeylerini azaltarak, Th1 sitokin profilini Th2 sitokin profili yönünde değiştirmektedir. Bu etkisi ile psoriasis patogenezinde etkili olan Th1 sitokinleri baskılamaktadır.

Psoriasis tedavisinde kullanılan vitamin D analogları kalsipotriol, kalsitriol (1,25 dihidroksivitamin D3) ve takalsitol (1 α ,24 dihidroksivitamin D3)'dür.

Kalsipotriol, hafif ve orta şiddetteki plak psoriasis tedavisinde etkilidir. Ortalama 6-8 hafta içinde tedavi etkinliği görülür. En sık yan etkisi kaşıntı ve yangı şeklinde hissedilen deri iritasyonu, kuruluk, soyulma, eritem ve ödemdir. Gebelik ve laktasyonda ise kullanımı önerilmemektedir.⁵⁴⁻⁵⁸

Katran ve Antralin

Psoriasis tedavisinde kömür katranı uygulaması yüzyıldan uzun süredir bilinen bir tedavi seçeneğidir. Ham kömür katranı, ağaç katranı ve taş katranı olarak bilinen formları çeşitli preparatlar içerisinde bulunmakta ya da majistral ilaç olarak hazırlanarak kullanılmaktadır. Etkisini bazal tabakadaki keratinositlerde mitotik aktiviteyi azaltarak ve deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini baskılayarak gösterdiği düşünülmektedir.

Antralin (ditranol) DNA sentezini inhibe ederek anti-mitotik aktivite göstererek psoriaziste tedavi etkisi oluşturur.

Katran ve antralinin kullanımını kısıtlayan en önemli özellikleri deri ve kıyafetleri boyamalarıdır. Folikülit, kontakt dermatit ve deri iritasyonu diğer yan etkileridir. Gebe ve emziren kadınlarda kullanımları kontraendikedir.^{54,55,59,60}

Topikal Retinoidler

Psoriasis tedavisinde, 3. kuşak sentetik bir retinoid olan tazaroten en sık kullanılan topikal retinoiddir. Diğer retinoidler gibi keratinosit proliferasyonu ve differansiasyonu üzerine etkilidir. Kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisi iritasyon oluşturmalarıdır. Bu nedenle de sıklıkla topikal kortikosteroidler ile birlikte kullanılmaktadır. Teratojenik olması nedeni ile gebelerde kullanımı kontraendikedir.⁵⁴⁻⁵⁶

Keratolitik Ajanlar

Keratolitik ajanlar olan salisilik asit, üre ve glikolik asit tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla diğer tedavi seçenekleri ile birlikte sıkça kullanılmaktadır. Salisilik asit sistemik emilimi nedeniyle vücut yüzey alanının %20'sinden fazlasını içerecek şekilde kullanılmamalıdır. Gebelerde kullanılmaması önerilmektedir. Üre, transepidermal sıvı kaybını azaltan, keratinosit differansiyasyonunu düzenleyen bir diğer keratolitik ajandır. Topikal kortikosteroidlerin deriye penetrasyonunu arttırmaktadır.^{55,56,58}

Sistemik Tedaviler

Retinoidler

A vitamininin doğal ve sentetik türevleri olan retinoidler nükleusta yerleşmiş olan retinoik asit reseptörüne (RAR) ve retinoid X reseptörüne (RXR) bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenlemektedir. Ayrıca keratinosit proliferasyonunu, inflamasyonu, nötrofil kemotaksisini azaltmaktadır. Bu nedenle retinoidlerin psoriasis tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir.

Psoriasis tedavisinde başlangıçta 2. kuşak aromatik sentetik bir retinoid olan etretinat kullanıma girmişse de lipofilik özelliği nedeniyle yağ dokusunda depolanması, kandaki yarılanma süresinin 120 günü bulması ve teratojenik olması nedeniyle yerini aktif metaboliti olan asitretine bırakmıştır.^{56,61-63}

Asitretin etretinata kıyasla daha az lipofilik bir metabolittir ve yarılanma ömrü 2 gündür. İki ay kadar bir sürede kandan tamamen uzaklaştırılmaktadır. Çok az miktarda alkol tüketimi ile asitretinin tekrar etretinata esterifikasyonu mümkün olduğundan asitretin tedavisi sonrasında kontrasepsiyon süresinin 2-3 yıl kadar uzun olması önerilmektedir.^{56,61-63}

Topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları ve fototerapi ile kombine edilebilir. Monoterapi şeklindeki kullanımı, kronik plak psoriazis ile karşılaştırıldığında eritrodermik psoriazis ve püstüler psoriaziste çok daha etkilidir. Jeneralize püstüler psoriaziste ilk basamak tedavi seçeneğidir.^{56,61-63}

İsotretinoin 1. kuşak doğal bir retinoid olup psoriazisteki etkinliği asitretinden düşüktür. Yarılanma süresinin kısa olması ve tedavi sonrasında kontrasepsiyon süresinin 2 ay olması nedeniyle ender de olsa üreme çağındaki kadınlarda UVB fototerapisi ile birlikte kombinasyon tedavisi olarak kullanılmaktadır.^{56,61-63}

Retinoidlerin en sık yan etkisi mukozalarda kuruluk ve keylittir. Paronişi, palmoplantar deride incelme, tırnaklarda fragilite, alopesi izlenebilir. Diğer önemli yan etkilerini karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, hiperlipidemi, hiperostoz, artralji ve myalji oluşmaktadır. Tetrasiklin grubu ilaçlar ile birlikte alındığında intrakraniyal basınç artışı riski bulunmaktadır.^{56,61-63}

Metotreksat

Folik asit antagonisti olan metotreksat, dihidrofolatın tetrahidrofolata dönüşümünü sağlayan dihidrofolat redüktaz enziminin inhibitörüdür. Metotreksat anti-inflamatuvar, antiproliferatif ve immüsupresif etkilidir. Yüksek doz metotreksatın protein sentezinin doğrudan inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca metotreksatın aktive T lenfositlerde apoptozisi indükleyerek; T lenfositlerin ve bazı adezyon moleküllerinin aktivasyonunu önleyerek psoriazis ve inflamatuvar hastalıklarda etkili olduğu düşünülmektedir.^{56,61,63,64}

Psoriazis tedavisinde metotreksat kullanımına bağlı en sık oluşan yan etkiler ateş, eklem ağrısı, bulantı, kusma, karın ağrısı, dispepsi, diyare, anoreksi ve kilo kaybıdır. Metotreksat tedavisinin ilk haftalarında, akut ilaç toksisitesi nedeniyle geçici transaminaz yüksekliği gelişebilir. Kronik hepatotoksisite ise uzun süreli metotreksat kullanımı ile oluşan en ciddi yan etkidir. Metotreksatın pulmoner sistem üzerine olan yan etkileri arasında akut intersitisyel pnömoni ve pulmoner fibroz

sayılabilir. Yüksek doz metotreksat tedavisiyle ilişkili veya nadiren idiyosenkrotik olarak anemi, lökopeni ve trombositopeni ile sonuçlanan kemik iliği süpresyonu izlenebilir. Metotreksatın gebelik kategorisi D'dir. Kadınlarda tedavi bitiminden sonraki tam bir ovulatuvar siklus tamamlanana kadar; erkeklerde ise spermatogenez 74 gün sürmesi nedeni ile tedavi sonrasındaki 3 aylık dönemde kontrasepsiyon uygulanmalıdır.^{56,61,63,64}

Siklosporin

Siklosporin, kalsinörin inhibitörü imünsüpresif etkili bir ilaçtır. '*Tolypocladium inflatum*' adındaki toprak mantarından elde edilen bir ön ilaçtır. Sitoplazmik reseptörü olan siklofilin molekülüne bağlanana kadar inaktiftir. T lenfositlerde siklosporin-siklofilin kompleksi sitoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfotazı inhibe eder.

Bu enzimin inhibe olması sonucu T lenfositlerde nükleer faktör defosforile olup nükleusa yerleşemez; IL-2, IFN- γ gibi sitokinlerin üretimi uyarılamaz. Ayrıca, kalsinörin fosfotazın inhibisyonu ile keratinositlerde doğrudan proliferasyon inhibe olmaktadır.⁶¹

Kronik plak psoriasis, palmoplantar psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde kullanılmaktadır. Siklosporinin en önemli yan etkileri hipertansiyon, renal toksisite ve karsinojenezi tetiklemesidir. İki yıldan uzun sürede kullanımı renal toksisite açısından önerilmemektedir. Siklosporin tedavisi alan hastalar psoriasis olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, melanom dışındaki deri kanseri riskinin 6 kat arttığı gösterilmiştir. Bulantı, kusma, hipertrikoz, eklem ağrısı, baş ağrısı, tremor, parestezi, yorgunluk hissi, hiperlipidemi, hiperbilirubinemi, jinjival hiperplazi bilinen diğer yan etkileridir. Siklosporinin gebelik kategorisi C'dir. Bu nedenle gebelerde ve emziren hastalarda önerilen sistemik tedavi seçeneğidir.^{56,61,63,65}

Biyolojik ajanlar

Sistemik tedavi gerekliliği olan, ancak konvansiyonel sistemik tedavilere yanıtız olan ya da yan etkiler ve komorbiditeler nedeni ile bu ilaçların tercih edilemediği hastalarda, ikinci basamak tedavi olarak biyolojik ajanlar tercih edilmektedir.

Tümör nekrotize edici faktör inhibisyonu yapan biyolojik ajanlar ile ilgili önemli bir sorun, antikor gelişimidir. Bu oran infliximab için % 6-30, etanercept için %1-6 ve adalimumab için % 0,6-12 oranlarında bildirilmektedir. Ayrıca antikor gelişimi olan kişilerde ilaca bağlı infüzyon reaksiyonu gelişme olasılığı da artmakta, tedaviye verilecek olan yanıt azalmaktadır. Biyolojik ajan tedavisi metotreksat tedavisi ile kombine edildiğinde hastalarda antikor gelişim riskinin daha düşük olduğu bilinmektedir.⁶⁶⁻⁶⁹

İnflksimab insan ve fare kaynaklı kimerik bir anti TNF- α monoklonal antikorudur. Psoriaziste 5 mg/kg dozunda 0., 2. ve 6. haftalarda intravenöz infüzyon şeklinde uygulandıktan sonra sekiz haftada bir yapılan idame infüzyonlar ile tedavi devam etmektedir. Püstüler ve eritrodermik psoriazis ile psoriatik tırnakta da belirgin düzelme sağlar.

Adalimumab, insan kaynaklı Ig G1 yapısında monoklonal bir antikordur. Subkütan enjeksiyon şeklinde 0. haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ve ardından iki haftada bir 40 mg şeklinde uygulanır.

Etanersept ise insan dimerik füzyon proteindir, Ig G1 Fc kısmı ile TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. Etanersept psoriaziste subkütan olarak haftada iki kez 25 mg şeklinde uygulanmaktadır. İlk üç aylık tedavi döneminde doz haftada iki kez ve 50 mg şeklinde uygulanabilir.

İnflksimab infüzyonu sırasında ilk 24 saat içerisinde oluşan reaksiyonlar akut, 14 gün içerisinde oluşan reaksiyonlar gecikmiş tip reaksiyonlar olarak bilinmektedir. Hastaların %3-7'sinde infüzyon reaksiyonu bildirilmiştir. Akut infüzyon reaksiyonlarının büyük bir kısmı eritem, kaşıntı, halsizlik, baş ağrısı, ürtiker gibi semptomlar ile hafif ve orta düzeyde izlenirken, %0,1'lik hasta grubunda bronşiyal spazm ve belirgin kardiyovasküler reaksiyon ile birlikte şiddetli düzeyde olabilir. Geç tip reaksiyonlar daha az sıklıktadır; yaygın ekzantem, ateş, myalji ve artralji izlenmektedir.⁶⁶⁻⁶⁹

Etanersept ve adalimumab kullanımı ile oluşan akut hipersensitivite reaksiyonu çok nadirdir de (<1/100) enjeksiyona bağılı lokal reaksiyonlar daha siktir. Etanersept ile %14, adalimumab ile % 6,6 oranında bildirilmiştir. Enjeksiyon bölgesinde ağrı, kaşıntı, kızarıklık ve hafif şişlik şeklinde gözlenmektedir. Sıklıkla tedavinin ilk haftalarında ve enjeksiyondan 1-2 gün sonra oluşmaktadır. Tedavinin kesilmesine gerek yoktur.⁶⁶⁻⁶⁹

TNF- α inhibisyonu yapan ilaçlar ile sık bildirilen bir diğere yan etki enfeksiyon gelişimidir. Deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, intraselüler yerleşimli bakteriyel (*Mycobacterium tuberculosis*, *Legionella pneumophila* ve *Salmonella*) enfeksiyonlar ve granülatöz enfeksiyonlar (*Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans*, *Coccidioides immitis*, *Aspergillus* ve *Listeria monocytogenes*) açısından artmış risk söz konusudur. Tüberküloz en sık gelişen granülatöz enfeksiyon olup, infliksimab tedavisi altında bildirilen olguların %43'ü ilk üç ay içinde gelişmiştir. Bu nedenle, biyolojik ajanlar ile tedaviye başlamadan önce hastalar öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ve tüberkülin deri testi ile değerlendirilmelidir.⁶⁶⁻⁶⁹

TNF- α inhibitörleri ile tedavi sırasında düşük titrede (1/40) ANA (antinükleer antikor) pozitifliği gelişimi bildirilmiştir. Tedavinin sonlandırılması ile birlikte, oluşan antikorlar kendiliğinden aylar içinde negatifleşmektedir. Biyolojik ajan tedavisi sırasında aspartat ve alanin transaminaz (AST, ALT) düzeylerinde artış izlenebilir. AST ve ALT düzeylerindeki 5 kata kadar olan artışlarda yakın izlem, bu düzeyin üzerinde ise tedavinin kesilmesi önerilmektedir.⁶⁶⁻⁶⁹

TNF- α inhibitörleri ile malignite gelişimi arasındaki ilişki tartışmalıdır. Psoriasisde kullanımı ve malignite gelişimini gösteren uzun süreli, geniş hasta grubu ile yapılmış çalışmalar bulunmamakla birlikte, romatoid artritli hastalardaki araştırmalarda solid organ ve lenfoma riskinin artmış olduğu saptanmıştır. Bu nedenle hastalar olası malignite açısından da değerlendirilmelidir.

TNF- α inhibitörlerinin orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde kullanımı kontraendikedir. Multipl skleroz ve diğere demyelizan hastalıklarda kullanımı da önerilmemektedir. TNF- α inhibitörlerinin gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmemektedir. Gebelik kategorisi B'dir.⁶⁶⁻⁶⁹

Fototerapi

Yıllardır çeşitli deri hastalıklarında kullanılan fototerapi tedavisi, güneş ışığının bir formudur. Yapılan birçok çalışmada, sistemik tedaviler ile fototerapinin birbirlerine olan üstünlüğü gösterilememekle birlikte; komorbiditesi olan hastalarda, çocuk ve gebelerde yan etkilerinin az olması nedeniyle özellikle dar band UVB önerilmektedir.

Fototerapi lokal etkili bir tedavi seçeneğidir. UVB için major hedef molekül çekirdek DNA'sıdır. DNA, UVB ışığını absorbe ederek primidin dimerleri ve fotoürünler oluşturur ve böylece DNA sentezi inhibe olmaktadır. UVB keratinosit ve lenfositlerin proliferasyonunu da ayrıca inhibe etmektedir.

PUVA tedavisi psoralen ve UVA ışığının birlikte kullanıldığı fototerapi şeklidir. Psoralen DNA'nın çift sarmal yapısına girmekte ve UVA ışığı ile birlikte bir foton absorbe etmektedir; böylece timidin bazına bağlanmaktadır. Bir diğer fotonun absorbe edilmesi ve timidin bazına bağlanma ile reaksiyon devam etmektedir. DNA-psoralen kompleksi DNA sentezininin ve hücre bölünmesinin durmasına neden olmaktadır. PUVA ve UVB fototerapisi farklı mekanizmalar ile T lenfositlerin apoptozisine neden olmaktadır, langerhans hücrelerinin sayısını azaltmaktadır. Fototerapi ayrıca dokudaki sitokin profilini etkilemekte, özellikle IL-10 düzeylerini arttırarak Th1 profilini Th2 yönünde değiştirmektedir.⁷⁰

Geniş band UVB 290-320 nm dalga boyundadır. Psoriasis tedavisinde kullanılan ilk fototerapidir, katran ile birlikte Goeckerman rejiminde kullanılmıştır. Son yıllarda dar band UVB'nin geniş band UVB'ye göre daha etkili olduğunun gösterilmesi nedeniyle tercih edilmemektedir.

Dar band UVB 311 nm dalga boyundadır. Orta ve ince kalınlıktaki plak psoriasis tedavisindeki etkinliği, PUVA ile benzerdir. Toplam 20-36 seans tedavi ile belirgin düzelme sağlanmaktadır.

PUVA tedavisi tüm psoriasis tiplerinde kullanılmakla birlikte, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriaziste tedavi yanıtı az olduğu için, diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılması önerilmektedir. 8-metoksipsoralen (8-MOP) en sık kullanılan psoralendir. UVA tedavisinden iki saat önce 0,6 mg/kg kristal formunda ya da 90 dakika önce 0,4 mg/kg kapsül formunda alınır. En sık görülen yan etkisi bulantıdır.

Banyo PUVA tedavisi oral PUVA tedavisine göre daha etkili, sistemik yan etkileri daha az olan ve UVA maruziyet süresinin daha kısa olduğu bir fototerapi şeklidir. Dezavantajı uyuncun az olduğu pahalı bir tedavi şekli olmasıdır. Hepatik disfonksiyon veya gastrointestinal sistem intoleransı söz konusu ise veya katarakt nedeni ile daha az UVA dozu verilmek isteniyorsa tercih edilebilir. Topikal PUVA tedavisi özellikle palmoplantar psoriasis için sıkça kullanılan bir tedavi şekli olmuştur.

PUVA tedavisinin akut dönemde en önemli yan etkisi fototoksik reaksiyonlardır. Ayrıca kutanöz lupus eritematozus gibi fotosensitif deri hastalıklarında alevlenmeye neden olabilir. PUVA tedavisinin uzun dönem yan etkileri arasında PUVA lentijinleri ve deri kanseri riskinde artış yer almaktadır. 250 seans üzeri tedavi alanlarda melanom riskinin de artmış olduğu gösterilmiştir. Yaşam boyu alınan UVA dozunun 1000J/cm² ya da tedavinin 250 seans ile sınırlandırılması önerilmektedir. UVB fototerapisi akut dönemde eritem, kserozis ve kaşıntıya neden olabilir, herpes simpleks enfeksiyonlarında alevlenme yapabilir. Uzun dönem yan etkileri arasında fotoyaşlanma ve karsinogenez yer almaktadır. Karsinojenik yan etkisinin PUVA tedavisine göre daha az olduğu bilinmektedir.^{22,55,70-72}

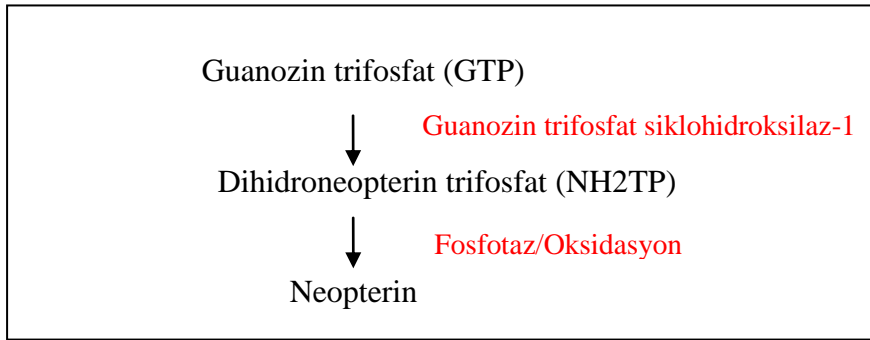
2.2. Neopterin

2.2.1. Neopterin Tanımı ve Tarihçe

Neopterin pteridin halka yapısına sahip bir moleküldür. Pteridin ise pirazin ile pirimidin halkasının birleşmesinden oluşmuş pirazino-(2,3-d) primidin bisiklik azotlu halka sistemini ifade etmektedir.^{2,3,73} Neopterin ilk olarak 1963 yılında işçi arılardan, arı sütü ve larvalarından izole edilmiştir. İnsanda ilk kez 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından idrardan elde edilmiştir. 1976 yılında fenilketonürlü çocukların idrarlarında ve benzer şekilde viral enfeksiyon ve malign hastalıklarda idrarda konsantrasyonunun arttığı gösterilmiştir. 1982-83 yıllarında ilk kez in vitro olarak insan periferik kan mononükleer hücrelerinden neopterin sentez edildiği gösterilmiştir. 1984 yılında in vitro olarak IFN- γ 'nın makrofajlardan büyük miktarlarda neopterin üretimine yol açtığı gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalarda enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, maligniteler, allogreft rejeksiyonları, kardiyak ve renal yetmezlik, koroner arter hastalıkları ve miyokard enfarktüsünde vücut sıvılarında neopterin düzeyi yüksek bulunmuştur.^{2,4,5,74,75}

2.2.2. Neopterin Biosentezi ve Katabolizması

Guanozin trifosfat (GTP), GTP siklohidrolaz-1 enzimi aracılığı ile 7,8-dihidroneopterin trifosfata (NH₂TP) dönüşür. Bu basamak pteridin biosentezinde hız sınırlayıcı basamak olup, oluşan NH₂TP pteridin biosentez yolunun en önemli ara ürünüdür. GTP siklohidrolaz-1 enziminin aktivitesi IFN- γ 'nın etkisi ile önemli ölçüde artmaktadır. Neopterin molekülü ise NH₂TP'den defosforilasyon ve oksidasyon basamakları sonucu oluşmaktadır. Neopterin immün sistemin uyarıldığı durumlarda IFN- γ aracılığı ile başlıca monosit ve makrofajlardan sentezlenmektedir^{3,75}. Şekil 2.3'de neopterin sentezi görülmektedir.



Şekil 2.3. Neopterin sentezi

Neopterinin dolaşım sistemindeki yarılanma ömrü ortalama 90 dakikadır.⁵ Metabolize olmadan böbrekler aracılığı ile atılır. Neopterin klirensi inülin klirensinden yüksek olduğu için, atılımı sadece glomerüler filtrasyonla değil tubuler sekresyonla da gerçekleşir.³

2.2.3. Neopterin Düzeyleri ve Neopterin Düzeyini Etkileyen Faktörler

Ortalama serum konsantrasyonu $5,3 \pm 2,7$ nmol/l olarak tespit edilmiştir. Normal neopterin düzeyleri yaşa göre artış göstermekle birlikte cinsiyetin bu düzeylere etkisi yoktur. Yaşa göre değişen neopterin düzeyleri Tablo 2.4'de gösterilmiştir.⁷⁵

Tablo 2.4. Serum neopterin düzeylerinin yaşla değişimi⁷⁵

Serum (nmol/l neopterin)	
Yaş (yıl)	Ortalama ± SS
<18	6,8 ± 3,6
19-75	5,3 ± 2,7
>75	9,7 ± 5,0

İdrar neopterin düzeyleri idrar dansitesindeki değişikliklerden etkilenmesini önlemek için idrar kreatinin düzeylerine oranlanarak hesaplanmaktadır. Yaş ve cinsiyetten etkilenen kreatinin klerensindeki değişiklikler idrar neopterin düzeylerini etkilemektedir. Yetişkin erkeklerde ortalama idrar neopterin düzeyi 101-133 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin iken, yetişkin kadınlarda 124-156 $\mu\text{mol/mol}$ kreatinin olarak bildirilmektedir. Yaşla birlikte kreatinin atılımı azalmakta ve idrar neopterin konsantrasyonları artmaktadır. Tablo 2.5’de yaş ve cinsiyet ile değişen idrar neopterin düzeyleri gösterilmiştir.^{2,75}

Tablo 2.5. Yetişkinlerde idrar neopterin düzeyleri⁷⁵

İdrar (μmol neopterin/mol kreatinin)		
Yaş (yıl)	Erkek Ortalama ± SS	Kadın Ortalama ± SS
19-25	123 ± 30	128 ± 33
26-35	101 ± 33	124 ± 33
36-45	109 ± 28	140 ± 39
46-55	105 ± 36	147 ± 32
56-65	119 ± 39	156 ± 35
>65	133 ± 38	151 ± 40

Erkeklerde kadınlara göre kreatinin düzeylerinin daha yüksek olması nedeni ile neopterin/kreatinin oranı cinsiyetten etkilenmekte, ayrıca yaşa göre de değişmektedir. Yetişkin kadınlarda yetişkin erkeklere göre ve çocuklarda yetişkinlere göre idrar neopterin düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Neopterinin idrar düzeyleri sirkadiyen ritm göstermektedir; gece geç saatlerde ve sabah erken saatlerde düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle sabah alınan ilk idrar örneğinde neopterin konsantrasyonunun belirlenmesi önerilmektedir. Neopterin düzeylerinin menstrüel siklustaki değişimi incelendiğinde, serum neopterin düzeylerinin menstrüel siklusun son günlerinde en yüksek düzeylere ulaştığı fakat tüm siklus boyunca hep normal sınırlar içerisinde kaldığı bildirilmiştir². Uzun süreli egzersiz ile neopterin düzeylerinin arttığı, anksiyete ve stres ile azaldığı gösterilmiştir.⁷⁵⁻⁷⁷ Sigara kullanımının neopterin düzeylerine etkisi incelendiğinde sigara içen kişilerde içmeyenlere göre daha düşük konsantrasyonları saptanmıştır.^{78,79}

2.2.4. Hücresel İmmün Sistem ve Neopterin

Doğal öldürücü hücrelerce ve lenfositlerce üretilen IFN- γ GTP siklohidroksilaz 1 enzim aktivitesinin en güçlü uyarıcı olup neopterin sentezini de arttırmaktadır^{3,73}. Neopterin konsantrasyonu IFN- γ aktivitesini gösterdiği için aynı zamanda T lenfositlerin ve NK hücrelerin de aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. Endotel hücreleri, B lenfositler ve böbrek hücrelerinde de neopterin üretimi gösterilmiş olmakla birlikte monosit ve makrofajlar ile kıyaslandığında oldukça az miktardadır⁴. IFN- α , IFN- β , TNF- α , bakteriyel pirojenler ve toksinlerin de neopterin üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat IFN- γ ile kıyaslandığında IFN- α ve IFN- β 'nin daha yüksek konsantrasyonları ile bu uyarımın gerçekleştiği; TNF- α 'nın ise tek başına indükleyici olmadığı ancak IFN- γ ile birlikte neopterin üretimini arttırdığı gösterilmiştir.⁸⁰

IL-2 ve özellikle IFN- γ Tip 1 yardımcı T hücreleri (Th1) tarafından üretilen sitokinlerdir ve Th 1 hücreler sitotoksik T lenfositlerce yürütülen immün yanıtın düzenleyicisidir; bu nedenle vücut sıvılarında artmış neopterin miktarı hücresel immünite aktivasyonunun takibi için kullanılmaktadır.

Hücresel immün yanıtın baskın olduğu viral enfeksiyonlarda neopterin üretimi belirgin artarken, bakteriyel enfeksiyonlarda Tip 2 yardımcı T hücreleri (Th2) aracılığı ile oluşan humoral immün yanıt baskın olması nedeni ile akut bakteriyel enfeksiyonlarda sadece az miktarlarda üretildiği gösterilmiştir. Th1 yanıtını gösteren serum neopterin konsantrasyonu ile Th2 yanıtını gösteren serum antikor konsantrasyonları karşılaştırıldığında, neopterin ve antikor konsantrasyonları arasında ters ilişki bulunmuştur.⁸⁰

2.2.5. Neopterinin Fizyolojik Rolü

Neopterin monosit ve makrofajlarca üretilen bir molekül olup, fizyolojik işlevi henüz net olmamakla birlikte Th1 aracılı immün sistem aktivitesinin bir göstergesidir⁵. Yapılan çalışmalarda neopterinin reaktif oksijen bileşiklerinin oksidatif potansiyelini arttırarak pro-oksidatif etki gösterdiği,⁸¹ hidrojen peroksit (H₂O₂), hipokloröz asit (HOCl) ve peroksinitritlerin de düzeyini arttırdığı belirtilmiştir.

Bu çalışmalar sonucunda invazyon yapan patojenlere karşı oluşturulan reaktif oksijen moleküllerinin sitotoksik etkilerini arttırdığı ve konak savunmasında rol aldığı düşünülmektedir.⁵

Monosit ve makrofajların aktivasyonu ile demir kullanımının artması sonucunda kan demir düzeyleri düşmektedir. Hücre içine giren demir iyonları makrofajları özellikle IFN- γ olmak üzere birçok sitokine duyarlı hale getirmektedir. IL-1,IL-6 ve TNF- α intraselüler demir taşıyıcısı olan ferritin sentezini arttırmaktadır. Bütün bunlara ek olarak IFN- γ uyarısına bağlı olarak neopterin düzeylerinin arttığı saptanmıştır. Sonuç olarak azalan ekstraselüler demir düzeylerine yanıt olarak neopterin düzeylerinde artma gözlenmiştir.³ Farelerde yapılan bir çalışmada da neopterinin eritropoez üzerinde inhibitör etkisi olduğu gösterilmiştir. Farelere parenteral olarak neopterin verilmesi ile eritropoetin mRNA düzeylerinde azalma tespit edilmiştir.⁸²

Birçok kronik inflamatuvar hastalıkta serum demir, transferin ve hemoglobin düzeylerinde azalma; neopterin ve ferritin düzeylerinde artış olduğu gösterilmiştir. Kronik hastalıkların neredeyse tamamında izlenen anemi ile neopterin arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiş olmasına rağmen, anemi gelişiminin neopterinin eritropoezi inhibe etmesinden etkilendiği düşünülmektedir.³

2.2.6. Sistemik Hastalıklarda Neopterin Belirteç Olarak Kullanımı

Hücrel immün sistem göstergesi olan neopterin pek çok kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta klinik seyir, prognoz ve tedaviye yanıt açısından araştırılmış, hücrel immün sistemin aktive olduğu hastalıkların neredeyse tamamında kan ve idrar neopterin düzeylerinde artış olduğu saptanmıştır. Birçok malignitede, enfeksiyon, sindirim sistemi, endokrin sistem, üriner sistem, romatizmal ve nöropsikiyatrik sistem hastalıklarında serum ve/veya idrar neopterin düzeylerinde artış tespit edilmiştir.^{3,5,75,83,84} Tablo 2.6'da artmış neopterin düzeyi tespit edilen hastalıklar özetlenerek sunulmuştur.

Vücut sıvılarında neopterin ölçümü hücrel immün yanıt düzeyi hakkında bilgi verir ve hastalığın progresyonunu önceden tahmin etmeye yardımcı olabilir.

Neopterin üretimi T lenfosit proliferasyonu maksimum seviyeye ulaşmadan üç gün önce başlamakta; spesifik antikolar pozitifleşmeden yaklaşık bir hafta önce neopterin düzeyleri artmaktadır. Bu nedenle neopterinin erken dönemde inflamatuvar bir belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir.³

Tablo 2.6. Neopterin düzeylerinin artmış olduğu hastalıklar^{3,4,75,80,84-88}

Maligniteler	Enfeksiyonlar	Diğer Hastalıklar
Jinekolojik Kanserler: 1.Over Kanseri 2.Uterus Kanseri 3.Uterus Sarkomları 4.Uterus Miyomları 5.Serviks Kanseri Meme Kanseri Genitoüriner Sistem Kanserleri: 1. Prostat kanseri 2. Mesane Kanseri 3. Testis Kanseri 4. Böbrek Kanseri Hematolojik Kanserler: 1. Hodgkin Lenfoma 2. Non-Hodgkin Lenfoma 3. Lösemiler Sindirim Sistemi Kanserleri: 1. Pankreas Kanseri ve Pankreatitler 2. Mide Kanseri 3. Hepatoselüler Kanser Baş ve Boyun Bölgesi Kanserleri Akciğer Kanseri Malign Melanom	Akut Viral Hepatitler HIV Kızamıkçık Suçiçeği Sitomegalovirüs Enf. Malarya Akciğer Tüberkülozu Lepra Lyme Hastalığı İntraselüler Paraziter Enf. Enfeksiyöz Mononükleoz	Sindirim Sistemi Hastalıkları: 1.Ülseratif Kolit 2.Crohn Hastalığı 3.Gluten Enteropatisi Endokrin Hastalıklar: 1.Tip 1 Diyabet 2.Grave's Hastalığı Romatizmal Hastalıklar: 1.Romatoid Artrit 2.SLE 3.Ailesel Akdeniz Ateşi 4.Sarkoidoz Üriner Sistem Hastalıkları: 1.Glomerülonefritler 2.Diyabetik Nefropati 3.Nefrotik Sendrom 4.Hipernefroma Nöropsikiyatrik Bozukluklar: 1.Multipl Skleroz 2.Şizofreni Down Sendromu Transplantasyon Sonrası: 1.Rejeksiyonlar 2.Graft Versus Host Hastalığı

Yapılan çalışmalarda romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus hastalarında, hastalığın aktivitesine bağlı olarak neopterin düzeylerinin yükseldiği tespit edilmiş, bir aktivasyon göstergesi olarak kullanılabileceği vurgulanmıştır.⁸⁹⁻⁹⁰

Romatoid artritte neopterin idrar ve serum düzeyleri artarken, buna paralel olarak romatoid faktör (RF) düzeylerinin de arttığı gözlenmiştir. Otoimmün hastalıklarda neopterin özellikle doku makrofajları tarafından üretildiği düşünülmektedir.^{3,89,91}

Sitomegalo virüs (CMV) enfeksiyonu, Epstein Barr virüs (EBV) enfeksiyonu, akut viral hepatitler, kızamık, kızamıkçık, suçiçeği ve kabakulak gibi viral enfeksiyonlarda artmış neopterin düzeyleri gösterilmiştir. Viral enfeksiyonların seyri sırasında neopterin düzeyleri viral bulaştan hemen sonra inkübasyon periyodunda artmaya başlar, klinik olarak semptomların başladığı dönemde bu artış belirginleşir. Nötralizan antikorlar oluşmaya başladığında ise azalarak normal düzeylerine döner⁷⁸⁻⁹⁰. HIV enfeksiyonunda ise erken akut fazda çok yüksek düzeylere çıkan neopterin düzeyleri daha sonra hafif bir düşme gösterse de normal değerlere dönmemektedir. Kazanılmış immün yetmezlik sendromu (AIDS) olan hastalarda prodromal dönem olarak bilinen jeneralize lenfadenopatilerin izlendiği dönemde neopterin düzeylerinin önemli derecede arttığı gösterilmiştir. Seropozitif olan asemptomatik hastalarda dahi düzeyleri artmaktadır. Ayrıca henüz antikorların saptanmadığı çok erken dönemlerde serum neopterin düzeylerinin artması; anti-HIV antikorları negatif olan ve risk grubundaki kişilerde enfeksiyonun tespit edilebilme olasılığını düşündürmektedir. AIDS hastalarında CD4 T lenfosit sayısındaki azalma ile birlikte neopterin düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.⁷⁵⁻⁸⁰ Bu nedenle neopterin düzeylerindeki artışın hastalığın progresyonunu belirlemede CD4 sayısındaki azalmaya benzer şekilde anlamlı olduğu düşünülmektedir.^{75,80,93}

Neopterin düzeylerinin akut ve kronik hepatitli hastalarda (hepatit A,B,C) yüksek olduğu saptanmıştır. Hepatit C virüs (HCV) enfeksiyonunda neopterin düzeylerinin viral yük ile ilişki gösterdiği; IFN tedavisi ile virüsün eradike edildiği kişiler ile HCV RNA saptanan kişiler karşılaştırıldığında, tedavi alan grupta daha düşük düzeylerde saptandığı bildirilmiştir. Asemptomatik seyreden Hepatit B antijen taşıyıcılarında ise neopterin düzeylerinin normal olduğu gösterilmiştir.^{75,94,95}

Canlı atenüe kızamık-kızamıkçık-kabakulak aşısı ile aşılanan çocuklarda serum neopterin düzeylerinin spesifik antikorlar oluşmadan önce çok yüksek düzeylere ulaştığı, serum antikor düzeylerindeki artış ile birlikte normale döndüğü gösterilmiştir. Bu bulgular neopterin düzeylerinin aşılama sonrasında hümmoral immünite yanıtının takibinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.⁷⁵

Özellikle intraselüler yerleşimli bakterilerce oluşturulan ve IFN- γ 'nın patogeneizde önemli rolü olan tuberküloz ve lepra gibi mikobakteri enfeksiyonlarında neopterin düzeylerindeki artış dikkat çekicidir. Akciğer tuberkülozu olan çocuk ve erişkinlerde neopterin konsantrasyonları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş; hastalığın şiddeti ve tedaviye direnç ile birlikte düzeylerinin daha da arttığı gösterilmiştir. Ayrıca neopterin konsantrasyonu ile eritrosit sedimentasyon hızı ve lökosit sayısı arasında korelasyon saptanmıştır. Lepralı hastaların % 75'inde neopterin konsantrasyonunun yükseldiği, tedavi alan hastalarda ise normal düzeylere döndüğü belirlenmiştir. Bu nedenle lepranın reaktivasyon dönemlerinde neopterin konsantrasyonlarının belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmektedir.^{3,96,97}

Sıtma ve layşmanyazis gibi paraziter enfeksiyonlarda da serum neopterin düzeylerindeki artış tespit edilmiştir^{3,98}. Viserai layşmanyaziste yükselen neopterin düzeylerinin kutanöz layşmanyaziste normal sınırlarda seyrettiği gösterilmiştir.⁹⁹

Kemik iliği, böbrek, kalp, karaciğer, pankreas transplantasyonları sonrası gelişen organ reddi ve enfeksiyöz komplikasyonların takibi açısından neopterin düzeylerinin izlenmesinin yararlı olduğu düşünülmektedir. Kemik iliği transplantasyonu sonrasında gelişen enfeksiyon ve greft reddi gibi komplikasyonlarda neopterin düzeyleri artmaktadır. Hatta neopterin düzeylerindeki artış ile komplikasyon şiddeti arasında bir korelasyon olduğu düşünülmektedir. Ayrıca neopterin düzeyleri kemik iliği bankalarında tarama amaçlı kullanılabilceği belirtilmektedir; çünkü otoimmün ve malignitesi olan kişilerde neopterin normal değerlerden daha yüksek olması beklenmektedir.⁵

Neopterin konsantrasyonlarının çok çeşitli malignitelerde arttığı ve bu artışın hastalığın evresi ve prognozu ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. Tedavi ile azalan düzeylerin özellikle relaps dönemlerinde tekrar yükseldiği gösterilmiştir. Relaps dönemlerini saptamada duyarlılık ve özgüllüğünün diğer tümör belirteçleri ile benzer olduğu vurgulanmıştır.⁷⁵ Mikozis fungoides hastalarında da neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini yansıtan bir belirteç olarak kullanılabilceği bildirilmiştir.¹⁰⁰

Akut ve kronik koroner arter hastalıklarında neopterin düzeyleri yükselmektedir. Serum neopterin düzeyi ile aterosklerozun şiddetinin ilişkili olduğu gösterilmiştir. Akut myokard enfarktüsünde ve konjestif kalp yetmezliğinde de neopterin konsantrasyonları artmaktadır. Stabil seyreden koroner arter hastalığında aktive makrofaj sayısı az olduğu için neopterin düzeyindeki yükselmeler belirgin değildir. Aterom plak rüptürü ile arter duvarındaki makrofajların aktivasyonu ve migrasyonu ile neopterin düzeyi belirgin artmaktadır. Ayrıca neopterin düzeyi ile etkilenen damar sayısı arasında da anlamlı ilişki bulunmuştur.¹⁰¹⁻¹⁰²

Serum ve/veya idrar neopterin düzeyleri böbrek yetmezliği, diyabetik nefropati, glomerülonefrit gibi böbrek ile ilişkili durumlarda artmaktadır. Renal patolojilerde neopterin atılımının bozulması ve inflamasyona bağlı üretiminin artması sonucu düzeylerinin arttığı düşünülmektedir.¹⁰³

Alerjik olan ve olmayan astım hastalarında yapılan çalışmalarda neopterinin ayırıcı tanıda kullanılabileceği bildirilmiştir. Her iki astım tipinde de sağlıklı kontroller ile karşılaştırıldığında neopterin düzeyleri astım gruplarında daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca alerjik astımı olanlarda ve atopik kişilerde alerjik olmayan astımı olan hastalara göre neopterin düzeyleri daha düşük saptanmıştır. Ailesel atopi öyküsü olan çocuklarda da idrar neopterin düzeylerinin düşük olduğu bildirilmiştir.^{104,105}

T lenfositlerin aktive olduğu durumlarda ve otoimmünite ilişkili hastalıklarda neopterin ölçümünün hastalıkların aktivitesini ve prognozunu belirlemede yararlı olacağı kabul edilmektedir. IFN- γ salınımı sonrasında hızlı bir şekilde hedef moleküllere ya da reseptörlere bağlanarak nötralize edilir. Bölgesel olarak salgılanan sitokinlerin sistemik dolaşıma geçmesi her zaman gerçekleşmemektedir. Bu nedenle rutin laboratuvar analizleri için uygun moleküller olmayabilirler. Biyolojik sıvılarda neopterin düzeylerinin ölçülmesi hücrel immün sistem yanıtının izlenmesinde önem kazanmaktadır. Artmış neopterin düzeylerinin enfeksiyon hastalıklarında, malignitelerde, koroner arter hastalıklarında, böbrek hastalıklarında ve astım gibi alerjik hastalıklarda hastalığın şiddeti ve prognozunu belirlemede güvenilir bir parametre olduğu düşünülmektedir.²

2.2.7. Neopterin ve Psoriasis

Monosit ve makrofajlardan IFN- γ uyarımı ile sentezlenen neopterin, artmış düzeyleri T hücre aktivasyonunu göstermektedir. Hücrel immünitinin aktif olduğu durumlarda neopterin düzeyleri artmaktadır. Psoriatik plaklarda baskın olarak izlenen sitokin profili IL-2, IL-12, IFN- γ 'dan oluşmaktadır ve Th 1 aracılı immün cevabı yansıtmaktadır. Neopterin biyolojik sıvılarda kimyasal olarak stabil kalabilen ve ölçümü rutin laboratuvar teknikleri ile mümkün olan bir moleküldür.¹⁰⁶ Literatürdeki çalışmalarda neopterin psoriaziste hastalık şiddetinin ve tedaviye verilen yanıtın değerlendirilmesinde güvenilir bir belirteç olup olamayacağı araştırılmıştır.

Ceyhan ve ark.nın 40 psoriasis hastası ve 37 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada serum ve idrar neopterin düzeyleri ile TNF- α düzeyleri karşılaştırılmıştır. Serum neopterin düzeyleri psoriazisli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş, fakat serum neopterin düzeyleri ile PAŞİ arasında korelasyon gösterilememiştir. Sonuçta yazarlar TNF- α ve neopterin düzeylerinin psoriaziste artmış inflamasyon ve hücrel immün cevabın bir göstergesi olarak kullanılamayacağını hatta hastalık şiddetini yansıtmaması açısından güvenilir bir parametre olmadığını savunmuşlardır.¹⁰⁶

Bir başka çalışmada psoriazisli 9 hastanın sadece birinde serum neopterin düzeyi yüksek bulunmuş ve neopterin düzeyleri ile PAŞİ arasında bir korelasyon saptanmamıştır.¹⁰⁷

Koç ve ark.nın yaptığı çalışmada 22 psoriasis hastasına 24 hafta etanercept tedavisi verildikten sonra idrar neopterin düzeyleri belirlenmiştir. Psoriasis hastası olanlar ile (n=22) inflamatuvar deri hastalığı olan (n=20) ve sağlıklı kontrol grubu (n=20) karşılaştırılmıştır. Psoriasis hastalarında tedavi öncesindeki idrar neopterin düzeyleri, her iki kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Psoriazisli hastalardaki idrar neopterin düzeyleri tedavi öncesinde, tedavi sonrasına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Etanercept tedavisi sonrasında idrar neopterin düzeyleri anlamlı olarak düşük olmakla birlikte, tedavi öncesindeki PAŞİ skorları ile idrar neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. İnflamatuvar deri hastalıkları olan kontrol grubunda ise idrar neopterin düzeylerinde belirgin bir artış tespit edilmemiştir.¹⁰⁷

Bir başka çalışmada siklosporin ile tedavi edilen psoriasisli hastalarda serum ve idrar neopterin düzeyleri ölçülmüş; tedavi sonrasında neopterin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğu ve bu azalmanın PAŞİ skorları ile korelasyon gösterdiği bildirilmiştir.¹⁰⁷

Harland ve ark.nın yaptığı çalışmada 40 psoriasis hastası UVB veya PUVA tedavisine ek olarak katran ile tedavi edilmiştir. Psoriasisli hastalar ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, idrar neopterin düzeyleri psoriasislilerde anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Tedavi sonrasında ise neopterin düzeylerinde azalma tespit edilmiştir. Bu çalışmada idrar neopterin düzeylerinin psoriasteste hastalık aktivitesini gösteren önemli bir belirteç olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁸

Sanchez-Regara ve ark.nın bildirdikleri çalışmada, 24 psoriasis hastası % 0,1 triamsinolon asetonid ve % 4'lük katran ile tedavi edilmiştir. Serum neopterin düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi PAŞİ skorları ile serum neopterin düzeyleri arasında korelasyon gösterilmiştir. Serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini ölçen önemli bir belirteç ve tedavinin etkinliğini gösteren önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir.¹⁰⁹

2.2.8. Neopterin Ölçüm Yöntemleri

Neopterin serum, BOS, sinoviyal sıvı, pankreatik salgılar, idrar, tükürük, periton sıvısı gibi birçok vücut sıvısında saptanabilir.³ Klinik uygulamalarda rutin laboratuvarlarda yaygın olarak serum ve idrar örnekleri çalışılmaktadır. Bu amaçla 'yüksek performanslı sıvı kromatografisi' (high performance liquid chromatography, HPLC), 'radioimmunoassay' (RIA) ve ELISA (enzyme-linked immunosorbant assay, ELISA) kullanılmaktadır. Bu yöntemler ile alınan sonuçlar benzer olmakla birlikte HPLC daha kısa sürede sonuç vermekte ve özellikle idrar örnekleri için tercih edilmektedir.¹⁰⁸ Serum gibi protein içeriğinin yüksek olduğu örneklerde HPLC yönteminin uygulanabilmesi için uzun zaman alan ön işlemler gerekmektedir. Serum neopterin konsantrasyonunun da idrara göre yaklaşık 200 kat yüksek olması nedeni ile serum neopterin düzeylerinin HPLC ile ölçülmesi tercih edilmemektedir.⁸⁴ RIA yüksek hassasiyet ve duyarlılıkta bir yöntemdir. Çok sayıda örneğin aynı anda analizini yapabilmektedir. RIA yönteminin radyoaktif işaretli madde gerektirmesi, uzun sürede sonuç vermesi ve pahalı olması dezavantajları arasındadır.¹¹⁰

ELISA neopterin düzeylerinin belirlenmesinde HPLC ve RIA ile benzer duyarlılığa sahip, çok daha pratik bir yöntem olarak tercih edilmektedir.¹¹¹⁻¹¹² Bu yöntemde ligand, ligand ile çabuk birleşebilen, dayanıklı ve vücutta bulunmayan bir enzimle işaretlenir. Enzim ile bağlanmış olan ligandın örnekteki bağlanmamış olan ligand ile substrata karşı yarışması yöntemin esasını oluşturmaktadır. Sonuçlar spektrofotometrik olarak değerlendirilmektedir. RIA yöntemi ise spesifik antikora karşı radyoaktif işaretli ve örnekteki işaretli antijen arasındaki yarışmalı bağlanma esasına dayanmaktadır. Plazma, serum, BOS ve safra gibi diğer protein içeren biyolojik sıvılarda neopterin düzeyleri RIA ve ELISA ile belirlenebilmektedir. İdrar için ise HPLC yöntemi tercih edilmektedir.⁸⁴ HPLC yönteminde neopterin, neopterin doğal florans özelliğinden yararlanılarak tespit edilmektedir. Ölçüm için çok az miktarda idrar örneği yeterlidir.²

Neopterin analizi için dikkat edilmesi gereken en önemli nokta, neopterin ışıktan etkilenmesi nedeniyle örneklerin doğrudan ışığa maruz bırakılmamasıdır. Örnek kaplarının ışık geçirmeyecek şekilde muhafaza edilmesi halinde idrar ve serum örnekleri -20 °C'de altı ay, idrar örnekleri 4 °C'de 2 hafta ve oda ısısında 2 gün dayanıklıdır. Altı aydan daha uzun süre saklanacaksa - 20 °C'nin altında muhafaza edilmelidir.¹¹³

2.2.9. Psoriasis ve IL-6

IL-6 enfeksiyon ya da travma sonucu makrofajlar, nötrofiller, keratinositler, fibroblastlar ve endotelial hücrelerden sentezlenen ve kanda kolaylıkla ölçülebilen bir sitokindir. T hücrelerinin aktivasyonunda, farklılaşmasında ve endotelial hücrelere bağlanmasında; B hücrelerinin farklılaşmasında ve antikor üretiminde; NK hücrelerinin aktivasyonunda; IL-1 ve TNF- α ile birlikte akut faz cevabının oluşturulmasında; hematopoezde, anjiyogenezde, vasküler geçirgenliğin artmasında ve osteoklast farklılaşması gibi birçok olayda rol alır. T hücreleri için kemotaktiktir. T hücrelerinin epidermise migrasyonunu güçlü bir şekilde uyarır.³⁴

Psoriasisde IL-1 ve TNF- α , keratinositleri IL-6 salınımı yönünde uyarmakta, IL-6 salınımı ile psoriasisde epidermal proliferasyon artmaktadır. Psoriasisde deriye dışarıdan travma uygulanması sonucunda IL-6 ve reseptöründe artmış aktivitenin gösterilmesi sonucu, Koebner fenomeninin IL-6 ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.^{34,114,115}

Psoriaziste IL-6 düzeylerine ilişkin veriler çelişkilidir. Bazı çalışmalarda artmış düzeyleri tespit edilmiş iken¹¹⁶⁻¹¹⁸ bazı çalışmalarda kontrol grupları ile karşılaştırıldığında herhangi bir fark izlenmemiştir.¹¹⁹ Grossman ve ark. yaptığı çalışmada, psoriatik epidermiste yer alan keratinositlerdeki IL-6 düzeyleri, hastaların normal derisindeki ve psoriasis olmayan sağlıklı kontrollerin derisindeki IL-6 düzeyleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek düzeylerde saptanmıştır.^{34,115} Elango ve ark.nın yaptığı bir çalışmada¹¹⁸ psoriazisli hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ve hesaplanan PAŞİ değerleri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bunun yanı sıra Takahashi ve ark.nın¹²⁰ yaptığı bir çalışmada ise serum IL-6 düzeyleri ve PAŞİ arasında ilişki tespit edilmemiştir.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Tez çalışmamız Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu'nun **HEK 11/10-9 (03.02.2011)** karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

Tez çalışmamız finansal olarak **Türk Dermatoloji Derneği** tarafından desteklenmiştir.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Erişkin (on sekiz yaşından büyük) olmak
- Plak psoriasis tanısı olmak
- Son 4 haftadır sistemik ya da topikal psoriasis tedavi seçeneklerinden birini almıyor olmak
- Psoriasis tanısı ile fototerapi ya da sistemik tedavi seçeneklerinden birinin (siklosporin, asitretin, biyolojik ajan) önerilmiş olması ve bu tedavinin en az üç ay süre ile devam edecek olması
- Çalışmaya katılımın kabul edilmesi ve "Bilgilendirilmiş Onam Formu" ile katılımcının beyanını ibraz etmesi

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Katılımcının aktif akut veya kronik enfeksiyonunun olması
- Katılımcının eşlik eden başka bir sistemik inflamatuvar hastalığının olması
- Katılımcının sistemik etkili herhangi bir antiinflamatuvar ilaç kullanıyor olması

Çalışmamıza Nisan 2011- Ağustos 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda psoriasis tanısı alan, son dört haftadır herhangi bir tedavi görmeyen, fototerapi (dar band UVB) siklosporin, asitretin, biyolojik ajan ile tedavi planlanan hastalar prospektif olarak dahil edildi.

3.1.1. Hasta Grubu

Polikliniklerde görülen ve tedavisi düzenlenen toplam 60 psoriasis hastası (32 kadın, 28 erkek) çalışma grubumuzu oluşturdu. Hastaların ortalama yaşı $39 \pm 13,95$ yılı. Hastaların 42'sine (%70) dar band UVB fototerapisi, 18'ine (%30) sistemik tedavi seçeneklerinden biri (asitretin, siklosporin, infliksimab, etanersept, adalimumab) önerildi. Sistemik tedavi önerilen toplam 18 hastanın 8'i asitretin, 6'sı siklosporin, 2'si infliksimab, 1'i etanersept ve 1'i adalimumab tedavisi ile takip edildi. Fototerapi tedavisi veya sistemik tedavi seçeneklerinden biri önerilen hastalar toplam 3 ay süre ile takip edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların isim ve iletişim bilgileri, yaşı, cinsiyeti, psoriasis tanı yaşı, psoriasis nedeni ile daha önce aldığı tedaviler, varsa bilinen hastalıkları ve kullandığı ilaçlar, sigara kullanım hikayesi, ailede psoriasis hikayesi, dermatolojik muayenesi (skalp, genital bölge ve tırnak tutulumu), PAŞİ skoru, psoriasis için önerilen tedavi seçeneği ve çalışma kapsamında alınan serum neopterin ve IL-6 değerleri ile idrar neopterin değerleri "Hasta Takip Formları"na kaydedildi. Hastaların demografik ve bazı klinik özellikleri Tablo 3.1'de sunulmuştur.

3.1.2. Kontrol Grubu

Kontrol grubu psoriasis tanısı olmayan sağlıklı gönüllü kişilerden oluşturuldu. Kontrol grubu 17'si kadın, 13'ü erkek olmak üzere toplam 30 kişiden oluşturuldu. Yaş ortalaması $36,37 \pm 9,74$ yıl olarak hesaplandı. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 3.2'de sunulmuştur.

Tablo 3.1. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri

No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet E, erkek K, kadın	Hastalık Süresi (yıl)	Ailede Psoriasis Varlığı +, var/-, yok	Önerilen Tedavi	Tedavi Öncesi PAŞİ Skoru
1	34	E	5	-	dar band UVB	6,6
2	37	K	6	+	dar band UVB	23,9
3	38	K	30	+	dar band UVB	15,6
4	36	K	10	-	dar band UVB	27,2
5	35	E	0.25	-	dar band UVB	42,5
6	27	K	11	-	dar band UVB	28,8
7	46	K	6	+	dar band UVB	21
8	27	K	0.25	-	dar band UVB	23,4
9	67	E	1	-	dar band UVB	6
10	39	K	5	-	dar band UVB	13,8
11	61	K	6	-	dar band UVB	46,2
12	25	E	4	-	dar band UVB	21,6
13	52	K	1	-	dar band UVB	21
14	47	E	7	-	dar band UVB	32,4
15	72	K	5	-	dar band UVB	56,2
16	34	K	5	-	dar band UVB	10,6
17	33	E	9	-	dar band UVB	17,1
18	53	E	15	-	dar band UVB	18
19	46	E	17	-	dar band UVB	50,7
20	20	K	0.75	-	dar band UVB	23,7
21	40	E	20	+	etanersept	25,2
22	43	E	10	-	dar band UVB	55,8
23	18	E	1	+	siklosporin	32,4
24	34	K	5	+	dar band UVB	32,4
25	41	K	30	+	dar band UVB	43,2
26	51	K	15	-	dar band UVB	33,6
27	31	E	8	+	infliksımab	42
28	21	K	7	-	dar band UVB	4,8
29	59	K	40	+	dar band UVB	19,2
30	20	K	2	-	siklosporin	25,2

Tablo 3.1. Hasta grubunun bazı demografik ve klinik özellikleri (devam)

No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet E, erkek K, kadın	Hastalık Süresi (yıl)	Ailede Psoriasis Varlığı +, var/-, yok	Önerilen Tedavi	Tedavi Öncesi PAŞİ Skoru
31	29	K	19	-	siklosporin	36
32	26	K	2	-	dar band UVB	9
33	58	E	10	-	dar band UVB	19,8
34	38	E	1	-	asitretin	24
35	23	K	4	-	siklosporin	9
36	64	E	2	-	asitretin	11,7
37	30	E	12	-	infliksimab	27
38	25	E	12	+	dar band UVB	23,3
39	45	E	25	+	dar band UVB	51,7
40	50	E	10	-	dar band UVB	6,3
41	44	K	10	-	asitretin	7,5
42	30	E	10	-	dar band UVB	44,1
43	67	K	4	-	dar band UVB	12,9
44	23	K	6	-	dar band UVB	34,8
45	31	K	15	+	adalimumab	25,2
46	47	K	0.25	+	asitretin	3,6
47	27	E	10	-	dar band UVB	20,4
48	32	E	5	-	dar band UVB	13,2
49	36	K	18	+	dar band UVB	25,1
50	20	E	15	+	siklosporin	10,8
51	31	E	13	+	siklosporin	37,2
52	35	E	12	+	asitretin	29,4
53	46	E	20	-	asitretin	9,4
54	32	K	15	-	dar band UVB	14,7
55	55	K	40	-	asitretin	11,7
56	28	K	16	+	dar band UVB	21,3
57	23	K	10	-	dar band UVB	6,9
58	46	K	17	-	dar band UVB	18,3
59	69	E	2	-	dar band UVB	9
60	57	E	2	-	asitretin	15

Tablo.3.2. Kontrol grubunun yaş ve cinsiyet özellikleri

No	Yaş (Yıl)	Cinsiyet E, erkek K, kadın	Nu	Yaş (Yıl)	Cinsiyet E, erkek K, kadın
1	33	E	16	58	E
2	25	E	17	42	E
3	29	K	18	27	E
4	29	K	19	27	K
5	25	K	20	30	K
6	25	K	21	53	E
7	30	K	22	42	K
8	32	E	23	47	E
9	54	K	24	40	E
10	40	K	25	47	E
11	32	E	26	36	K
12	38	K	27	24	E
13	55	K	28	34	K
14	29	E	29	28	K
15	28	K	30	45	K

3.1.3. Hastaların Tedavi Protokolleri

Sistemik tedavi seçeneklerinden biri önerilmiş olan hastalar üç ay süre ile takip edildi. Siklosporin tedavisi 3-5 mg/kg/gün; asitretin tedavisi 10-25 mg/gün; etanersept tedavisi haftada 2 kez 50 mg; adalimumab tedavisi 0.haftada 80 mg, 1. haftada 40 mg ve 2 haftada bir 40 mg; infliksimab tedavisi 0.,2.,6. haftalarda 5 mg/kg ve sonrasında 8 haftada bir 5 mg/kg dozlarında uygulandı.

Fototerapi alan hastalar haftada üç kez dar band UVB tedavisi aldı ve üçüncü ayın sonunda yapılan kontrollerinde değerlendirildi. Hastaların tedaviye verdikleri yanıt doğrultusunda fototerapi seansları haftada iki ve haftada bir olacak şekilde düzenlendi.

3.1.4. PAŞİ Skorlarının Hesaplanması

Hastaların takibinde tedavi öncesinde ve tedavinin 3. ayında PAŞİ skorları hesaplandı. Bu değerlendirmede baş ve boyun bölgesi (b), gövde (g), alt ekstremitte (a) ve üst ekstremitte (ü) olmak üzere vücut 4 ayrı bölgeye bölündü. Her bir bölge için eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) 0 ile 4 puan arasında skorlandı (0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede belirgin, 3=belirgin, 4=çok belirgin). Her bir bölge için tutulan alan (A) yüzde olarak belirlendi ve 0 ile 6 arasında bir skor verildi (0=yok, 1= < % 10, 2= % 10-30, 3= % 30-50, 4= % 50-70, 5= % 70-90, 6= % 90-100).

Toplam PAŞİ=0,1Ab(Eb+İb+Db)+0,2Aü(Eü+İü+Dü)+0,3Ag(Eg+İg+Dg)+0,4Aa(Ea+İa+Da) şeklinde hesaplandı (Tablo 3.3).

Tablo 3.3. PAŞİ skorlaması

Bölge	Eritem (E)	İndürasyon (İ)	Deskuamasyon (D)	Tutulan Alan % (A)
Baş-Boyun (b)	0-4	0-4	0-4	0-6
Gövde (g)	0-4	0-4	0-4	0-6
Üst Ekstremitte (ü)	0-4	0-4	0-4	0-6
Alt Ekstremitte (a)	0-4	0-4	0-4	0-6
Toplam PAŞİ=0.1Ab(Eb+İb+Db)+0.2Aü(Eü+İü+Dü)+0.3Ag(Eg+İg+Dg)+0.4Aa(Ea+İa+Da)				

PAŞİ skorlamasıyla eş zamanlı alınan kan örneklerinde IL-6 ve neopterin düzeyleri ile idrar örneklerinde neopterin düzeyleri ölçüldü. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ değerlerindeki azalmanın yüzdesi hesaplanarak, neopterin ve IL-6 düzeylerindeki değişim ile korelasyon gösterip göstermediği incelendi.

3.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hasta grubunda tedavi başlamadan önce ve 3.ayda toplam iki kez 5 ml venöz kan ve idrar örneği, kontrol grubunda ise bir kez 5 ml venöz kan ve idrar örneği alındı.

Örneklerin çalışma grubundan sabah saatlerinde toplanması, kadınlarda menstrüel siklusa dikkat edilerek siklusun 7. gününde alınması ve idrar örneklerinin ayrıca sabah ilk idrar olacak şekilde alınması sağlandı. Alınan kan ve idrar örnekleri soğuk ortamda ve güneş ışığından korunarak saklandı. Ölçümler Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Araştırma Laboratuvarında gerçekleştirildi.

Santrifüj (15 dakika 3000 devir/dakika) ile elde edilen serum örnekleri ve idrar örnekleri çalışma gününe kadar -20°C’de derin dondurucuda saklandı.

3.3. Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum neopterin düzeylerinin belirlenmesi için ELISA, idrar neopterin düzeylerinin belirlenmesi için HPLC yöntemi kullanıldı.^{86,88}

3.3.1. Serum Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum neopterin düzeyinin belirlenmesi için kullanıma hazır neopterin ELISA kiti (IBL, Hamburg, Almanya) üretici firmanın talimatları doğrultusunda kullanıldı. Kısaca; antikor kaplı olan ELISA plağı kuyucuklarına standart, örnek ve kit içinden çıkan kontrol numunelerinden 25’er µl ilave edildi. Tüm plak kuyucuklarına üretici firma tarafından sağlanan 100’er µl neopterin enzim dilüenti ve kör kuyucuk haricindeki diğer kuyucuklara kit içinde bulunan enzim konjugatı çözeltisinden 100’er µl ilave edildi. Plak oda sıcaklığında ışıktan korunarak yatay çalkalayıcıda 300 devir/dakika’da 2 saat inkübe edildi. Kuyucuklardaki çözeltiler uzaklaştırıldı ve plak yıkama çözeltisi ile 3 defa yıkandı. Kuyucuklara 100’er µl renk substrat çözeltisi ilave edildi. Yatay çalkalayıcıda 300 devir/dakika hızda karıştırılarak oda sıcaklığında karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Kit içerisinde bulunan durdurma çözeltisi ilave edilerek reaksiyon durduruldu. Kuyucukların optik dansitelerinde oluşan renk ELISA plak okuyucuda 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri ELISA yazılımı yardımıyla logit-log dönüşümü uygulanarak bilgisayarda hesaplandı. Neopterin düzeyleri nmol/L olarak ifade edildi.

3.3.2. İdrar Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi

İdrar örnekleri analiz günü derin dondurucudan çıkartıldı ve oda ısısında ışıktan korunarak çözünmesi beklendi. Her bir örnek deiyonize su ile dilüe edildi, neopterin ve kreatinin düzeylerinin saptanması için HPLC'ye enjekte edildi. Mobil faz olarak %2,5 (h/h) metanol içeren potasyum dihidrojen fosfat tamponu (15 Nm, pH 7) kullanıldı. Pompa akış hızı 1 ml/dk idi. Otomatik integrasyonla hesaplanan pik yükseklikleri konsantrasyona karşı grafiğe geçilerek standart çözeltilerden neopterin ve kreatinin kalibrasyon doğruları çizildi.

Elde edilen doğru denklemiyle örneklere ait pik yükseklik değerleri kullanılarak örneklerdeki neopterin ve kreatinin konsantrasyonları hesaplandı.

Neopterin düzeyleri floresans dedektör kullanılarak 353 nm eksitasyon, 438 nm emisyon dalga boyunda ölçüldü. Kreatinin analizi eşzamanlı olarak 235 nm'de ultraviyole dedektör ile yapıldı. İdrar neopterin düzeyleri, bireysel ve gün içi farklılıkları engellemek amacıyla kreatinine oranlanarak μmol neopterin/mol kreatinin şeklinde ifade edildi

3.4. IL-6 Düzeylerinin Belirlenmesi

Serum IL-6 düzeyinin belirlenmesi için kullanıma hazır IL-6 ELISA kiti (DIAsors, Belçika) üretici firmanın talimatları doğrultusunda kullanıldı. Kısaca; IL-6 antikorlu kaplı olan ELISA plağı kuyucuklarına kit içerisinde çıkan inkübasyon tamponundan 50'şer μl ilave edildi. Uygun kuyucuklara 100'er μl standart, örnek ve kit kontrol numunelerinden ilave edildi. Plak yatay çalkalayıcıda oda sıcaklığında 400 devir/dakika'da 1 saat inkübe edildi. Kuyucuklardaki çözeltiler uzaklaştırıldı ve plak yıkama çözeltisi ile 3 defa yıkandı. Tüm plak kuyucuklarına üretici firma tarafından sağlanan 100'er μl anti-IL-6-HRP konjugatı ve 50'şer μl örnek dilüenti ilave edildi. Plak yatay çalkalayıcıda oda sıcaklığında 400 devir/dakika'da 1 saat inkübe edildi. Kuyucuklardaki çözeltiler uzaklaştırıldı ve plak yıkama çözeltisi ile 3 defa yıkandı. Yıkama aşamasını takiben 15 dakika içerisinde kuyucuklara 200'er μl kromojen çözeltisi ilave edildi. Plak oda sıcaklığında yatay çalkalayıcıda 400 devir/dakika hızda karıştırılarak karanlıkta 15 dakika inkübe edildi. Kit içerisinde bulunan durdurma çözeltisinden kuyucuklara 100'er μl ilave edilerek reaksiyon durduruldu ve oluşan renk 450 nm ve 490 nm dalga boylarında ELISA plak okuyucuda kuyucukların optik dansiteleri ölçüldü.

Elde edilen absorbans değerleri kit kullanıcı kılavuzunda bulunan üretici firma önerileri doğrultusunda ELISA yazılımı ve 4 parametre yöntemi ile pg/ml olarak hesaplandı.

3.5. İstatiksel Analiz

Tez çalışmamızın istatistiksel verileri Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Bölümünde değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiklerden nitel veriler için sayı ve yüzde, sayısal veriler için ise ortalama, ortanca, standart sapma, minimum ve maksimum değerler kullanıldı.

Gruplarda nitel verilerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi ve Fisher'in kesin testi kullanıldı. Gruplarda sayısal verilerin karşılaştırılmasında, iki grup karşılaştırmaları için Mann Whitney U testi; ikiden fazla grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi ile Conover-Dunn ikili karşılaştırma testi kullanıldı.

Neopterin, IL-6 değerlerinin aylara göre yüzde değişimi ile PAŞİ değerlerinin yüzde değişimi arasındaki ilişkiler Spearman korelasyon katsayısı ile incelendi.

İstatistiksel analizlerin tümünde $p < 0.05$ ise anlamlı kabul edildi ve SPSS 15.0 for Windows paket programı kullanıldı.

4.BULGULAR

4.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Demografik Özellikleri

Nisan 2011-Ağustos 2012 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda psoriasis tanısı ile takip edilen ve fototerapi (darband UVB) ve sistemik tedaviler (siklosporin, asitretin, infliksimab, adalimumab, etanersept) ile tedavi planı yapılmış olan toplam 60 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 32'si kadın (% 53,3) 28'i (%46,7) erkekti. Hastaların ortalama yaşı $39 \pm 13,95$ yıl (aralık: 18-72 yıl), ortalama tanı yaşı $28,25 \pm 15,44$ yıl (aralık: 4- 67 yıl) idi. Sekiz hastada (% 13,3) hipertansiyon (HT), 6 hastada (% 10) tip II diyabetes mellitus (DM), 3 hastada (% 5) astım, 2 hastada (% 3,3) hiperlipidemi, 2 hastada (% 3,3) glokom, 1 hastada (%1,6) epilepsi, 1 hastada (% 1,6) Parkinson, 1 hastada (% 1,6) hipotiroidi psoriazise eşlik etmekteydi.

Hasta grubunda ortalama hastalık süresi $10,11 \pm 9,11$ yıldır. Hastaların tedavi öncesinde hesaplanan ortalama PAŞİ skoru $23,47 \pm 13,57$ idi (aralık: 5,2-3,6). 42'sine (%70) dar band UVB fototerapisi 18'ine (%30) sistemik tedavi seçeneklerinden biri başlanmış olan hastaların ve kontrol grubunun özellikleri Tablo 4.1.'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

Gruplar	N (sayı)	Cinsiyet	Yaş (yıl)*	Tedavi Öncesi PAŞİ Değerleri*	Hastalık Süresi (yıl)*	Hastalık Başlangıç Yaşı (yıl)*	p
Tedavi Grubu	60	E=28 ^a K=32 ^a	39 $\pm 13,95^e$	23,47 $\pm 13,57$	10,11 $\pm 9,11$	28,25 $\pm 15,44$	0,765 (a-b) 0,557 (e-f)
Dar band UVB	42	E=17 ^c K=25 ^c	40,02 $\pm 14,21^e$	24,43 $\pm 14,35^i$	9,74 $\pm 8,78^k$	29,40 $\pm 15,56^m$	0,324 (c-d) 0,630 (g-h) 0,723 (i-j) 0,651 (k-l) 0,265 (m-n)
Sistemik Tedavi	18	E=11 ^d K=7 ^d	36,61 $\pm 13,39^h$	21,23 $\pm 11,63^j$	10,96 $\pm 10,07^l$	25,56 $\pm 15,25^n$	0,324 (d-c) 0,630 (h-g) 0,723 (j-i) 0,651 (l-k) 0,265 (n-m)
Kontrol	30	E=13 ^b K=17 ^b	36,37 $\pm 9,912^f$				0,765 (b-a) 0,557 (f-e)

*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir. (E= erkek, K= kadın)

Tablo 4.1.'de gösterildiği üzere, sistemik tedavi seçeneği önerilen hasta grubu ile dar band UVB fototerapisi önerilen hasta grubu arasında yaş ($p>0.05$) ve cinsiyet ($p>0.05$) açısından anlamlı fark saptanmadı. Bu iki grup arasında ortalama hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ve tedavi öncesi PAŞİ değerleri arasında da anlamlı fark saptanmadı (tümü, $p > 0,05$).

Kontrol grubundaki 30 kişinin (13 erkek, 17 kadın) ortalama yaşı $36,37 \pm 9,912$ yıl (aralık: 25-58 yıl) idi. Psoriazisli hastalar ile kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (ikisi de, $p > 0,05$) (Tablo 4.1).

Psoriazisli hastalarda, hastalık tanı yaşı ve tedavi öncesi PAŞİ skoru arasında ($p = 0,803$); hastalık süresi ve tedavi öncesi PAŞİ skoru arasında ($p = 0,230$) anlamlı ilişki saptanmadı.

4.2. Hastaların Klinik Özellikleri

19 hastanın (% 31,7) ailesinde psoriazis hikayesi bulunmaktaydı. Hastaların dermatolojik incelemeleri sırasında 49 hastada (% 81,7) skalp tutulumu, 27 hastada tırnak tutulumu (% 45), 25 hastada genital bölge tutulumu (%41,6) saptandı. Hastaların 23'ünde (% 38,3) yüksük tırnak deformitesi, 9'unda (% 15) onikoliz, 7'sinde (% 11,7) yağ lekesi belirtisi, 2'sinde (% 3,3) onikomadezis ve 2'sinde (% 3,3) subungual hiperkeratoz bulgusu saptandı.

Hasta grubu aldıkları tedavi şekline göre 2 alt grupta incelendiğinde sistemik tedavi alan hasta grubunda tırnak tutulumu ve yüksük tırnak bulgusu anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p = 0,027$ ve $p = 0,016$). Diğer klinik özellikler açısından iki grup arasında fark yoktu ($p>0,05$).

Çalışmamızda ailede psoriazis hikayesi olan/olmayan hastalar tedavi öncesi PAŞİ skoru açısından karşılaştırıldı ve bu 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,095$).

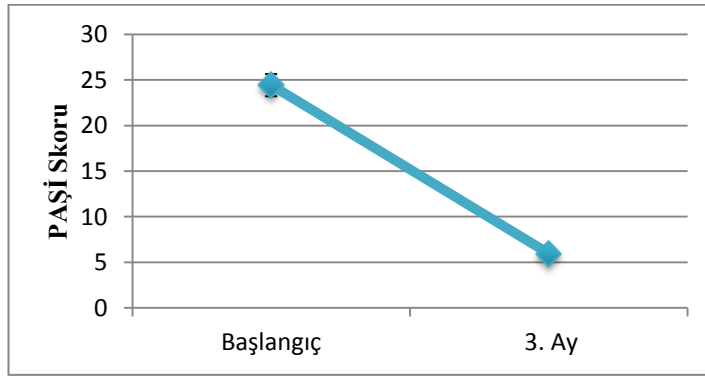
Skalp tutulumu, tırnak tutulumu, genital bölge tutulumu olan/olmayan hastalar ayrı gruplar halinde tedavi öncesi PAŞİ skorları açısından karşılaştırıldı. Tırnak tutulumu, genital bölge tutulumu ile tedavi öncesi bakılan PAŞİ değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,119$; $p = 0,449$). Skalp tutulumu olan hastalarda ise skalp tutulumu olmayan hastalara göre PAŞİ skorları anlamlı yüksek bulundu ($p = 0,02$).

4.3. Tedavi Gruplarında PAŞİ Skorunun Değişimi

Her iki tedavi grubundaki hastalarda tedavinin başlangıcında ve 3. ayında bakılan PAŞİ skorlarında istatistiksel olarak anlamlı azalma saptandı ($p < 0,05$; $p < 0,05$). (Tablo 4.2; Şekil 4.1).

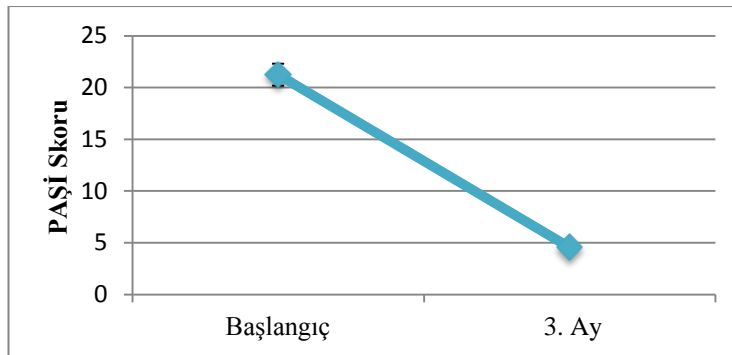
Tablo 4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası 3. ayda PAŞİ skorlarındaki değişim

Tedavi grupları	PAŞİ skoru (M ± SD)		PAŞİ % değişim	p
	0. ay	3. ay		
Dar band UVB	24,43 ± 14,35	5,96 ± 4,64	70,6 ± 22,9	$p < 0,05$
Sistemik tedavi	21,23 ± 11,63	4,56 ± 4,56	72,6 ± 26,11	$p < 0,05$



A

Şekil 4.1A. Dar band UVB fototerapisi alan hastalarda PAŞİ skorunun aylara göre değişimi



B

Şekil 4.1B. Sistemik tedavi alan hastalarda PAŞİ skorunun aylara göre değişimi

Hastalar aldıkları tedaviye göre fototerapi ve sistemik tedavi şeklinde 2 ayrı grup olarak incelendiğinde, 3. ayda bakılan PAŞİ değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p = 0,173$). (Tablo 4.5).

Tablo 4.3. Tedavi gruplarına göre hastaların 3. aydaki PAŞİ skorları

Tedavi Grupları	3. aydaki PAŞİ değeri *
Dar Band UVB n= 42	5,96 ± 4,64
Sistemik Tedavi n=18	4,56 ± 4,56
p	0,173

*Değerler ortalama ± standart sapma olarak gösterilmiştir.

4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum IL-6, Neopterin ve İdrar Neopterin Düzeyleri

Hastaların tedavi öncesi ortalama **serum neopterin düzeyi** $6,56 \pm 3,12$ nmol/L (ortanca = 4,94; aralık: 2,95-16,83), kontrol grubunun ortalama serum neopterin düzeyi $6,95 \pm 3,47$ nmol/L (ortanca = 5,61; aralık: 2,93-14,65) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında serum neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p = 0,488$).

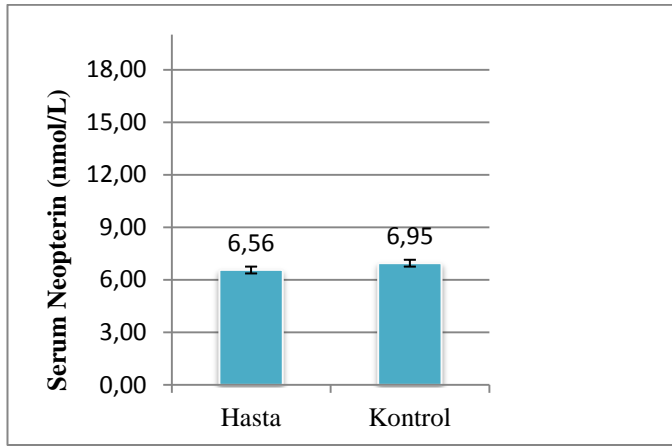
Hastaların tedavi öncesi ortalama **idrar neopterin düzeyi** $284,21 \pm 137,24$ μ mol/mol kreatinin (ortanca = 261,97; aralık: 71,87-756,98), kontrol grubunun ortalama idrar neopterin düzeyi $252,52 \pm 149,02$ μ mol/mol kreatinin (ortanca = 211,97; aralık: 74,11-697,54) olarak bulundu. Hasta grubunda tedavi öncesi saptanan idrar neopterin düzeyi kontrol grubundan daha yüksek bulundu; ancak arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,080$).

Hastaların tedavi öncesi ortalama **IL-6 düzeyi** $23,23 \pm 15,89$ pg/ml (ortanca = 18,26; aralık:10,15-75,11), kontrol grubunun ortalama IL-6 düzeyi $24,47 \pm 8,31$ pg/ml (ortanca = 22,11 aralık:15,07-52,90) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hasta grubunda saptanan serum IL-6 düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü ($p = 0,007$). Kontrol grubunun ve hasta grubunun tedavi öncesinde bulunan serum ve idrar neopterin, IL-6 düzeyleri Tablo 4.4'de sunulmuş; Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4'da gösterilmiştir.

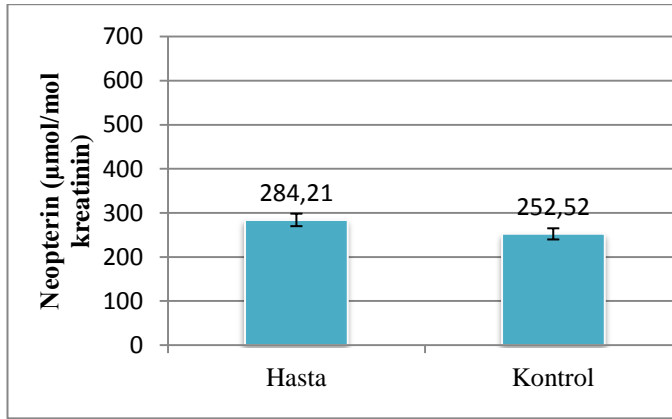
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol gruplarının tedavi öncesinde neopterin ve IL-6 düzeyleri

Gruplar	Serum Neopterin * (nmol/L)	İdrar Neopterin * (μ mol/mol kreatinin)	IL-6 * (pg/ml)
Hasta Grubu n=60	$6,56 \pm 3,12$	$284,21 \pm 137,24$	$23,23 \pm 15,89$
Kontrol Grubu n=30	$6,95 \pm 3,47$	$252,52 \pm 149,02$	$24,47 \pm 8,31$
p	0,488	0,080	0,007

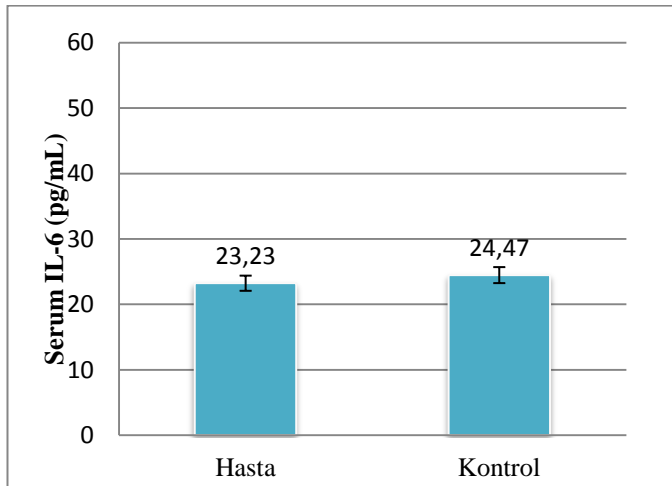
*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Çalışma gruplarında ölçülen serum neopterin düzeyleri



Şekil 4.3. Çalışma gruplarında ölçülen idrar neopterin düzeyleri



Şekil 4.4. Çalışma gruplarında ölçülen serum IL-6 düzeyleri (* p <0,05)

Hasta grubu dar band UVB fototerapisi ve sistemik tedavi alanlar olmak üzere 2 gruba ayrılarak incelendi. Fototerapi ve sistemik tedavi alan psoriasis hastalarının tedavi öncesindeki IL-6 düzeylerinde anlamlı fark olduğu ($p < 0,05$) ve fototerapi alan hastaların IL-6 düzeylerinin sistemik tedavi alan gruptan daha yüksek olduğu tespit edildi. Sistemik tedavi alan hasta grubunun IL-6 düzeyleri ise kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük bulundu ($p < 0,05$). Fototerapi alan hastaların tedavi öncesinde bakılan IL-6 düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Serum neopterin düzeyleri tedavi öncesinde; kontrol grubu ve dar band UVB fototerapisi; kontrol grubu ve sistemik tedavi; dar band UVB fototerapisi ve sistemik tedavi alan gruplarda karşılaştırıldığında serum neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Benzer şekilde tedavi öncesinde idrar neopterin düzeyleri bu 3 grupta karşılaştırıldığında, sistemik tedavi alan hasta grubunda idrar neopterin düzeyleri fototerapi alan grup ve kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Ancak bu 3 grup arasında idrar neopterin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Tedavi grupları ile kontrol grubunun tedavi başlangıcında; serum neopterin, idrar neopterin ve serum IL-6 açısından karşılaştırılması

Gruplar	Serum Neopterin (nmol/L)	İdrar Neopterin ($\mu\text{mol/mol}$ krea.)	IL-6 (pg/ml)
Dar Band UVB ^a	6,50 \pm 3,21	255,19 \pm 90,88	25,20 \pm 16,86
Sistemik Tedavi ^b	6,70 \pm 3,00	355,90 \pm 198,60	18,76 \pm 12,73
Kontrol Grubu ^c	6,95 \pm 3,47	252,52 \pm 149,02	24,47 \pm 8,31
p	p>0,05 (a-b) p>0,05 (b-c) p>0,05 (a-c)	p>0,05 (a-b) p>0,05 (b-c) p>0,05 (a-c)	P<0,05 (a-b) P<0,05 (b-c) p>0,05 (a-c)

*Değerler ortalama \pm standart sapma olarak gösterilmiştir.

Tedavi öncesinde hasta grubu DM ve HT gibi komorbiditelerinin çalışma parametrelerine olan etkisi açısından incelendi. DM eşlik eden hastalarda serum/idrar neopterin, serum IL-6 düzeyleri sırasıyla $6,94 \pm 3,49$ nmol/L, $286,26 \pm 105,10$ μ mol/mol kreatinin, $23,77 \pm 9,35$ pg/ml idi. DM eşlik eden hastalar (n=6) ile eşlik etmeyen hastalar (n=54) karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,702, p=0,688, p=0,219 sırasıyla). Benzer şekilde HT eşlik eden hastalarda serum/ idrar neopterin, serum IL-6 düzeyleri sırasıyla $8,52 \pm 3,53$ nmol/L, $373,31 \pm 127,95$ μ mol/mol kreatinin, $24,68 \pm 8,92$ pg/ml idi. HT eşlik eden hastalarda (n=8) serum ve idrar neopterin düzeyleri HT eşlik etmeyenlere göre anlamlı yüksek iken (**p=0,041, p=0,010**), IL-6 düzeyleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0,05).

4.5. Hastaların Demografik ve Klinik Özelliklerinin Çalışma Parametreleri ile İlişkisi

Psoriasis tanı yaşı, psoriasis hastalık süresi ve ailede psoriasis olması gibi özellikler ile hastaların serum ve idrar neopterin düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldığında bu özellikler ile neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (tümü, p > 0,05).

Bu demografik özelliklerin IL-6 düzeyine etkisi karşılaştırıldığında; psoriasis tanı yaşı ile serum IL-6 düzeyleri arasında doğrusal (**p = 0,026**), hastalık süresi ile IL-6 düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı ters bir ilişki olduğu bulundu (**p= 0,043**).

4.6. Sigara Alışkanlığı ile Çalışma Parametrelerinin İlişkisi

Sigara içme alışkanlığı açısından baktığımızda tedavi uyguladığımız hasta grubunda sigara içenlerin sayısı kontrol grubunda sigara içenlerin sayısına göre daha yüksekti. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (**p = 0,004**).

Sigara içen; tedavi öncesi hasta grubu ve kontrol grubunda serum neopterin, idrar neopterin ve IL-6 düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p =0,105; p = 0,114; p = 0,082; sırasıyla).

Hasta grubunda sigara içenler ve sigara içmeyenlerde serum neopterin düzeyleri değerlendirildiğinde sigara içen grupta anlamlı olarak neopterin düzeyleri daha düşük saptandı (**p = 0,028**). Sigara içmenin hasta grubunda idrar neopterin ve serum IL-6 düzeyleri üzerine herhangi bir etkisi bulunamadı (p = 0,167 ve p = 0,165).

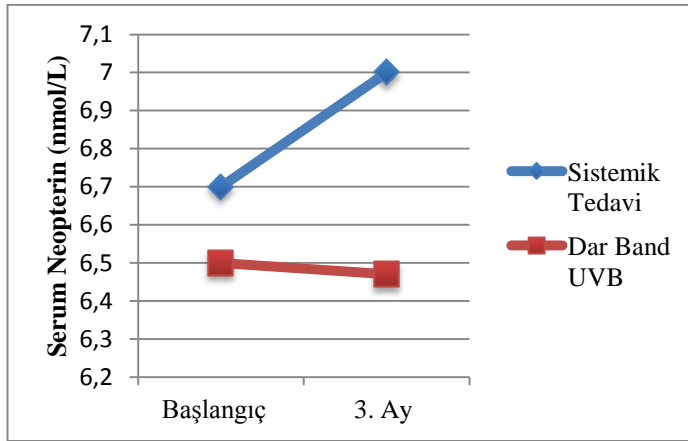
4.7. Çalışma Parametrelerinin Tedavi Süresindeki Değişimi ve PAŞİ ile Olan İlişkisi

Hasta gruplarında bakılan serum neopterin, idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerinin tedavi öncesi ve 3. aydaki değişimi incelendi. Serum neopterin ve serum IL-6 değerleri için aylara göre değişim anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). İdrar neopterin düzeylerinde ise sistemik tedavi alan grupta 0. ve 3. ay arasında anlamlı değişiklik izlenmez iken ($p>0,05$), dar band UVB fototerapisi alan hastalarda 0.ve 3. ay arasında anlamlı yükselme tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 4.6). Buna ek olarak dar band UVB tedavisi ve sistemik tedavi alan hasta gruplarında tedavi takibinde belirlenen PAŞİ skorlarında anlamlı olarak azalma tespit edildi ($p < 0,05$).

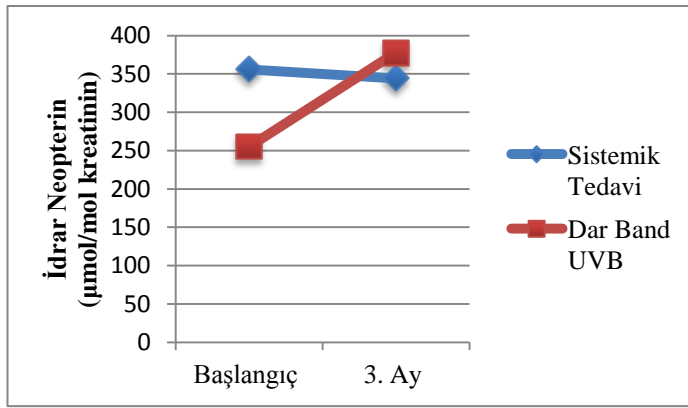
Fototerapi tedavisi ve sistemik tedavi alan hasta gruplarında, tedavi öncesinde ve tedavi takibinde 3. ayda ölçülen serum neopterin, idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerinin değişimi ile tedavi takibinde aynı zamanlarda hesaplanan PAŞİ değerleri karşılaştırıldı. Ölçülen parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (tümü $p > 0,05$). Hasta gruplarında tedavi takibinde belirlenen PAŞİ skorlarında anlamlı olarak azalma tespit edilirken ($p < 0,05$), bu azalma ile serum neopterin, idrar neopterin ve serum IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.6-8).

Tablo 4.6. Hasta gruplarında tedavi öncesinde ve 3.ayda tespit edilen serum neopterin, idrar neopterin, serum IL-6 ve PAŞİ değerleri

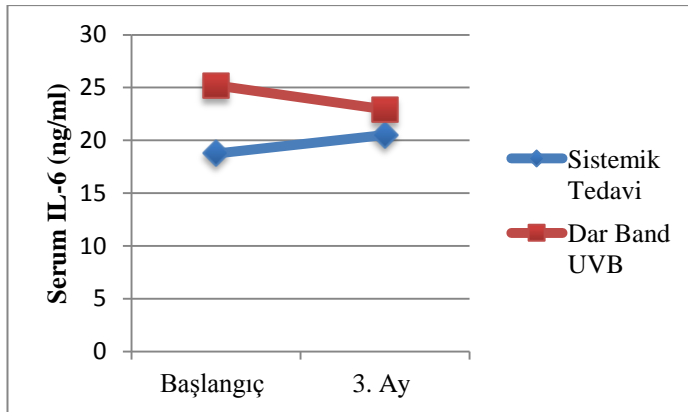
Gruplar		Serum Neopterin	İdrar Neopterin	Serum IL-6	PAŞİ
Hasta grubu	Başlangıç	6,56 ± 3,12	284,21 ± 137,24	23,23 ± 5,89	23,47 ± 13,57
	3.ay	6,64 ± 3,68	367,49 ± 172,15	22,19 ± 16,08	5,54 ± 4,62
Darband UVB	Başlangıç	6,50±3,21	255,19±90,88	25,20±16,86	24,43 ± 14,35
	3.ay	6,47±3,58	377,71±183,23	22,93±14,92	5,96 ± 4,64
Sistemik Tedavi	Başlangıç	6,70±3,00	355,90±198,60	18,76±12,73	21,23±11,63
	3.ay	7,00±3,97	344,23±145,92	20,50±18,82	4,56 ± 4,56



Şekil 4.5. Hastalarda serum neopterin düzeylerinin aylara göre değişimi



Şekil 4.6. Hastalarda idrar neopterin düzeylerinin aylara göre değişimi



Şekil 4.7. Hastalarda serum IL-6 düzeylerinin aylara göre değişimi

5.TARTIŞMA

Psoriasis, kronik seyirli ve tekrarlayıcı özellikte multifaktöriyel etyolojiye sahip bir deri hastalığıdır. Genetik yatkınlık zemininde enfeksiyon, emosyonel stres ve çevresel faktörlerin de etkisiyle tetiklenen; antijen sunucu hücrelerce başlatılan ve kronik T lenfosit stimülasyonu ile devam eden inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis patogenezinde esas rolü deriye infiltre olan Th1,Th 17 lenfositler ve IFN- γ , TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12 gibi çok sayıda proinflamatuvar sitokin üstlenmektedir. Bu inflamatuvar süreç içerisinde gelişen keratinosit proliferasyonu da psoriasisın patogenezinde katkıda bulunmaktadır.^{1,16} Kronik bir hastalık olan psoriasis, sistemik hastalıklara benzer şekilde hayat kalitesini etkilemesi, ömür boyu tedavi gereksinimi olması ve çeşitli komorbiditelere eşlik etmesi nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir.¹²¹

Psoriaziste inflamasyonu ve psoriasis şiddetini belirleyen, tedaviye yanıtı değerlendirmek amacı ile kullanılan standart bir laboratuvar belirteci arayışı ile yaptığımız literatür incelemesinde enfeksiyöz, otoimmün hastalıklar, malignite, kardiyak ve renal yetmezlik gibi birçok durumda vücut sıvılarında (kan/idrar) neopterin düzeylerinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar gözledik. Biz de neopterin üzerindeki araştırmalarımızı yoğunlaştırarak psoriaziste inflamasyonu ve hastalık şiddetini değerlendirebilecek standart bir laboratuvar belirteci bulmak amacı ile çalışmamızı yaptık.

Psoriaziste hastalık şiddetini ve prognozu belirlemek, hastalığın tedavisini yönetmek kadar önem taşımaktadır. Literatürde psoriaziste doku ve kanda çalışılmış; oksidatif stresi, keratinosit hiperproliferasyonunu, anormal keratinosit diferansiyasyonu ve inflamasyonu ölçen çeşitli moleküller ve nöropeptidler olduğunu gösteren çalışmalar bulunmakla birlikte henüz hastalığın yaygınlığını ölçen, kabul edilebilir, objektif bir laboratuvar parametresi bulunmamaktadır.^{122,123}

Normal biyolojik olaylarda, patojenik süreçlerde ya da tedaviye verilen farmakolojik yanıtın incelenmesinde objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen maddeler biyobelirteç olarak bilinmektedir. Biyobelirteçler klinikte hastalığın tanısında, tedavi takibinde ve tedavi yanıtında nicel değerlendirme yapılabilmesi açısından önemlidir. Sistemik lupus eritematozus için ANA, romatoid artrit için RF

ve pemfigus vulgaris için anti desmoglein antikolar biyobelirteçler olarak bilinmekte ve sıkça kullanılmaktadır.^{76,124-128}

Bugüne kadar psoriasis için en fazla çalışılan ve klinikte en fazla kullanılan belirteç C-reaktif protein (CRP)'dir. Buna karşın güncel literatür incelendiğinde; CRP'nin hastalık prognoz ve şiddetini değerlendirmedeki etkinliği konusunda elde net bir veri yoktur. CRP ve α -2 makroglobulin (α -2 MG) deri inflamasyonunda rol alan sitokinler ile ilişkileri nedeniyle psoriasis için önemli akut faz reaktanlarıdır. CRP, sensitivitesi yüksek fakat spesifitesi düşük olan bir inflamasyon belirteçidir. CRP'nin periferik kanda ve çeşitli vücut sıvılarındaki artmış konsantrasyonu bazı proinflamatuvar sitokinler ile olan etkileşiminin sonucudur. IL-6, TNF- α ve IL-1 bu inflamatuvar sitokinlerin en önemlileridir. Bu nedenle hastalığın aktivasyon durumuna bağlı olarak CRP konsantrasyonundaki değişiklikler bu sitokinlerin inflamasyondaki etkisini dolaylı olarak göstermektedir.¹²⁹

Chodorowska ve ark.nın¹²⁹ yaptığı çalışmada 175 psoriasis hastası sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır. Aktif psoriasis döneminde serum CRP değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Hastaların tedavi sonrası remisyon dönemine girmeleri ile serum CRP değerleri anlamlı olarak azalmakla birlikte kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hala 3 kat daha yüksek değerlerde devam ettiği saptanmıştır.

Biljan ve ark.nın¹³⁰ yaptığı çalışmada 70 psoriasis hastası 40 sağlıklı kontrol ile karşılaştırıldığında psoriasisli hasta grubunda CRP düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonucu olarak psoriasis hastalarında artan CRP düzeylerinin psoriasisteki artmış inflamasyonun ve kötü prognozun bir göstergesi olabileceği vurgulanmıştır.

Isha ve ark.nın¹³¹ son yıllarda yaptığı benzer bir başka çalışmada da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasisli hastalarda CRP düzeyleri 20 kat daha yüksek bulunmuştur. On iki haftalık tedavi sonrasında ise CRP düzeylerinde azalma olmakla birlikte kontrol grubuna göre hala anlamlı olarak yüksek düzeylerde bulunmuştur. Bu nedenle CRP düzeylerindeki azalmanın tedaviye yanıtı değerlendirmek için önemli bir prognostik faktör olduğu gösterilse de hastalık yaygınlık ve şiddetinin değerlendirilmesinde CRP ve PAŞİ'nin birlikte kullanılması gerektiği vurgulanmıştır.

Sergeant ve ark.¹³² PAŞİ'nin zaman alıcı bir yöntem olması ve sadece plak psoriasis için kullanılması, aynı zamanda günümüzde psoriasisın şiddetini değerlendirecek herkesçe kabul görmüş bir laboratuvar yöntemi olmamasından yola çıkarak yaptıkları çalışmada hs-CRP'nin (highly sensitive CRP, yüksek derecede hassas CRP) kullanılabilirliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada plak psoriasis, palmoplantar psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis olmak üzere farklı psoriasis alt tiplerinde hs-CRP düzeyleri araştırılmıştır. Sadece plak psoriasis için tedavi öncesinde, 3 aylık tedavi sonrasında ve eğer tedavi değişikliğine gidilecekse bu sırada PAŞİ skorları hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucunda PAŞİ ile hs-CRP arasında bir ilişki gösterilemezken, püstüler psoriasisli grupta ölçülen hs-CRP düzeyleri psoriasisin diğer alt tipleri ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda hs-CRP'nin psoriasis şiddetini ve yaygınlığını gösteren bir parametre olamayacağı vurgulanmıştır.

Kanelleas ve ark.nın¹³³ yaptığı çalışmada PAŞİ skorlaması ile birlikte hs-CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, beyaz küre ve nötrofil sayısı, haptoglobulin, seruloplazmin, α -1 antitripsin, fibrinojen ve ferritin gibi bazı inflamasyon belirteçleri incelenmiştir. Etanersept tedavisi verilen bu hasta grubunda tedavinin başında ve 12. haftasında değerlendirme yapılmıştır. On iki haftalık tedavi sonrasında tüm inflamasyon belirteçlerinde anlamlı bir azalma tespit edilmekle birlikte, sadece fibrinojen düzeylerinin tedavi öncesindeki PAŞİ değerleriyle ve hs-CRP'nin ise tedavinin sonundaki PAŞİ değerleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda psoriastikte tek bir inflamasyon markörü ile hastalık yaygınlığı ve şiddetinin değerlendirilmesi yerine PAŞİ ile birlikte seçilen birkaç belirtecin birlikte kullanılmasının daha uygun olacağı vurgulanmıştır.

Doğan ve ark.nın¹³⁴ yaptığı çalışmada psoriasisli hastalarda inflamasyonun göstergesi olarak serum amiloid A düzeyleri ve hs-CRP düzeyleri çalışılmış; serum amiloid A düzeylerinin hs-CRP ile kıyaslandığında psoriastise ait inflamasyonu tespit etmesi açısından daha duyarlı olduğu bulunmuştur. Serum amiloid A düzeylerinin hs-CRP'den farklı olarak vücut kitle indeksinden etkilenmediği gösterilmiştir. Tedavi öncesinde ve takibindeki PAŞİ skorları ile hs-CRP ve serum amiloid A düzeyleri arasında ise bir ilişki gösterilememiştir.

Psoriaziste çok sayıda proinflamatuvar sitokin (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23 ve IFN) kutanöz ve sistemik artmış ekspresyonu gösterilmiştir. IL-6 dermal, epidermal ve sitotoksik hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, NK hücrelerinin aktivasyonunu düzenler; T lenfositler için kemotaktiktir, T lenfositlerinin epidermise olan migrasyonunu stimüle eder. Akut faz cevabının başlamasında tetikleyici rol üstlenen IL-6'nın psoriasis patogenezinde aktivasyon belirteci ve hatta tedaviye yanıtın bir göstergesi olduğu düşünülmektedir.^{123,134}

Elango ve ark.nın¹¹⁸ yaptığı çalışmada 22 psoriasis hastasına 12 hafta boyunca 7.5 mg metotreksat tedavisi verilmiştir. Hastaların takibinde PAŞİ değerleri hesaplanmış ve hastaların 0. gün IL-6 düzeyleri 20 sağlıklı kontrolün IL-6 düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. Psoriazisli hasta grubunda 0.gün serum IL-6 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastalarda 0. günde hesaplanan PAŞİ değerleri ile ölçülen IL-6 düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Onikinci haftada psoriazisli hastalarda serum IL-6 düzeylerinde ve hesaplanan PAŞİ değerlerinde anlamlı azalma tespit edilmiş ve PAŞİ'deki azalmanın IL-6 düzeylerindeki azalma ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda IL-6'nın psoriasis şiddetini gösteren önemli bir belirteç olabileceği ve benzer şekilde IL-6 düzeyleri ile tedavi yanıtının değerlendirilebileceği vurgulanmıştır. Biz de literatürdeki bu çalışmalara dayanarak inflamatuvar yanıtı belirlemek amacıyla IL-6 düzeylerini ölçtük. Çalışmamızda serum IL-6 değerleri, kontrol grubunda tedavi öncesi değerlendirilen hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesinde baktığımız PAŞİ skorları ile serum IL-6 düzeyleri arasında ve tedavi takibinde izlenen PAŞİ skorlarındaki azalma ile yine tedavi takibinde değerlendirilen IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Bu nedenle bizim çalışmamız Elango ve ark.nın yaptığı çalışmayı desteklememektedir.

Takahashi ve ark.nın¹²⁰ yaptığı çalışmada 122 psoriasis hastası ile kontrol grubu TNF- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, VEGF düzeyleri açısından karşılaştırılmış ve bu sitokinlerin düzeyleri psoriazisli hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur. Tedavi öncesi hesaplanan PAŞİ değerleri ile tedavi öncesi TNF- α , IFN- γ , VEGF, IL-12, IL-17, IL-18 düzeyleri arasında ilişki olduğu belirtilmiştir. On iki haftalık tedavi sonrasında TNF- α , IFN- γ ,

IL-12, IL-17 ve IL-18 düzeylerinde anlamlı olarak azalma ölçülürken IL-6 düzeylerinde anlamlı azalma saptanmamıştır.

Takahashi ve ark.nın psoriasis grubunda anlamlı olarak yüksek tespit ettikleri serum IL-6 düzeylerinin aksine biz çalışmamızda IL-6 düzeylerini psoriasis grubunda değil, kontrol grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulduk. Takahashi ve ark.nın yaptığı çalışmada tedavi öncesinde ve tedavi takibinde hesaplanan PAŞİ skorları ile serum IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki gösterilmemiştir.

Biz de çalışmamızda benzer şekilde tedavi öncesi ve tedavi takibinde hesaplanan PAŞİ skorları ile IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki saptamadık. Çalışmamızda dar band UVB uygulanan hastalarda grafiksel olarak IL-6 değerlerinde azalma eğilimi görülse de bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi. Fototerapi ve sistemik tedavi alan hastaların 0. ve 3. aydaki takiplerinde anlamlı bir azalma olmadığını saptadık. IL-6 değerlerinin uygulanan tedaviye bağlı değişmemesi; IL-6'nın tedaviye yanıtın takibinde bir belirteç olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Arıcan ve ark.nın¹²³ yaptığı bir çalışmada da hasta ve araştırmacıdan bağımsız bir şekilde hastalığın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirebilecek bir laboratuvar testinin kullanılabilmesi amacı ile psoriasisli hastalarda serum TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 düzeylerinin PAŞİ ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmada TNF- α , IFN- γ ve IL-17 dışında tüm interlökin düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. IFN- γ , IL-12, IL-17, IL-18 düzeyleri ile PAŞİ değerleri arasında ilişki gözlenirken IL-6 düzeyleri ile PAŞİ arasında ise bir ilişki gözlenmemiştir. Biz de çalışmamızda da Arıcan ve ark.na benzer şekilde serum IL-6 düzeyleri ile PAŞİ arasında bir ilişki saptamadık. Arıcan ve ark. gibi biz de hastalık şiddet ve yaygınlığını göstermekte IL-6'nın yetersiz kaldığı sonucuna vardık.

Zalewska ve ark.¹³⁴ hastanede yatırılarak tedavi edilen psoriasis hastalarında IL-6, IL-8 ve çözümlü IL-2 reseptörü (sIL-2R) düzeyini sağlıklı kontrollerle karşılaştırmışlar ve sIL-2R, IL-6, IL-8 düzeylerini psoriasisli hastalarda tedavi öncesinde kontrol grubuna göre daha yüksek bulmuşlar. Bu sitokinlerin tedavi sonrasında 3. haftada bakılan düzeylerinde anlamlı azalma gözlemişler. Hastaların tedavi öncesi ve tedavi sonrasında 3. haftada PAŞİ değerleri ile serum IL-6, IL-8 ve sIL-2R düzeyleri arasında ilişki olup olmadığını araştırmışlar ve IL-8, sIL-2R

düzeylerinin tedavi öncesindeki PAŞİ değerleriyle, IL-6 düzeylerinin ise tedavi sonrasındaki PAŞİ değerleri ile ilişkili olduğunu saptamışlar. IL-8 ve sIL-2R'nün tedavi öncesinde PAŞİ ile ilişkisi nedeniyle bu sitokinlerin psoriasis şiddetini değerlendirmede yardımcı olabileceğini düşünmüşler.

Zalewska ve ark.¹³⁴ tedavi öncesi PAŞİ değerleri ile IL-6 arasında bir ilişki gösterememişler ve bu nedenle IL-6'nın psoriasis şiddetini değerlendirmekten çok tedaviye yanıt göstermek için uygun bir sitokin olduğunu ileri sürmüşlerdir. Biz çalışmamızda Zalewska ve ark.nın yaptığı çalışmadan farklı olarak serum IL-6 düzeylerinde tedavi öncesinde hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik tespit etmedik ve aynı zamanda tedaviye yanıt olarak serum IL-6 düzeylerinde bir azalma gözlemedik. Çalışmamızda Zalewska ve ark.nın sonuçlarına benzer şekilde tedavi öncesinde serum IL-6 düzeyleri ve PAŞİ değerleri arasında bir ilişki bulamadık. Zalewska ve ark. gibi biz de IL-6'nın hastalığın şiddetini gösteren uygun bir parametre olamayacağı kanısına vardık.

Çalışmamızda serum IL-6 düzeylerini kontrol grubunda tedavi öncesi psoriasis grubuna göre anlamlı yüksek bulduk. Hasta grubunu dar band UVB fototerapisi ve sistemik tedavi alan 2 gruba ayırarak inceledik. Bunun sonucunda dar band UVB tedavisi alan grup ile kontrol grubu arasında IL-6 düzeyleri açısından anlamlı fark olmamakla birlikte sistemik tedavi alan gruptaki IL-6 düzeylerinin kontrol grubuna oranla anlamlı olarak düşük olduğunu gözledik. Benzer şekilde sistemik tedavi alan hasta grubundaki IL-6 düzeylerini dar band UVB fototerapisi alan gruba göre de anlamlı olarak düşük bulduk. Sistemik tedavi alan hasta grubunda IL-6 düzeylerinin düşük olması, bu gruptaki hastalar son bir aydır herhangi bir tedavi almıyor olsalar dahi bir ay öncesinde aldıkları çeşitli sistemik etkili tedavi seçeneklerinden kaynaklanıyor olabilir. Sistemik tedavi alan grupta serum IL-6 düzeylerinin dar band UVB alan gruba göre anlamlı olarak düşük olması, bu hasta grubunda daha önce verilmiş olan sistemik etkili tedavi seçeneklerine bağlı olarak serum IL-6 düzeylerinin belirgin olarak azalmış olmasından ve en az bir ay tedavisiz kaldıkları bu dönemde IL-6 düzeylerinin tekrar yükselememesinden kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda kontrol grubunda serum IL-6 düzeylerinin hasta grubundan anlamlı olarak yüksek bulmamızın nedenini sistemik tedavi alan grupta yukarıda açıkladığımız nedenlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda psoriasis tanı yaşı erken olan ve bu nedenle tedavi süresinin uzun olduğu hastalarda, serum IL-6 düzeylerini anlamlı olarak düşük, tanı yaşı geç olan ve tedavi süresinin kısa olduğu hastalarda serum IL-6 düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulduk.

Çalışmamızda hücrel bağışıklık sisteminin aktivasyonu sonucu primer olarak interferon- γ stimülasyonu ile monosit ve makrofajlarca üretilen bir pteridin olan neopterin serum ve idrardaki düzeylerini değerlendirdik. Yaptığımız literatür incelemesinde, hücrel immün sistemin özgül olmayan bir markörü olarak kabul edilen neopterin, biyolojik sıvılardaki konsantrasyonunun, IFN- γ aktivitesini gösterdiği gibi aynı zamanda T lenfositlerinin ve NK hücrelerinin de aktivitesini yansıttığını belirten çalışmalar olduğunu gördük. Çok sayıda çalışmada enfeksiyon, otoimmün hastalık, malignite, kardiyak ve renal yetmezlik gibi durumlarda kan ve idrar düzeylerinde artmış neopterin düzeyleri saptanmıştır. Hücrel immün sistem göstergesi olarak kabul gören neopterin pek çok kanser, enfeksiyon ve otoimmün hastalıkta klinik gidişat, prognoz ve tedaviye yanıt için kullanılabileceği ileri sürülmüştür.²⁻⁵

Koç ve ark.¹⁰⁷ yaptığı çalışmada 22 psoriasis hastasında tedavi öncesinde ve 24 hafta etanercept tedavisi sonrasında idrar neopterin düzeylerini ölçmüşler. Sonuçlarını psoriasis hastası olanlar ile (n=22) psoriasis dışında inflamatuvar deri hastalığı olan (n=20) ve sağlıklı kontrol grubu (n=20) ile karşılaştırılmışlar. Psoriasis hastalarında tedavi öncesindeki idrar neopterin düzeylerini, kontrol grubu ve psoriasis dışı inflamatuvar hastalığı olan gruba göre anlamlı olarak yüksek tespit etmişler. Etanercept tedavisi öncesinde idrar neopterin düzeylerini tedavi sonrasına göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlar. Etanercept tedavisi sonrasında idrar neopterin düzeylerinde anlamlı olarak düşüş olmakla birlikte, tedavi öncesindeki PAŞİ skorlarındaki yükseklik ile idrar neopterin değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlar.

Biz çalışmamızda sistemik tedavi (asitretin, siklosporin, etanercept, infliksimab, adalimumab) alan hastaları, her bir sistemik tedaviyi alan hasta sayısının az olması nedeniyle tedavilere göre tek tek değerlendirmeyip tek bir sistemik tedavi grubu olarak inceledik. Sistemik tedavi alan hasta grubunda tedavi öncesinde idrar neopterin düzeylerini kontrol grubundan değer olarak yüksek tespit etmekle birlikte

bu yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulmadık. Aynı zamanda tedaviye yanıt açısından sistemik tedavi grubunda 0. ve 3. aylarda bakılan idrar neopterin düzeylerinde anlamlı bir azalma tespit etmedik. Bizim alışmamızda etanersept tedavisi alan 1 hasta olması nedeniyle Koç ve ark.nın sonuçlarını karşılaştırma olanağını bulamadık.

Koç ve ark. tedavi öncesindeki idrar neopterin düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında ilişki gösterememişler. Biz de psoriazisli hastalarda tedavi öncesinde idrar neopterin düzeyleri ile PAŞİ skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit etmedik. Bu bulgumuz Koç ve ark.larının sonucu ile uygunluk göstermektedir.

Bir başka alıřmada¹⁰⁷ siklosporin ile tedavi edilen psoriazis hastalarında serum ve idrar neopterin düzeylerini llmüş; tedavi sonrasında neopterin düzeylerinde anlamlı bir azalma olduğunu ve bu azalmanın PAŞİ skorları ile korelasyon gösterdiğini bildirilmiştir. Çalışmamızda yukarıda belirttiğimiz gibi siklosporin tedavisi alan hastaları ayrı bir grup olarak değerlendiremediğimizden ve sistemik tedavi alan hastaları tek bir grup olarak değerlendirdiğimiz için siklosporin tedavisi alan hastaları karşılaştıramamış olsak da; biz kontrol grubu ile sistemik tedavi alan hasta grubu arasında serum ve idrar neopterin düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit etmedik. Tedaviye yanıt olarak azalan PAŞİ değerleri ile neopterin değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gösteremedik.

Harland ve ark.¹⁰⁸ yaptıkları çalışmada UVB veya PUVA tedavisine ek olarak katran ile tedavi ettikleri 40 psoriazis hastasının idrar neopterin düzeylerini kontrol grubununun düzeyleri ile karşılaştırmışlar ve psoriazislielerde istatistiksel olarak anlamlı yüksek tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Tedavi sonrasında neopterin düzeylerinde azalma tespit etmişler ve idrar neopterin düzeylerinin psoriaziste hastalık aktivitesini gösteren önemli bir belirteç olduğunu öne sürmüşlerdir. Biz alışmamızda UVB fototerapisi verdiğimiz hasta grubumuzdaki idrar neopterin düzeyleri ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmedik. Tedavinin takibinde ise idrar neopterin düzeylerinde 0-3. aylar arasında azalma eğilimi yerine, istatistiksel olarak anlamlı bir artış tespit ettik. Harland ve ark.nın fototerapi alan hastalarda tedaviye yanıt olarak idrar neopterin düzeylerindeki azalmayı tespit etmeleri bizim çalışmamızdaki bulgular ile uyumluluk göstermemektedir.

Sanchez-Regara ve ark.nın,¹⁰⁹ 24 psoriasis hastasına topikal % 0,1 triamsinolon asetonid ve % 4'lük katran tedavisi uyguladıkları çalışmalarında, tedavi öncesinde hasta grubu ile kontrol grubunu idrar neopterin düzeyleri karşılaştırdıklarında anlamlı bir fark saptamamışlar. Tedavi sonrasında hasta grubunda idrar neopterin düzeylerinde bir artış gözlemişlerse de; bu artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlar. Tedavi öncesinde tespit ettikleri serum neopterin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdıklarında istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlar. Tedavi öncesi PAŞİ skorları ile tedavi öncesinde saptanan serum neopterin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara dayanarak serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini ölçen önemli bir belirteç ve tedavinin etkinliğini gösteren bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde idrar neopterin düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı; idrar neopterin düzeyleri ve PAŞİ arasında bir ilişki saptanmadı. Biz çalışmamızda Sanchez-Regara ve ark.nın yaptığı çalışmadakinden farklı olarak, tedavi öncesindeki hasta grubu ve kontrol grubu arasında serum neopterin düzeyleri açısından bir fark saptamadık; tedavi öncesinde bakılan serum neopterin ve PAŞİ skorları arasında bir ilişki tespit etmedik. Çalışmamızda topikal tedavi alan bir grup olmadığı için tedaviye yanıt olarak değişen serum neopterin düzeyleri açısından Sanchez-Regara ve ark.nın yaptığı çalışmada elde ettikleri sonuçlar ile bir karşılaştırma yapamadık. Serum neopterin düzeylerinin hastalık aktivitesini ölçen ve tedavinin etkinliğini gösteren önemli bir belirteç olabileceği düşüncelerini bu nedenle destekleyemiyoruz.

Ceyhan ve ark.¹⁰⁶ 40 psoriasis hastası ve 37 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada serum neopterin düzeyleri ile TNF- α düzeyleri karşılaştırmışlar. Serum neopterin düzeyleri psoriasisli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulmuşlar, fakat serum neopterin düzeyleri PAŞİ arasında korelasyon gösterememişler. Sonuçta yazarlar TNF- α ve neopterin düzeylerinin psoriastide artmış inflamasyon ve hücrel immün cevabın bir göstergesi olarak kullanılamayacağını hatta hastalık şiddetini yansıtması açısından güvenilir bir parametre olmadığını savunmuşlar. Biz Ceyhan ve ark.ndan farklı olarak serum neopterin düzeylerini kontrol grubundan farklı tespit etmemekle birlikte; bu çalışmaya paralel olarak serum neopterin ve PAŞİ skorları

arasında anlamlı bir ilişki gösteremedik. Biz de Ceyhan ve ark. gibi serum neopterin düzeylerinin hastalık şiddetini göstermesi açısından güvenilir bir parametre olmadığını düşünmekteyiz.

Yapılan bir başka çalışmada¹⁰⁷ psoriazisli dokuz hastanın sadece birinde serum neopterin düzeyi yüksek bulunmuş ve neopterin düzeyleri ile PAŞİ arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Biz de benzer şekilde çalışmamızda psoriazisli hastalarda serum neopterin düzeyinde anlamlı bir yükseklik saptamadık ve yine benzer şekilde serum neopterin düzeyleri ile PAŞİ arasında bir ilişki gösteremedik.

Çalışmamızda dar band UVB tedavisi alan hasta grubunda idrar neopterin düzeylerinin tedavinin 3. ayında istatistiksel olarak arttığı saptanmıştır. Sanchez-Regara ve ark.¹⁰⁹ topikal % 0,1 triamsinolon asetonid ve % 4'lük katran ile yaptıkları çalışmada da idrar neopterin düzeylerinde 2 haftalık tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da artış saptamışlar. Eğer bu çalışmalarında idrar neopterin düzeylerini daha uzun aralıklarla tekrar değerlendirmiş olsalardı belki bizim bulgularımızla uygunluk görülebilirdi.

Çalışmamızda serum/idrar neopterin düzeylerinde tedaviye yanıt olarak anlamlı bir azalma saptamadık ve tedavi ile azalan PAŞİ değerleri ile arasında bir ilişki gösteremedik. Bu nedenle serum/idrar neopterin düzeylerinin tedaviye yanıtı belirlemede etkili bir belirteç olamayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi hesaplanan PAŞİ değerleri ile serum ve idrar neopterin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptamadık. Sonuçlarımız, tedavi öncesi ölçülen neopterin değerlerinin PAŞİ ile ilişkili olduğunu gösteren bir çalışma dışında¹⁰⁹ yapılan birçok çalışma^{106,107} ile uyumluydu.

Çalışmamızda hastaları dar band UVB fototerapisi ve sistemik tedavi alan 2 grup şeklinde incelediğimizde, tedavi öncesinde serum ve idrar neopterin düzeyleri ile PAŞİ değerleri arasında bir ilişki saptayamadık. Bu nedenle serum/idrar neopterin düzeylerinin psoriaziste inflamasyonu ve hastalık şiddetini gösteren etkili belirteçler olamayacağını düşünmekteyiz.

Biz çalışmamızda psoriazisli hastalarda tedavi öncesinde serum/idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı yüksek tespit etmedik. Bu nedenle bu parametrelerin psoriaziste hastalık şiddeti ve inflamasyonu göstermesi açısından uygun belirteçler olmadığı kanısına vardık. Tedavi öncesinde

hasta grubunda eşlik eden DM, HT gibi komorbiditelerin çalışma parametrelerine olan etkisini de inceledik. DM eşlik eden psoriasis hastalarını, DM eşlik etmeyen psoriasis hastaları ile serum/idrar neopterin ve serum IL-6 düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda iki grup arasında anlamlı bir fark saptamadık. HT eşlik eden psoriasis hastalarında ise HT eşlik etmeyen psoriasis hastalarına göre serum ve idrar neopterin düzeylerini anlamlı olarak yüksek tespit ettik; serum IL-6 düzeyleri açısından ise iki grup arasında anlamlı fark saptamadık. Yapılan çalışmalarda idrar ve serum neopterin düzeylerinin diyabetik nefropati, böbrek yetmezliği ve glomerülonefrit gibi durumlarda,¹⁰³ koroner arter hastalıklarında¹⁰¹⁻¹⁰² arttığı gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda da HT eşlik eden psoriasisli hastalarda HT eşlik etmeyenlere göre serum ve idrar neopterin düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmamız hipertansiyona bağlı olarak bu parametrelerin artmasından kaynaklanıyor olabilir. Çalışmamızda kontrol grubunda DM, HT gibi eşlik eden komorbiditeleri olan bireyler bulunmadığı için bu parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırma imkanımız olmadı. Elde ettiğimiz bu sonuçların da psoriasis ile birlikte çeşitli komorbiditeleri olan geniş hasta gruplarında yapılacak olan çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Yapılan çalışmalarda neopterin düzeylerinin sigara içen kişilerde daha düşük düzeyde olduğu gösterilmiştir.⁷⁷⁻⁷⁹ Çalışmamızda biz de literatür ile uyumlu olarak sigara içen kişilerde serum neopterin düzeylerini anlamlı olarak düşük tespit ettik.

Çalışmamızda dar band UVB ve sistemik tedavi alan hasta gruplarının her ikisinde tedavi takibinde PAŞİ skorlarında anlamlı azalma saptadık ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını tespit ettik. Dar band UVB tedavisinin biyolojik ajan, siklosporin gibi psoriasis tedavisinde sıklıkla ikinci basamakta tercih edilen ve sistemik etkili olan tedavi seçenekleri kadar etkin olduğu gözledik.

Hasta grubumuz geçmişinde aldığı tedaviler nedeniyle heterojen bir grubu temsil etmektedir. Çalışma grubumuz ilk kez tanı ve tedavi alan hastalardan oluşmuş olsaydı, çalışmamızda daha farklı sonuçlara ulaşabileceğimizi düşünmekteyiz. Bunun yanı sıra az sayıda çalışma bulunan primer; yani ilk tanı konan hastalarda elde edilecek sonuçların değerlendirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır. Geniş hasta

gruplarında yapılacak benzer çalışmalar değerli verilerin elde edilmesini sağlayacaktır.

Psoriaziste inflamasyonu ve hastalık Şiddetini belirleyen, tedaviye yanıtı değerlendiren ve tedavi seçeneklerini karşılaştırmak amacı ile kullanılan standart bir laboratuvar belirteci bulmak amacı ile yaptığımız çalışmamızda; serum/idrar neopterin düzeyleri ile serum IL-6 düzeyinin etkili birer belirteç olmadıklarını düşünmekteyiz.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

Psoriaziste inflamasyon düzeyini ve hastalık şiddetini, tedavi seçeneklerinin etkinliğini, tedaviye yanıtı belirleyebilen standart bir laboratuvar belirteci henüz bulunmamaktadır. Biz de bu ihtiyacı gidermek için çalışmamızı planladık ve sonuçlandırdık. Yaptığımız literatür çalışmasında neopterin ve IL-6'nın sorunlarımızı çözebileceğini düşünerek, psoriazis hastalarında serum IL-6, serum neopterin ve idrar neopterin düzeylerini değerlendiren çalışmamızı yaptık.

Çalışmamıza 60 psoriazis hastası ve 30 sağlıklı kontrol dahil ettik. Hastaların 42'sine dar band UVB fototerapisi, 18'ine sistemik tedavi seçeneklerinden (asitretin, siklosporin, infliksimab, etanersept, adalimumab) birini verdik. Tedavi öncesinde hasta grubunda değerlendirilen serum IL-6, serum/idrar neopterin düzeylerini kontrol grubu ile karşılaştırdık. Sistemik tedavi ve fototerapi alan hasta gruplarında 0. ve 3. aylarda serum IL-6, neopterin ve idrar neopterin düzeylerini ölçtük, PAŞİ skorlarını hesapladık. Ayrıca tedavi takibinde tespit edilen çalışma parametreleri ile PAŞİ skorları arasında bir ilişki olup olmadığını inceledik.

Çalışmamızın sonucunda:

1. **Serum IL-6** düzeyleri tedavi öncesinde çalışma grubunda (sistemik tedavi ve fototerapi alan hastalar) kontrol grubuna göre istatistiksel **anlamli düşük tespit edildi**. Bu sonuç sistemik tedavi alan hastalardaki serum IL-6 değerlerinin dar band UVB tedavisi alan hasta grubu ve kontrol grubuna göre **anlamli olarak düşük** tespit edilmesine bağlandı.
2. Sistemik tedavi ve fototerapi verilen hastalarda **serum IL-6** düzeylerinde istatistiksel olarak **anlamli bir azalma saptanmadı** ve tedavi öncesinde ve tedavi takibinde saptanan **serum IL-6** düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında **anlamli bir ilişki tespit edilmedi**.
Bulduğumuz sonuçları değerlendirdiğimizde **serum IL-6** düzeylerinin hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendiren **uygun bir belirteç olamayacağı kanısına vardık**.
3. **Serum neopterin** düzeyleri açısından tedavi öncesinde; psoriazisli hasta grubu ile kontrol grubu arasında; sistemik ve fototerapi tedavi grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak **anlamli fark tespit edilmedi**.

4. Sistemik tedavi ve fototerapi verilen hastalarda **serum neopterin** düzeylerinde istatistiksel olarak ***anlamlı bir azalma saptanmadı*** ve tedavi öncesinde ve tedavi takibinde saptanan **serum neopterin** düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında ***anlamlı bir ilişki tespit edilmedi***.
Saptadığımız sonuçları değerlendirdiğimizde; bulgularımız **serum neopterin** düzeylerinin hastalık şiddetinin ve tedavi yanıtının değerlendirilmesinde **uygun bir belirteç olamayacağını düşündürdü**.
5. **İdrar neopterin** düzeyleri açısından tedavi öncesinde; psoriazisli hasta grubu ile kontrol grubu arasında; sistemik ve fototerapi tedavi grupları ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak ***anlamlı fark tespit edilmedi***.
6. Sistemik tedavi ve fototerapi verilen hastalarda **idrar neopterin** düzeylerinde istatistiksel olarak ***anlamlı bir azalma saptanmadı***. Tedavi öncesinde ve takibinde saptanan **idrar neopterin** düzeyleri ile PAŞİ skorları arasında ***anlamlı bir ilişki tespit edilmedi***.
Bulduğumuz sonuçları değerlendirdiğimizde **idrar neopterin** düzeylerinin hastalık şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendiren **uygun bir belirteç olamayacağı kanısına vardık**.

Psoriaziste inflamasyonu ve hastalık şiddetini belirleyen, tedaviye yanıtı değerlendiren ve tedavi seçeneklerini karşılaştırmak amacı ile kullanılan standart bir laboratuvar belirteci bulmak amacı ile yaptığımız çalışmamızda hasta sayımızın az olması ve mevcut hasta grubunun heterojenliği nedeniyle anlamlı ve kesin sonuçlar elde edemediğimizi düşünmekteyiz.

Geniş hasta gruplarında yapılacak benzer çalışmalar değerli verilerin elde edilmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmanın ilk defa tanı alan ve hiç tedavi almamış hastalarda yapılması, serum ve idrar neopterin düzeylerinin ve serum IL-6 düzeyinin hastalığın şiddetinin değerlendirilmesindeki etkinliğini araştırılması açısından yararlı olacaktır.

Psoriazis şiddetinin değerlendirilmesi açısından serum/idrar neopterin ve serum IL-6 düzeylerinin önemini belirtecek, büyük hasta gruplarında yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu kanısındayız.

KAYNAKLAR

- 1- Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (eds). Braun Falco's Dermatology. 3rd ed. Springer, New York. 2009;506-526.
- 2- Watcher H, Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G, Weiss G, Werner ER, Werner-Felmayer G. Neopterin, biochemistry, methods, clinical application. Berlin, Walter de Gruyter, 1992.
- 3- Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. J Clin Pharm Ther. 2001;26:319-29..
- 4- Melichar B, Solichová D, Freedman RS. Neopterin as an indicator of immune activation and prognosis in patients with gynecological malignancies. Int J Gynecol Cancer. 2006;16:240-52.
- 5- Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation-associated production of neopterin derivatives in humans. Inflamm Res. 2003;52:313-21.
- 6- Zalewska A, Glowacka E, Wyczolkowska J, Tchorzewski H, Narbutt J, Sysa-Jedrzejowska A. Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. Mediators Inflamm. 2006;2006(1):81767.
- 7- Gülekon A. Psöriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (eds). Dermatoloji. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul. 2008, 745-756.
- 8- Tüzün Y, Kutlubay Z, Zara T, Engin B. Çocukluk çağı psoriasis. Dermatoz. 2011;2:299-306.
- 9- Vena GA, Altomare G, Ayala F, Berardesca E, Calzavara-Pinton P, Chimenti S, Giannetti A, Girolomoni G, Lotti T, Martini P, Mazzaglia G, Peserico A, Puglisi Guerra A, Sini G, Cassano N, Cricelli C. Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. Eur J Dermatol. 2010 ;20:593-8.
- 10- Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002;41:220-4.
- 11- Rigopoulos D, Gregoriou S, Katrinaki A, Korfitis C, Larios G, Stamou C, Mourellou O, Petridis A, Rallis E, Sotiriadis D, Katsambas AD, Antoniou C.

- Characteristics of psoriasis in Greece: an epidemiological study of a population in a sunny Mediterranean climate. *Eur J Dermatol.* 2010;20:189-95.
- 12- Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:16-7.
- 13- Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol.* 2001 ;26:314-20.
- 14- Langley RG, Krueger GG, Griffiths CE. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:18-25.
- 15- Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
- 16- Erkek E. Psoriazis etyopatogenezi. *Turkish Clinics J Dermatol Special Topics.*2008;1:1-14.
- 17- Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:37-9.
- 18- Nograles KE, Davidovici B, Krueger JG. New insights in the immunologic basis of psoriasis. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:3-9.
- 19- Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, Volk HD, Sterry W, Wolk K. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol.* 2007;16:779-98.
- 20- Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: the potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:51-6.
- 21- Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:1-11.
- 22- Van De Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology.* 2nd ed. Edinburgh, Mosby Company 2008;115-35.
- 23- Fry L: An atlas of psoriasis. 2nd ed. London. Taylor-Francis, 2005;1-92.
- 24- Tagami H. Triggering factors. *Clin Dermatol.* 1997;15:677-85.
- 25- Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2010;49:1351-61.
- 26- Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol.* 2006;47:151-9.
- 27- Şentürk N. Psoriazis etyopatogenezi: Son görüşler. *Turkish Clinics J Dermatol Special Topics.*2012;3:8-20.
- 28- Krueger G, Ellis CN. Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:94-100.

- 29- Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes Immun.* 2007;8:1-12.
- 30- Jariwala SP. The role of dendritic cells in the immunopathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2007;299:359-66.
- 31- Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol.* 2000;9:1-10.
- 32- Miller LS. Toll-like receptors in skin. *Adv Dermatol.* 2008;24:71-87.
- 33- Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1999;140:1-7.
- 34- Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P, Osemlak P, Paszkowski T, Roliński JM. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2008;394:7-21.
- 35- Krueger JG, Walters IB, Miyazawa M, Gilleaudeau P, Hakimi J, Light S, Sherr A, Gottlieb AB. Successful in vivo blockade of CD25 (high-affinity interleukin 2 receptor) on T cells by administration of humanized anti-Tac antibody to patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2000;43:448-58.
- 36- Green L. An overview and update of psoriasis. *Nurs Stand.* 2011;25:47-55.
- 37- Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet.* 2003;361:1197-204.
- 38- Luba KM, Stulberg DL. Chronic plaque psoriasis. *Am Fam Physician.* 2006;73:636-44.
- 39- Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912.
- 40- Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007 ;370:263-71.
- 41- Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:510-8.
- 42- Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol.* 2008;26:448-59.
- 43- van de Kerkhof PC, Murphy GM, Austad J, Ljungberg A, Cambazard F, Duvold LB. Psoriasis of the face and flexures. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:351-60.
- 44- Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2003;295:55-9.

- 45- Razera F, Olm GS, Bonamigo RR. Neutrophilic dermatoses: part II. *An Bras Dermatol.* 2011;86:195-209.
- 46- Yazıcı AC. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *Turkish Clinics J Dermatol Special Topics.*2008;1:31-37.
- 47- Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57:1-27.
- 48- Bilgen ŞA. Psoriatic artrit. *Turkish Clinics J Dermatol Special Topics.*2008;1:49-54.
- 49- Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:14-7.
- 50- Ibrahim G, Waxman R, Helliwell PS. The prevalence of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1373-8..
- 51- Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25:524-8.
- 52- Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010 ;28:67-72.
- 53- de Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther.* 2004;17:341-9.
- 54- Mendonça CO, Burden AD. Current concepts in psoriasis and its treatment. *Pharmacol Ther.* 2003;99:133-47.
- 55- Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:487-98.
- 56- Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Aug;11:1999-2009.
- 57- Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CE. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ.* 2000 ;320:963-7.
- 58- Segaert S, Duvold LB. Calcipotriol cream: a review of its use in the management of psoriasis. *J Dermatolog Treat.* 2006;17:327-37.
- 59- Arnold WP. Tar. *Clin Dermatol.* 1997;15:739-44.

- 60- Roelofzen JH, Aben KK, van der Valk PG, van Houtum JL, van de Kerkhof PC, Kiemeneij LA. Coal tar in dermatology. *J Dermatolog Treat.* 2007;18:329-34.
- 61- Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol.* 2008;26:438-47.
- 62- Pang ML, Murase JE, Koo J. An updated review of acitretin-a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008;4:953-64.
- 63- Paul C, Gallini A, Maza A, Montaudié H, Sbidian E, Aractingi S, Aubin F, Bachelez H, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maître M, Misery L, Richard MA, Ortonne JP. Evidence-based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systematic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011;25:2-11.
- 64- Carretero G, Puig L, Dehesa L, Carrascosa JM, Ribera M, Sánchez-Regaña M, Daudén E, Vidal D, Alsina M, Muñoz-Santos C, López-Esteban JL, Notario J, Ferrandiz C, Vanaclocha F, García-Bustinduy M, Taberner R, Belinchón I, Sánchez-Carazo J, Moreno JC; Grupo de Psoriasis de la AEDV. [Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis]. *Actas Dermosifiliogr.* 2010;101:600-13.
- 65- Ryan C, Amor KT, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:949-72.
- 66- Levine D, Strober BE. The treatment of moderate-to-severe psoriasis: prescreening and monitoring psoriatic patients on biologics. *Semin Cutan Med Surg.* 2010;29:28-34.
- 67- Gottlieb AB, Kardos M, Yee M. Current biologic treatments for psoriasis. *Dermatol Nurs.* 2009;21:259-66.
- 68- Mössner R, Schön MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2008;26:486-502.
- 69- Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G. Updated Turkish guidelines for the management of psoriasis with biologic agents. *Turkderm.* 2010;44:105-112.
- 70- Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:936-49.
- 71- Boztepe G, Akıncı H, Sahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin G, Atakan N, Akan T, Kölemen F. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB

- phototherapy: Is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol.* 2006;55:269-71.
- 72- Ersoy-Evans S, Altaykan A, Sahin S, Kölemen F. Phototherapy in childhood. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:599-605.
- 73- Vrecko K, Staedtler P, Mischak I, Maresch L, Reibnegger G. Periodontitis and concentrations of the cellular immune activation marker neopterin in saliva and urine. *Clin Chim Acta.* 1997;268:31-40.
- 74- Huber C, Batchelor JR, Fuchs D, Hausen A, Lang A, Niederwieser D, Reibnegger G, Swetly P, Troppmair J, Wachter H. Immune response-associated production of neopterin release from macrophages primarily under control of interferon-gamma. *J Exp Med.* 1984;160:310-16.
- 75- Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as a monitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious, and malignant diseases. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 1992;29:307-41.
- 76- Schobersberger W, Sumann G, Mittermayr M, Griesmacher A. Muscle trauma and immune activation after a downhill marathon (Tyrolean Speed Marathon). *Pteridines;*2006;17:121-128.
- 77- van Amsterdam JG, Opperhuizen A. Nitric oxide and biopterin in depression and stress. *Psychiatry Res.* 1999;85:33-8.
- 78- Schennach H, Murr C, Gächter E, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D. Association between neopterin production and other parameters in a population of blood donors. *Pteridines,* 2002;13:133-139.
- 79- Diamondstone LS, Tollerud DJ, Fuchs D, Wachter H, Brown LM, Maloney E, Kurman CC, Nelson DL, Blattner WA. Factors influencing serum neopterin and beta 2-microglobulin levels in a healthy diverse population. *J Clin Immunol.* 1994;14:368-74.
- 80- Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Curr Drug Metab.* 2002;3:175-87.
- 81- Murr C, Fuith LC, Widner B, Wirleitner B, Baier-Bitterlich G, Fuchs D. Increased neopterin concentrations in patients with cancer: indicator of oxidative stress. *Anticancer Res.* 1999;19:1721-8.

- 82- Pagel H, Fandrey J, Schobesberger W, Fucs D, Jelkmann W. Effects of neopterin and 7,8-dihydroneopterin on hypoxia-induced renal erythropoietin production. *Eur J Haematol.* 1999;62:341-345.
- 83- Godai K, Uemasu J, Kawasaki H. Clinical significance of serum and urinary neopterins in patients with chronic renal disease. *Clin Nephrol.* 1991;36:141-6.
- 84- Hamerlinck FF. Neopterin: a review. *Exp Dermatol.* 1999;8:167-76.
- 85- Schroecksnadel K, Murr C, Winkler C, Wirleitner B, Fuith LC. Neopterin to monitor clinical pathologies involving interferon- γ production. *Pteridines.* 2004;15:75-90.
- 86- Yuksel O, Şahin TT, Girgin G, Sipahi H, Dikmen K, Samur O, Barak A, Tekin E, Baydar T. Neopterin, catalase and superoxide dismutase in females with benign and malignant breast tumors. *Pteridines.* 2007;18: 132-138.
- 87- Baydar T, Yuksel O, Sahin TT, Dikmen K, Girgin G, Sipahi H, Kurukahvecioglu O, Bostanci H, Sare M. Neopterin as a prognostic biomarker in intensive care unit patient. *J Crit Care.* 2009; 24:318–321.
- 88- Sahin TT, Yuksel O, Girgin G, Sipahi H, Dikmen K, Azili C, Taneri F, Baydar T. Is neopterin level a predictive and differential biomarker in patients with thyroid disorders? *J Endocrinol Invest.* 2009;32: 147–149.
- 89- Altındağ ZZ, Sahin G, Inanici F, Haşçelik Z. Urinary neopterin excretion and dihydropteridine reductase activity in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1998;18:107-11.
- 90- Nasonov EL, Samsonov MIu, Tilz G, Fuchs D. Neopterin: new immunological marker of autoimmune rheumatic disease. *Klin Med.* 2000;78:43-6.
- 91- Nasonov EL, Samsonov MIu, Chichasova NV, Imametdinova GR, Nikiforova EL, Aleksandrova EN, Ilich-Stoyanovich O, Fux D, Vaxter H. Neopterin: laboratory marker of cellular immunity activation in rheumatoid arthritis. *Ter Arkh.* 1998;70:28-31.
- 92- Schennach H, Mayersbach P, Schönitzer D, Fuchs D, Wachter H, Reibnegger G. Increased prevalence of IgM antibodies to Epstein-Barr virus and parvovirus B19 in blood donations with above-normal neopterin. *Clin Chem.* 1994;40:2104-5.
- 93- Shi M, Taylor JM, Fahey JL, Hoover DR, Muñoz A, Kingsley LA. Early levels of CD4, neopterin, and beta 2-microglobulin indicate future disease progression. *J Clin Immunol.* 1997 ;17:43-52.

- 94- Reibnegger G, Auhuber I, Fuchs D, Hausen A, Judmaier G, Prior C, Werner ER, Wachter H. Urinary neopterin levels in acute viral hepatitis. *1988;8:771-4.*
- 95- Grüngreiff K, Reinhold D, Ansorge S. Serum concentrations of sIL-2R, IL-6, TGF-beta1, neopterin, and zinc in chronic hepatitis C patients treated with interferon-alpha. *Cytokine. 1999;11:1076-80.*
- 96- Yuksekol I, Ozkan M, Akgul O, Tozkoparan E, Al-Rashed M, Balkan A, Hatipoglu K, Bilgic H, Erbil K, Demirci N. Urinary neopterin measurement as a non-invasive diagnostic method in pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis. 2003;7:771-6.*
- 97- Immanuel C, Swamy R, Kannapiran M, Vijayalakshmi S, Sundaram V, Jagannath K, Paramasivan CN. Neopterin as a marker for cell-mediated immunity in patients with pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis. 1997;2:175-80.*
- 98- Brown AE, Webster HK, Teja-Isavadharm P, Keeratithakul D. Macrophage activation in falciparum malaria as measured by neopterin and interferon-gamma. *Clin Exp Immunol. 1990 ;82:97-101.*
- 99- Hamerlinck FF, van Gool T, Faber WR, Kager PA. Serum neopterin concentrations during treatment of leishmaniasis: useful as test of cure? *FEMS Immunol Med Microbiol. 2000 ;27:31-4*
- Hamerlinck FFV, Toonstra J, Wloten WA. Increased serum neopterin levels in mycosis fungoides and Sezary syndrome. *Br J Dermatol. 1999;141:1136-1153.*
- 100- Weiss G, Willeit J, Kiechl S, Fuchs D, Jarosch E, Oberhollenzer F, Reibnegger G, Tilz GP, Gerstenbrand F, Wachter H. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis. 1994;106:263-71.*
- 101- Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P, Garcia-Gonzalez M. Usefulness of neopterin levels and left ventricular function for risk assessment in survivors of acute myocardial infarction. *Int J Cardiol. 2006;111:318-20.*
- 102- Lhee HY, Kim H, Joo KJ, Jung SS, Lee KB. The clinical significance of serum and urinary neopterin levels in several renal diseases. *J Korean Med Sci. 2006;21:678-82.*
- 103- Mota Pinto A, Todo Bom A, Vale Pereira S, Alves V, Santos Rosa M. Elevated neopterin levels in non-allergic asthma. *Pathophysiology. 2007;14:35-9.*

- 104- Horak E, Murr C, Streif W, Schroecksnadel K, Schennach H, Fuchs D. Association between neopterin in cord blood, urinary neopterin in early childhood and the development of atopic dermatitis, asthma and hay fever. *Pediatric allergy and immunology* □: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology. 2006;17:11-6.
- 105- Ceyhan AM, Yıldırım M, Ceyhan BM, Sütçü R. Psoriasisde serum neopterin ve TNF- α düzeyleri ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. *Turkderm*. 2012;46:7-10.
- 106- Koc E, Tunca M, Akgul EO, Akar A, Kurt Y, Kurumlu Z, Erbil K, Kilic S. Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. *J Dermatol*. 2009;36:191-6.
- 107- Harland CC, Whitaker RP, Baron JL, Holden CA. Increased urine neopterin levels in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1992;127:453-57.
- 108- Sánchez-Regaña M, Catasús M, Creus L, Umbert P. Serum neopterin as an objective marker of psoriatic disease activity. *Acta Derm Venereol*. 2000;80:185-7.
- 109- Werner ER. Determination of neopterin in serum and urine. *Clinical chemistry*. 1987;33:62-6.
- 110- Barak M, Merzbach D, Gruener N. Neopterin measured in serum and tissue culture supernates by a competitive enzyme-linked immunosorbant assay. *Clin Chem*. 1989 ;35:1467-71.
- 111- Mayersbach P, Augustin R, Schennach H, Schönitzer D, Werner ER, Wachter H, Reibnegger G. Commercial enzyme-linked immunosorbent assay for neopterin detection in blood donations compared with RIA and HPLC. *Clin Chem*. 1994;40:265-6.
- 112- Diag B. Degradation of serum neopterin during daylight exposure. *Clinica Chimica Acta*. 2002;322:175-78.
- 113- Toruniowa B, Krasowska D, Koziół M, Ksiazek A, Pietrzak A. Serum levels of IL-6 in mycosis fungoides, psoriasis, and lichen planus. *Ann N Y Acad Sci*. 1995;762:432-4.
- 114- Grossman RM, Krueger J, Yourish D, Granelli-Piperno A, Murphy DP, May LT, Kupper TS, Sehgal PB, Gottlieb AB. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86:6367-71.

- 115- Szepietowski JC, Bielicka E, Nockowski P, Noworolska A, Wasik F. Increased interleukin-7 levels in the sera of psoriatic patients: lack of correlations with interleukin-6 levels and disease intensity. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:643-7.
- 116- Fujishima S, Watanabe H, Kawaguchi M, Suzuki T, Matsukura S, Homma T, Howell BG, Hizawa N, Mitsuya T, Huang SK, Iijima M. Involvement of IL-17F via the induction of IL-6 in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2010;302:499-505.
- 117- Elango T, Dayalan H, Subramanian S, Gnanaraj P, Malligarjunan H. Serum interleukin-6 levels in response to methotrexate treatment in psoriatic patients. *Clin Chim Acta.* 2012;413:1652-6.
- 118- Krasowska D, Pietrzak A, Kadzielewski J, Lecewicz-Torun B. Plasma concentration of IL-6 and interleukin-6 receptor versus selected acute phase proteins in patients with stationary psoriasis. *Med Sci Monit.* 1988;4:628-32.
- 119- Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Lizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2010;35:645-9.
- 120- Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Türkderm.* 2008;42:15-17.
- 121- Rashmi R, Rao KS, Basavaraj KH. A comprehensive review of biomarkers in psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2009;34:658-63.
- 122- Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005:273-9.
- 123- Lindstrom TM, Robinson WH. Biomarkers for rheumatoid arthritis: making it personal. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2010; 242:79-84.
- 124- van Venrooij WJ, Hazes JM, Visser H. Anticitrullinated protein/peptide antibody and its role in the diagnosis and prognosis of early rheumatoid arthritis. *Neth J Med.* 2002;60:383-8.
- 125- Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol.* 2003 ;149:926-37.

- 126- Green MG, Bystryn JC. Effect of intravenous immunoglobulin therapy on serum levels of IgG1 and IgG4 antidesmoglein 1 and antidesmoglein 3 antibodies in pemphigus vulgaris. *Arch Dermatol.* 2008 ;144:1621-4.
- 127- Lateef A, Petri M. Unmet medical needs in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2012;14 Suppl 4:S4.
- 128- Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2004;18:180-3.
- 129- Biljan D, Situm M, Kostovic K, Batinac T, Maticic D. Acute phase proteins in psoriasis. *Coll Antropol.* 2009;33:83-6.
- 130- Isha, Jain VK, Lal H. C-reactive protein and uric acid levels in patients with psoriasis. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26:309-11.
- 131- Sergeant A, Makrygeorgou A, Chan WC, Thorrat A, Burden D. C-reactive protein in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008;158:417-9.
- 132- Kanelleas A, Kanelleas A, Liapi C, Katoulis A, Stavropoulos P, Avgerinou G, Georgala S, Economopoulos T, Stavrianeas NG, Katsambas A. The role of inflammatory markers in assessing disease severity and response to treatment in patients with psoriasis treated with etanercept. *Clin Exp Dermatol.* 2011;36:845-50.
- 133- Doğan S, Atakan N. Is serum amyloid A protein a better indicator of inflammation in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2010;163:895-6.

EKLER**EK:1 HASTA TAKİP FORMU**

KİŞİSEL BİLGİLER:		
Hastanın Adı-Soyadı:		
Yaşı:		
Cinsiyeti:		
Dosya No:		
Telefon No:		
ÖZGEÇMİŞ:		
Hastalık Başlangıç Yaşı:		
Psoriasis Nedeni İle Alınan Tedaviler:		
Eşlik Eden Hastalık:		
Kullandığı İlaçlar:		
Sigara Kullanımı:		
SOYGEÇMİŞ:		
Ailede Psoriasis Öyküsü:		
ÖNERİLEN TEDAVİ:	Dar bant UVB:	Sistemik tedavi:
Tedavi Süresi:		
Önerilen doz:		

DERMATOLOJİK MUAYENE:

0.AY

PAŞİ:

	ERİTEM	İNDURASYON	DESKUAMASYON	(1-6)
BAŞ-BOYUN				
GÖVDE				
ÜST EKSTREMİTE				
ALT EKSTREMİTE				

3.AY

PAŞİ:

	ERİTEM	İNDURASYON	DESKUAMASYON	(1-6)
BAŞ-BOYUN				
GÖVDE				
ÜST EKSTREMİTE				
ALT EKSTREMİTE				

ÖLÇÜLEN PARAMETRELER:

	0.AY	3.AY
NEOPTERİN (kan)		
NEOPTERİN (idrar)		
IL-6		

EK-2**ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU****(Hasta Grubu)*****(Hekimin Açıklaması)***

Psoriasis (Sedef hastalığı) sık görülen deride kızarıklık, pullanma ve kepeklenme ile seyreden bir hastalıktır. Tekrarlayıcı özelliğinin olması, bazen tüm vücut derisini kaplayacak kadar şiddetli seyretmesi nedeni ile hayat kalitesinde önemli düşüşe neden olmaktadır. Tedavisinde topikal tedaviler, sistemik antipsoriatik ajanlar ve fototerapi kullanılmaktadır. **“Psoriasis Hastalarında Serum/İdrar Neopterin ile Serum IL-6 Düzeylerinin Hastalık Şiddeti İle Olan İlişkisi”** başlıklı çalışmamızda hastalığınızın ve size uygulanacak tedavinin etkinliği değerlendirilecektir. Böylece sedef hastalığının şiddetini ve verilen tedavinin etkinliğini göstermeyi amaçlamaktayız. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Toksikoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız. Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Emine Buket Şahin tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Çalışma dahilinde tedavinizin başlangıcında ve takibi olan 3. ayda toplam 2 kez 10-20 ml kadar kan alınacak ve toplam 2 kez idrar örneği istenecektir. Alınan kanda neopterin, IL-6 gibi maddelerin ve alınan idrarda neopterin ve kreatinin gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Kan alma işlemi sırasında iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır. Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Bilgileriniz kimliğiniz saklı tutularak tıp eğitiminde veya bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Emine Buket Şahin tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Toksikoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)*. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır. İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Emine Buket Şahin'i 0535 480 37 43 numaralı telefondan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum. Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Kontrol Grubu)

(Hekimin Açıklaması)

Psoriasis (Sedef hastalığı) sık görülen deride kızarıklık, pullanma ve kepeklenme ile seyreden bir hastalıktır. Tekrarlayıcı özelliğinin olması, bazen tüm vücut derisini kaplayacak kadar şiddetli seyretmesi nedeni ile hayat kalitesinde önemli düşüşe neden olmaktadır. Tedavisinde topikal tedaviler, sistemik antipsoriatik ajanlar ve fototerapi kullanılmaktadır.

“**Psoriasis Hastalarında Serum/İdrar Neopterin ile Serum IL-6 Düzeylerinin Hastalık Şiddeti İle Olan İlişkisi**” başlıklı çalışmamızda kan ve idrarda neopterin, kreatinin ve IL-6 gibi bazı parametrelere değerlendirmeyi istiyoruz. Böylece psoriasis hastalığının şiddetini ve verilen tedavinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçlamaktayız.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Emine Buket Şahin tarafından muayene edileceksiniz ve bulgularınız kaydedilecektir.

Kan alma işlemi sırasında iğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Bilgileriniz kimliğiniz saklı tutularak tıp eğitiminde veya bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr.Emine Buket Şahin tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar ve Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasotik Toksikoloji Anabilim Dalları'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Emine Buket Şahin'i 0535 480 37 43 numaralı telefondan ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem,

bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza