

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

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
KOLONİZASYONU VE STAFİLOKOKAL SÜPERANTİJEN
VARLIĞININ HASTALIKLA İLİŞKİSİ VE HASTALIK ŞİDDETİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Neriman ŞAHİNER

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
UZMANLIK TEZİ**

KIRIKKALE

2012

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

**PSORİAZİSLİ HASTALARDA *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*
KOLONİZASYONU VE STAFİLOKOKAL SÜPERANTİJEN
VARLIĞININ HASTALIKLA İLİŞKİSİ VE HASTALIK ŞİDDETİ
ÜZERİNE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Neriman ŞAHİNER

**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Mukadder KOÇAK**

**KIRIKKALE
2012**

TEZ ONAYI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı: **Dr. Neriman ŞAHİNER**

Çalışma Başlığı:

“Psoriazisli hastalarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ve stafilokokal süperantijen varlığının hastalıkla ilişkisi ve hastalık şiddeti üzerine etkilerinin araştırılması”

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesinde “Deri ve Zührevi Hastalıklar Uzmanlık Eğitimi” çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıda belirtilen jüri üyeleri tarafında uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 02 / 04 / 2012

Jüri Üyesinin İsim ve Ünvanı

İmzası

Prof. Dr. Mukadder KOÇAK
K.Ü. Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. Bşk.

Jüri Başkanı
(Tez Danışmanı)

Prof. Dr. Jülide Sedef Göçmen
Başkent Ün. Tıp Fak.
Tıbbi Mikrobiyoloji A.D. Bşk.

Jüri Üyesi

Doç. Dr. Ayşe Anıl KARABULUT
K.Ü. Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. Öğretim Üyesi

Jüri Üyesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde büyük emeği olan, her zaman bilgi ve deneyimlerini bana aktaran ve tez çalışmamda her türlü yardım ve desteği sağlayan kıymetli hocam Prof. Dr. Mukadder Koçak'a, bana emeği geçen hocalarım Doç. Dr. Ayşe Anıl Karabulut ve Y. Doç. Dr. Özgür Gündüz'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, laboratuvar çalışması sırasında beni yalnız bırakmayan ve desteklerini hiç esirgemeyen Tıbbi Mikrobiyoloji AD'dan hocam Prof. Dr. Jülide Sedef Göçmen'e,

Titiz çalışması ve güzel dostluğu ile sürekli yanımda olan araştırma görevlisi arkadaşım Dr. Esra Şahin'e ve laboratuvar teknisyeni Tuba Çınar Gökmen'e,

Dostluklarını sürekli hissettiğim ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

İhtisasım süresince anlayış ve desteği ile her zaman yanımda olan sevgili eşim Ümit Murat Şahiner'e, mutluluk kaynaklarım oğlum Ahmet Kaan ve kızım Yağmur'a bütün kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Neriman Şahiner

Nisan 2012

Bu tez Kırıkkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projesi Birimi tarafından
2010/16 numaralı proje ile desteklenmiştir.

ÖZET

Şahiner N. Psoriazisli hastalarda *Staphylococcus aureus* kolonizasyonu ve stafilokokal süperantijen varlığının hastalıkla ilişkisi ve hastalık şiddeti üzerine etkilerinin araştırılması, Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2012.

Psoriazis, remisyon ve alevlenmeler ile seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriazis patogenezi multifaktöriyel olup genetik bir komponenti ve tetikleyici çevresel faktörleri içerir. Streptokokal ve stafilokokal enfeksiyonlar, psoriaziste tetikleyici ve hastalığı alevlendirici faktörler olarak düşünülmektedir. *Staphylococcus aureus*'un (*S.aureus*) bazı suşları süperantijen ismi verilen toksinler üretmektedir. Süperantijenler çok sayıda T hücrelerini uyarabilme özelliğine sahiptir. *S.aureus* süperantijenlerinin atopik dermatitte hastalığı alevlendirici rolü iyi bilinmekle birlikte, psoriazisteki etkisi henüz çok açık değildir ve tartışmalıdır. Bu çalışmaya 61 psoriazis hastası yanında yaş ve cinsiyet olarak benzer özelliklerdeki 48 sağlıklı kontrol dahil edildi. Psoriazis hastalarında burundan, lezyonlu deriden ve lezyonsuz deriden; sağlıklı kontrollerde burundan ve normal deriden *S.aureus* izole edildi. Stafilokokal enterotoksin (SE) A-D ve toksik şok sendromu toksin 1 (TSST-1) üretimi revers pasif lateks aglütinasyon yöntemi ile araştırıldı. Psoriazis hastalarına ait kültürlerde lezyonlu deride lezyonsuz deriye göre daha fazla sayıda *S.aureus* suşları izole edildi (%32.8'e karşılık %19.7) ve iki grup arasındaki bu fark anlamlı bulundu ($p=0.039$). *S.aureus*, 61 psoriazis hastasının 24'ünde (%39.3) ve 48 sağlıklı kontrolün 3'ünde (%6.3) burundan izole edildi ($p<0.001$). Psoriazis hastalarında lezyonlu deriden izole edilen 20 suşun 7'si (%35), lezyonsuz deriden izole edilen 12 suşun 3'ü (%25) toksijenikti ($p>0.05$). Psoriazis hastalarında burundan izole edilen 24 suşun 9'u (%37.5) toksijenik iken, kontrol grubunda burundan izole edilen 3 suşun hiçbiri toksijenik değildi. Lezyonlu deride kültür pozitif hastalar, kültür negatif hastalardan daha yüksek PASI skoruna sahipti (18.30 ± 8.03 'e karşılık 9.40 ± 5.51), ($p<0.001$). Burunda kültür pozitif hastalar, kültür negatif hastalardan daha yüksek PASI skoruna sahipti (16.13 ± 8.95 'e karşılık 9.85 ± 5.49), ($p=0.004$). Toksin üretimi ile PASI skoru arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmadı. Lezyonlu deride ve burunda en sık saptanan toksinler sırasıyla SE-A ve TSST-1 olup her iki toksini de birlikte sentezleyen suşlar bulundu. Bu çalışmadan elde edilen bulgular, *S.aureus*'un derideki ve burundaki kolonizasyonunun psoriazis ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir. Süperantijenler, psoriazis aktivitesinin devamı için gerekli değildir ancak hastalığı alevlendiren veya ortaya çıkışını tetikleyen faktörlerden olabilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriazis, *Staphylococcus aureus*, süperantijen, toksin, revers pasif lateks aglütinasyon

ABSTRACT

Şahiner N. Investigation of the relationship of psoriasis disease and disease severity with the *S.aureus* colonisation and staphylococcal superantigen presence in psoriasis patients, KIRIKKALE University, Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology Thesis, KIRIKKALE, 2012.

Psoriasis is a chronic inflammatory disease characterised by remissions and acute exacerbations. Pathogenesis of psoriasis is multifactoriel and includes the genetic components and environmental factors. It is thought that streptococcal and staphylococcal infections may be triggering and exacerbating factors in psoriasis. Some strains of *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) produce toxins that are called superantigens. Superantigens are characterised by their capacity to stimulate a large number of T cells. It is well known that *S.aureus* superantigens have a role of exacerbating the disease in atopic dermatitis. However, their role in psoriasis is not clear and controversial. In the present study, 61 psoriasis patients and 48 age and sex matched healthy controls were included. In psoriasis patients, *S.aureus* was isolated from nares, lesional skin and non-lesional skin regions. In healthy controls *S.aureus* was isolated from nares and normal skin regions. Staphylococcal enterotoxin (SE) A-D and toxic shock syndrome toxin 1 (TSST-1) production were analysed by using reverse passive latex agglutination method. A greater number of *S.aureus* strains were isolated from lesional skin compared to the non-lesional skin in patients with psoriasis (32.8% versus 19.7%) and the difference between these two groups was significant ($p=0.039$). *S.aureus* was isolated from the nares in 24 of 61 (39.3%) psoriasis patients and in 3 of 48 (6.3%) healthy controls ($p<0.001$). In psoriasis patients, 7 out of 20 (35%) strains isolated in lesional skin and 3 out of 12 (25%) strains isolated in non-lesional skin were toxigenic ($p>0.05$). In psoriasis patients 9 out of 24 (37.5%) strains isolated in the nares were toxigenic whereas none of the 3 strains isolated in the nares of the healthy controls were toxigenic. Patients with positive culture results in lesional skin had a significantly higher PASI score than patients with negative culture results (18.30 ± 8.03 versus 9.40 ± 5.51), ($p<0.001$). Patients with positive culture results in nares had a significantly higher PASI score than patients with negative culture results (16.13 ± 8.95 versus 9.85 ± 5.49), ($p=0.004$). There was no relation between the toxin production and PASI score. The most frequent toxins in lesional skin and nares were SE-A and TSST-1 in order. In addition, some strains that produce both toxins together were also found. The data of our study suggests that the colonisation of *S.aureus* in skin and nares is associated with psoriasis. Superantigens are not essential in sustaining disease activity but may be exacerbating or triggering factors for some psoriasis patients.

Keywords: Psoriasis, *Staphylococcus aureus*, superantigen, toxin, reverse passive latex agglutination

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xii
TABLolar	xiii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji ve Klinikopatolojik Korelasyonlar	3
2.1.4. Genetik Faktörler	5
2.1.5. Patogenez	6
2.1.5.1. Doğal immün sistem ve keratinositlerin rolü	7
2.1.5.2. Dendritik hücreler	8
2.1.5.3. T hücreleri	8
2.1.5.4. Sitokinler	9
2.1.5.5. Karşı düzenleyici mekanizmalar	9
2.1.5.6. Psoriatik mikrovaskülarizasyon	9
2.1.6. Klinik	10
2.1.6.1. Plak psoriasis	10
2.1.6.2. İnvers psoriasis	11
2.1.6.3. Eritrodermik psoriasis	11
2.1.6.4. Püstüler psoriasis	11
2.1.6.5. Guttat psoriasis	11
2.1.6.6. Psoriatik onikodistrofi	12

2.1.6.7. Psoriatik artrit	12
2.1.7. Psoriazis ve Komorbiditeler	12
2.1.7.1. Otoimmün hastalıklar	13
2.1.7.2. Kardiyovasküler hastalık	14
2.1.7.3. Metabolik sendrom	14
2.1.7.4. Lenfoma	14
2.1.7.5. Depresyon/ suisid	15
2.1.7.6. Sigara	15
2.1.7.7. Alkol	15
2.1.7.8. Obezite	15
2.1.8. Histopatoloji	15
2.1.9. Tedavi	16
2.1.9.1. PASI	16
2.1.9.2. Topikal tedaviler	17
2.1.9.3. Sistemik tedaviler	21
2.1.9.4. Biyolojik tedaviler	27
2.2. <i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S.aureus</i>)	32
2.2.1. <i>S.aureus</i> 'da Epidemiyolojik Özellikler	32
2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikler	32
2.2.3. Patogenez ve Virulans Faktörleri	34
2.2.4. Klinik	37
2.2.5. Tanı	38
2.3. Süperantijenler ve Deri Hastalıklarındaki Rolü	39
GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Grubu	42
3.2. Örneklerden <i>S.aureus</i> İzolasyon ve İdentifikasyonu	42
3.3. Toksin Çalışması	43
3.4. İstatistik Analiz	45
BULGULAR	47
TARTIŞMA	56
SONUÇ VE ÖNERİLER	63
KAYNAKLAR	65

EKLER	88
8.1. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN OLGU RAPOR FORMU	88
8.2. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU	91

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AST	Aspartat amino transferaz
BMI	Vücut kitle indeksi "Body mass index"
BSA	Vücut yüzey alanı "Body surface area"
CCHCR1	"Coiled-coil x-helical rod protein1"
CDSN	Korneodesmosin
CF	Kümeleştirici faktör "Clumping factor"
CRF	Koagülazı etkileyen faktör
CsA	Siklosporin A
DLQI	Dermatoloji yaşam kalite indeksi
ET	Eksfoliyatin
FDA	Food and Drug Administration
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
LFA	Lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen
MCV	"Mean corpuscular volume"
MHC	Doku uyum kompleksi "Major histocompatibility complex"
MRSA	Metisilin rezistan <i>S.aureus</i>
MS	Multiple skleroz
Mtx	Metotreksat
PASI	Psoriasis alan ve şiddet indeksi
PASI-50	PASI skorunda %50'lik düzelme
PASI-75	PASI skorunda %75'lik düzelme
PBP	Penisilin bağlayan proteinler
PCR	Polimeraz zincir reaksiyonu
PSORS	Psoriasis yatkınlık
PUVA	Psoralen ve ultraviyole A

RAED	Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği
RNF114	“Ring-finger protein 114”
<i>S.aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
SCC	Skvamöz hücreli karsinom
SE	Stafilokokal enterotoksin
SET-RPLA	Stafilokokal enterotoksin revers pasif lateks aglütinasyon
SLE	Sistemik lupus eritematoz
SPEC	Streptokokal pirojenik ekzotoksin C
Th	T yardımcı hücre
THR	T hücre reseptörü
TLR	Toll-benzeri reseptör
TNF	Tümör nekrozis faktör
Treg	Regulatör T hücre
TSST	Toksik şok sendromu toksin
TST-RPLA	Toksik şok sendromu toksin revers pasif lateks aglütinasyon
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VLA-1	“Very late antigen 1”
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein
ZNF313	“Zinc-finger protein 313”

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Alefacept	28
Şekil 2.	Efalizumab	28
Şekil 3.	Etanercept	30
Şekil 4.	İnfliksimab	30
Şekil 5.	Adalimumab	31
Şekil 6.	<i>S. aureus</i> 'un Gram boyama görünümü	33
Şekil 7.	<i>S. aureus</i> 'un %5 koyun kanlı agarda görünümü	33
Şekil 8.	(a) Peptid antijenleri (b) Süperantijenler varlığında T hücre aktivasyonu	40
Şekil 9.	Tüp koagulaz testi a) koagulaz (+) ve b) koagulaz (-) örneklerin görünümü	43
Şekil 10.	Test sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan aglütinasyon paternleri	45
Şekil 11.	SET-RPLA çalışmasında mikrotitre plağında SET-A ve SET-D pozitif bir örnek	45
Şekil 12.	PASI skoru ile lezyonlu deri kültüründe <i>S.aureus</i> üremesinin karşılaştırılması	53
Şekil 13.	PASI skoru ile nazal kültürde <i>S.aureus</i> üremesinin karşılaştırılması	54
Şekil 14.	PASI skoru ile lezyonsuz deride <i>S.aureus</i> üremesinin karşılaştırılması	55

TABLolar

Tablo 1.	İnsanda klinik önemi bulunan stafilokokların temel özellikleri	34
Tablo 2.	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	47
Tablo 3.	Hasta grubunun karakteristik özellikleri	48
Tablo 4.	Hasta grubunda tedavi özellikleri	50
Tablo 5.	Hasta grubunda lezyonlu ve lezyonsuz derideki kültür sonuçları ve <i>S.aureus</i> toksin üretiminin karşılaştırılması	51
Tablo 6.	Hasta ve kontrol grubunda kültür sonuçları ve <i>S.aureus</i> toksin üretiminin karşılaştırılması	52
Tablo 7.	Çalışma grubunda superantijenlerin dağılımı	53
Tablo 8.	Literatürde psoriasisli hastalarda toksijenik <i>S.aureus</i> izolasyon oranları	60

GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, toplumun %1-5'ini etkileyen keskin sınırlı eritemli skuamli plaklarla karakterize, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir. Psoriasisın fiziksel, psikolojik, sosyal ve mesleki alanlardaki etkileri ile yaşam kalitesi üzerine belirgin olumsuz etkileri bulunduğu bilinmektedir. Etiyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalığın, genetik ve çevresel faktörler ile immün sistem arasındaki karmaşık ilişki sonucunda geliştiğine inanılmaktadır. Etiyopatogenezi çok açık olmamakla birlikte deride antijen sunan hücreler tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonunun olduğu immün aracılı inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilir.

Deri çeşitli mikroorganizmalarla kolonize olur ve bu mikrobiyal çevre deri homeostazı için gereklidir. *Staphylococcus aureus* (*S.aureus*) sağlıklı insanların derisinde ve burun deliklerinde %20-40 oranında kolonize olabilen bir bakteridir. Sıklıkla insanlarda normal flora elemanı olduğu halde, uygun koşullarda önemli fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir. Bakteriler; psoriasis ve atopik dermatit gibi sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalıklarının başlangıcı ve devamında önemli bir rol oynarlar. Derinin bakteri enfeksiyonu ve kolonizasyonunun; inflamatuvar deri hastalıklarının başlaması veya şiddetlenmesine neden olabileceği klinik bir tecrübedir. Bir streptokokal boğaz enfeksiyonunu takiben guttat psoriasis gelişimi ve *S.aureus* kolonizasyonunu takiben atopik dermatitin alevlenmesi bilinen en iyi örneklerdir.

Streptococcus ve *S.aureus*'un bakteri toksinlerinin "süperantijen" adı verilen yeni bir tip allerjen olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir. Süperantijenler, olağan mononükleer hücre antijen proses basamaklarını atlayabilir. Direkt olarak monosit ve lenfositlere bağlanarak sitokinlerin salınımına neden olur. Süperantijenler çok sayıda T hücrelerini stimüle edebilme kapasitesiyle karakterizedir. *S.aureus*'un bazı suşları da süperantijen ismi verilen toksinler üretmektedir (eksfolyatinler (ET),

stafilokokal enterotoksinler (SE) ve toksik şok sendromu toksin 1 (TSST-1)). Psoriasisin, bakteriyel süperantijenler tarafından tetiklenen T hücre aracılı otoimmün bir reaksiyon olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Literatürde *S.aureus* enterotoksinlerinin ve TSST-1'in atopik dermatit, psoriasis ve kutanöz T hücreli lenfomalarda hastalığı alevlendirebildiği gösterilmiştir.

Çalışmamızda psoriazisli hastalarda *S.aureus*'un deride ve burunda kolonizasyonunun belirlenmesi ve izole edilen *S.aureus* suşlarının toksin üretiminin hastalıkla ilişkisinin ortaya konması amaçlanmıştır. *S.aureus*'un deride ve burunda kolonizasyonunun hastalık şiddeti ile korelasyonu değerlendirilmiştir. *S.aureus* izole edilen hastalarda ve kontrol grubundaki sağlıklı kişilerde; süperantijen adı verilen toksinlerin varlığı da araştırılmıştır. Çalışmamızda psoriazis hastalarında *S.aureus* bakteriyel kolonizasyonunu azaltmaya yönelik stratejilerin hastalığın tedavisindeki önemini ortaya konması hedeflenmiştir. Normal kontrol deri ve burun kültürleriyle karşılaştırılarak gerçekleştirilmesi planlanan çalışma ile *S.aureus* bakteri kolonizasyonu ve süperantijenlerin psoriasis patogenezindeki rolü hakkında bilimsel katkı sağlamak amaçlanmıştır.

Bu amaçla; araştırmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Danışma Kurulu Başkanlığı'nın onayının alınmasını takiben, KÜTF Deri ve Zührevi Hastalıklar AD polikliniğine başvurarak klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış olan hastalar dahil edilmiştir. Çalışma grubuna alınan psoriazisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derisinden, kontrol grubundaki kişilerin normal derisinden; hem hasta hem kontrol grubunda burun deliklerinden *S.aureus* izolasyonu amacıyla kültürler alınması planlanmıştır. Kültürlerde üretilen *S.aureus* izolatlarının toksin üretiminin araştırılması uygun görülmüş, kültür pozitifliği ve toksin üretimi ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki irdelenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis, dünya popülasyonunun %2-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹ Hastalık remisyon ve alevlenmeler ile seyrederek. Avrupa'da genel popülasyonun yaklaşık %2'sini etkiler.² Keskin sınırlı eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir. Skuamların parlak sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir.

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından biridir. Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hipokrat zamanına ait olup bu dönemde psoriasis ile lepra aynı grupta kabul edilmiştir. Psoriasis terimini ilk kez Galen, Yunanca'da kaşıntı anlamına gelen 'psora' sözcüğünden türeterek kullanmıştır. 19. yüzyılın başında ilk Willan tarafından psoriasis ile ilgili doğru bir tanımlama yapılmıştır. Hebra, 1841'de psoriasis ile lepranın farklı hastalıklar olduğunu bildirmiştir.

2.1.3. Epidemiyoloji ve Klinikopatolojik Korelasyonlar

Dünyanın hemen her yerinde görülen psoriasis sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında bildirilmektedir. En yüksek prevalans Norveç'tedir ancak bu çalışmada hastalık anket ile sorgulanmış; pozitif cevaplar doğrulanmamıştır.³ Norveç'teki anket çalışması hariç Avrupa'da rapor edilen en yüksek insidans Danimarka'dadır (%2.9).⁴ Hastalığın kuzey Avrupa'daki ortalama prevalansı %2'dir.³ ABD (Amerika Birleşik Devletleri)'de prevalans %2.2-2.6 arasında değişmekte olup her yıl yaklaşık 150.000 yeni vaka bildirilmektedir.⁵ Asya'da hastalığın prevalansı çok daha düşük olup ortalama %0.3 olarak rapor

edilmiştir.⁶ Ülkemizde prevalans %1.3'tür.⁷ Hemen hemen her ırkta tanımlanan hastalık Asya ve Afrika'da nadirdir.⁸

Psoriasis her iki cinsi eşit sıklıkta etkiler ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşta başlar.^{9,10} Hastalık her yaşta ortaya çıkmakla birlikte genellikle 15-30 yaş arasında görülme eğilimindedir. Görüldüğü yaş aralığı bazen doğumdan itibaren 8. veya 9. dekada kadar uzanabilir.³ Psoriasisın ilk belirtileri hastaların %70'inde 40 yaşından önce ve sıklıkla da 3. dekatta başlamaktadır. Henseler ve Christophers tarafından hastalığın başlama yaşının farklı yaşlarda pik yaptığı rapor edilmiştir. Belli HLA class I antijenlerinin özellikle HLA-Cw6'nın, erken ortaya çıkma yaşıyla ve pozitif aile öyküsüyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu bulgularla psoriasisın iki farklı formu olduğu düşünülmüş; 40 yaşından önce başlayan ve HLA ilişkili olana tip I psoriasis ve 40 yaşından sonra başlayan ve HLA ile ilişkisi olmayana tip II psoriasis adı verilmiştir.¹¹

Psoriasis genel popülasyonda %2-3 oranında görülen; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin kombinasyonu ile oluşan kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹²⁻¹⁴ En sık görülen klinik varyantı %85-90 oranında görülen psoriasis vulgarisdir.¹⁵ Hastalık yüksek morbidite ile seyretmektedir. Hastalar kozmetik görünümüleriyle ilişkili olarak mutsuzdur. Dermatolojik yaşam kaliteleri düşmüştür ve kullandıkları sistemik tedavilerin yan etkilerine maruz kalmışlardır.^{16,17}

Hastalık genellikle yapışık sedefi-beyaz skuamlı, keskin sınırlı, eritemli oval plaklarla seyreder. Skuamlar; keratinositlerin erken matürasyonu ile birlikte epidermis hiperproliferasyonunun ve stratum korneumda nukleus retansiyonu (parakeratoz) ile birlikte yetersiz kornifikasyonun sonucudur. Bazal keratinositlerin mitotik hızı normal deridekine göre artmıştır. Sonuçta epidermis kalınlaşır (akantoz) ve rete katlantıları uzar, beraberinde dermal inflamatuvar infiltrasyon gelişmektedir. Bu değişiklikler kalın ve ince plak psoriaziste değişiklik gösterebilmekte ve lezyon kalınlığını etkilemektedir.¹⁸ İnflamatuvar infiltrasyon dermiste dendritik hücreler, makrofajlar ve T hücreleri; epidermiste nötrofillerle birlikte T hücrelerinden oluşmaktadır.

Lezyonlardaki kırmızı renk; deri yüzeyine ulaşan artmış sayıda torsiyone kapillerlere bağlıdır.¹⁹

2.1.4. Genetik Faktörler

Psoriasis gelişiminde genetik yatkınlığın önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Bilimsel çalışmalara göre hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında psoriasis insidansı normal popülasyona göre daha yüksektir.²⁰ Psoriasisli hastaların üçte birinde birinci derece akrabalarında da hastalık saptanmıştır.¹⁵ Genetik bir komponentin varlığı; ikizlerde yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Bu çalışmalarda psoriastide izlenen çoğu klinik özelliklerin genetik faktörlerle belirlendiği gösterilmiştir.²¹ Hastalığın konkordansı monozygotik ikizlerde, dizigotik ikizlerden üç kat daha fazla olup %35-73 arasında bulunmuştur.²¹⁻²³

Psoriasisin kalıtım şekli komplekstir. Klasik genomik linkaj analizi çalışmalarında, psoriasis ile ilişkisi tanımlanan istatistiksel olarak anlamlı en az 9 kromozomal lokus tarif edilmiştir; bu lokuslar psoriasis yatkınlık 1-9 (PSORS1-PSORS9) olarak isimlendirilmiştir.²⁴ PSORS1 psoriasis majör genetik determinantıdır ve hastalık kalıtımının %35-50'sini oluşturur.²⁵ PSORS1 kromozom 6p'de doku uyum kompleksinde (MHC) yerleşir. Bu bölgede üç gen iyi araştırılmıştır.²⁶ HLA-C (ilişkili varyantı HLA-Cw6) class I MHC protein kodlar. CCHCR1 (ilişkili varyantı WWCC) "coiled-coil, x-helical rod protein 1" kodlar ki bu protein psoriastik epidermiste fazla eksprese edilir.²⁷ Korneodesmosin (CDSN) (ilişkili varyantı allele 5) korneodesmosin kodlar. Korneodesmosin epiderminin granüler ve boynuzsu tabakalarında sentezlenen, spesifik olarak psoriastide artış gösteren bir proteindir.²⁸ Yapılan çalışmalarda psoriasis klinik varyantlarının genetik olarak en az PSORS1 seviyesinde heterojen olduğu gösterilmiştir. Akut form olan guttat psoriasis PSORS1 ile güçlü ilişkilidir.²⁹ Geç başlangıçlı (>50 yaş) psoriasis vulgaris olguları ve palmoplantar püstüloz ise PSORS1 ile ilişkisiz bulunmuştur.³⁰ Çalışmalarda interlökin (IL)-23 reseptör kodlayan gende ve IL-12B (p40) genindeki varyantlar psoriasis risk indikatörleri olarak belirlenmiştir.³¹ Psoriasis genetik çalışmalarında, en güçlü ilişki PSORS1

bölgesinde saptanmış ve ilişkili diğer genler belirlenmiştir. Bu genler arasında IL-23 reseptör ve IL-12B varyantlarına ek olarak “zinc-finger protein 313 (ZNF313)”, diğer ismiyle “ring-finger protein 114 (RNF114)” de bulunmaktadır. Çalışmalar psoriazisin güçlü bir genetik yönü olan, çevresel tetikleyicilerin etkisinde multifaktöryel bir hastalık olduğu görüşünü kuvvetle desteklemektedir.

2.1.5. Patogenez

Patogenezi halen tam olarak aydınlatılamamış olan psoriaziste lezyonların ortak özelliği deride gelişen hiperproliferasyon ve inflamasyon tablosudur. Hiperproliferasyon, normalde 26-28 gün olan epidermal yenilenme sürecinin yaklaşık sekiz kat kısalmasından kaynaklanmaktadır ve bu kısalmış süreç kendini klinik olarak kalın skuamların oluşumu şeklinde göstermektedir. Lezyonlarda gözlenen eritem dokudaki inflamasyona bağlanmaktadır. Lezyonların klinik görünümü çoğunlukla epidermal değişiklikleri yansıttığından, 1970’li yıllara kadar patolojik olayların primer kaynağının keratinositler olduğu düşünülmekteydi. Son yıllarda bu iki ortak olayın temelinde immünolojik mekanizmaların olduğu ortaya konmuştur. Patogenezi multifaktöryel olup genetik bir komponenti ve tetikleyici çevresel faktörleri içerir.^{22,23,32,33} Psoriazis patofizyolojisi üzerine olan bilgilerimiz son dekada artış göstermiştir. Önceleri keratinosit hiperproliferasyonunun bir bozukluğu olarak düşünülürken, şu anda hastalığın klinik tablolarının, immün hücreler, derideki hücreler ve dermal endotelyum arasındaki kompleks ilişkilere ve proinflamatuvar sitokinler, kemokinler ve çeşitli kimyasal mediatörlerin etkileşimlerine sekonder geliştiği anlaşılmıştır.^{34,35}

Psoriatik plak gelişiminde aktive T lenfositlerin önemli bir rolü vardır. Antijen sunan hücreler olan dendritik hücrelerin ve makrofajların stimülasyonu, yardımcı T (Th) hücrelerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Bu hücreler interferon (IFN)- γ üreten Th1 hücrelerine ve IL-17 üreten Th17 hücrelerine farklılaşır. Bu hücrelerin makrofajlar, mast hücreleri ve nötrofillerle etkileşimi, sitokin salınımı ve inflamasyonu sağlayarak keratinosit proliferasyonu ile sonuçlanır.³⁶

Geçmişte yapılan çalışmalarda psoriazisli hastalarda çok sayıda immün hücrelerin varlığının gösterilmesi, bunların olası patojenik rolünü düşündürmüştür.³⁷ Günümüze kadar biriken bilimsel kanıtlar, psoriaziste disregüle immün sistemin fonksiyonel rolünü desteklemektedir. Bu kanıtlar arasında; psoriatik lezyonlarda artmış sayıda immün hücrelerin özellikle de dendritik hücreler ve T hücrelerinin varlığı³⁸, lezyonlarda zamanla klonal T hücrelerinin gözlenmesi³⁹, psoriazis insan modellerinde T hücreleri ve sitokinlerin fonksiyonel rolü⁴⁰, immün sistemi hedefleyen ilaçların terapötik aktivitesi⁴¹, kemik iliği transplantasyonu yapılan hastalarda psoriazisin iyileşmesi⁴² ve hasta donörden alıcıya hastalığın transfer edilebilmesi⁴³ sayılabilir.

2.1.5.1. Doğal immün sistem ve keratinositlerin rolü

Psoriaziste doğal immün sistem disregülasyonu kanıtlanmıştır.⁴⁴ Doğal sitokin olan IFN- α 'nın psoriazisi klinik olarak indüklediği gösterilmiştir.⁴⁵ IFN- α 'nın çoğunlukla üreticisi plazmasitoid dendritik hücreler, erken psoriatik lezyonlarda artmış ve aktive olmuştur. IFN- α ve plazmasitoid dendritik hücrelerin fonksiyonel rolü hayvan modellerinde gösterilmiştir.⁴⁶ Plazmasitoid dendritik hücreler, antimikrobiyal bir peptid olan LL-37 katelisin ve DNA'nın oluşturduğu komplekslerin toll-like reseptör (TLR) 9 yolağını uyarmasıyla aktive olur. Bu mekanizma ile konakçı DNA'sının proinflamatuvar bir stimulusa dönüşmesi ve psoriaziste immünolojik toleransın bozulması açıklanabilir.⁴⁷

Psoriatik keratinositler, zengin bir antimikrobiyal peptid kaynağıdır. Bunlar arasında LL-37, β -defensinler, S100A7 (psoriasin) sayılabilir. Antimikrobiyal peptidler, antimikrobiyal aktivitelerine ek olarak, kemotaktik bir fonksiyona sahip olabilir ve dendritik hücreler ve T hücreleri dahil immün hücre fonksiyonunu şekillendirebilir.⁴⁸ Keratinositlerin aynı zamanda deri immün cevabının oluşmasında potansiyel yardımcı rolleri de vardır. Keratinositler, ana dendritik hücre kökenli ve T hücre kökenli sitokinler olan IFN'lar, tümör nekrozis faktör α (TNF- α), IL-17, IL-20 sitokin ailesine duyarlıdır ve bunlara cevap olarak proinflamatuvar sitokinler (IL-1, IL-6,

TNF- α) ve kemokinler (CXCL8, CXCL10, CCL20) üretirler. Bu nedenle doğal ve adaptif immün sistem efektörleri arasındaki zengin ilişki psoriatik inflamatuvar süreci şekillendirir.¹⁹

2.1.5.2. Dendritik hücreler

İmmün sistemin öncüleri olan dendritik hücreler, doğal ve adaptif immünite arasındaki boşlukta köprü görevi görürler. Myeloid dermal dendritik hücreler, psoriatik lezyonlarda artmıştır ve T hücrelerinin otoproliferasyonunu ve Th1 sitokinlerinin üretimini indüklerler.⁴⁹ Dendritik hücrelerin proinflamatuvar kapasiteleri vardır ve özelleşmiş subgruplar (TIP dendritik hücreler) TNF- α ve indüklenebilen nitrik oksit sentaz üretirler.⁵⁰ Hedefe yönelik immünoterapi ve psoralen ve ultraviyole A (PUVA) tedavisi psoriazisli hastalarda dendritik hücre sayısını azaltır. Bu da psoriazis patogeneğinde bu hücrelerin anahtar rollerini desteklemektedir.⁵¹ Plazmasitoid dendritik hücrelerin fonksiyonel ve terapötik rolü psoriazis modellerinde gösterilmiştir.⁴⁶ Fare modellerinde yapılan çalışmalar makrofajların rolünü düşündürmektedir.^{52,53} Sonuçta, dendritik hücreler ve muhtemelen makrofajların psoriatik inflamatuvar sürecin anahtar üyeleri olduğuna dair kanıtlar artmış olup, bu hücreler geleceğin potansiyel tedavi hedefleridir.¹⁹

2.1.5.3. T hücreleri

Günümüzde ulaşılan bilgiler psoriazisin gerçek bir otoimmün hastalık olduğu görüşünü desteklememektedir. Psoriazis muhtemelen en iyi, bilinen enfeksiyöz ajanlar veya antijenler olmaksızın kronik inflamasyonla karakterize olan otoimmün-ilişkili hastalıklar spektrumu içine yerleştirilebilir.⁵⁴

Psoriaziste T hücrelerinin dermisten epidermise göçü anahtar bir olaydır. Bu olay T hücreleri üzerindeki $\alpha_1\beta_1$ integrin (very late antigen 1 [VLA-1]) ile psoriatik epidermis bazal membranındaki kollajen IV'ün etkileşimi ile kontrol edilir. Bu etkileşimin bloke edilmesi psoriazis gelişimini engeller.⁵⁵ Psoriatik T hücreleri çoğunlukla interferon- γ ⁵⁶ ve interlökin-17⁵⁷ salgılar. Son zamanlarda özellikle Th17 hücreleri tarafından üretilen interlökin-17 üzerinde durulmaktadır. Th17 hücreleri aynı zamanda interlökin-22 salgılar. Bu sitokin,

psoriaziste adaptif immün etkilerle epitel disregülasyonu arasındaki ilişkiyi sağlayan ana sitokindir. İnterlökin-22 keratinosit proliferasyonunuyla birlikte kemokinler ve antimikrobiyal peptidlerin üretimini indükler.⁵⁸ Başarılı anti-TNF tedavisi sırasında Th17 hücrelerinin düşüş göstermesi, psoriaziste Th17 hücrelerinin fonksiyonel rolünü düşündürmüştür.⁵⁹

2.1.5.4. Sitokinler

Psoriaziste sitokin ağı hipotezi, TNF- α dahil proinflamatuvar sitokinlerin santral rolü üzerinde durmaktadır.⁶⁰ Geçmişte bu teori, anti-TNF tedavinin psoriasis tedavisindeki klinik başarısıyla doğrulanmıştır.⁶¹ Bu hastalıktaki gen analizlerine dayanarak, üç baskın sitokin rol oynadığı düşünülmektedir. Bunlar tip I IFN'lar, interferon- γ ve TNF- α 'dır.⁶² Hem TNF- α , hem de IFN- γ antiinflamatuvar özelliklere sahiptir^{63,64} ve bu durum az sayıda hastada klinik olarak gözlenen anti-TNF tedavi ile indüklenen psoriazisi açıklayabilir.⁶⁵

2.1.5.5. Karşı düzenleyici mekanizmalar

Doku homeostazisi sırasında proinflamatuvar durumlar karşı düzenleyici mekanizmalarla dengelenir. Yapılan çalışmalarda lezyonlu psoriatik deride regülör T (Treg) hücre sayılarının değişmediği gösterilse de total supresif aktivitelerinde bir defekt olduğu düşünülmektedir.⁶⁶ CD18-knockout farede Treg hücrelerinin eksikliği, psoriaziform özelliklerin gelişimiyle ilişkilidir.⁶⁷ Önemli bir regülör sitokin olan interlökin-10, psoriaziste azalır. Erken klinik çalışmalarda interlökin-10'un orta derecede terapötik etkinliği olduğu gösterilmiştir ancak bu gözlem daha büyük kontrollü çalışmalarda desteklenmemiştir.⁶⁸

2.1.5.6. Psoriatik Mikrovaskülerizasyon

Endotelyal hücrelerin psoriazisteki rolünü destekleyen bulgular:

- Vasküler endotelyal büyüme faktörünün (VEGF) artmış ekspresyonu,⁶⁹

- Epidermiste transgenik VEGF aşırı ekspresyonu olan fare modellerinde psoriaziform inflamasyon,
- Hayvan modellerinde angiogenezi hedef alan ilaçların etkinliği.⁷⁰

Normal derideki mikrovaskülarizasyonun aksine psoriatik derideki mikrovaskülarizasyon, inflame deriye lökosit migrasyonunu kolaylaştıran torsiyone ve sızdıran kan damarlarıyla karakterizedir.¹⁹

2.1.6. Klinik

Psoriasis fenotiplemesi geleneksel olarak tarihi morfolojik tanımlamalara dayanmaktadır.⁷¹ Bu fenotipleme, sınıflama için çok faydalı olmakla birlikte, genellikle bir hastada aynı zamanda değişik klinik alt tiplerin birlikteliğini de gösterir.⁷²

2.1.6.1. Plak psoriasis

En sık görülen formdur, hastaların yaklaşık %80-90'ını oluşturur. Boyutları bir cm'den daha büyük keskin sınırlı, eritemli plaklarla karakterizedir. Bu klinik bulgular histolojik olarak psoriaziform epidermal hiperplazi, intrakorneal nötrofillerle birlikte parakeratoz, hipogranüloz, spongiyoform püstüller, epidermis ve dermiste nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu, genişlemiş dermal papiller damarlanma gösterir. Hastalarda tutulum birkaç sayıdaki plaktan, neredeyse tüm vücut yüzeyinin etkilendiği çok sayıda lezyona kadar değişebilir. Plaklar irregüler, yuvarlak-oval şekilli olup sıklıkla saçlı deri, gövde, kalçalar ve ekstremitelerde yerleşir. Lezyonların predileksiyon bölgeleri diz ve dirsek gibi ekstansör yüzeylerdir. Daha küçük plaklar veya papüller, özellikle bacaklarda ve gövdede birleşerek daha büyük lezyonlar oluşturabilir. Lezyonlar eklem çizgileri üzerinde veya palmoplantar bölgede yerleşmişse, plaklarda ağrılı fissürleşme gelişebilir. Psoriatik plaklar, anatomik lokalizasyonlarına göre farklılık göstermekle birlikte tipik olarak kuru, gümüşi-beyaz renkte skuamlıdır ve vücutta simetrik dağılıma eğilimindedir. Olguların %80'i hafif-orta şiddettedir; vücut yüzey alanının %5'den fazla tutulduğu veya eller, ayaklar, yüz ve genital bölgeler

gibi kritik vücut alanlarının etkilendiği %20 hasta ise orta-şiddetli psoriazistir.^{72,73}

2.1.6.2. İnvers psoriazis

Deri katlantı bölgelerinde lezyonlarla karakterizedir. Bu bölgelerdeki nemli ortam nedeniyle lezyonlar minimal skuamli eritemli plaklar şeklindedir. En sık aksiller, genital ve perineal, intergluteal ve inframammarian bölgeler tutulur. Antekübital fossa gibi fleksural yüzeylerde de benzer lezyonlar oluşabilir.⁷²

2.1.6.3. Eritrodermik psoriazis

Eritrodermik psoriazis, kronik plak psoriazisten veya akut olarak gelişebilir. Neredeyse tüm vücut yüzeyinin etkilendiği generalize eritemle birlikte çeşitli derecelerde skuam izlenir. Eritrodermik deride değişmiş termoregülatuar özellikler, üşüme, hipotermi, sıvı kaybı ve dehidratasyona neden olabilir. Ateş ve halsizlik sıktır.⁷²

2.1.6.4. Püstüler psoriazis

Tüm psoriazis formlarında histopatolojik değerlendirmede stratum korneumda nötrofiller görülebilir. Nötrofil birikimleri klinik olarak görülebilecek derecede fazla olduğunda püstüler psoriazis ismini alır. Püstüler psoriazis generalize veya lokalize olabilir. Akut generalize varyantı (Von Zumbusch tip), sık görülmeyen şiddetli psoriazis formudur. Eritemli zeminde yaygın püstüllerle karakterizedir. Psoriazis vulgarisin karakteristik kutanöz lezyonları akut püstüler epizod öncesinde, sırasında veya sonrasında bulunabilir. Psoriazisin lokalize püstüler varyantı, palmoplantar bölgeyi tutar ve klasik plak tip psoriazis bulguları eşlik edebilir veya etmeyebilir.⁷²

2.1.6.5. Guttat psoriazis

Guttat psoriazis, damla benzeri 1-10 mm çaplı, genellikle ince skuamli pembe papüllerle karakterizedir. Psoriazisin bu varyantı 30 yaşından küçük bireylerde sıktır. Primer olarak gövde ve proksimal ekstremiteler etkilenir.

Psoriasis hastalarının %2'sinden azında gelişir. Özellikle genç hastalarda, grup A beta-hemolitik streptokok ile geçirilmiş bir üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben 2-3 hafta içinde gelişir. Papüler lezyonların bu ani ortaya çıkışı psoriasis öyküsü olmayanlarda ya ilk bulgudur ya da kronik plak psoriazisin akut alevlenmesidir.⁷²

2.1.6.6. Psoriatik onikodistrofi

Tırnak psoriazisi tüm psoriasis subtiplerinde oluşabilir. El tırnakları psoriasis hastalarının yaklaşık %50'sinde, ayak tırnakları ise %35'inde etkilenir. Buna rağmen genellikle göz ardı edilir ve tedavi hastalığın kutanöz komponentine hedeflenir. Tırnak değişiklikleri arasında pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve yağ lekesi belirtisi sayılabilir. Psoriatik artritli hastaların %80'inde tırnak psoriazisi vardır. Tırnak psoriazisi çoğu hastaya rahatsızlık verir; önemli fonksiyonel bozukluğa ve psikolojik strese neden olabilir.^{72,74}

2.1.6.7. Psoriatik artrit

Psoriatik artrit psoriasis ile birliktelik gösteren bir inflamatuvar artropatidir. Seronegatif spondiloartropatilerden biridir. Tanısı klinik olarak konur. Eklem tutulumu monoartrit, oligoartrit, poliartrit şeklinde olabilir.⁷⁵ En sık tutulum paterni poliartrittir (%58.7). Bunu oligoartrit (%31.6) ve artrit mutilans (%4.9) takip eder. Distal interfalangeal tutulumu hastaların %41.0'ında, daktilit %23.7'sinde görülmüştür.⁷⁶ Omurgada herhangi bir yeri tutulabilir ancak en sık tutulum lumbosakral bölgede ve boyundadır. Ayrıca entesit ve daktilit de görülebilir. Tırnak ve eklem tutulumu arasında yakın bir ilişki vardır.⁷⁵

2.1.7. Psoriasis ve Komorbiditeler

Psoriasis multisistemik bir hastalıktır. Psoriasis ile birliktelik gösteren durumlar arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi otoimmün hastalıklar, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalık gibi metabolik sendrom komponentleri ve lenfoma sayılabilir.⁷²

Psoriazisin önceleri esas olarak deri ve eklemleri tutan bir hastalık olduğu düşünülürken, hastalıkla ilişkili komorbiditelere ilişkin bilgiler büyük ölçüde artmıştır. Son veriler, şiddetli psoriazis hastalarında artmış bir mortalite riskini bile desteklemektedir.⁷⁷

Psoriazisin deri tutulumu dışında Crohn hastalığı ve diyabetes mellitusa benzer şekilde önemli sistemik bulguları da mevcuttur.¹⁹ Bu hastalıklarda görülen ortak durumlar metabolik sendrom, depresyon ve kanserdir.¹⁵ Kanser, özellikle lenfoma ve deri kanserlerinin hastalıkla mı yoksa tedavisiyle mi ilişkili olduğu henüz açık değildir.⁷⁸ Psoriyatik artrit, psoriazis ile ortak özellikler göstermekle birlikte farklı tedavi spektrumu olan ayrı bir antite olarak düşünülmektedir.⁷⁹ Psoriazis ile koroner arter kalsifikasyonu ve kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişkinin önemi giderek artmaktadır.^{80,81} Bunun yanında hafif şiddette psoriazisli hastalarda herhangi bir risk artışı izlenmemektedir. Orta ve şiddetli psoriaziste ise miyokardiyal infarkt sıklığı ve çoğunluğunu kardiyovasküler olayların oluşturduğu mortalite oranı artmıştır.⁸² Psoriaziste, romatoid artrittekine çok benzeyen bir sistemik inflamasyonun geliştiğine dair kanıtlar artmaktadır.⁸³

2.1.7.1. Otoimmün hastalıklar

Psoriazisle birliktelik gösteren bazı komorbiditeler ortak genetik duyarlılığa bağlıdır. Örneğin Crohn hastalığı ve ülseratif kolit insidansı genel popülasyona göre psoriazisli hastalarda 3.8-7.5 kat daha yüksektir.⁸⁴ Bu 3 hastalığa duyarlılık kromozom 16'nın aynı bölgesinde lokalize olsa da her birinde çok sayıda diğer genetik lokuslar bulunmuştur.⁸⁵ Psoriazis ile multiple skleroz (MS) arasında olası ilişkiden bahseden çalışmalarda, MS hastalarının ailelerinde kontrol grubuna göre daha sık psoriazis izlenmiştir. Bu çalışmada birden fazla MS hastası olan ailelerde, psoriazisli üyelere rastlama olasılığı en yüksek bulunmuş ve böylelikle bu iki hastalık arasındaki genetik ilişki desteklenmiştir.⁸⁶

2.1.7.2. Kardiyovasküler hastalık

Psoriazisli hastalarda kardiyovasküler hastalık risk artışında çok sayıda faktör etkilidir.⁸² Psoriazisli hastalar sıklıkla kiloludur, diyabet, hipertansiyon insidansı yüksektir ve aterojenik lipoprotein profiline sahiptir. Çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde belirgin yükseklik gözlenir.^{82,87,88} İngiltere’de 130.000 psoriazis hastasından elde edilen verilerin epidemiyolojik analizinde, psoriazisli hastalarda myokard infarktüs insidansının normale göre daha yüksek olduğu belirlenmiştir.⁸² Kalp hastalığı risk faktörlerinden sigara içiciliği, diyabet, obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi etkileri düzeltilse bile myokard infarktüs olasılığı psoriazisli hastalarda etkilenmemiş bireylere göre daha yüksektir. Hem romatoid artrit, hem de sistemik lupus eritematoz (SLE) hastalarında kononer kalp hastalığı insidansının artmış olması⁸⁹; bu hastalıklarda varolan kronik inflamatuvar prosesin bir rolü olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmalarda hem romatoid artrit hem de psoriazisin metotreksat ile tedavisinin⁹⁰ ve romatoid artrit TNF inhibitörleri ile tedavisinin⁹¹ kardiyovasküler mortaliteyi azaltabileceği gösterilmiştir.

2.1.7.3. Metabolik sendrom

Obezite, bozulmuş glukoz regülasyonu, hipertrigliseridemi, azalmış HDL ve hipertansiyon kombinasyonu metabolik sendrom olarak bilinir. Metabolik sendromlu hastalarda kardiyovasküler morbidite ve mortalite gelişme riski önemli oranda artmıştır. Bir çalışmada psoriazisli hastalarda metabolik sendrom prevalansının, psoriazisi olmayanlara göre önemli derecede artmış olduğu gösterilmiştir.⁸⁰

2.1.7.4. Lenfoma

Psoriazisli hastalarda lenfoma gelişme riskinin genel popülasyona göre daha yüksek olup olmadığı halen tartışmalıdır. Yakın dönemde psoriazisli 150.000 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada; lenfoma riskinde bir artış gösterilmekle birlikte tüm lenfomalar için relatif risk düşük (1.34) bulunmuştur. Bu çalışmada şiddetli psoriazisi olan hastalarda artmış

kutanöz T hücreli lenfoma (relatif risk 10.75) veya Hodgkin lenfoma (relatif risk 3.18) gelişme riski saptanmıştır.⁷⁸

2.1.7.5. Depresyon/suisid

Psoriazisli hastalarda depresyon prevalansı %60'a kadar çıkabilir.⁹² Psoriazisli 217 hastada yapılan bir çalışmada yaklaşık %10 hasta ölme isteğini ve %5 hasta aktif suisid düşüncesini bildirmiştir.⁹³

2.1.7.6. Sigara

Sigara kullanımı hipertansiyon, periferik vasküler hastalık, inme ve myokard infarktüs riskini artırmaktadır. Psoriazis hastalarında sigara kullanma oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir.^{94,95}

2.1.7.7. Alkol

Alkol kullanan kişilerde psoriazis prevalansı artmıştır.⁹⁶ Psoriazisli hastalarda artmış alkol alımı patogeneizde etkili bir faktör müdür yoksa psoriazis gibi kronik seyirli bir hastalık fazla alkol alımına neden olabilir mi henüz açık değildir. Alkol kullanımının psoriazisli hastalarda daha sık olduğu ve psoriazis şiddetini arttırdığı bilinmektedir.⁷²

2.1.7.8. Obezite

Vücut kitle indeksinin (BMI) 30'un üzerinde olması obezite; 25-30 arasında olması fazla kilolu olarak tanımlanır. Avrupa'dan yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada, psoriazis obezite ile ilişkilendirilmiştir. ABD'de yapılan çalışmalarda psoriazis hastalarında artmış BMI gösterilmiştir.⁹⁷

2.1.8. Histopatoloji

Psoriazis, histopatolojik olarak tanı koydurucu özelliklere sahiptir. Psoriaziste gözlenen tipik histopatolojik özellikler epidermis ve üst dermiste gözlenir.

Epidermiste; rete çıkıntılarında düzenli uzama ve akantoz, genellikle hiperkeratozun da eşlik ettiği parakeratoz, suprapapiller Malpighi tabakasında

incelme, granüler tabakanın incelmesi veya kaybolması, mitotik aktivitede artış, stratum korneumda veya hemen altında yerleşen nötrofil kümelerince oluşturulan epidermal mikroabseler (Munro mikroabseleri) izlenebilir. Dermiste ise; papillalarda uzama, genişleme ve ödem, papiller stromada kapiller dilatasyon ve bunların etrafında orta şiddette lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerince oluşturulan inflamatuvar infiltrat gözlenir.

2.1.9. Tedavi

Psoriasis kronik seyirli bir hastalık olduğundan hastalar genellikle ömür boyu tedavi ihtiyacı duyarlar. Bu tedaviler hastalığın klinik varyantına, lezyonun genişliğine, hastalığın şiddetine, psoriatik artrit varlığına ve komorbiditelerin varlığına göre değişmektedir.⁹⁸

Psoriaziste tam iyileşmenin olmaması ve nüks etmesi, tetikleyici faktörlerin önlenmesini gerekli kılmakta ve koruyucu önlemlerin önemini artırmaktadır. Psoriasis tedavi edilirken hastanın yaşı, cinsiyeti; hastalığın klinik formu, yaygınlığı, şiddeti; daha önce kullanılan tedavi yöntemleri; tedavinin hasta tarafından ulaşılabilir olması göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalık yaygınlık ve şiddetini belirlerken pek çok klinik metod kullanılmaktadır. Bunlar arasında psoriasis alan ve şiddet indeksi (PASI), vücut yüzey alanı tutulumu (BSA) ve dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI) psoriasis şiddetini belirlemede en fazla kullanılan yöntemlerdendir. Şiddetli psoriasis genellikle vücut yüzey alanının %10'undan fazlasını tutan psoriasis olarak belirlenmiştir. Psoriasis şiddetini değerlendirirken PASI'nin, BSA'nın ve DLQI'nın herhangi birisinin ondan büyük olması da şiddetli psoriasis olarak nitelendirilmekte ve bu kural da On'lar kuralı olarak isimlendirilmektedir.⁹⁹

2.1.9.1. PASI

Psoriasis hastalık şiddetinin bir ölçümüdür ve vücut yüzey alanı, eritem, indurasyon ve skuamı değerlendirir.¹⁰⁰ Psoriasis tedavisiyle ilgili klinik çalışmalarda sıklıkla kullanılmakla birlikte klinik pratikte nadiren kullanılır. PASI skorunda %75'lik düzelme PASI-75 olarak bilinir ve klinik çalışmalarda

tedavinin etkinliğini saptamak için kullanılır. Düşük vücut yüzey alanı tutulumu (<%10) olan hastalarda sensitivitesi düşük kabul edilmektedir.⁷²

2.1.9.2. Topikal tedaviler

Psoriazisli hastaların %80'i hafif-orta şiddettedir. Bu hastaların çoğunluğu topikal ajanlar ile tedavi edilebilir. Yaygın psoriaziste, UV tedavisine veya sistemik tedaviye ek olarak dirençli lezyonlarda kullanılır. Lezyonları yaygın veya sınırlı ama tedaviye dirençli olgularda, topikal ajanların monoterapi olarak kullanımı önerilmez. Tedavi hastanın ihtiyaçlarını karşılamalıdır. Yaşam boyu lezyonsuz iyilik beklentisi olan hastalar, topikal tedavi ile hayal kırıklığına uğrar çünkü devam ettirilmesi zor sürekli bir topikal rejime gereksinim vardır. Bazı hastalar kaşıntıda ve görünür lezyonlarında azalma beklentisindeyken bazıları ise sadece aralıklı tedavi istegindedir.¹⁰¹

Topikal tedaviler bazen farklı etki mekanizmalarından faydalanmak amacıyla kombine kullanılabilir; örneğin kalsipotrien topikal kortikosteroidler ile kombine edilebilir. Çok sayıda topikal ajan kullanımı tercih edildiğinde gün içinde farklı zaman uygulamaları önerilebilir.¹⁰¹

Topikal ajanların kullanımı intermitan ve uzun süreli olabilir. Genellikle potent ajanlar kısa süreli kullanılır; daha sonra uzun vadede intermitan kullanımı önerilir. Böylece yan etki oluşma riski sürekli kullanıma göre azalır. Alternatif olarak sürekli topikal tedavi ihtiyacı olan hastalara hastalığı kontrol edebilecek en düşük potenste ajan kullanması önerilmelidir.¹⁰¹ Psoriaziste kullanılan topikal ajanlar genellikle önemli yan etkiler gelişmeksizin iyi tolere edilebilmesine rağmen¹⁰² hastaların düzenli muayene edilmesi önemlidir.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler (KS) çeşitli güç ve formülasyonlarda kullanılmaktadır ve antinflamatuar, antiproliferatif, immünsupresif ve vasokonstriktif etkileri vardır. Topikal steroidlerin potensi vasokonstriksiyon oluşturabilme yeteneğine bağlıdır.¹⁰³ Topikal KS psoriazis tedavisinde kullanılırken klinik cevap alınmasının ardından kullanım sıklığının dereceli olarak azaltılması önerilir.¹⁰¹ Psoriazis tedavisinde potent ve çok potent kortikosteroidlerin, hafif

ve orta potent kortikosteroidlerden daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁴ Topikal KS'lerin potansiyel yan etkileri kullanımını sınırlamaktadır. Sıklıkla lokal kutanöz yan etkiler gelişir ve yüz, intertrijinöz alanlar ve uzun süre topikal tedavi kullanılmış herhangi bir bölge etkilenebilir. Yan etkiler arasında deride atrofi, telenjektazi, stria distensa, akne, follikülit ve purpura sayılabilir. Topikal KS'ler rozase, perioral dermatit, tinea enfeksiyonu gibi bazı dermatozları alevlendirebilir; bazen kontakt dermatite neden olabilir. Psoriaziste topikal KS kullanımı sonrasında ilacın bırakılmasıyla rebound gelişebilir ve hastalık şiddetli şekilde tekrarlayabilir. Lokal uygulanan KS ler deriden absorbe olduğunda ve dolaşıma geçtiğinde sistemik yan etkiler de gelişebilir. Yüksek potens KS'ler geniş yüzeyde, uzun süreli veya oklüzyonla kullanıldığında sistemik yan etki gelişme riski daha fazladır. Sınıf I topikal KS'ler 2-4 haftayı aşmadan günde 2 kez kullanılmalı ve doz haftada 50 gramı aşmamalıdır.¹⁰¹

Vitamin D analogları

Kalsipotriol (kalsipotrien) sentetik vitamin D analogudur. Vitamin D analoglarının psoriaziste etki mekanizmasının vitamin D reseptörleri aracılığıyla olduğu düşünülmekte, keratinosit proliferasyonunu inhibe etmekte ve keratinosit diferansiyasyonunu artırmaktadır.¹⁰¹ Randomize plasebo kontrollü bir çalışmada vücut yüzey alanının %5-20'sinin tutulduğu plak psoriazisli hastalar kalsipotrien ile tedavi edilmiş; hastaların %70'inin lezyonlarında %75'den fazla düzelme izlenmiştir.¹⁰⁵ Lokal yan etkiler arasında yanma hissi, kaşıntı, ödem, peeling, kuruluk ve eritem sayılabilir ve hastaların %35'inde görülür. Topikal vitamin D analoglarına bağlı sistemik yan etkiler arasında hiperkalsemi ve paratroid hormon supresyonu sayılabilir. Bu yan etkiler 100 gram/hf'dan daha yüksek dozda kullanılması, altta renal hastalık veya bozulmuş kalsiyum metabolizmasının eşlik etmesi dışında nadirdir. Kalsipotrienin muhtemelen epidermisteki incelmeye bağlı olarak fotosensitizan olabileceğine dair bazı veriler bulunmakla birlikte; kalsipotrien ile UVB fototerapi kombinasyonunda herhangi bir kontrendikasyon

bulunmadığı gösterilmiştir.¹⁰⁶ Ancak kalsipotrien UVA ile inaktive olduğundan UVA'dan önce uygulanmaması önemlidir.

Kalsipotrien/ betametazon propionat

Bir çalışmada 1603 psoriasis hastası kalsipotrien ve betametazon propionat kombinasyonu ile 4 haftalık kısa dönemlerle tedavi edilmiş ve hastaların %48'inde tam cevap alınırken, sadece kalsipotrien tedavisi alanlarda %16.5; sadece betametazon propionat tedavisi alanlarda %26.3 oranında yanıt görülmüştür.¹⁰⁷

Tazaroten

Tazarotenin psoriaziste anormal keratinosit diferansiasyonunu normalize ettiği, hiperproliferasyonu ve inflamatuvar belirteçlerin ekspresyonunu azalttığı düşünülmektedir. Plak psoriazisli 1303 hastada yapılan kontrollü iki büyük çalışmada 12 hafta süreyle verilen tazaroten %0.1 krem ve %0.05 krem tedavisi ile başarı oranları %40-51 arasında iken, kontrol grubunda bu oran %25 bulunmuştur.¹⁰⁸ En sık görülen yan etkisi lokal irritasyondur.

Takrolimus ve pimekrolimus

Kalsinörin inhibitörleri psoriazis patogenezinde önemli rolü olan çok sayıda inflamatuvar sitokinin sentezini bloke eder. Kronik plak psoriaziste pimekrolimus ve takrolimus ilk kez çalışıldığında etkili bulunmamış; ancak oklüzyonla kullanıldıklarında etkileri saptanmıştır. Bu durum kalın psoriatik plak nedeniyle penetrasyon azlığına bağlanmıştır. Topikal kalsinörin inhibitörleri bu nedenle yüz ve intertrijinöz psoriazis gibi ince deri alanlarında tercih edilir. Bu alanlardaki kullanımı topikal kortikosteroidlerden farklı olarak deride atrofiye neden olmaz.¹⁰¹ Çift-kör randomize kontrollü bir çalışmada fasiyal ve intertrijinöz psoriazisli 167 hastaya 8 hafta süreyle takrolimus %0.1 topikal tedavisi verilmiş; %65'i tam cevap vermiştir. Plasebo grubunda ise bu oran %31 bulunmuştur.¹⁰⁹ En sık görülen yan etkisi yanma hissi ve kaşıntıdır. 2005 yılında Food and Drug Administration (FDA) takrolimus merhem ve

pimekrolimus krem için uzun dönemde güvenliği ile ilgili veri azlığı ve potansiyel malinite gelişme riski nedeniyle “black box” uyarısında bulunmuştur. Ancak toplanan klinik verilere göre artmış kanser riski ve topikal kalsinörin inhibitörü kullanımı arasında herhangi bir nedensel ilişki saptanmamıştır.¹¹⁰

Topikal nemlendiriciler

Topikal nemlendirici olan oklüzif ajanlar, emolientler ve humektanlar uluslararası kabul gören psoriasis tedavisine ek bir terapötik yaklaşımdır.¹¹¹ Bu ajanlarla tedavinin amacı stratum korneumda nemi sağlamak olup bu ajanların deri yüzeyinde bir film tabakası oluşturarak nemi koruduğu düşünülmektedir.¹⁰¹

Salisilik asid

Salisilik asid psoriasis topikal tedavisinde yıllardır kullanılan topikal keratolitik ajandır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılamasa da stratum korneumun pH'sını düşürdüğü ve keratinositler arasındaki bağlanmayı azalttığı düşünülmektedir. Bu etkiler sonucunda psoriasteste skuam azalır.¹¹² Salisilik asid diğer topikal tedavilerle kombine de kullanılabilir. Sistemik toksisite riski nedeniyle diğer oral salisilat ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. Topikal salisilik asid filtre edici etkisi nedeniyle UVB fototerapi etkinliğini azaltır. Dolayısıyla UVB tedavisinden önce uygulanmamalıdır. Gebelikte lokalize psoriasis tedavisinde güvenli bir tercihtir ancak sistemik absorpsiyon ve toksisite riski yüksek olduğundan çocuklarda kullanılmamalıdır.¹⁰¹

Antralin

Antralin önceleri psoriasis topikal tedavisinin temelini oluştururken, son yıllarda daha kozmetik alternatifler nedeniyle kullanımı azalmıştır. Antralinin etki mekanizması tam olarak anlaşılmamakla birlikte son zamanlarda yapılan çalışmalarda T lenfosit aktivasyonunu önleyebildiği ve mitokondri üzerine direkt etkisi nedeniyle keratinosit diferansiyasyonunu normalize edebileceği düşünülmüştür.¹¹³

Katran

Katran, kömürden elde edilen bir ürün olup binlerce maddeden oluşur. Yaklaşık 100 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Keratinositlerin mitotik indeksini azaltarak DNA sentezini suprese eder. Çok sayıda katran formülasyonları mevcuttur. Giysileri boyaması ve koku gibi kozmetik nedenlerden dolayı hastalar tarafından genellikle zor tolere edilir. İrritan kontakt dermatit, follikülit ve UVA fotosensitivitesi diğer yan etkileri arasındadır.¹⁰¹

2.1.9.3. Sistemik tedaviler

Son yıllarda biyolojikler psoriasis tedavisini değiştirmiştir. Bu ajanlar karaciğer, böbrek ve kemik iliğine daha az toksiktir ve teratojenik değildir. Ancak geleneksel sistemik tedaviler, oral kullanılabilmesi ve ucuz olması nedeniyle psoriasis tedavisinde halen önemini sürdürmektedir.

Metotreksat

Metotreksat (Mtx) tüm dünyada en sık kullanılan geleneksel sistemik tedavi ajanıdır. Psoriasis tedavisinde 50 yıldan fazla süredir kullanılmaktadır. Mtx dihidrofolat redüktaz enzimini kompetitif olarak inhibe ederek nükleik asit üretiminde gerekli olan folat kofaktörlerinin sentezini azaltır.¹¹⁴ Mtx en fazla hızlı çoğalan hücrelerde etkili olduğundan, önceleri psoriasisdeki yararlı etkileri, epidermal proliferasyondaki inhibisyonuna bağlanmış ancak günümüzde epidermal hücrelere etkisinin az olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte haftalık düşük doz Mtx tedavisiyle ulaşılan dozlarda lenfoid doku proliferasyonunda önemli derecede inhibisyon söz konusudur.¹¹⁵ Düşük doz metotreksatın psoriasisdeki terapötik etkisinin, ilacın immün sisteme etkilerinin sonucunda olabileceği desteklenmiştir.¹¹⁶ Flytstrom ve ark. psoriasisli 68 hastanın 37'sinde Mtx ve 31'inde siklosporin A (CsA)'yı 12 hafta süreyle karşılaştırmışlar; CsA'da %72 ve Mtx'da %58 oranında PASI'de düzelleme saptamışlardır. CsA Mtx'a göre istatistiksel olarak daha etkili bulunmasına rağmen; CsA grubunda 4 hasta laboratuvar anormallikleri nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır.¹¹⁷ Mtx genellikle haftalık tek oral doz şeklinde verilir.

Oral uygulamada gastrointestinal intolerans gelişirse veya hasta uyumu şüpheliyse intramuskuler tedaviye geçilebilir. Subkutan enjeksiyon eşit derecede etkilidir ve evde kişi tarafından uygulanabilir. Kemik iliği supresyonunu araştırmak amacıyla tek 2.5 veya 5 mg test dozu ile tedavi başlanabilir. Haftalık dozlar genellikle 7.5-25 mg arasında değişir. Doz şeması hastaya göre ayarlanmalıdır. Hastalığın kontrolünü yeterince sağlamak ve yan etkileri azaltmak için doz artırılır veya azaltılır. Mtx dozundaki artıştan sonra klinik cevabın oluşması 4 haftayı bulabilir. Hastalığın kontrolünü sağlarken total kümülatif dozu minimumda tutmak önemlidir. Bildirimlerde Mtx tedavisi alan hastaların, Mtx aldığı günler hariç 1-5 mg/gün dozunda folat desteği alması önerilmektedir. Gastrointestinal yan etkiler veya artmış “mean corpuscular volume” (MCV) ile karakterize erken kemik iliği toksisitesi gelişirse tedaviye folat eklenmesini öneren görüşler de mevcuttur. Folat desteği alırken kemik iliği toksisitesi veya gastrointestinal yan etkiler gelişen hastalarda, folat dozunun artırılması faydalı olabilir. Literatürde düşük doz folat desteğinin Mtx etkinliğini azaltmaksızın hematolojik, gastrointestinal ve hepatik yan etkileri azaltabileceği gösterilmiştir.¹¹⁸ Mtx’ın sık görülen yan etkileri arasında bulantı, iştahsızlık, stomatit ve halsizlik sayılabilir ve genelde Mtx kullanımı sırasında ortaya çıkar. Bu etkileri azaltmak için Mtx intramuskuler veya subkutan yolla kullanılabilir, doz bölünebilir, folat eklenebilir veya ilaç yiyeceklerle birlikte veya yatmadan önce alınabilir. Ciddi yan etkileri arasında myelosupresyon, hepatotoksisite ve pulmoner fibrozis sayılır. Son zamanlarda Mtx tedavisinin biyolojik ajanlarınkine benzer bazı risklerle birliktelik gösterebileceği rapor edilmiştir. Mtx tedavisi alan hastalarda hepatit, tüberküloz reaktivasyonu, EBV enfeksiyonu ile ilişkili B hücreli lenfoma rapor edilmiştir.¹¹⁹⁻¹²¹ Ulusal psoriasis klavuzu Mtx alan hastaların iki gruba ayrılmasını önermektedir: Hepatotoksisite risk faktörleri olan ve olmayan hastalar. Hepatotoksisite risk faktörleri olmayan hastalarda 1-3 ayda karaciğer fonksiyon testleri bakılır. 12 aylık bir periyotta bakılan 9 aspartat aminotransferaz (AST) düzeyinden 5’inde yükseklik varsa veya nutrisyonel durumu normal olmasına karşın albumini düşüş gösteriyorsa karaciğer biyopsisi önerilir. Hepatotoksisite risk

faktörleri olmayan hastada ilk karaciğer biyopsisi için 1-1.5 gram yerine 3.5-4.0 gram kümülatif Mtx dozunun daha uygun olabileceği önerilmektedir.¹²² 3.5-4 gram Mtx dozuna ulaşılan hastalarda; karaciğer biyopsisi alınabilir, başka bir ajanla tedaviye geçilebilir, biyopsisiz 9 AST düzeyinin 5'inde yükselme izlenene kadar monitörizasyona devam edilebilir. Hepatotoksisite risk faktörleri olan hastalarda kümülatif doz 1-1.5 gram olduğunda tekrarlayan biyopsiler alınmalıdır. Karaciğer fonksiyonlarında persistan önemli anormallikler olduğunda da karaciğer biyopsisi önerilmektedir.¹¹⁴

Avrupa'da karaciğer fibrozisine yönelik serum testleri yaygın olarak kullanılmakta olup bu testler karaciğer biyopsi ihtiyacını azaltmaktadır. Prokollajen III amino-terminal peptidi en sık kullanılan belirteçtir.¹¹⁴ Bir çalışmada prokollajen III amino-terminal peptidi kullanılmış; bu yöntemle karaciğer biyopsi sayısında 7 katlık bir düşüş olduğu saptanmıştır.¹²³

Mtx'ın FDA gebelik kategorisi X'dir. Gebelik düşünen kadınlarda kullanılması kontrendikedir. Doğurganlık dönemindeki kadınlarda Mtx kullanımında mutlaka kontrasepsiyon önerilmelidir. Mtx tedavisinin kesilmesinden 3 ay sonrasına kadar ilaç karaciğerde bulunabildiğinden, gebelik düşünen kadınlar Mtx kullanmayı bıraktıktan sonra 3 ay hamilelik için beklemelidir.¹¹⁴ İnsanlarda Mtx'ın spermatogenez üzerine etkisi tartışmalıdır.¹²⁴ Babanın Mtx kullanmasının fetusta neden olabileceği teratojenik etki veri eksikliğinden dolayı açık değildir. Bir siklus spermatogenez için 74 gün gereklidir. Bu nedenle çocuk sahibi olmayı düşünen erkek hastaların da Mtx kullanımı bırakıldıktan sonra 3 ay beklemesi önerilir.¹¹⁴

Siklosporin

Siklosporin (CsA) hızlı etkisinden dolayı psoriaziste kullanılan en etkili tedavilerden biridir.^{125,126} Psoriaziste FDA onaylı olarak 1997 yılından beri kullanılmaktadır.¹²⁶ Ancak uzun süreler, 3-5 yıl kullanıldığında hastaların önemli bir kısmında glomeruloskleroz gelişir.¹²⁷ Yayınlanmış klavuzlar ABD'de ilacın kullanımını bir yıla¹²⁵, İngiltere'de iki yıla¹²⁸ sınırlandırmıştır. Psoriazisin şiddetli alevlenmelerinde CsA hızlı remisyona sağlar. T hücre

aktivasyonunun birinci fazını inhibe ederek immünsupresyona neden olur, siklofiline bağlanır, CsA/siklofilin kompleksi kalsinörine bağlanarak enzimi inhibe eder ve sinyal ileti yollarında blokaj gerçekleşir. Sonuçta IL-2 ve interferon gama dahil çok sayıda inflamatuvar sitokin düzeyleri düşer ve T hücre aktivasyonu inhibe olur.¹²⁹

2.5-5 mg/kg/gün dozda 12-16 hafta süreyle verilen CsA tedavisi hastaların %80-90'ında hızlı ve dramatik düzelme sağlar.¹³⁰ CsA başlangıç dozu ikiye bölünmüş dozlarda 2.5-3 mg/kg/gün'dür. Genellikle bu stabil doza 4 hafta süreyle devam edilir. Hastalık kontrol altına alınana kadar dozda 0.5 mg/kg/gün artış yapılması önerilir. Alışılmış maksimum psoriasis dozu ise 5 mg/kg/gün'dür. CsA kısa süreli tedavinin toksisitesi minimal olup tercih edilebilecek bir metoddur.¹¹⁴

CsA'nın en ciddi yan etkileri nefrotoksisite ve hipertansiyondur. Bu toksisitelerin CsA'nın renal arterioller üzerindeki vazokonstriktif etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir.¹³¹ Böbrekte gelişen reversibile değişiklikler bu vasküler etki ile ilişkili olabilir. Ancak uzun süreli tedavi sıklıkla kalıcı skarlaşmaya ve ardından renal fonksiyon kaybına neden olur.¹³²

Öyküsünde 200 seanstan fazla psoralen ile birlikte UVA (PUVA) tedavisi almış, CsA kullanmakta olan psoriasis hastalarında kutanöz skuamöz hücreli karsinom (SCC) gelişme riskinde artış olabilir.¹³¹ Yapılan bir çalışmada CsA tedavisi almış psoriasis hastalarında internal malinite insidansında genel popülasyona göre önemli oranda artış olmadığı saptanmıştır.¹³³

Hastalar nefrotoksisite açısından aylık serum kreatinin düzeyi ve yıllık glomerüler filtrasyon oranı bakılarak kontrol edilmelidir. İki hafta arayla bakılan iki ayrı serum kreatinin düzeyinde bazal değer %25'inden daha fazla artış saptanırsa, CsA dozunun %25-50 oranında düşürülmesi önerilir. Hastanın takibinde kreatinin düzeyi düşmezse CsA dozu tekrar %25-50 oranında düşürülmelidir. Tüm bu değişikliklerin ardından kreatinin düzeyi yüksekliğini korursa CsA tedavisi kesilmelidir. CsA tedavi süresinin uzunluğu nefrotoksisite gelişimiyle koreledir. Otörlere göre 12 haftalık sürelerle

uygulanan intermitan tedavi renal toksisite riskini devamlı tedavi ile karşılaştırıldığında önemli oranda düşürmektedir.¹¹⁴

CsA ile indüklenen hipertansiyon (HT) sıklıkla yaşlı hastalarda gelişir.¹²⁷ HT öyküsü olmayan ve iki farklı ölçümde hipertansiyonu gelişen hastaların CsA dozu %25-50 oranında düşürülmelidir. Eğer kan basıncı normale dönmezse ilacın kesilmesi önerilmektedir. 2003 yılı klavuzunda prehipertansiyon 120-139/80-89 mm Hg; evre 1 HT 140-159/90-99 mm Hg; evre 2 HT >160/100 mm Hg olarak tanımlanmıştır. CsA tedavisi alan tüm hastalarda kan basıncı düzenli ve dikkatle kontrol edilmelidir. Çalışmalarda kan basıncındaki artışların sıklıkla serum kreatinin değişikliklerinden daha önce ortaya çıktığı gösterilmiştir.¹³⁴ CsA'nın en sık görülen kutanöz yan etkisi ise hastaların %6'sında gelişen hipertrikozdur.¹²⁵ CsA'nın FDA gebelik kategorisi C'dir. CsA mutajenik veya teratojenik etkileri olmadığı bilinmekle birlikte hayvan çalışmalarında artmış prenatal ve postnatal mortalite ve düşük fetal ağırlık saptanmıştır. Anne karnında iken CsA'ya maruziyeti olan bebeklerde ise prematür doğum riski artmıştır.¹³⁵

Bazal renal fonksiyonların doğru ölçümü kritik önem taşıdığından serum kreatinini iki hatta üç ayrı zamanda ölçülmelidir. Bu şekilde üçünün ortalaması alınarak bazal kreatinin düzeyi belirlenir.¹¹⁴

Asitretin

Oral retinoidler vitamin A türevleri olup psoriasis tedavisinde 1980'li yıllardan beri kullanılmaktadır. Retinoidlerin epidermal proliferasyonu ve diferansiyasyonu düzenlediği; immünmodülatör ve antiinflamatuvar aktiviteleri olduğu bilinmektedir. Etreinat şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmış olan ilk retinoid olup 1988 yılında yerini aktif metaboliti olan asitretine bırakmıştır.¹¹⁴

Sistemik tedaviler arasında asitretin monoterapide etkinliği en az olan ajandır. Bu nedenle genellikle UVB veya PUVA fototerapisi ile kombine olarak kullanılır. Dar-band UVB ve asitretin kombinasyonu kontrol edilmesi zor psoriasisli hastalarda etkilidir.¹³⁶ Asitretin ve PUVA kombinasyonu da sadece asitretin veya PUVA monoterapisine göre daha etkilidir. Asitretinin

PUVA ile kombine edilmesinin SCC insidansını belirgin şekilde düşürdüğü bilinmektedir.¹³⁷ Asitretin immünsupresif olmadığı için biyolojik tedaviler ile kombine de kullanılır. FDA gebelik kategorisi X'dir. En önemli yan etkisi teratojenite olduğundan doğurganlık döneminde kullanımı tercih edilmez. Yüksek dozlarda saç kaybıyla birlikte önemli mukokutanöz yan etkilere neden olabilir. Mukokutanöz yan etkiler farklı derecelerde olup, bu yan etkiler arasında keylitis, gözlerde, nazal ve oral mukozalarda kuruluk, epistaksis, kserozis, tırnaklarda kırılabilirlik, nemli deri sayılabilir. 'Retinoid dermatiti' ise daha az sıklıkta görülen bir yan etki olup deride yüzeysel fissürlerle birlikte eritemli skuamli plaklarla seyredebilir ve bu nedenle psoriazisi taklit edebilir. Asitretin uzun süreli kullanıldığında periungual pyojenik granulomlar gelişebilir.¹³⁸ Asitretin kullanan hastalarda en sık gelişen laboratuvar anormallikleri hiperlipidemi ve karaciğer transaminazlarında yükselme olabilir. Diğer yan etkiler arasında diffüz idiyopatik hiperostoz, psödötümör serebri benzeri semptom ve bulgular sayılabilir.¹¹⁴

Asitretinin etkinliği doza bağımlıdır. İlaç dozu 50 mg/gün olabilmekle birlikte çoğu klinisyen 10-25mg/gün dozda kullanmaktadır.¹¹⁴ Püstüler psoriazisli hastalarda asitretin ile hızlı ve etkileyici cevaplar görülebilir. Generalize püstüler psoriaziste asitretinin hastaların %84'ünde etkili olduğu gösterilmiştir.¹³⁹ Asitretine cevap yavaş gelişir; maksimal cevaba ulaşmak için 3-6 aylık bir süreç gereklidir. Asitretinin yarı ömrü 49 saat olmasına rağmen, asitretin özellikle alkol alımıyla etretinata transforme olabilir. Etretinatın yarı ömrü 168 gündür ve bu nedenle vücuttan elimine edilmesi 3 yılı bulabilir. Bu dönüşüme neden olacak minimum alkol tüketim miktarı bilinmediği için asitretin, gebelik planlayan kadınlarda veya asitretin kullanımının bırakılmasından sonra 3 yıl süreyle yeterli kontrasepsiyon yapamayacak hastalarda kontrendikedir.¹¹⁴

Asitretin kullanan hastaların yakın takibi yan etkilerin önlenmesi açısından önemlidir. Asitretin tedavisi başlandıktan sonra ilk 8 haftada, iki haftada bir lipid profilleri ve karaciğer enzimleri takip edilmeli; 8 haftadan sonra 6-12 haftada bir bakılması önerilmektedir. Tam kan sayımı ve renal fonksiyon testlerinin 3 ayda bir bakılmasının yeterli olduğu bilinmektedir.¹¹⁴

Geleneksel sistemik tedavilerin organ toksisiteleri yapması nedeniyle rotasyonel tedavi konsepti geliştirilmiştir. Bu şekilde hastalar total kümülatif dozu ve dolayısıyla toksisiteyi minimize etmek için bir ajandan diğerine veya fototerapiye veya fotokemoterapiye geçebilmiştir.¹⁴⁰ Biyolojik tedavilerin geliştirilmesiyle birlikte rotasyonel tedavi daha az kullanılmaya başlanmıştır.

2.1.9.4. Biyolojik tedaviler

Psoriastiste sistemik klasik tedaviler, sınırlı etkinlikleri ve/veya uzun dönemdeki toksisiteleri nedeniyle hastaların ihtiyaçlarını tam olarak karşılamamaktadır.¹⁴¹ Psoriasis immünopatogenezindeki basamakların giderek daha iyi anlaşılmasıyla yeni tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Biyolojik ajanlar, canlı organizmalardan elde edilen veya daha sıklıkla rekombinan DNA teknikleri ile üretilen, farmakolojik etkiye sahip proteinlerdir. Biyolojik moleküller normal insan proteinlerini taklit etmek veya dolaşan proteinler ya da hücrel reseptörlerle etkileşime girmek amacıyla geliştirilmiştir.¹⁴² Biyolojik ajanlar, psoriastiste inflamasyonda temel olarak rol oynayan mediatörleri selektif olarak hedef alan, antikor veya füzyon protein yapısındaki tedavilerdir.^{143,144}

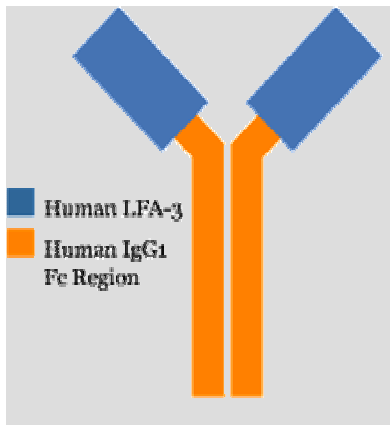
Biyolojik tedaviler psoriastiste çok etkilidir ve etki mekanizmasına göre sınıflandırılabilir.¹⁴⁵

T hücrelerini hedef alan biyolojik ajanlar

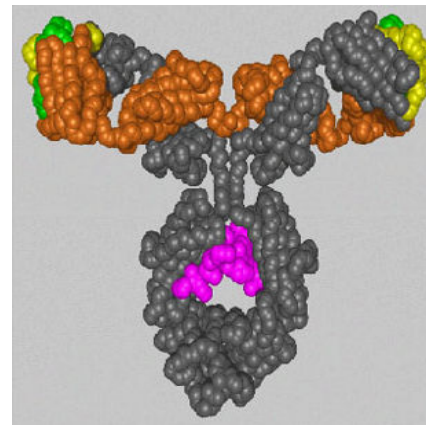
Alefacept ve efalizumab, artık kullanılmamaktadır ancak bu tedaviler hastalıkta T hücrelerinin bir rolü olduğunu doğrulamıştır.¹⁹ Psoriasis tedavisi için ilk geliştirilen biyolojik ajan alefaceptdir.¹⁴⁶

Alefacept insan LFA (lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen)-3'ün ekstraselüler kısmı ile insan IgG'sinin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşturulan füzyon proteindir (Şekil 1). Bu ilaç T hücrelerindeki CD2'ye bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini bloke eder ve böylelikle T hücre aktivasyonu inhibe olur. Alefacept NK hücreler ve makrofajlardaki Fc γ RIII IgG reseptörleriyle de etkileşime girerek T hücre apoptozuna neden olur.¹⁴⁷

Efalizumab, T hücre yüzeyindeki LFA-1'in bir bileşeni olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş humanize IgG1 monoklonal antikordur (Şekil 2). Efalizumab, LFA-1 yapısındaki CD11a kısmına bağlanarak, bu yapının antijen sunan hücreler, vasküler endotelial hücreler ve keratinositlerdeki karşılığı olan ve önemli bir hücre adezyon molekülü olan ICAM-1 ile etkileşimini engeller. Böylece Efalizumab T hücre aktivasyonunu önleyerek ve deriye T hücrelerinin göçünü bloke ederek psoriasis gelişimini önlemiş olur.¹⁴⁸ Efalizumabın, fatal nörolojik bir durum olan progresif multifokal lökoensefalopati ile nadiren birliktelik göstermesi nedeniyle kullanımı bırakılmıştır.¹⁴⁹



Şekil 1. Alefacept



Şekil 2. Efalizumab

Sitokinleri hedef alan biyolojik ajanlar

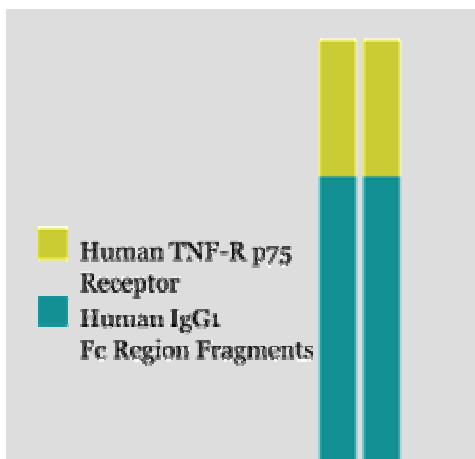
TNF- α psoriasisdeki en önemli proinflamatuvar sitokindir. TNF- α , T lenfositleri, langerhans hücreleri, makrofajlar ve keratinositlerden salınmaktadır ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmuştur.^{150,151} IL-1, IL-6 ve IL-8 sitokinlerinin üretimini uyarır ve keratinosit proliferasyonunu sağlar. TNF- α 'nın nötralizasyonu ile psoriasis ve psoriatik artrit patofizyolojisindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur.^{150,152} Bu sitokin doğal immünitede ve NK/CD8 lenfosit aracılı tümör hücre yıkımında görev aldığından, TNF- α inhibitörlerinin güvenlik profilleri enfeksiyon ve malinite riski açısından takip altındadır.^{152,153} Anti-TNF tedaviler psoriasis yanında birçok inflamatuvar seyirli hastalıklarda yüksek etkinliği ve güvenilirliği dolayısıyla

kullanılmaktadır.¹⁴⁹ Bu grup içinde yer alan tüm ajanlar ülkemizde bulunmaktadır.

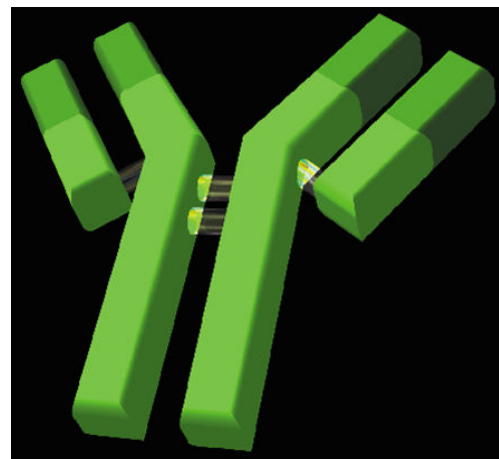
Etanersept, insan IgG1'in Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- α reseptöründen oluşmaktadır (Şekil 3). TNF- α 'ya kompetitif olarak bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Böylelikle hücre yüzey reseptörleriyle ilişkisini önlemiş olur.¹⁵⁴ Etanerseptin önerilen ve onaylanan tedavi şeması ilk 12 hafta, haftada iki kez 50 mg s.c. (100 mg/hf) ve takiben 50 mg/hf'dır. İlk 12 haftada PASI-50 düzeyine ulaşmayan hastalarda tedavi kesilmelidir.¹⁵⁵ Klinik etkinlik kullanılan doza bağımlıdır; çift kör ve randomize olarak plasebo kontrollü bir çalışmada 50 mg/hf alan grupta %34 hastada, 100mg/hf alan grupta %49 hastada PASI skorunda %75'lik azalma saptanmıştır.¹⁵⁶ Etanersept ile gözlenen en sık yan etki enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar genellikle tedavinin ilk aylarında ortaya çıkar ve hafif seyirlidir.¹⁵² Tüm immün baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi etanersept tedavisi ile de enfeksiyon gelişme riski vardır. En sık bildirilen ve ciddi olmayan enfeksiyon, solunum yolu enfeksiyonlarıdır.¹⁵⁶ Fırsatçı ve ciddi enfeksiyon varlığında tedavi hemen kesilmelidir. Kronik, ciddi ve tekrarlayıcı enfeksiyonları olan hastalarda ise tedaviye başlanmaması tercih edilir.¹⁵⁷ TNF- α makrofaj aktivasyonu ile granuloma oluşumunda rol oynadığından, anti-TNF ilaç tedavisi ile latent tüberküloz reaktivasyonu ya da yeni tüberküloz enfeksiyonu gelişimi riski göz önünde bulundurulmalıdır.¹⁵⁸ Hem Amerikan Ulusal Psoriasis Kuruluşunun hem de ülkemizde Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) uzlaşısı raporunun önerisi anti-TNF tedavi adayı olan herkesin, anamnez, fizik muayene, PPD testi ve akciğer grafisi ile tüberküloz açısından taranmasıdır.^{159,160} TNF- α inhibitörleri ile multipl skleroz dahil hem merkezi hem de periferik demyelinizan hastalıkların arttığı veya geliştiği gösterilmiştir.¹⁶¹ Dolayısıyla kendisinde veya birinci derece yakınlarında demyelinizan hastalık öyküsü olanlarda TNF- α inhibitörleri kullanılmamalıdır.⁷² Konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda TNF- α inhibitörlerinin kullanımı tartışmalıdır. Genel kanı, bu konuda daha fazla bilgi birikimine sahip olana kadar, TNF- α inhibitörlerinin şiddetli konjestif kalp

yetmezliği olanlarda kullanılmaması veya tedavi sırasında semptom gelişenlerde tedavinin kesilmesi lehinedir.¹⁵²

İnfliksımab, mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur (Şekil 4). İnfliksımab hem solubl TNF- α 'yı nötralize ederek hem de hücre membranına bağlı olan TNF- α 'yı bloke ederek TNF- α etkisinin ortaya çıkmasını önlemektedir.¹⁶² Hızlı etki başlangıcı ve yüksek cevap oranları gibi özellikleri göz önüne alındığında eritrodermik ve püstüler psoriasis gibi hızlı kontrol gerektiren durumlarda öncelikle tercih edilir. İnfliksımab, 0.,2.,6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır. Klinik etki 1-2 hafta içinde gözlenir.¹⁵³ Klinik yanıtın hızlı olması ile karakterize infliksımab tedavisinde zaman içerisinde klinik etkiye azalma gelişebilir. Nötralizan antikor gelişimini engellemek için tedaviye düşük doz metotreksat eklenmesinin klinik etkinliği koruduğu gösterilmiştir.^{163,164} İnfliksımaba bağlı en sık rastlanan yan etkiler, infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olup intravenöz infüzyon sırasında veya hemen sonrasında ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri ve nadiren gelişen anafilaksidir.¹⁵² Daha ciddi yan etkiler arasında konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz reaktivasyonu, invaziv fungal enfeksiyonlar, şiddetli hepatik reaksiyonlar ve lupus benzeri sendrom sayılabilir.¹⁵³

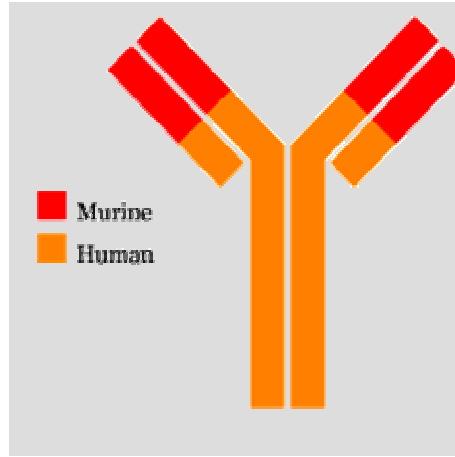


Şekil 3. Etanersept



Şekil 4. İnfliksımab

Adalimumab, TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş tamamen insan yapısında monoklonal bir antikordur (Şekil 5). Subkutan olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg'dır.¹⁶⁵ Yakın zamanda yayımlanan CHAMPION çalışmasında adalimumab klasik bir sistemik ajan olan metotreksatla randomize ve plasebo kontrollü olarak karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 16. haftada PASI 75'e ulaşma oranı adalimumab grubunda %80, metotreksat kullanan grupta %36 ve plasebo grubunda %19 bulunmuştur.¹⁶⁶ İnfliksimaba benzer şekilde nötralizan antikor gelişimine rastlanabilir ve bu durumu engellemek için beraberinde metotreksat kullanımı önerilir.¹⁵³



Şekil 5. Adalimumab

Psoriasisde anti-TNF tedavisindeki gelişmeler yanında anti-sitokin tedaviler de geliştirilmiştir. Ancak uzun dönemde etkinlik, ilacın bırakılması sonrasında gelişen relaps, güvenlik ve fiyat gibi çok sayıda faktörler yeni ve daha iyi tedaviler için araştırmaları hızlandırmaktadır.¹⁹ Antisitokin ilaçlara en son olarak, ortak p40 subünitesini paylaşan interlökin-12 ve interlökin-23 ailesini hedef alan antikorlar eklenmiştir. Randomize kontrollü çalışmalar, psoriasisde ve psoriatik artritde anti-p40 antikorlarının etkinliğini ve kısa dönemde güvenilirliğini göstermiştir.¹⁶⁶⁻¹⁶⁹ Bu terapötik yaklaşım yeni olup, daha geniş hedefli anti-TNF tedavilerin aksine başlıca dendritik hücre-kaynaklı sitokinleri hedefler.¹⁹ **Ustekinumab**, bu gruptaki ilk ilaçtır ve orta-şiddetli psoriasis tedavisinde anti-TNF tedavilere bir alternatif olabilir.¹⁴⁹ Bu

ajan psoriasis tedavisinde FDA onayı almıştır ve faz III çalışması sonuçlarına göre 76 haftaya kadar olan takiplerde hastalığın şiddetinde belirgin düşüş izlenmiştir.^{170,171}

Biyolojik ajanların uzun dönem etkinlikleri kısmen bilinmektedir. Bu durum biyolojik tedavilerin majör bir eksikliği gibi görülmekle birlikte, geleneksel tedavilerle ilgili verilerin de sınırlı olduğu hatırlanmalıdır.¹⁷² Günümüzdeki biyolojik tedavilerin hem iyi tolere edildiği, hem de konvansiyonel sistemik tedavilerden daha etkili oldukları bilinmesine rağmen, uzun dönemdeki güvenilirlikleri henüz açık değildir.^{19,173} Psoriasisın biyolojik ajanlar ile tedavisi sırasında karşılaşılan çok sayıda yan etkiler rapor edilmiştir.¹⁷³

2.2. *Staphylococcus aureus*

2.2.1. *S.aureus*'da Epidemiyolojik Özellikler

S.aureus sağlıklı erişkinlerin %20-40'ında burnun ön bölgesinin nemli skuamöz epitelinde kolonizedir.^{174,175} Yenidoğanda sıklıkla göbek kordonu ve perianal bölgeye, erişkinde ise burun dışında perine, perianal bölge, aksilla, gastrointestinal bölge, intertriginöz deri katlantılarına yerleşir ve travma, yanık, diyabet ve immünsupresyon gibi durumlarda fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilir.¹⁷⁶

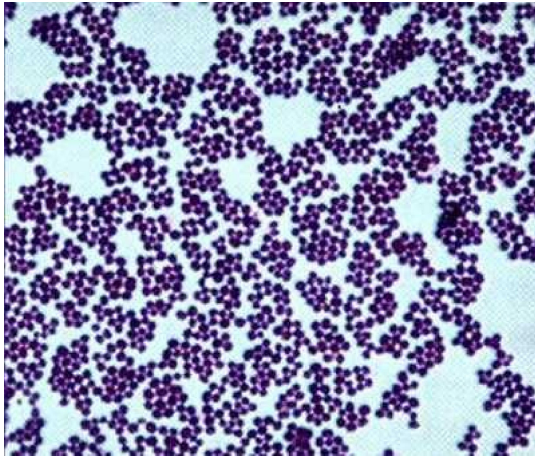
Deri enfeksiyonlarında olduğu gibi pnömoni ve bronşitte de burun taşıyıcılığının rol oynadığı ve taşıyıcılarda üç kat daha fazla bakteriyemi riski olduğu saptanmıştır.¹⁷⁷⁻¹⁷⁹ Tekrarlayan fronkülozis atakları geçiren kişilerin çoğunda belirlenen tek predispozan faktör burun ya da perine taşıyıcılığıdır.¹⁸⁰

2.2.2. Mikrobiyolojik Özellikler

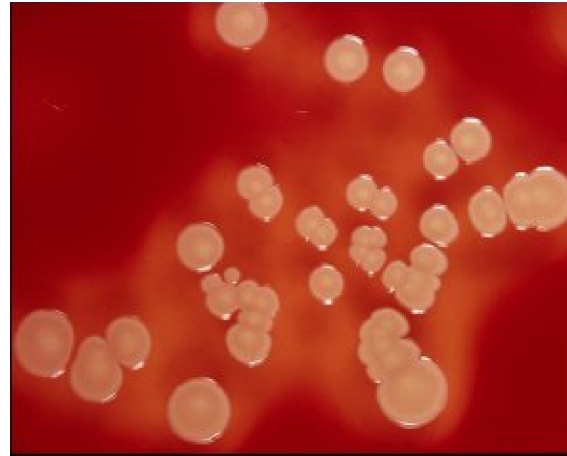
Micrococcacea ailesinden, *Staphylococcus* genusundan olan stafilokoklar sıklıkla klinik örneklerden patojen olarak izole edilirler. *Staphylococcus* genusu, 17'si insan klinik örneklerinde bulunabilen 33 tür içermektedir. İnsanda en sık enfeksiyon nedeni olan türler *S.aureus*, *S.epidermidis* ve *S.saprophyticus*'dur.¹⁸¹

Stafilokoklar 0.5-1.5 µm çapında, fakültatif anaerob, gram pozitif, hareketsiz, sporsuz, dış çevre koşulları ve ısıya dirençli, kurumuş klinik materyalden aylar sonra bile izole edilebilen mikroorganizmalardır. Gram boyama ile düzensiz küme görünümünde, bazen tetrat, ikili ya da tek tek kok şeklinde görülebilirler.¹⁸²

Stafilokok türlerinin çoğu genel kullanım besiyerlerinde, 18-40°C'de, %12 ve altında NaCl içeren ortamda üreyebilirken; *S.aureus* optimal olarak 37°C'de, pH 7.4'de, %5-6.5 tuzlu ortamda ürer. *S.aureus* kanlı agarda beta hemoliz yapmaktadır. Kanlı agar besiyerlerindeki kolonileri 1-2 mm çapında, düzgün yüzeyli, bombe ve mattır. Bazı türler karotenoid pigmentler üreterek besiyerlerinde parlak sarı ve pembe görünüme neden olurlar.^{181,182} *S.aureus* izolatlarının Gram boyama (Şekil 6) ve %5 koyun kanlı agardaki görünümü (Şekil 7) gösterilmiştir.



Şekil 6. *S.aureus*'un Gram boyama görünümü



Şekil 7. *S.aureus*'un %5 koyun kanlı agarda görünümü

Stafilokokların tür ayrımında koagülaz enzimi üretebilme yeteneği yardımcıdır. İnsanda klinik önemi olan stafilokok türlerinin (*S.aureus*, *S.epidermidis*, *S.saprophyticus*) ayrımında yardımcı olan testler Tablo 1'de gösterilmiştir. *S.aureus* mannitolden asit oluşturarak *S.epidermidis*'ten; novobiosine duyarlı olması ile *S.saprophyticus*'tan ayrılabilir. *S.epidermidis* ise mannitolden asit oluşturmaması ve novobiosine duyarlı olması ile *S.saprophyticus*'tan ayrılabilir.

Tablo 1. İnsanda klinik önemi bulunan stafilokokların temel özellikleri¹⁸³

	<i>S.aureus</i>	<i>S.epidermidis</i>	<i>S.saprophyticus</i>
Koagülaz	+	-	-
Mannitol fermentasyonu	+	-	&
Deoksiribonükleaz	+	-	-
Novobiosin direnci	-	-	+
Anaerobik ortamda üreme	+	+	-
Hemoliz	+	-	-

+ Pozitif - Negatif & Bazı suşlar pozitif, bazı suşlar negatif

2.2.3. Patogenez ve Virulans Faktörleri

Stafilokokal enfeksiyonların patogenezi; bakteri yüzey komponentleri, adeziv matriks proteinleri ve ekstraselüler proteinlere bağlıdır.¹⁸³

Bazı izolatlarda fagositozdan korunma ve konak hücre ile prostetik cihazlara yapışmayı sağlayan polisakkarit yapıları kapsül bulunur. Kapsül polisakkarit tiplendirmesine göre 11 serotip saptanmıştır. Patojen olan suşların %75'inde kapsül Tip 5 ya da Tip 8 serotipi gözlenmiştir; bunlardan Tip 5'in metisilin direnci, Tip 8'in ise TSST üretimi ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir.¹⁸¹

Hücre duvarı, N-asetilglukozamin ve N-asetilmuramik asit polimerlerinin β -1,4 çapraz bağları ile birleşmesinden oluşan kalın bir peptidoglikan tabakadır. Hücrenin şekil ve stabilitesini korur. Endotoksin benzeri etki ile makrofajlardan sitokin salınımını, kompleman aktivasyonunu ve trombosit agregasyonunu uyarır.¹⁸¹

Ribitol-fosfat polimerlerinden oluşan teikoik asit hücre duvarının yapısında bulunur. Mukozal yüzeylere tutunma ve hücre duvarının sertlik-esneklik dengesinden sorumludur. Hücre duvarının antijenik özgülüğünü sağlar ve konakta antikor üretimini stimüle eder. Kompleman aktivasyonu ve inflamatuvar hücrelerin kemotaksisini inhibe etme özellikleri ile mikroorganizmanın virulansına katkıda bulunur.¹⁸¹

Protein A hücre duvarının yapısındadır ve peptidoglikana bağlıdır. IgG molekülünün Fc kısmına bağlanarak opsonizasyonu engeller. Kompleman aktivasyonu, gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonunun uyarılmasında rol oynar. Antifagositik, kemotaktik etkileri vardır. Ciddi *S.aureus* enfeksiyonu geçiren kişilerde protein A'ya karşı antikor oluşabilir.¹⁸⁴

Sitoplazmik membranda bulunan penisilin bağlayan proteinler (PBP), bakteri hücre duvarının peptidoglikan çapraz bağlarının oluşumunu katalize eden membran bağımlı peptidazlardır.^{181,184} β -laktam antibiyotiklerin bu peptidazlara bağlanması, bakteri hücre duvarındaki bağların hidrolizasyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır.¹⁸⁵

Enfeksiyonların gelişiminde ilk basamak adezyon ve kolonizasyondur. Tıbbi cihaz implantasyonu, enjeksiyon, travma gibi nedenlerle oluşan kutanöz doku hasarı ile mikroorganizma, konak dokulara girerek patojenite kazanır.^{176,178,186}

S.aureus'un neden olduğu enfeksiyonların gelişiminde, mikroorganizmanın salgıladığı çeşitli enzim ve toksinler rol oynamaktadır. Fagositoz sonrası oluşan serbest O_2 radikalleri, toksik H_2O_2 'yi inaktive eden **katalaz** ve bakterilerin fibrin bir tabaka ile kaplanarak opsonizasyon ve fagositoza karşı korunmasını sağlayan **koagülaz** mikroorganizmanın virulansında en etkin rol oynayan enzimlerdir. Koagülaz, *S.aureus* ile diğer stafilokok türlerini birbirinden ayıran enzimdir ve izolatların çoğunda, bağlı ve serbest olmak üzere iki farklı tipi bulunmaktadır. Kümeleştirici faktör (Clumping factor) olarak da bilinen bağlı koagülaz, ortama yayılmadan fibrinojeni fibrine dönüştürerek organizmaların agregasyonuna neden olurken, hücre dışı bir enzim olan serbest koagülaz ise koagülazı etkileyen faktör (CRF) ile birleşip aktive olarak fibrinojeni fibrine dönüştürür. **Stafilokinaz** ve **fibrinolizin** fibrin dokusunu, **lipaz** subkutan enfeksiyonlarda lipid dokusunu, **deoksiribonükleaz** nükleik asitleri, **hyaluronidaz** mukopolisakkarit interselüler matriksini hidrolize ederek enfeksiyonun çevre dokulara yayılımını sağlar.¹⁸¹

Enfeksiyonların patogeneğinde rol oynayan sitolitik toksinlerden α -**hemolizin**, *S.aureus*'un koyun kanlı agarda oluşturduğu hemolizden

sorumludur. Subkütan enjeksiyon ile hayvanlarda dermonekrotik özelliği olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda potent bir nörotoksindir. Toplum kaynaklı enfeksiyonlarda prevalansının daha yüksek olduğu bilinmektedir. **β -hemolizin** ise sfingomyelinaz özelliğindedir. Dermonekrotik etkisi α -toksine göre daha azdır. **γ -hemolizin** insan, tavşan ve koyun eritrositleri üzerinde hemolitik, lökositlere sitolitik etkisiyle α -hemolizinden ayrılır. Adenilat siklaz aktivasyonu ile cAMP üretimini artırır ve toksik şok sendromu ile stafilokokal gıda zehirlenmelerinde rol oynadığı düşünülmektedir. Çoğu hücreye litik etkili olan **δ -hemolizin**, adenilat siklazı aktive ederek cAMP üretimine neden olur. Bu enzimatik aktivite toksik şok sendromu ve stafilokokal besin zehirlenmesindeki diyarede rol oynar.^{181,187}

Exfoliatin/ Epidermolitik toksin, ET-A ve ET-B olmak üzere iki proteinden oluşur. Desmoglein-1 hidrolizasyonu ve proteolitik aktivite ile mukopolisakkarit matriksini çözerek derinin stratum granulosum tabakasındaki bağları koparır. Bu toksinlerden birini veya her ikisini üreten suşlar, daha çok yenidoğanlarda ve infantlarda görülen stafilokokal haşlanmış deri sendromundan sorumludur. Her iki toksin de antijeniktir ve bu toksinlere karşı gelişen antikorlar koruyucudur.¹⁸¹

Stafilokokal enterotoksin A-E, stafilokokal besin zehirlenmesinden sorumlu ısı stabil moleküllerdir. Bu enterotoksinler intestinal peristaltizmi artırır. Daha önce oluşmuş enterotoksinlerin yiyeceklerle birlikte alınması, 2-8 saat içinde kusma ve diyareye neden olur. Bu toksik durum, sadece destek tedavi ile kendiliğinden geriler. Gıda zehirlenmesinden en sık ısıya dirençli bir toksin olan stafilokokal enterotoksin A ve D (SE-A, SE-D) sorumlu tutulmaktadır.^{181,188,189} Stafilokokal enterotoksin B (SE-B) prevalansının toplum kaynaklı enfeksiyonlarda daha yüksek olduğu belirlenmiştir.¹⁹⁰

Toksik şok sendromu, ateş, hipotansiyon, baş dönmesi, eritroderma, kusma, diyare, renal yetmezlik, baş ağrısı, konjunktivit ile karakterize multisistemik bir hastalıktır. Başlangıçta hastalık sıklıkla menstruasyon dönemindeki kadınlarda tanımlanmış; bu vakalar araştırıldığında hastalığın ortaya çıkışı ile hiperabsorban tampon kullanımı arasında bir ilişki saptanmıştır. Toksik şok sendromu her iki cinsiyette stafilokokal abse,

osteomyelit, cerrahi yara enfeksiyonları ve influenza sonrası gelişen pnömoni komplikasyonu olarak rapor edilmiştir. Toksik şok sendromlu hastalarda pirojenik ekzotoksin tip C ve stafilokokal enterotoksin F (SE-F) adı verilen iki protein izole edilmiştir. Çalışmalarda bu iki proteinin aynı olduğu saptanmış ve günümüzde toksin **TSST-1** adını almıştır. TSST-1 süperantijen özelliğindedir ve doğrudan monosit ve lenfositlere bağlanarak lenfokin ve monokin salınımına neden olur. Bu sitokinlerin sistemik salınımı, toksik şok sendromundaki multisistemik tutulumun hızlı ortaya çıkışını açıklayabilir.^{183,189,191}

Panton-Valentine Lökosidini por oluşturan toksin olup fronkülozis, abse gibi primer deri enfeksiyonları ve nekrotizan pnömoni ile ilişkili olduğu tespit edilen bir ekzotoksindir.¹⁹² Lökosidin lökositleri harap ettiğinden ve fagositozu engellediğinden, virulansta rolü vardır.¹⁸³

2.2.4. Klinik

S.aureus, enterotoksin aracılığı ile gelişen hafif seyirli gıda zehirlenmeleri, ekfoliyatif toksin ile gelişen haşlanmış deri sendromu ve deri/yumuşak doku enfeksiyonlarının yanı sıra; toksik şok sendromu, endokardit ve sepsis gibi ciddi seyirli enfeksiyonların da en sık nedenlerindedir. Normal flora elemanı olarak izlenen koagülaz üretmeyen stafilokoklar ise özellikle immunsupresyon, kateter kullanımı ve malinite gibi durumlarda, yumuşak doku ve yabancı cisim enfeksiyonlarında, sepsiste ve endokarditte artan sıklıkta etken olarak izole edilmektedir.^{181,189}

S.aureus'a bağlı deri ve yumuşak doku enfeksiyonları, doku bütünlüğü travma ya da cerrahi girişimler nedeniyle bozulmuş olan deri, kıl folikülleri ya da ter bezi ağızlarına bakterilerin yerleşmesi ve alt dokulara invazyonu sonrasında gelişir. En sık impetigo, follikülit, furonkül, karbonkül, hidradenit, selülit, abse ve cerrahi yara enfeksiyonları görülmektedir.¹⁸¹

İmpetigo sıklıkla çocukluk çağında, yüz ve ekstremitelerde çok sayıda ve bazen büllöz formda izlenen yüzeysel bir deri enfeksiyonudur. Lezyonlarda sıklıkla *Streptococcus pyogenes* ve *S.aureus* birlikte izlenir. **Follikülit**, **furonkül** ve **karbonkül** kıl folliküllerinin enfeksiyonudur. Follikülit,

furonklden inflamasyonun daha yüzeyel olması ve epidermin tutulumu ile ayrılır. Karbonkül sıklıkla diyabetik kişilerde boyun arkasında görülen ve birden fazla follikülü tutan daha ağır bir enfeksiyon hastalığıdır. Dermis ve derin deri dokuları arasında ağrılı, hassas, eritemli, fluktuasyon veren nodüller şeklinde izlenen **abseler** sıklıkla polimikrobiyaldir. *S.aureus*, vakaların ancak %25'inde tek başına patojen olarak izlenir. *S.aureus*, dermis, yüzeyel lenfatikler ve subkutan yağ dokusunun dem, eritem, ısı artışı, lenfanjit ile karakterize inflamasyonu olan **selülit**, **erizipel** ve tek kas grubunda lokalize ağrı, spazm, ateş ile seyreden **pyomiyozit** lezyonlarında da etken olarak izlenmektedir. Riskli gruplarda özellikle oral β -laktam antibiyotik tedavisine cevap vermeyen durumlarda metisilin rezistan *S.aureus* (MRSA) olasılığı göz ardı edilmemeli ve antibiyotik duyarlılık testleri yapılmalıdır.^{180,189,192,193}

Sistemik tablolardan ise en sık bakteriyemi, endokardit, osteomyelit, sepsis ve pnömoni görülmektedir. *S.aureus* toplum kaynaklı pnömonilerin %2'sinden, nozokomiyal pnömonilerin %20-30'undan sorumludur. Pnömoni, sıklıkla ileri yaş grubunda, konjestif kalp hastalığı, malinite, diyabet ve kronik pulmoner hastalık gibi altta yatan hastalığı olan kişilerde ve viral enfeksiyonlara sekonder olarak izlenmektedir.^{181,189}

2.2.5. Tanı

Stafilokoklar, %5 koyun kanlı agarda 16-24 saat inkübasyon sonrasında 1-2 mm çaplı, düzgün yüzeyli ve mat beyaz-sarı renkli koloniler olarak izlenmektedir. Bu kolonilerden yapılan Gram boyamada Gram pozitif küme yapan kok görünümü ve katalaz enzimi üretiminin tespiti stafilokok türlerinin tanımlanması için yeterli olmaktadır.

S.aureus identifikasyonunda ise serbest koagülaz enzimini saptayan **tp koagülaz testi** referans bir test olup, *S.aureus* ile koagülaz üreten bazı *S.intermedius*, *S.hyicus* türlerinin koagülaz üretmeyen stafilokoklardan ayırımında kullanılmaktadır. Testin sonuçlanması uzun süre alabileceğinden hızlı tanı yöntemlerine başvurmak gerekebilir. Bu testte koagülaz ekstraselüler olarak salınır ve plazmada "koaglazı etkileyen faktör" (CRF) adı verilen bir maddeyle reaksiyona girerek bir kompleks meydana gelir.

Oluşan bu kompleks fibrinojenle reaksiyona girerek fibrin oluşturur. Hücre duvarına bağlı koagülazın plazmadaki fibrinojen üzerine direkt etkisiyle kümeleşmeye neden olması prensibine dayanan **bağlı koagülaz testi** ise tüp koagülaz testiyle %96 oranında uyum içindedir. *S.schleiferi* ve *S.lugdunensis* de kümeleştirici faktör (CF) üretmektedir. Hızlı sonuç vermesine rağmen tüp koagülaz testine göre güvenilirliğinin daha az olması, hatalı pozitif sonuçlarla beraber izolatların %10-15'inde hatalı negatif sonuçlar elde edilmesi testin dezavantajlarıdır.^{194,181}

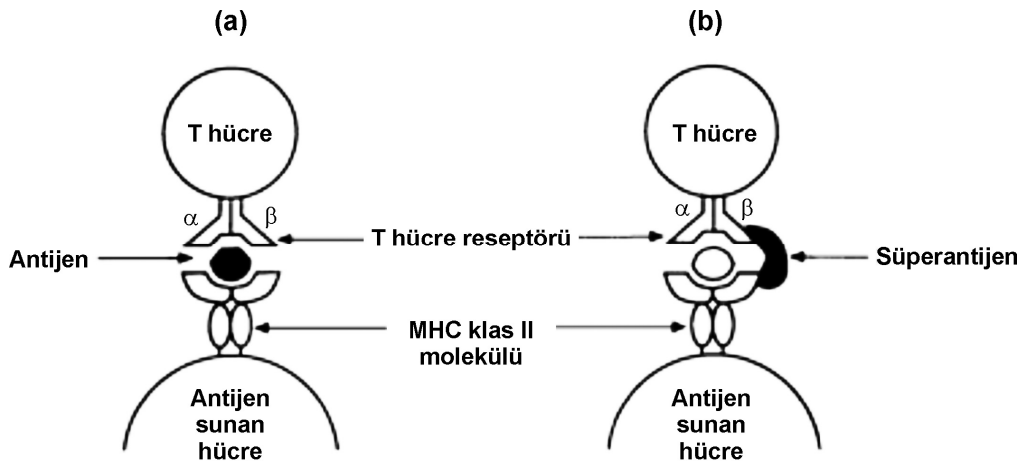
S.aureus kolonizasyonunun eradikasyonunda sistemik ve topikal antimikrobikler, antiseptik yıkama solusyonları kullanılmaktadır. Burun taşıyıcılığı ve lokalize enfeksiyonun eradikasyonunda mupirosinin etkili olduğu saptanmıştır. İntranazal mupirosinin beş gün boyunca günde iki kez uygulanması ile %83-92 oranında dekolonizasyon sağladığı, özellikle tekrarlayan deri enfeksiyonu olan, diyalize giren hastalarda ve cerrahi hastalarında bu işlemin etkin olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda mupirosinle tekrarlanan tedaviler sonrasında direnç gelişiminde artış görüldüğü de tespit edilmiştir.^{177,195}

1960'lı yıllarda kullanıma giren fusidik asit stafilokokal deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan dar spektrumlu bakteriyostatik etkili bir antibiyotiktir ve son yıllarda fusidik aside de direnç gelişimi bildirilmiştir.¹⁹⁶

2.3. Süperantijenler ve Deri Hastalıklarındaki Rolü

Süperantijenler farklı T hücre klonlarını eş zamanlı uyarabilme yeteneğine sahip bir grup bakteriyel ya da viral proteinlerdir. Bilinen immünojenlerden çok daha az yoğunluklarda bile T hücrelerini uyarabilirler.¹⁹⁷ Geçmişte *Streptococcus* ve *S.aureus*'un bakteri toksinlerinin "süperantijen" adı verilen yeni bir tip allerjen olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir. Süperantijenler büyük sayıda T hücrelerini stimüle etme yeteneğine sahiptirler. Süperantijenler diğer konvansiyonel peptid antijenlerden farklı olarak intraselüler işlem görmeksizin, direkt olarak antijen sunan hücre yüzeyindeki sınıf II MHC kompleksine antijen bağlayıcı oluğun dışından bağlanırlar.¹⁹⁸ Normalde konvansiyonel peptid antijenleri MHC sınıf

II molükülü oluşuna bağlanır ve T hücre reseptörü (THR) üzerinden antijen spesifik T hücrelerini aktive eder. Süperantijen ise MHC sınıf II molükülüne antijen bağlayıcı oluk dışından bağlanarak MHC sınıf II molekülü ve THR V β zincirini direkt olarak birbirine bağlar. V β taşıyan bütün T hücreleri antijen spesifiteleri dikkate alınmadan süperantijen tarafından uyarılırlar ve böylece poliklonal T hücre aktivasyonu ve yoğun sitokin salınımı gerçekleşir (Şekil 8).¹⁹⁹



Şekil 8. (a) Peptid antijenleri (b) Süperantijenler varlığında T hücre aktivasyonu

Süperantijenler T hücre popülasyonunun %5-30'unu aktive edebilirken, konvansiyonel antijenler sadece %0.01-0.1'ini uyarabilirler.¹⁹⁷ İki tip süperantijen tanımlanmıştır. Birincisi endojen retrovirüs tarafından hücre genomuna kodlanmış bir proteindir. İkinci tip ise ekzojen süperantijenler olup çoğunlukla bakteriyel toksinlerden oluşur. Endojenik süperantijenler sadece CD4(+) T hücrelerini uyardıkları halde ekzojenik süperantijenler hem CD4(+) hem de CD8(+) T hücrelerini uyarabilirler.²⁰⁰

Bir hastalığın etyolojisinde süperantijen varlığından söz edilebilmesi için o hastalığın T hücresi ve monosit/makrofaj aktivasyonu ile ilgili olduğunun gösterilmesi, alevlenmeler sırasında V β spesifik T hücre aktivasyonunun gözlenmesi ve buna yol açan süperantijen üreten mikroorganizmanın izole edilmesi, deneysel hayvan ya da insan modellerinde süperantijene *in vivo* maruziyet ile hastalığın indüklenmesi ve suçlanan

süperantijenin nötralizasyonu ya da uzaklaştırılması sonucu tedavide başarı sağlanması gereklidir.^{201,202} Süperantijenlerin rol oynadığı düşünülen deri hastalıkları arasında psoriasis dışında toksik şok sendromu, kawasaki hastalığı, stafilokokal haşlanmış deri sendromu, atopik dermatit, rekalsitran eritematöz deskuamasyon bozukluğu, kutanöz T hücreli lenfoma, palmoplantar püstülozis, kronik kutanöz lupus eritematozus, toksin aracılı rekürren perineal eritem ve nekrotizan fasiit sayılabilir.²⁰⁰

Guttat psoriasis genellikle streptokokal boğaz enfeksiyonu ile tetiklenir. Leung ve arkadaşları guttat psoriasisli hastaların perilezyonel ve lezyonlu derilerinde V β 2+ T hücrelerinin biriktiğini göstermiştir. Bazı perilezyonel biyopsi örneklerinde T hücre infiltrasyonunun %50'sinin V β 2+ T hücrelerince oluşturulduğu saptanırken atopik dermatitli hastaların perilezyonel ve lezyonlu derilerinde bu durum izlenmemiştir. V β 2+ T hücrelerindeki bu artışın guttat psoriasis için spesifik bir yanıt olduğu görülmektedir. Aynı araştırmacılar, guttat psoriaziste saptanan V β 2+ T hücre artışının süperantijen aktivasyonu sonucu oluştuğunu kanıtlamış ve guttat psoriasisli hastaların boğazından elde ettikleri streptokokal izolatların streptokokal pirojenik ekzotoksin C (SPEC) ürettiğini göstermiştir. Bu bulgular streptokokal enfeksiyonu takiben süperantijenler ile T hücrelerinin uyarılması sonucu psoriasis için karakteristik inflamasyonu oluşturan V β 2+ T hücre infiltrasyonunun geliştiğini desteklemektedir.^{203,204} SPEC'in V β 2+ T hücreleri ekspansiyonunu uyardığı bilinmektedir. Aynı çalışmada, hastalardan yapılan biyopsilerde deride V β 2+ T hücreleri selektif upregülasyonu gösterilmiştir. Bu nedenle streptokokal boğaz enfeksiyonundan salınan süperantijenlerin direne olduğu lenf nodlarında antijen sunucu hücrelere bağlandığı ve V β 2+ T hücre aktivasyonuna sebep olduğu düşünülmüştür. Psoriasisli hastaların periferik kanında süperantijenlere karşı artmış hiperreaktivite gösterilmiş; süperantijenlerin psoriasis şiddetlenmesine ve persistansına neden olabileceği düşünülmüştür.²⁰⁵

GEREÇ VE YÖNTEM

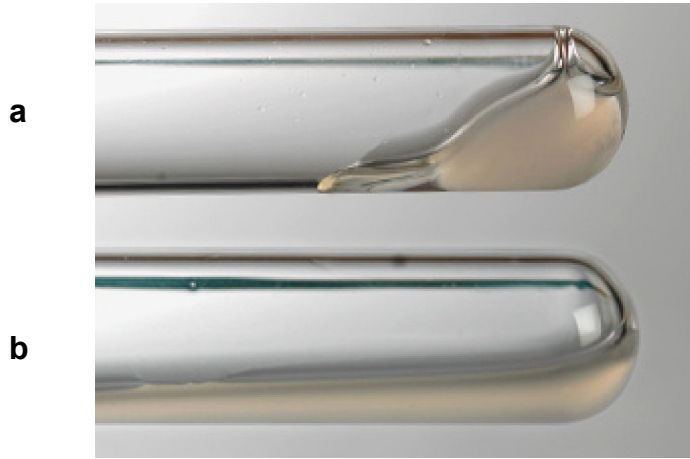
3.1. Çalışma Grubu

Çalışmaya Haziran 2010-Nisan 2011 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak tanısı konmuş 61 psoriasis hastası; kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan 48 sağlıklı birey alındı. Sağlıklı kontrol bireylerinde herhangi bir deri hastalığı veya enfeksiyon bulgusunun olmamasına dikkat edildi. Çalışmamız lokal etik komite tarafından onaylandı. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden çalışmaya katılmadan önce bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma dışı bırakma kriterleri immün yetmezliğin bulunması, sistemik immünsupresif tedavi almak, nazal rinit veya burunla ilgili diğer bir inflamatuvar hastalık olması, nazal steroid kullanmak, sinonazal bir cerrahi operasyon öyküsü, başka bir inflamatuvar deri hastalığının eşlik etmesi, son 4 haftada sistemik veya topikal antibiyotik tedavisi almak, son 2 ay içinde hastanede yatmak, son 4 hafta içinde sistemik steroid ve son 2 hafta içinde topikal steroid tedavisi almak şeklinde belirlendi. Tüm olguların demografik özellikleri (yaş, boy, kilo, meslek), hastalığın süresi, eşlik eden hastalıklar ve kullandığı tedaviler olgu rapor formlarına kayıt edildi. Hastalığın şiddeti PASI skoruna göre ölçüldü. Kullanılan tüm topikal ve oral ilaçlar öğrenildi. Veriler olgu rapor formlarına kayıt edildi.

3.2. Örneklerden *S.aureus* İzolasyon ve İdentifikasyonu

Stafilokok izolasyonu için psoriasisli hastaların lezyonlu derisinden ve lezyonsuz dirsek volar bölgesinden; sağlıklı kontrol bireylerin dirsek volar bölgesinden; ek olarak hem hastaların hem de kontrol bireylerin burun deliklerinden sürüntü örnekleri alındı. Steril serum fizyolojiğe batırılmış olan pamuk uçlu eküvyon deri alanının üzerine tekrar tekrar sürüldü. Sürüntü materyali kanlı agar plaklarına ekildi ve 37°C'de 24 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonrasında 1-2 mm çaplı, düzgün yüzeyli, mat beyaz-sarı kolonilerden gram boyama yapıldı. Gram boyama incelemesinde gram pozitif

küme yapan kok şeklindeki bakterilere katalaz ve tüp koagülaz testleri (Staphylase, Oxoid Diagnostics) yapıldı. Katalaz ve tüp koagülaz testleri olumlu bulunan koloniler *S.aureus* olarak değerlendirildi (**Şekil 9**). İzole edilen *S.aureus* suşları %40 gliserol eklenmiş (v/v) Mueller-Hinton Broth içinde -70°C'de depolandı.



Şekil 9. Tüp koagülaz testi **a)** koagülaz (+) ve **b)** koagülaz (-) örneklerin görünümü

3.3. Toksin Çalışması

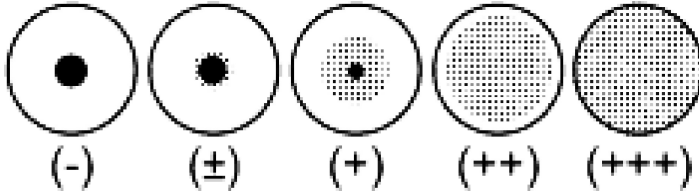
İzole edilen *S.aureus* örnekleri Tryptone Soya besiyerine inoküle edildi ve 37°C'de 18-24 saat inkübe edildi. Üremeyi takiben kültür 4°C'de 3000 rpm'de 20 dakika santrifüj edildi. Filtratta Stafilokokal Enterotoksin Revers Pasif Lateks Aglütinasyon testi (SET-RPLA) ve Toksik Şok Sendromu Toksin Revers Pasif Lateks Aglütinasyon testi (TST-RPLA) ile toksinler arandı (Oxoid Diagnostics).

SET-RPLA çalışma esnasında mikrotitre plakları her bir sırada 8 kuyucuk bulunacak şekilde düzenlendi. Her bir örnek için 5 sıra oluşturuldu. Bir pipet kullanılarak 5 sıradaki tüm kuyucuklara 25µL dilüent dağıtıldı. Daha sonra bir pipet ile 25µL *S.aureus* filtratı 5 sıradaki ilk kuyucuklara eklendi. Her bir sıranın ilk kuyucuğundan başlayarak 25µL alındı ve 5 sıranın her biri boyunca iki kat dilüsyonlar yapıldı. 7. kuyucukta dilüsyon işlemi kesildi ve son

kuyucuk, içinde sadece dilüentle bırakıldı. Daha sonra ilk sıraya 25 μ L anti-enterotoksin A ile duyarlandırılmış lateks eklendi. İkinci sıraya anti-enterotoksin B, üçüncü sıraya anti-enterotoksin C, dördüncü sıraya anti-enterotoksin D ile duyarlandırılmış lateks eklendi. Beşinci sırada ise her bir kuyucuğa 25 μ L lateks kontrolü (immün olmayan tavşan globulinleriyle duyarlanmış lateks süspansiyonu) kondu. Her bir kuyucuk içeriğini karıştırmak amacıyla plaklar 3 dakika kadar hafifçe çalkalandı. Buharlaşmayı önlemek için üzerleri bir kapakla kapatıldı. Plaklar oda ısısında 20-24 saat dokunulmadan bekletildikten sonra koyu renk bir zemin üzerinde değerlendirildi.

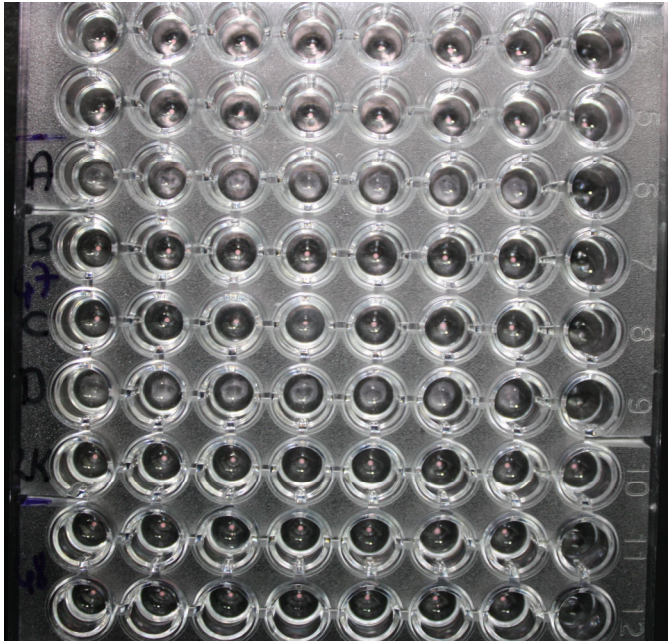
TST-RPLA çalışma esnasında mikrotitre plakları her bir sırada 8 kuyucuk bulunacak şekilde düzenlendi. Her bir örnek için 2 sıra oluşturuldu. Bir pipet kullanılarak 2 sıradaki ilk kuyucuk hariç diğer tüm kuyucuklara 25 μ L dilüent dağıtıldı. Daha sonra bir pipet ile 25 μ L *S.aureus* filtratı 2 sıradaki ilk 2 kuyucuğa eklendi. Her bir sıranın ikinci kuyucuğundan başlayarak 25 μ L alındı ve 2 sıranın her biri boyunca iki kat dilüsyonlar yapıldı. 7. kuyucukta dilüsyon işlemi kesildi ve son kuyucuk, içinde sadece dilüentle bırakıldı. Daha sonra ilk sıradaki her bir kuyucuğa 25 μ L anti-TSST-1 ile duyarlandırılmış lateks eklendi. İkinci sırada ise her bir kuyucuğa 25 μ L lateks kontrolü (immün olmayan tavşan globulinleriyle duyarlanmış lateks süspansiyonu) kondu. Her bir kuyucuk içeriğini karıştırmak amacıyla plaklar 3 dakika kadar hafifçe çalkalandı. Buharlaşmayı önlemek için üzerleri bir kapakla kapatıldı. Plaklar oda ısısında 20-24 saat dokunulmadan bekletildikten sonra koyu renk bir zemin üzerinde değerlendirildi.

Aglütinasyon paternine aşağıdaki değerlendirmeye bakılarak karar verildi.



Şekil 10. Test sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan aglütinasyon paternleri

(+), (++) , (+++) olarak sınıflandırılan sonuçlar pozitif olarak değerlendirildi.



Şekil 11. SET-RPLA çalışmasında mikrotitre plağında SET-A ve SET-D pozitif bir örnek

3.4. İstatistik Analiz

İstatistik analizler SPSS 18.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin (yaş, PASI skoru, hastalık süresi) normal dağılıp dağılmadıkları, görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normal dağılan parametreler ortalama \pm standard sapma olarak verildi ve iki grup

karşılaştırmasında independent samples T test kullanıldı. Sayısal olmayan parametrelerin karşılaştırılmasında Chi Square testi kullanıldı. En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık için Tip-I hata düzeyi %5 (p değeri) olarak alındı.

BULGULAR

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Polikliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak tanısı konmuş 61 psoriasis hastası; kontrol grubu olarak hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu olan 48 sağlıklı birey alındı. Hasta grubunda hastalığın şiddeti PASI skoru ile hesaplandı. Stafilokok izolasyonu için psoriasisli hastaların lezyonlu derisinden ve lezyonsuz dirsek volar bölgesinden; sağlıklı kontrol bireylerin dirsek volar bölgesinden; ek olarak hem hasta hem de kontrol grubundaki bireylerin burun deliklerinden sürüntü örnekleri alındı. Her iki gruptan alınan toplam 279 sürüntü örneği *S.aureus* varlığı açısından incelendi. İzole edilen *S.aureus* suşlarında stafilokokal enterotoksin ve stafilokokal toksik şok sendromu toksin araması yapıldı.

Hasta grubunda yaşları 15 ile 76 arasında değişen farklı yaş gruplarındaki bireylerin, 28'i erkek, 33'ü kadındı. Yaş ortalaması 40.3 ± 14.2 idi (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta (n=61)	Kontrol (n=48)	p
Yaş	40.3±14.2*	39.5±15.4*	AD
Cinsiyet (E/K)	28/33	15/33	AD
Sigara kullanımı	23 (%37.7)	8 (%16.7)	0.016
Alkol kullanımı	4 (%6.6)	0	AD

*Ortalama±standart sapma

AD: Anlamlı değil

Hasta grubunun karakteristik özellikleri incelendiğinde ortalama hastalık süresi 12.67 ± 10.0 yıl, ortalama PASI skoru ise 12.3 ± 7.6 idi. Hastaların %37.7'sinde ailede psoriasis öyküsü mevcut olup hastaların %34.4'ünde birinci derece akrabasında saptandı. Hastaların %29.5'inde hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, hipertansiyon, karaciğer hastalığı ve böbrek hastalığı eşlik ediyordu. Hastaların 49'u (%80.3) klinik olarak plak tip psoriasis iken, 7'si (%11.5) guttat, 3'ü plak + guttat, 2'si ise palmoplantar

püstüler tip psoriasis idi. Hastaların %26.2'sinde tırnak tutulumu izlenirken; %29.5'inin artraljisi olduğu öğrenildi (Tablo 3).

Tablo 3. Hasta grubunun karakteristik özellikleri

Hastalık süresi (yıl)	
Mean±SD	12.67±10.00
Ortanca (Çeyrekler arası)	10.0 (4.0-18.5)
PASI Skoru	
Mean±SD	12.3±7.6
Ortanca (Çeyrekler arası)	11.5 (6.5-16.7)
Ailede psoriasis öyküsü n (%)	23 (%37.7)
Ailede psoriasis olanların akrabalık dereceleri	
Birinci derece n (%)	21 (%34.4)
İkinci derece n (%)	2 (%3.3)
Eşlik eden hastalıklar n (%)	18 (%29.5)
Kardiyovasküler sistem	3 (%4.9)
Hipertansiyon	2 (%3.3)
Hiperlipidemi	9 (%14.8)
Karaciğer hastalığı	2 (%3.3)
Böbrek hastalığı	2 (%3.3)
Psoriasis tipleri n (%)	
Plak	49 (%80.3)
Guttat	7 (%11.5)
Plak+Guttat	3 (%4.9)
Püstüler psoriasis (palmoplantar)	2 (%3.3)
Tırnak tutulumu n (%)	16 (%26.2)
Artralji n (%)	18 (%29.5)

SD= Standart sapma

Psoriasis hastalarının geçmiş tedavi öyküsü sorgulandığında hastaların %59.0'ının topikal kortikosteroid, %27.9'unun topikal kortikosteroid + kalsipotriol, %6.6'sının topikal kortikosteroid + salisilik asit kullandığı;

sadece 4 hastanın (%6.6) hiçbir topikal tedavi kullanmadığı öğrenildi. Daha önce 5 hasta genel UVB, 1 hasta PUVA tedavisi almış; hastaların %90.2'si ise fototerapi tedavisi almamıştı. Hastaların %70.5'inin sistemik tedavi almadığı, 8 hastanın (%13.1) ise sadece metotreksat sistemik tedavisi aldığı saptandı (Tablo 4).

Psoriasis hastalarının 20'sinin (%32.8) halen tedavi aldığı öğrenildi. Hastaların 10'u (%16.4) topikal tedavi, 8'i (%13.1) sistemik tedavi kullanmaktaydı. Sadece 2 hasta genel UVB tedavisi almaktaydı (**Tablo 4**).

Psoriasisli hastaların 20'sinde (%32.8) lezyonlu deride *S.aureus* izolasyonu yapıldı. Psoriasisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri üremeleri karşılaştırıldığında lezyonlu deride *S.aureus* üremesi (20 hastada (%32.8)) lezyonsuz deriye oranla daha yüksek (12 hastada (%19.7)) olarak bulundu ($p=0.039$). Bu üremelerden lezyonlu deride 7 hastada toksijenik suş bulunurken (7/20 =%35.0); lezyonsuz deride 3 hastada toksijenik suş bulundu (3/12=%25), ($p>0.05$) (Tablo 5).

Tablo 4. Hasta grubunda tedavi özellikleri

Topikal tedavi öyküsü n (%)	
Yok	4 (%6.6)
Kortikosteroid	36 (%59.0)
Kortikosteroid+Kalsipotriol	17 (%27.9)
Kortikosteroid+Salisilik asit	4 (%6.6)
Fototerapi öyküsü n (%)	
Yok	55 (%90.2)
UVB	5 (%8.2)
PUVA	1 (%1.6)
Sistemik tedavi öyküsü n (%)	
Yok	43 (%70.5)
Metotreksat	8 (%13.1)
Retinoidler	1 (%1.6)
Siklosporin	2 (%3.3)
Antihistaminikler	2 (%3.3)
Etanersept	1 (%1.6)
Metotreksat+Retinoidler	1 (%1.6)
Metotreksat+Siklosporin	1 (%1.6)
Retinoidler+Siklosporin	1 (%1.6)
Halen tedavi alanlar n (%)	20 (%32.8)
Topikal tedavi n (%)	10 (%16.4)
Yok	51 (%83.6)
Nemlendirici	9 (%14.8)
D vit analogu	1 (%1.6)
Fototerapi n (%)	2 (%3.3)
Yok	59 (%96.7)
UVB	2 (%3.3)
Sistemik tedavi n (%)	8 (%13.1)
Yok	49 (%86.9)
Retinoidler	2 (%3.3)
Antihistaminikler	6 (%9.8)

Tablo 5. Hasta grubunda lezyonlu ve lezyonsuz derideki kültür sonuçları ve *S.aureus* toksin üretiminin karşılaştırılması

	Lezyonlu deri (n=61)	Lezyonsuz deri (n=61)	p
S.aureus kültür pozitif Sayısı / (%)	20 (%32.8)	12 (%19.7)	0.039
S.aureus kültür negatif Sayısı / (%)	41 (%67.2)	49 (%80.3)	
Toksin pozitif	7 (%11.5)	3 (%4.9)	AD
Toksin negatif	13 (%21.3)	9 (%14.8)	

AD: Anlamlı değil

61 psoriasis hastasının 24'ünde (%39.3) ve 48 sağlıklı kontrolün 3'ünde (%6.3) burundan *S.aureus* izole edildi ($p < 0.001$). Hastaların lezyonsuz derisinden 12 (%19.7) ve sağlıklı kontrollerin normal derisinden 1 (%2.1) izolat üretildi ($p = 0.005$). Psoriasis grubunda burundan izole edilen 24 izolattan 9'u toksijenik iken ($9/24 = \%37.5$); kontrol grubunda burundan izole edilen 3 izolat da toksijenik değildi ($0/3 = \%0$); ($p > 0.05$). Sağlıklı kontrollerin normal derisinden izole edilen 1 izolat toksijenik değilken; psoriasisli hastalarda lezyonsuz deride 12 izolatın 3'ü (%25) toksijenikti (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda kültür sonuçları ve *S.aureus* toksin üretiminin karşılaştırılması

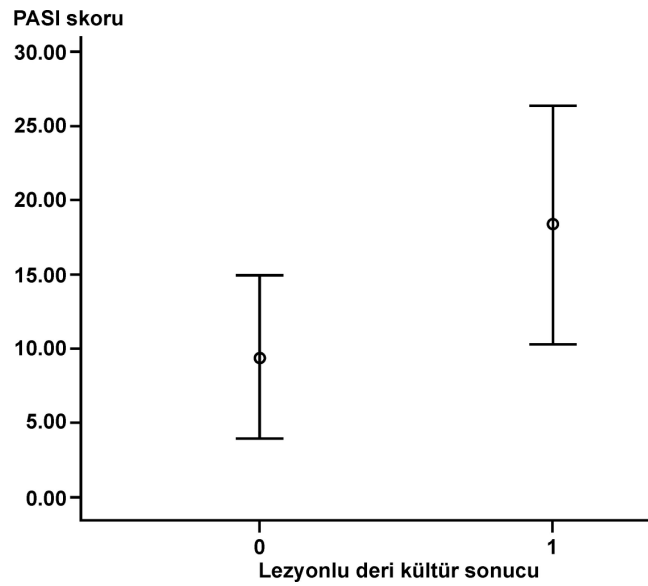
Kültür Sonucu	Psoriasis grubu (n=61)	Kontrol grubu (n=48)	p
Burun			<0.001
<i>S.aureus</i> negatif	37 (%60.7)	45 (%93.7)	
<i>S.aureus</i> pozitif	24 (%39.3)	3 (%6.3)	
Toksin negatif	15 (15/24=%62.5)	3 (3/3=%100)	
Toksin pozitif	9 (9/24=%37.5)	0	
Toksin SET-RPLA	6	0	
SEA	2	0	
SEB	1	0	
SEC	1	0	
SEA+SED	1	0	
SEB+SEC	1	0	
Toksin TST-RPLA	3	0	
TST	2	0	
TST+SEA	1	0	
Lezyonsuz deri			0.005
<i>S.aureus</i> negatif	49 (%80.3)	47 (%97.9)	
<i>S.aureus</i> pozitif	12 (%19.7)	1 (%2.1)	
Toksin negatif	9 (9/12=%75)	1 (1/1=%100)	
Toksin pozitif	3 (3/12=%25)	0	
Toksin SET-RPLA	1	0	
SEA	1	0	
Toksin TST-RPLA	2	0	
TST	2	0	
Lezyonlu deri			
<i>S.aureus</i> negatif	41 (%67.2)		
<i>S.aureus</i> pozitif	20 (%32.8)		
Toksin negatif	13 (13/20=%65)		
Toksin pozitif	7 (7/20=%35)		
Toksin SET-RPLA	4		
SEA	3		
SEC	1		
Toksin TST-RPLA	3		
TST	2		
TST+SEA	1		

Çalışma grubuna ait hastalarda izole edilen *S.aureus* superantijenleri Tablo 7'de görülmektedir.

Tablo 7. Çalışma grubunda superantijenlerin dağılımı

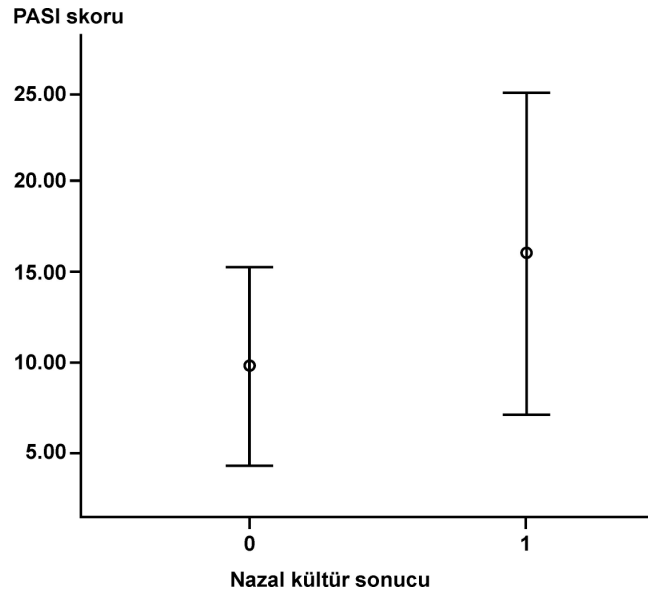
Superantijenler	Hasta			Kontrol	
	Burun	Lezyonlu deri	Lezyonsuz deri	Burun	Normal deri
SEA	4	4	1	0	0
SEB	2	0	0	0	0
SEC	2	1	0	0	0
SED	1	0	0	0	0
TST	3	3	2	0	0
TOPLAM	12	8	3	0	0

PASI skoru ile lezyonlu deri kültüründe *S.aureus* üremesi olup olmaması karşılaştırıldığında kültürde üreme olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde PASI skorları daha yüksek bulundu (18.30 ± 8.03 'e karşılık 9.40 ± 5.51), ($p < 0.001$) (Şekil 12). Bu ilişki superantijen pozitifliği ile PASI skoru arasında gösterilemedi.



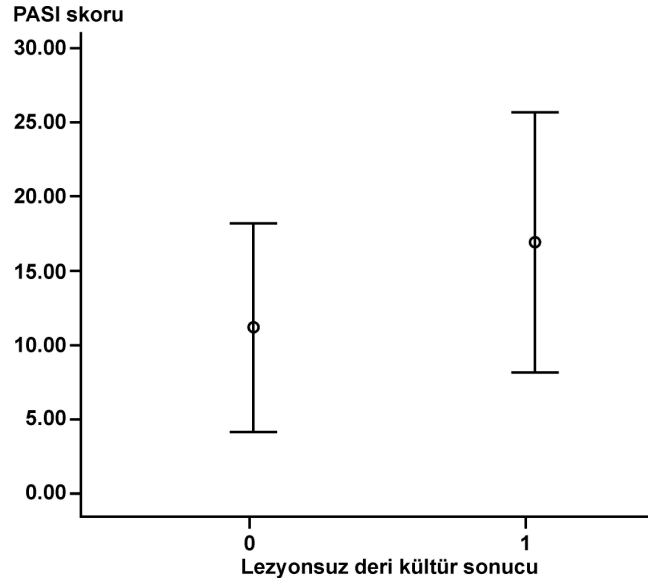
Şekil 12. PASI skoru ile lezyonlu deri kültüründe *S.aureus* üremesinin karşılaştırılması, ($p < 0.001$).

PASI skoru ile nazal kültürde *S.aureus* üremesi olup olmaması karşılaştırıldığında kültürde üreme olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde PASI skorları daha yüksek bulundu. (16.13 ± 8.95 'e karşılık 9.85 ± 5.49), ($p=0.004$) (Şekil 13). Bu ilişki superantijen pozitifliği ile PASI skoru arasında gösterilemedi.



Şekil 13. PASI skoru ile nazal kültürde *S.aureus* üremesinin karşılaştırılması, ($p=0.004$).

PASI skoru ile lezyonsuz deride *S.aureus* üremesi olup olmaması karşılaştırıldığında kültürde üreme olanlarla olmayanlar arasında farklılık olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (16.93 ± 8.74 'e karşılık 11.19 ± 6.99), ($p=0.052$) (Şekil 14).



Şekil 14. PASI skoru ile lezyonsuz deride *S.aureus* üremesinin karşılaştırılması, ($p=0.052$).

TARTIŞMA

Deri çeşitli mikroorganizmalarla kolonize olur ve bu mikrobiyal çevre deri homeostazı için gereklidir. Stafilokoklar deri/yumuşak doku enfeksiyonları, besin zehirlenmeleri gibi hafif seyirli enfeksiyonların yanısıra, sepsis, endokardit, pnömoni, toksik şok sendromu gibi ciddi seyirli tablolara yol açabilen, flora elemanı olarak da sıklıkla izlenen mikroorganizmalardır. Klinik örneklerde, morbidite ve mortalitesi yüksek enfeksiyonlara en sık neden olan tür *S.aureus*'tur.¹⁹³ *S.aureus* sağlıklı insanların derisinde %30-50 ve burun deliklerinde %10-40 oranında kolonize olabilen bir bakteridir. Asemptomatik burun taşıyıcılığının başta impetigo ve bakteriyemi olmak üzere çoğu enfeksiyonun patogenezinde rol oynadığı bilinmektedir.^{174,177}

Bakteriler; psoriasis ve atopik dermatit gibi sık görülen kronik inflamatuvar deri hastalıklarının başlangıcı ve devamında önemli rol oynarlar. Derinin bakteri enfeksiyonu ve kolonizasyonunun; inflamatuvar deri hastalıklarının başlaması veya şiddetlenmesine neden olabileceği klinik bir tecrübedir. Streptokokal boğaz enfeksiyonunu takiben guttat psoriasis gelişimi ve *S.aureus* kolonizasyonunu takiben atopik dermatitin alevlenmesi bilinen en iyi örneklerdir.¹⁹⁹

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda *S.aureus*'un deride ve burunda kolonizasyonu araştırıldı ve hastalık şiddeti ile korelasyonu değerlendirildi. Psoriasisli hastalarda *S.aureus* izolasyon oranları lezyonlu deride %32.8 ve lezyonsuz deride %19.7 olarak saptandı. Lezyonlu derideki daha yüksek izolasyon oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Marples ve ark.nın²⁰⁶ yaptıkları bir çalışmada, 42 psoriasis hastasında lezyonlu deride %46; lezyonsuz deride %27 oranında *S.aureus* kolonizasyonu saptanmıştır. Tomi ve ark.nın²⁰⁷ yaptığı çalışmada ise 25 psoriasis hastasının 15'inde (%60) lezyonlu deride *S.aureus* izole edilmiştir. Balcı ve ark.nın²⁰⁸ yaptıkları çalışmada 50 psoriasis hastasının lezyonlu derisinde %64, lezyonsuz derisinde %14 oranında *S.aureus* izole edilmiş, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ancak hasta grubunun lezyonsuz derisi ile kontrol grubunun normal derisi arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Bizim

çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak hastaların lezyonsuz derisinde kültür pozitifliği (%19.7), sağlıklı kontrollerin normal derisine göre (%2.1) anlamlı oranda yüksekti. Bu durum bireyin gerek buruna gerekse lezyonlu deriye teması yoluyla *S.aureus*'u deri yüzeyinde yayabileceğini düşündürmektedir. Sonuçta psoriasis hastasında lezyonlu deride kolonize olan *S.aureus* suşu, lezyonsuz deriye de yerleşebilir.

Çalışmamızda psoriasisli hastaların 24'ünde (%39.3), kontrol grubunun ise 3'ünde (%6.3) *S.aureus* burundan izole edilmiştir. Balcı ve ark.nın²⁰⁸ yaptığı çalışmada hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadığı halde, bizim çalışmamızda hasta grubunda burun izolasyonu kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksekti. Ayrıca hasta grubundaki 24 burun izolasyonunun 17'sinde deride de üreme saptandı. Bu durum burundan izole edilen suş ile deridekinin muhtemelen aynı suşlar olduğunu düşündürdü.

Psoriasisli hastalarda izole edilen suşlar %11.5 hastada yalnız burun deliklerinden, %8.2 hastada yalnız deriden, %27.9 hastada hem burun delikleri hem de deriden elde edildi. Sağlıklı bireylerde *S.aureus* 48 kişinin 3'ünde burun deliklerinden, birinde ise deriden olmak üzere 4'ünde kültürde üretildi.

Streptokokal ve stafilokokal enfeksiyonlar, psoriasisde tetikleyici ve hastalığı alevlendirici faktörler olarak düşünülmektedir.¹⁹⁹ Çalışmamızda hastalığın şiddeti PASI skoru ölçülerek belirlendi. Lezyonlu deri ve burun kültürü pozitif hastalarda, kültür negatif hastalara göre PASI skoru istatistiksel olarak anlamlıydı. PASI skorları ile lezyonlu deri ve burun *S.aureus* izolasyonu arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Çalışmamızdan elde edilen bulgular *S.aureus* kolonizasyonunun psoriasis ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Dolayısıyla psoriasis hastalarında *S.aureus* bakteriyel kolonizasyonunu azaltmaya yönelik stratejiler, hastalığın tedavisine katkı sağlayabilir. Rosenberg ve ark.²⁰⁹ psoriatik hastaların patojen mikroorganizmaları taşıdığını ve antibiyotik tedavisiyle düzleme gösterdiğini bildirmişlerdir. Plak tip psoriasisin alevlendiği dönemlerde, guttat tip psoriasisde ve konvansiyonel tedaviye yanıt alınamayan durumlarda

streptokokal ve stafilokokal enfeksiyon varlığının araştırılması önerilmektedir. Yapılan bir çalışmada streptokokal enfeksiyonlarda oral penisilin ve eritromisinin etkili olduğu; kronik taşıyıcılık ya da reenfeksiyon durumlarında ise yetersiz kalabileceğinden tedaviye rifampisin eklenebileceği bildirilmiştir.²¹⁰

Bazı bakteri suşları süperantijen adı verilen proteinler üretir. Süperantijenler, diğer konvansiyonel peptid antijenlerden farklı olarak intraselüler işlem görmeksizin, direkt olarak antijen sunan hücre yüzeyine bağlanırlar.²¹¹ Yirmi iki yıl önce *Streptococcus* ve *S.aureus*'un toksinlerinin "süperantijen" adı verilen yeni bir tip allerjen olarak fonksiyon gördüğü gösterilmiştir. Süperantijenler çok sayıda T hücrelerini stimule etme yeteneğine sahiptirler.¹⁹⁸ *S.aureus*'un bazı suşları da süperantijen ismi verilen toksinler üretmektedir.¹⁹⁹ Atopik dermatitte *S.aureus* süperantijenlerinin hastalığı şiddetlendirici etkisi iyi bilinmektedir.^{199,212} Atopik dermatit hastalarının derisi süperantijen salgılayan *S.aureus* bakterisi ile yoğun şekilde kolonizedir.^{213,214}

Stafilokokal süperantijenler; stafilokokal enterotoksinler A-E (A, B, C, D, E), eksfoliyatif toksin ve stafilokokal TSST-1'den oluşmaktadır. Enterotoksinler arasında en etkili olanı T hücre mitojeni SE-A'dır.

T hücre aktivasyonunun psoriasis patogenezinde kritik önemi olduğu bilinmektedir. Çalışmalar psoriatik deri lezyonlarının devamında CD8+ epidermal lenfositlerinin rol oynadığını göstermektedir. Bu durumun epidermal bir proteinin enfeksiyöz ajan ile çapraz reaksiyonu sonucu oluştuğu ve derinin kendi antijenlerine karşı otoreaktif bir yanıt gösterdiği düşünülmektedir.²⁰⁰ Psoriasisın, bakteriyel süperantijenler tarafından tetiklenen T hücre aracılı otoimmün bir reaksiyon olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur.^{215,216} Literatürde bazı çalışmalarda stafilokokal enterotoksin A-E (A, B, C, D, E), eksfoliyatif toksin ve TSST-1'lerinin psoriasis alevlenmesine neden olduğu gösterilmiştir. Ancak, *S.aureus* süperantijenlerinin varlığı ile psoriasis şiddeti arasındaki ilişki henüz çok açık değildir ve tartışmalıdır.^{207,208,217,218} Literatürde psoriasisli hastalarda

süperantijen üretiminin hastalık şiddeti üzerine etkisini değerlendiren sadece iki çalışmaya rastlanmıştır.^{207,208}

Balcı ve ark.nın²⁰⁸ yaptığı çalışmada 50 psoriazisli hastanın 31'inde lezyonlu deride, 3'ünde lezyonsuz deride toksijenik suş izole edilmiştir. Bu çalışmada hastaların lezyonlu deride toksijenik suş oranı, çalışmamız ile karşılaştırıldığında daha yüksektir. Bu durum stafilkokal enterotoksinler ve TSST'ye ek olarak eksofoliyatif toksinlerin ve mecA'nın çalışılmasından kaynaklanabilir. Ayrıca bu çalışmada toksin araştırması PCR (polimeraz zincir reaksiyonu) yöntemi ile yapılmıştır. Tomi ve ark.²⁰⁷ 25 psoriazisli hastanın lezyonlu derisinde lateks aglütinasyon yöntemi ile %36 oranında toksijenik suş (SE-A, B, C ve D) izole etmiştir. Toksin pozitif hastalarda, toksin negatif olanlara göre anlamlı oranda yüksek PASI skorları rapor edilmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde revers pasif lateks aglütinasyon yöntemi kullanıldı ve ek olarak TSST araştırıldı. İzole edilen suşlar 61 psoriazis hastasının %11.5'inde toksijenikti. Tomi ve ark.nın²⁰⁷ yaptığı çalışmadan farklı olarak toksin pozitifliği ile PASI skorları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmedi (Tablo 8).

Sayama ve ark.nın²¹⁸ yaptıkları çalışmada Western blot analizi ve PCR yöntemi kullanılmış ve süperantijen üreten *S.aureus*, lezyonlu deride 100 hastanın sadece 5'inde; lezyonsuz deride ise 89 hastanın sadece 4'ünde bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ise benzer şekilde lezyonlu deride 61 hastanın 7'sinde (%11.5); lezyonsuz deride ise 61 hastanın 3'ünde (%4.9) toksin üreten *S.aureus* izole edilmiştir (Tablo 8). Bu durum en azından hastalık aktivitesinin sürdürülmesi için bakteriyel süperantijenlerin gerekli olmadığını düşündürmektedir. Ancak bazı psoriazis hastaları için süperantijenler tetikleyici faktörler arasında olabilir.

Tablo 8. Literatürde psoriazisli hastalarda toksijenik *S.aureus* izolasyon oranları

Araştırmacı ve Yayın yılı	Psoriazisli hasta sayısı	Lezyonlu deride toksin(+) <i>S.aureus</i>		Lezyonsuz deride toksin(+) <i>S.aureus</i>	
		n	%	n	%
Balci ve ark. ²⁰⁸ , 2009	50	31	62	3	6
Tomi ve ark. ²⁰⁷ , 2005	25	9	36	-	-
Sayama ve ark. ²¹⁸ , 1998	100	5	5	4	-
Bizim çalışmamız, 2011	61	7	11.5	3	4.9

SE-B'nin normal bireylerde deri üzerine uygulanması eritem ve endurasyonu indüklemiş ancak psoriatik lezyonlara neden olmamıştır.^{219,220} O nedenle bazı hastalarda süperantijenler deriyi irrite edebilir ve Köbner fenomenine yol açan tetikleyici bir çevresel faktör gibi davranabilir. Süperantijenler hastalığın ortaya çıkışında başlatıcı faktör gibi davranabilir ancak hastalığın ortaya çıkışını takiben bakteriyel suşların büyük oranda elimine edildiği düşünülmektedir. Bu durum çalışmamızdaki toksijenik suşların düşük frekansını açıklayabilir. Daha sonra diğer süperantijen üretmeyen suşlar toplanabilir. Sonuçta süperantijenler, psoriazisin devam etmesi için gerekli olmayabilir ancak hastalığı alevlendiren veya ortaya çıkışını tetikleyen faktörler olarak düşünülebilir.

Psoriazisli hastalarda deriye uygulanan TSST-1 ve SE-B deri inflamasyonunu sağlıklı kontrol bireylerine kıyasla daha fazla uyarmaktadır. Toksik *S.aureus*'ün etki mekanizması ve anlamı birçok çalışmada ortaya konulmuş olmakla birlikte psoriaziste *S.aureus* enterotoksinlerinin hastalık alevlendirici rolü ve etkileri henüz tam anlaşılamamıştır.²²¹

Çalışmamızda psoriazisli hastaların 11'inin (%18) burnunda veya derisinde toksijenik *S.aureus* izole edilmiştir. Toksik pozitif bu hastaların 7'si plak tip psoriazis, 2'si guttat tip, 2'si ise plak + guttat tip psoriazis olarak sınıflandırılmıştı. Psoriazisli hastalarda lezyonlu deriden üretilen 20 izolattan 7'si (%35) ve lezyonsuz deriden üretilen 12 izolattan 3'ü (%25) toksijenik

bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Psoriasis grubunda burundan izole edilen 24 izolattan 9'u toksijenik iken (%37.5); kontrol grubunda burundan izole edilen 3 izolat da toksijenik değildi (%0) (**Tablo 6**). Bir hastada burun ve deride aynı suşların izole edildiği düşünülmektedir. Çünkü burundan ve deriden izole edilen suşlara sahip hastalar toksin kompozisyonu bakımından aynı özellikleri gösteriyordu. Her iki alanda birlikte (burun ve lezyonlu deri) izole edilen toksijenik suşların tamamının (5/5), bir hastada aynı toksinleri ürettiği görüldü. Bu durum *S.aureus*'un buruna ototransmisyon ile deri yüzeyinde yayılabileceği hipotezini desteklemektedir.

Çalışmamızda lezyonlu deride ve burunda en sık saptanan toksin sırasıyla SE-A ve TSST'dir. Bununla birlikte iki toksini birlikte sentezleyen suşlara da rastlanmıştır.

Diğer süperantijen ilişkili hastalıkların da dermatite neden olduğu gösterilmiştir. Toksik şok sendromu, primer olarak TSST-1 süperantijeni üreten *S.aureus*'un neden olduğu bir hastalıktır. Toksik şok sendromu, süperantijen aracılı hastalıkların prototipidir. Ateş, döküntü ve multipl organ tutulumu ile seyredir.¹⁹⁷ Bu hastalardan TSST-1 üreten *S.aureus* izole edilmiştir. TSST-1 in vitro olarak T hücre reseptörü V β 2 zinciri taşıyan T hücrelerini aktive edebilir.²²² Literatürde toksik şok sendromu tanısı alan 68 hastanın 14'ünde daha sonra kronik bir dermatit geliştiği; bu dermatitin hastalıktan 2 hafta sonra başladığı ve 1 yıldan uzun sürdüğü rapor edilmiştir. Aksine Gram-negatif septik şok sonrasında ise dermatit izlenmemiştir.²¹⁴ Kawasaki sendromu daha çok küçük çocuklarda görülen bir vaskülitir ve süperantijenlerle ilişkili olduğu düşünülen bir hastalıktır.²¹⁵ İyileşen Kawasaki sendromlu hastalarda ilginç olarak atopik dermatit prevalansında artış rapor edilmiştir.²²³

Bakteriyel enfeksiyonlar bazı inflamatuvar deri hastalıklarını başlatır veya şiddetlendirir. Bakteriyel süperantijenler ile deri hastalıkları arasındaki ilişki özellikle guttat psoriasis ve atopik dermatitte gösterilmiştir. Bakteriyel süperantijenlerle ilişkili diğer deri hastalıkları arasında kutanöz lupus eritematoz ve dermatitis herpetiformis sayılabilir. Süperantijenler ve inflamasyon arasındaki ilişkinin tam mekanizması bilinmemektedir ancak

süperantijen aracılı T hücre aktivasyonu en muhtemel yoldur. Çünkü süperantijenler aşırı potenttir ve tüm T hücrelerinin %20'sine kadar aktive edebilir.¹⁹⁹

Psoriasis grubunda sigara kullanımı oranı kontrol grubuna göre anlamlıydı. Literatürlerde psoriasis hastalarında sigara içiciliği prevalansında artış gözlenmiştir. Alkol kullanımının da psoriasisli hastalarda daha sık olduğu bilinmektedir. Çalışmamızda hastaların %6.6'sının düzenli alkol aldığı görüldü.

Sonuç olarak psoriasisli hastalarda hem burun kültüründe hem de lezyonlu deride *S.aureus* kolonizasyonu olması ile PASI skorları arasında önemli bir bağlantı olduğu görülmektedir. Psoriasisli hastalarda toksijenik suşlar izole edilmesine rağmen, sağlıklı kontrollerde üretilen suşların hiç birinde toksijenik suşa rastlanmamıştır. Psoriasisli hastalarda lezyonlu deri ve burundan izole edilen toksijenik suşlar ise literatürdeki birkaç araştırmada bildirilenden daha az görülmektedir. Bu durum süperantijenlerin psoriasisin devam etmesi için gerekli olmadığını ancak hastalığı alevlendiren veya ortaya çıkışını tetikleyen faktörlerden olabileceğini düşündürmektedir.

Yakın gelecekte süperantijenlerin rol oynadığı deri hastalıklarının sayısında artış olması beklenmektedir. Bununla birlikte bazı deri hastalıklarının etyolojisinden birincil derece sorumlu olmadıkları, ancak hastalık sürecini etkileyen faktörler arasında yer alabilecekleri unutulmamalıdır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmada, 61 psoriasis hastasından oluşan hasta grubunda burun, lezyonlu deri ve lezyonsuz deride; 48 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubunda burun ve normal deride *S.aureus* izolasyonu yapılmış ve bu izolatların toksin üretimi revers pasif lateks aglütinasyon yöntemi ile araştırılmıştır. Hasta grubunda yer alan psoriasisli olguların yaşları 15-76 yıl arasında değişmekte olup; 28'i erkek, 33'ü kadındır. Psoriasisli hastaların 49'u plak, 7'si guttat, 3'ü plak + guttat, 2'si ise palmoplantar püstüler tiptedir.
2. Psoriasisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri üremeleri karşılaştırıldığında, lezyonlu deride *S.aureus* üremesi lezyonsuz deriye oranla istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İzolatların toksin üretimi açısından, lezyonlu ve lezyonsuz deri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu durum en azından hastalık aktivitesinin sürdürülmesi için bakteriyel süperantijenlerin gerekli olmadığını düşündürmüştür.
3. Psoriasisli hastaların burun kültüründe *S.aureus* izolasyon oranı, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Hasta grubundaki 24 burun izolasyonunun 17'sinde deride de üreme saptanmıştır. Burun ve deri izolasyonu olan hastaların, toksin kompozisyonu bakımından aynı özellikleri gösteriyor olması; burundan izole edilen suşlar ile deridekilerin muhtemelen aynı suşlar olduğunu düşündürmüştür. Bu durum *S.aureus*'un buruna ototransmisyon ile deri yüzeyinde yayılabileceği hipotezini desteklemektedir.
4. Psoriasisli hastaların deri ve burnundan toksijenik izolatlar elde edilmesine rağmen, kontrol grubunda hiçbir toksijenik suşa rastlanmamıştır.
5. Hastaların lezyonsuz derisinde kültür pozitifliği, sağlıklı kontrollerin normal derisi ile karşılaştırıldığında anlamlı bulunmuştur. Hastaların lezyonlu derisinde kolonize olan *S.aureus* suşlarının, lezyonsuz deriye de yerleşebileceği düşünülmüştür.

6. Psoriazisli hastalarda *S.aureus* deri ve burun kolonizasyonunun, hastalık şiddeti ile korelasyonu değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hastalığın şiddeti PASI skoru ölçülerek belirlenmiştir. Lezyonlu deri kültüründe üreme olanlarda, PASI skorları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Aynı şekilde burun kültüründe üreme olanlarda PASI skorları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Toksin üretimi ile PASI skoru arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durum süperantijenlerin psoriazisin devam etmesi için gerekli olmadığını ancak hastalığı alevlendiren veya ortaya çıkışını tetikleyen faktörlerden olabileceğini düşündürmektedir.
7. Çalışmamızda lezyonlu deride ve burunda en sık saptanan toksin sırasıyla SE-A ve TSST'dir. Bununla birlikte iki toksini birlikte sentezleyen suşlara da rastlanmıştır.
8. Çalışmamızda elde edilen bulgular *S.aureus* kolonizasyonunun psoriazis ile ilişkili olduğunu desteklemektedir. Bu durum psoriazis hastalarında *S.aureus* bakteriyel kolonizasyonunu azaltmaya yönelik stratejilerin, hastalığın tedavisine katkısı olabileceğini düşündürmektedir.
9. Yakın gelecekte süperantijenlerin rol oynadığı deri hastalıklarının sayısında artış olması beklenmektedir. Süperantijenlerin deri hastalıklarındaki rolünü ortaya koyan geniş kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.
2. Barker J. Skin diseases with high public health impact: Psoriasis. *Eur J Dermatol* 2007; 17:563-4.
3. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25: 535-46.
4. Brandrup F, Gren A. The prevalence of psoriasis in Denmark. *Acta Derm Venereol* 1981; 61: 344-6.
5. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T ve ark. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 23-6.
6. Yip SY. The prevalence of psoriasis in the Mongoloid race. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10: 965-8.
7. 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.
8. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M eds. Braun Falco's Dermatology. 3rd Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2009: pp: 506-526.
9. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Ed. McGraw-Hill Inc, New York, 2008; pp: 169-193.
10. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis: *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-5.

11. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1985; 13: 450-6.
12. Christophers E. Psoriasis – epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
13. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-75.
14. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 616-24.
15. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
16. Horn EJ, Fox KM, Patel V, Chiou CF, Dann F, Lebwohl M. Association of patient-reported psoriasis severity with income and employment. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 963-71.
17. Gelfand JM, Feldman SR, Stern RS, Thomas J, Rolstad T, Margolis DJ. Determinants of quality of life in patients with psoriasis: a study from the US population. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 704-8.
18. Christensen TE, Callis KP, Papenfuss J ve ark. Observations of psoriasis in the absence of therapeutic intervention identifies two unappreciated morphologic variants, thin-plaque and thick-plaque psoriasis, and their associated phenotypes. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2397-403.
19. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361: 496-509.
20. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5600 patients. *Dermatologica* 1974; 148: 1-18.
21. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol* 1974; 109: 207-11.

22. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen HE. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta Derm Venereol* 1982; 62: 229-36.
23. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 428-34.
24. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol* 2005; 5: 699-711.
25. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL ve ark. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 813-20.
26. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 745-51.
27. Asumalahti K, Laitinen T, Itkonen-Vatjus R ve ark. A candidate gene for psoriasis near HLA-C, HCR (Pg8), is highly polymorphic with a disease-associated susceptibility allele. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 1533-42.
28. Allen MH, Veal C, Faassen A ve ark. A non-HLA gene within the MHC in psoriasis. *Lancet* 1999; 353: 1589-90.
29. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S ve ark. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 627-32.
30. Allen MH, Ameen H, Veal C ve ark. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late onset psoriasis. *J Invest Dermatol* 2005; 124: 103-6.
31. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M ve ark. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007; 80: 273-90.

32. Nair RP, Stuart PE, Nistor I ve ark. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet* 2006; 78: 827-851.
33. Nair RP, Ruether A, Stuart PE ve ark. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1653-1661.
34. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 568-573.
35. Nickoloff BJ. Cracking the cytokine code in psoriasis. *Nat Med* 2007; 13: 242-244.
36. Ghoreschi K, Weigert C, Röchen M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25:574-80.
37. Braun-Falco O, Burg G. Inflammatory infiltrate in psoriasis vulgaris: a cytochemical study. *Arch Clin Exp Dermatol* 1970; 230: 297-314.
38. Bos JD, Hulsebosch HJ, Krieg SR, Bakker PM, Cormane RH. Immunocompetent cells in psoriasis: in situ immunophenotyping by monoclonal antibodies. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 181-9.
39. Menssen A, Trommler P, Vollmer S ve ark. Evidence for an antigen-specific cellular immune response in skin lesions of patients with psoriasis vulgaris. *J Immunol* 1995; 155: 4078-83.
40. Nestle FO, Nickoloff BJ. From classical mouse models of psoriasis to a spontaneous xenograft model featuring use of AGR mice. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2005; 50: 203-12.
41. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293: 731-2.
42. Eedy DJ, Burrows D, Bridges JM, Jones FG. Clearance of severe psoriasis after allogenic bone marrow transplantation. *BMJ* 1990; 300: 908.

43. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, Boasson M, Saint Andre JP, Verret JL. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Arch Dermatol* 1990; 126: 1523.
44. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999; 104: 1161-4.
45. Funk J, Langeland T, Schrupf E, Hanssen LE. Psoriasis induced by interferon-alpha. *Br J Dermatol* 1991; 125: 463-5.
46. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A ve ark. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. *J Exp Med* 2005; 202: 135-43.
47. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V ve ark. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449: 564-9.
48. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defense systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 616-24.
49. Nestle FO, Turka LA, Nickoloff BJ. Characterization of dermal dendritic cells in psoriasis: autostimulation of T lymphocytes and induction of Th1 type cytokines. *J Clin Invest* 1994; 94: 202-9.
50. Lowes MA, Chamian F, Abello MV ve ark. Increase in TNF-alpha and inducible nitric oxide synthase-expressing dendritic cells in psoriasis and reduction with efalizumab (anti-CD11a). *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 19057-62.
51. Chamian F, Lowes MA, Lin SL ve ark. Alefacept reduces infiltrating T cells, activated dendritic cells, and inflammatory genes in psoriasis vulgaris. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2075-80.
52. Wang H, Peters T, Kess D ve ark. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116: 2105-14.

53. Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA ve ark. Pathogenic role for skin macrophages in a Mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116: 2094-104.
54. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 340-50.
55. Conrad C, Boyman O, Tonel G ve ark. Alpha1beta1 integrin is crucial for accumulation of epidermal T cells and the development of psoriasis. *Nat Med* 2007; 13: 386-42.
56. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA, Bos JD. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 1998; 111: 645-9.
57. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J ve ark. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1207-11.
58. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P ve ark. Interleukin-22, a Th17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445: 648-51.
59. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P ve ark. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204: 3183-94.
60. Nickoloff BJ. The cytokine network in psoriasis. *Arch Dermatol* 1991; 127: 871-84.
61. Reich K, Nestle FO, Papp K ve ark. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366: 1367-74.
62. Yao Y, Richman L, Morehouse C ve ark. Type I interferon: potential therapeutic target for psoriasis? *PLoS One* 2008; 3(7): e2737.

63. Liu J, Marino MW, Wong G ve ark. TNF is a potent anti-inflammatory cytokine in alyoimmune-mediated demyelination. *Nat Med* 1998; 4: 78-83.
64. Kelchtermans H, Billiau A, Matthys P. How interferon-gamma keeps autoimmune diseases in check. *Trends Immunol* 2008; 29: 479-86.
65. Collamer AN, Guerrero KT, Henning JS, Battafarano DF. Psoriatic skin lesions induced by tumor necrosis factor antagonist therapy: a literature review and potential mechanisms of action. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 996-1001.
66. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E ve ark. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164-73.
67. Wang H, Peters T, Sindrilaru A ve ark. TGF-beta-dependent suppressive function of Tregs requires wild-type levels of CD18 in a Mouse model of psoriasis. *J Clin Invest* 2008; 118: 2629-39.
68. Asadullah K, Sabat R, Friedrich M, Volk HD, Sterry W. Interleukin-10: an important immunoregulatory cytokine with major impact on psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 185-92.
69. Detmar M, Brown LF, Claffey KP ve ark. Overexpression of vascular permeability factor/ vaskular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 180: 1141-6.
70. Halin C, Fahrngruber H, Meingassner JG ve ark. Inhibition of chronic and acute skin inflammation by treatment with a vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Am J Pathol* 2008; 173: 265-77.
71. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN ve ark. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol* 2007; 156: 258-62.

72. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.
73. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1537-41.
74. Baran R. The burden of nail psoriasis: an introduction. *Dermatology* 2010; 221(suppl 1): 1-5.
75. Wollina U, Unger L, Heinig B, Kittner T. Psoriatic arthritis. *Dermatologic Therapy* 2010; 23: 123-136.
76. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1040-1047.
77. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD ve ark. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493-9.
78. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194-201.
79. Ravindran V, Scott DL, Choy EH. A systematic review and meta-analysis of efficacy and toxicity of disease modifying anti-rheumatic drugs and biological agents for psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 855-9.
80. Gisondi P, Tessari G, Conti A ve ark. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.

81. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A ve ark. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007; 156: 271-6.
82. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
83. Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 309-19.
84. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 805-21, quiz 22-4.
85. Nair RP, Henseler T, Jenisch S ve ark. Evidence for two psoriasis susceptibility loci (HLA and 17q) and two novel candidate regions (16q and 20p) by genome-wide scan. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1349-56.
86. Broadley SA, Deans J, Sawcer SJ, Clayton D, Compston DA. Autoimmune disease in first-degree relatives of patients with multiple sclerosis: a UK survey. *Brain* 2000; 123: 1102-11.
87. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
88. Shapiro J, Cohen AD, David M ve ark. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 629-34.
89. Hahn BH, Grossman J, Chen W, McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun* 2007; 28: 69-75.
90. Prodanowich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 262-7.

91. Jacobsson LT, Turesson C, Nilsson JA ve ark. Treatment with TNF blockers and mortality risk in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 670-5.
92. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology* 2006; 212: 123-7.
93. Gupta MA, Gupta AK. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *Br J Dermatol* 1998; 139: 846-50.
94. Naldi L, Chatenoud L, Linder D ve ark. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-7.
95. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K ve ark. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580-4.
96. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 107-10.
97. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS ve ark. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-34.
98. Papp KA. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 7-15.
99. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861-7.
100. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-44.
101. Menter A, Korman NJ, Elmets CA ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis end psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of

- care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 643-59.
102. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003; 9:2.
103. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol* 1985; 121: 63-7.
104. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
105. Highton A, Quell J. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. Calcipotriene Study Group. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 67-72.
106. Hecker D, Lebwohl M. Topical calcipotriene in combination with UVB phototherapy for psoriasis. *Int J Dermatol* 1997; 36: 302-3.
107. Kaufmann R, Bibby AJ, Bissonnette R ve ark. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology* 2002; 205: 389-93.
108. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG ve ark. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams %0.05 and %0.1 applied once daily for 12 weeks. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 760-7.
109. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 723-30.
110. Berger TG, Duvic M, Van Voorhees AS, VanBeek MJ, Frieden IJ. The use of topical calcineurin inhibitors in dermatology: safety concerns. Report of the American Academy of Dermatology Association Task Force. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 818-23.

111. Nast A, Kopp IB, Augustin M ve ark. Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; (5 Suppl 3); 1-119.
112. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 16-24.
113. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J* 2005; 19: 1012-4.
114. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis end psoriatic arthritis. Section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 451-85.
115. Jeffes EW III, McCullough JL, Pittelkow MR ve ark. Methotrexate therapy of psoriasis: differential sensitivity of proliferating lymphoid and epithelial cells to the cytotoxic and growth-inhibitory effects of methotrexate. *J Invest Dermatol* 1995; 104: 183-8.
116. Saporito FC, Menter MA. Methotrexate and psoriasis in the era of new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 301-9.
117. Flytstrom I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs cyclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2008; 158: 116-21.
118. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 652-9.
119. Binyamin K, Cooper RG. Late reactivation of spinal tuberculosis by low-dose methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 341-2.

120. Gwak GY, Koh KC, Kim HY. Fatal hepatic failure associated with hepatitis B virus reactivation in a hepatitis B surface antigen-negative patient with rheumatoid arthritis receiving low dose methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 888-9.
121. Maruani A, Wierzbicka E, Machet MC, Abdallah-Lotf M, de Muret A, Machet L. Reversal of multifocal cutaneous lymphoproliferative disease associated with Epstein-Barr virus after withdrawal of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57(Suppl):S69-71.
122. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis: are routine biopsies really necessary? *Am J Dermatol* 2005; 6: 357-63.
123. Chalmers RJ, Kirby B, Smith A ve ark. Replacement of routine liver biopsy by procollagen III aminopeptide for monitoring patients with psoriasis receiving long-term methotrexate: a multicenter audit and health economic analysis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 444-50.
124. Morris LF, Harrod MJ, Menter MA, Silverman AK. Methotrexate and reproduction in men: case report and recommendations. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 913-6.
125. Lebwohl M, Ellis C, Gottlieb A ve ark. Cyclosporine consensus conference: with emphasis on the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 464-75.
126. Amor KT, Ryan C, Menter A. The use of cyclosporine in dermatology: Part I. *J Am Acad Dermatol* 2010; 63: 925-46.
127. Lowe NJ, Wieder JM, Rosenbach A ve ark. Long-term low-dose cyclosporine therapy for severe psoriasis: effects on renal function and structure. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 710-9.
128. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN ve ark. Cyclosporine in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150(Suppl): 11-23.

129. Prens EP, van Josst T, Hegmans JP ve ark. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 33: 947-53.
130. Faerber L, Braeutigam M, Weidinger G ve ark. Cyclosporine in severe psoriasis: results of a meta-analysis in 579 patients. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 41-7.
131. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-induced hypertension: incidence, pathogenesis and management. *Drug Saf* 1999; 20: 437-49.
132. Zachariae H, Kragballe K, Hansen HE, Marcussen N, Olsen S. Renal biopsy findings in long-term cyclosporin treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1997; 136: 531-5.
133. Paul CF, Ho VC, McGeown C ve ark. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 year cohort study. *J Invest Dermatol* 2003; 120: 211-6.
134. Silverman AK, Emmett M, Menter A. Can maintenance cyclosporine be used in psoriasis without decreasing renal function? *Semin Dermatol* 1992; 11: 302-12.
135. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation* 2001; 71: 1051-5.
136. Spuls PI, Rozenblit M, Lebwohl M. Retrospective study of the efficacy of narrowband UVB and acitretin. *J Dermatolog Treat* 2003; 14(Suppl): 17-20.
137. Nijsten TE, Stern RS. Oral retinoid use reduces cutaneous squamous cell carcinoma risk in patients with psoriasis treated with psoralen-UVA: A nested cohort study. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 644-50.
138. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R ve ark. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 598-602.

139. Ozawa A, Ohkido M, Haruki Y ve ark. Treatments of generalized pustular psoriasis: a multicenter study in Japan. *J Dermatol* 1999; 26: 141-9.
140. Menter MA, See JA, Amend WJ ve ark. Proceedings of the Psoriasis Combination and Rotation Therapy Conference; Deer Valley, UT; October 7-9, 1994. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34: 315-21.
141. Nijsten T, Margolis DJ, Feldman SR, Rolstad T, Stern RS. Traditional systemic treatments have not fully met the needs of psoriasis patients: results from a national survey. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52: 434-44.
142. Singri P, West D, Gordon K. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 657-63.
143. Lowes MA, Bowcock AM, Krueger JG. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature* 2007; 445: 866-73.
144. Kupper TS. Immunologic targets in psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1987-90.
145. Sterry W, Barker J, Boehncke WH ve ark. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *Br J Dermatol* 2004; 151: Suppl 69: 3-17.
146. Ellis CN, Krueger GG. Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med* 2001; 345: 248-55.
147. Da Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR ve ark. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2(+) cells. *J Immunol* 2002; 168: 4462-71.
148. Koo J, Khera P. Update on the mechanisms and efficacy of biological therapies for psoriasis. *J Dermatol Sci* 2005; 38: 75-87.
149. Warren RB, Griffiths CEM. The future of biological therapies. *Semin Cutan Med Surg* 2010; 29: 63-66.

150. Mease PJ. Tumour necrosis factor (TNF) in psoriatic arthritis: pathophysiology and treatment with TNF inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 298-304.
151. Loffredo S, Ayala F, Marone GC, Genovese A, Marone G. Immunopathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis and pharmacological perspectives. *Reumatismo* 2007; 59: S28-39.
152. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007; 207-213.
153. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008; 21: 131-41.
154. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 105-11.
155. Nast A, Kopp I, Augustin M ve ark. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111-38.
156. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT ve ark. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 349: 2014-22.
157. Bresnihan B, Cunnane G. Infection complications associated with the use of biologic agents. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 185-202.
158. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor Necrosis Factor Antagonists: Different Kinetics and/or Mechanisms of action May Explain Differences in the Risk for Developing Granulomatous Infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159-67.
159. Doherty SD, Van Vorhees A, Lebwohl M, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National psoriasis foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 209-17.

160. Kese G, Direskeneli H, Akkoç N ve ark. II. RAED Uzlaşı Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005; İzmir.
161. Robinson WH, Genovese MC, Moreland LW. Demyelinating and neurologic events reported in association with tumor necrosis factor alpha antagonism: by what mechanisms could tumor necrosis factor alpha antagonists improve rheumatoid arthritis but exacerbate multiple sclerosis? *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1977-83.
162. Scallon BJ, Morre MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF-alpha and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995; 7: 251-9.
163. Reich K, Nestle FO, Papp K ve ark. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate to severe psoriasis: a phase III, multi-center, double-blind trial. *Lancet* 2005; 366; 1367-74.
164. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD ve ark. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 1-15.
165. Gordon K. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *Psoriasis Forum* 2007; 132: 4-11.
166. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-74.
167. Papp KA, Langlay RG, Lebwohl M ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-84.

168. Kimball AB, Gordon KB, Langley RG, Menter A, Chartash EK, Valdes J. Safety and efficacy of ABT-874, a fully human interleukin 12/23 monoclonal antibody, in the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis: results of a randomized, placebo-controlled, phase 2 trial. *Arch Dermatol* 2008; 144: 200-7.
169. Gottlieb A, Menter A, Mendelsohn A ve ark. Ustekinumab, a human interleukin 12/23 monoclonal antibody, for psoriatic arthritis: randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Lancet* 2009; 373: 633-40.
170. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008; 371: 1665-1674.
171. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M ve ark. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52- week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008; 371: 1675-1684.
172. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatologic Therapy* 2009; 22: 431-440.
173. Rongioletti F, Burlando M, Parodi A. Adverse effects of biological agents in the treatment of psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2010; 11 Suppl. 1: 35-37.
174. Kluytmans J, van Belkum A, Verburgh H. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: Epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 1997; 10(3):505-520.

175. Marinous AG, Hueston WJ, Everett CJ et al. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and MRSA in the United States, 2001-2002. *Ann Fam Med* 2006; 4(2): 132-137.
176. Johnson LB, Saravolatz LD. Community-Acquired MRSA: Current epidemiology and management issues. *Infect Med* 2005; 22(1): 16-20.
177. Wertheim HL, Verveer J, Boelens AHM. et al. Effect of mupirocin treatment on nasal, pharyngeal, and perineal carriage of *S.aureus* in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(4):1465-67.
178. Corne P, Marchandin H, Jonquet O et al. Molecular evidence that nasal carriage of *S.aureus* plays a role in respiratory tract infections of critically ill patients. *J Clin Microbiol* 2005; 43 (7):3491-3.
179. Kuehnert MJ, Kruszon-Moran D, Hill AH et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in the United States, 2001-2002. *J Infect Dis* 2006; 193: 172-9.
180. Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft-tissue infections. *Clin Infect Dis* 2005; 41: 1373- 1406.
181. Koneman EW. Staphylococci and related gram positive cocci. In: Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC ve Winn WC eds. Color Atlas and Textbook of Diagnostic Microbiology. 5th Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1997; pp: 539-576.
182. Bannerman TL. Staphylococcus, Micrococcus, and other catalase positive cocci that grow aerobically. In: Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Phaller MA, Tenover FC eds. Manual of Clinical Microbiology. 8th Ed., ASM Press Washington DC, 2003; pp 384-404.
183. Cengiz AT. Staphylococcus. In: Ustaçelebi Ş ed. Temel ve klinik mikrobiyoloji. Güneş kitabevi, Ankara; 1999, pp: 339-347.
184. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *The New Engl J Med* 1998; 339(8):520-534.

185. Chambers HF. Methicillin resistance in staphylococci: Molecular and biochemical basis and clinical implications. *Clin Micro Rev* 1997; 10(4):781-791.
186. Chi C, Wong W, Fung C et al. Epidemiology of community acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *J Microbiol Immunol Infect* 2004; 37: 16-23.
187. Dinges MM, Orwin PM, Schlievert PM. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13(1): 16-34.
188. Mehrotra M, Wang G, Johnson WM. Multiplex PCR for detection of genes for *S.aureus* enterotoxins, exfoliative toxins, TSST-1 and methicillin resistance. *J Clin Microbiol* 2000; 38(3): 1032-35.
189. Kasper DL, Fauci AS, Longo DL et al. Staphylococcal infections. In: Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Ed., Mc Graw-Hill, 2005; pp: 740-823.
190. Stevens DL, Ma Y, Salmi DB et al. Impact of antibiotics on expression of virulence-associated exotoxin genes in methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Infect Dis* 2007; 195(2): 202-11.
191. Kikuchi K, Takahashi N, Piao C. et al. Molecular epidemiology of MRSA strains causing neonatal toxic shock syndrome-like exantematous disease in neonatal and perinatal wards. *J Clin Microbiol* 2003; 41(7): 3001-06.
192. Yamasaki O, Kaneko J, Morizane S. The association between *S.aureus* strains carrying PVL genes and the development of deep seated follicular infection. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 381-5.
193. Que Y, Moreillon P. *Staphylococcus aureus* In: Mandell GL, Bennett JE, Douglas R eds. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th Ed., Churchill Livingstone, Philadelphia, 2010: pp: 2543-2578.

194. Fonsale N, Bes M, Verdier I. et al. Specific identification of *S.aureus* by Staphylochrom II, a Rapid Chromogenic Staphylocoagulase Test. *J Clin Microbiol* 2004; 196:2-64.
195. Wertheim HFL, Vos MC, Ott A. et al. Mupirocin prophylaxis against nosocomial *S.aureus* infections in nonsurgical patients. *Ann Intern Med* 2004; 140: 419-425.
196. Tveten Y, Jenkins A, Kristiansen B. A fusidic acid resistant clone of *S.aureus* associated with impetigo bullosa is spreading in Norway. *J Antimicrob Chemother* 2002; 50: 873-876.
197. Manders SM. Toxin-mediated streptococcal and staphylococcal disease. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 383-98.
198. Marrack P, Kappler J. The staphylococcal enterotoxins and their relatives. *Science* 1990; 248:705-11.
199. Skov L, Baadsgaard O. Bacterial superantigens and inflammatory skin diseases. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 57-61.
200. Ergin Ş, Başak PY. Deri hastalıklarında süperantijenlerin rolü. *T Klin Dermatoloji* 2000; 10: 51-57.
201. Hauser C, Orbea HA. Superantigens and their role in immune-mediated disease. *J Invest Dermatol* 1993; 101(4): 503-5.
202. Kocaayan N, Gürbüz O. Süperantijenler. *TÜRKDERM* 1997; 31: 155-8.
203. Leung DY, Travers JB, Giorno R et al. Evidence for a streptococcal superantigen-driven process in acute guttate psoriasis. *J Clin Invest* 1995; 96: 2106-12.
204. Leung DYM, Hauk P, Strickland I, Travers JB. The role of superantigens in human diseases: therapeutic implications for the treatment of skin diseases. *Br J Dermatol* 1998; 139: 17-29.
205. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Clinical analysis of staphylococcal superantigen hyper-reactive patients with psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 1998; 8: 325-9.

206. Marples RR, Heaton CL, Kligman AM. Staphylococcus aureus in psoriasis. *Arch Dermatol* 1973; 107: 568-70.
207. Tomi NS, Kränke B, Aberer E. Staphylococcal toxins in patients with psoriasis, atopic dermatitis, and erythroderma, and in healthy control subjects. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 67-72.
208. Balci DD, Duran N, Ozer B, Gunesacar R, Onlen Y, Yenin JZ. High prevalence of *Staphylococcus aureus* cultivation and superantigen production in patients with psoriasis. *Eur J Dermatol* 2009; 19(3): 238-42.
209. Rosenberg EW, Noah PW, Skinner RB. Microorganisms and psoriasis. *J Natl. Med. Assoc.* 1994; 86: 305-310.
210. Vincent F, Ross JB, Dalton M, Worth AJ. A therapeutic trial of the use of penicillin V or erythromycin with or without rifampin in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1992; 26: 458-61.
211. Proft T, Fraser JD. Bacterial superantigens. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 299-306.
212. Wilsmann-Theis D, Hagemann T, Jordan J, Bieber T, Novak N. Facing psoriasis and atopic dermatitis: are there more similarities or more differences? *Eur J Dermatol* 2008; 18: 172-80.
213. Blauvelt A, Hwang ST, Udey MC. 11. Allergic and immunologic diseases of the skin. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:S560-S570.
214. Michie CA, Davis T. Atopic dermatitis and staphylococcal superantigens. *Lancet* 1996; 347:324.
215. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powles A, Fry L. Psoriasis: A T-cell-mediated autoimmune disease induced by *Staphylococcus* superantigen? *Immunol Today* 1995; 16: 145-149.
215. Leung DY, Meissner HC, Fulton DR et al. Toxic shock syndrome toxin-secreting *Staphylococcus aureus* in Kawasaki syndrome. *Lancet* 1993; 342:1385-8.

216. Leung DYM, Travers JB, Norris DA. The role of superantigens in skin disease. *J Invest Dermatol* 1995; 105: 37S-42S.
217. El Ferezli J, Jenbazian L, Rubeiz N, Kibbi AG, Zaynoun S, Abdelnoor AM. *Streptococcus* sp. and *Staphylococcus aureus* isolates from patients with psoriasis possess genes that code for toxins (superantigens): clinical and therapeutic implications. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2008; 30: 195-205.
218. Sayama K, Midorikawa K, Hanakawa Y, Sugai M, Hashimoto K. Superantigen production by *Staphylococcus aureus* in psoriasis. *Dermatology* 1998; 196:194-8.
219. Strange P, Skov L, Lisby S, Nielsen PL, Baadsgaard O. Staphylococcal enterotoxin B applied on intact normal and intact atopic skin induces dermatitis. *Arch Dermatol* 1996; 132: 27-33.
220. Saloga J, Leung DYM, Reardon C, Giorno RC, Born W, Gelfand W. Cutaneous exposure to the superantigen staphylococcal enterotoxin B elicits a T-cell-dependent inflammatory response. *J Invest Dermatol* 1996; 106: 982-988.
221. Travers JB, Hamid QA, Norris DA et al. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999; 104: 1181-9.
222. Schlievert PM. Role of superantigens in human disease. *J Infect Dis* 1993; 167: 997-1002.
223. Brosius CL, Newburger JW, Burns JCP et al. Increased prevalence of atopic dermatitis in Kawasaki disease. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 863-6.

EKLER

8.1. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN OLGU RAPOR FORMU

“Psoriazisli hastalarda *S.aureus* kolonizasyonu ve stafilokokal süperantijen varlığının hastalıkla ilişkisi ve hastalık şiddeti üzerine etkilerinin araştırılması”

Adı Soyadı :

Tarih:

Dosya no :

Yaş : Cinsiyet : Kadın Erkek

Meslek :

Adres :

Telefon : Ev:

Cep:

Boy :

Vücut ağırlığı:

Hastalık süresi:

Ailede psoriazis öyküsü: Evet Hayır Akrabalık derecesi:

Eşlik eden hastalıklar:

Kardiyovasküler hastalık

Diyabetes Mellitus

Hipertansiyon

Hiperlipidemi

Karaciğer hastalığı

Böbrek hastalığı

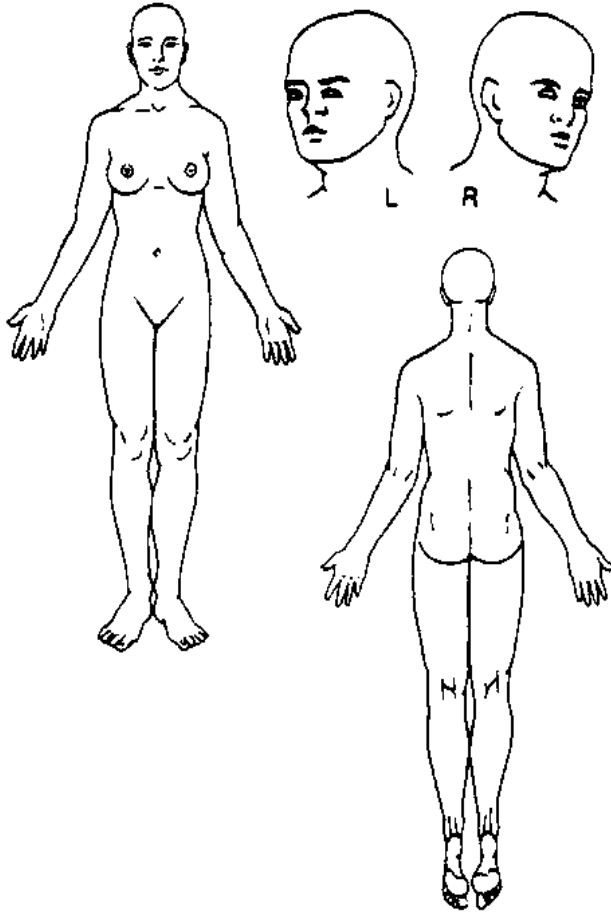
Alışkanlıklar :Sigara.....adet/gün.....yıldır (.....paket yılı)

Alkol:

Öykü:

Biyopsi:

Klinik Tipi:

Lokalizasyon:

Tırnak tutulumu: Evet Hayır

Eklem ağrısı: Evet Hayır

PASI skoru:**Baş**

Eritem
İndurasyon
Skuam
Alan %
Alan skor

Gövde

Eritem
İndurasyon
Skuam
Alan %
Alan skor

Kollar

Eritem
İndurasyon
Skuam
Alan %
Alan skor

Bacaklar

Eritem
İndurasyon
Skuam
Alan %
Alan skor

PASİ Toplam=

(Eritem, indurasyon, skuam: 0,1,2,3,4)

(Alan: %0:0 %1-9:1 %10-29:2 %30-49:3 %50-69:4 %70-89:5 %90-100:6)

Tutulan Vücut Yüzey Alanı (%):

Geçmişte aldığı tedaviler (Adı, doz, süre):

Kullanmakta olduğu tedaviler:**Topikal Tedavi:****Sistemik Tedavi:****Burun Kültür Sonucu: ()****Toksin Testi Sonucu:****• SET-RPLA:****Sea() Seb() Sec() Sed() See()****• TST-RPLA:****Tst()****Lezyonlu Deri Kültür Sonucu: ()****Toksin Testi Sonucu:****• SET-RPLA:****Sea() Seb() Sec() Sed() See()****• TST-RPLA:****Tst()****Lezyonsuz Deri Kültür Sonucu: ()****Toksin Testi Sonucu:****• SET-RPLA:****Sea() Seb() Sec() Sed() See()****• TST-RPLA:****Tst()**

8.2. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın katılımcı,

Sizi “Psoriazisli hastalarda *S.aureus* kolonizasyonu ve stafilokokal süperantijen varlığının hastalıkla ilişkisi ve hastalık şiddeti üzerine etkilerinin araştırılması” isimli çalışmamız hakkında bilgilendirmek istiyoruz. Siz bu çalışmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu çalışma ile polikliniğimize başvurmuş psoriazis hastası olan sizin dosyanız incelenerek, rutin poliklinik muayeneniz sırasında kaydedilmiş bilgileriniz (yaş, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), meslek) ve Psoriazis Alan ve Şiddet Skoru (PASI) olgu rapor formlarına kayıt edilecektir. Çalışma nedeni ile size herhangi bir ilaç verilmeyecektir. Hastalığınızın takip ve tedavisi konusunda size yardımcı olunacaktır. Başlanacak tedavi çalışmamız için bir kriter olmayıp normal poliklinik hizmetinin bir gereğidir.

Araştırmanın amacı

Bu çalışma ile Sedef hastalarında stafilokok mikrobi ve toksinleri varlığının hastalıkla ilişkisi ve hastalık şiddeti üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmaktadır.

Hastalığınızın şiddeti PASI skoru ile hesaplanacak ve olgu rapor formlarına kayıt edilecektir. Eğer vücudunuzun herhangi bir bölgesinde sedef hastalığınıza bağlı yaralar varsa bu yaralardan, dirsek iç yüzde yaranın olmadığı normal deriden ve burun deliklerinizden ucu steril pamuk uçlu bir çubuk derinize sürülerek birer adet sürüntü örneği alınacaktır. Sizden alınan sürüntü örneklerinde stafilokok mikrobuna ve/veya stafilokok mikrobunun toksinlerine rastlanması; stafilokok mikrobi ve toksinlerinin hastalığınızla ve hastalığınızın şiddeti ile ilişkili olabileceğini gösterebilir. Çünkü sedef hastalığında stafilokok mikrobi toksinleri hastalığı alevlendirebilir. Burunda stafilokok mikrobi bulunması halinde tedavisinde size yardımcı olunacaktır. Çünkü deride stafilokok mikrobunu azaltmaya yönelik tedbirler hastalığın tedavisine yardımcı olabilir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz izniniz doğrultusunda aşağıda tanımlanan işlem(ler) uygulanacaktır.

1. Hastalığınızın şiddeti PASI skoru ile hesaplanacaktır.
2. Sedef hastalığına bağlı yaralardan ve dirsek iç yüz normal deriden pamuk uçlu bir çubuk derinize sürülerek birer adet sürüntü örneği alınacaktır.
3. Burun deliklerinizden pamuk uçlu bir çubuğu değdirmek suretiyle sürüntü örneği alınacaktır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve kabul ya da reddettiğiniz takdirde size uygulanan psoriasis tedavisinde herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Bu çalışma sırasında size ait elde edilmiş tüm bilgiler gizli kalacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı geri çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Neriman ŞAHİNER tarafından Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji AD'da tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam araştırmacı 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.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemin uygun olacağını 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, KÜTF Dermatoloji AD'dan Arş. Gör. Dr. Neriman Şahiner'e 0 318 225 24 86 /2319 (iş) ve 0 531 5564472 (cep) no'lu telefonlardan ulaşabileceğimi 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" 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

Dr. Neriman ŞAHİNER

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

Tel. (318) 225 24 86/2319 (531) 556 44 72

Sorumlu araştırmacı; Prof.Dr. Mukadder KOÇAK

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar AD

Tel: (318) 225 24 86 / 2318

E-posta adresi: mukadderkokac@gmail.com