

Psoriasis Genetik Faktörler, Tetikleyici Faktörler, Tedavi Seçenekleri ve Komorbiditeleri

Psoriasis Genetic Factors, Triggering Factors, Treatment Options and Comorbidities

Tuba SEVİMOĞLU*
Büşra ÇETİN**
Vildan ENİSOĞLU ATALAY***

Geliş Tarihi: 05.09.2019, Kabul Tarihi: 26.12.2019

ÖZET

Psoriasis, cilt veya eklemlerde bazen her ikisinde de ortaya çıkan kronik, bağışıklık sistemi aracılı bir hastalıktır. Geleneksel gensele bağlantı analizleri çalışmalarıyla, istatistiksel olarak bu hastalıkla ilişkili olduğu saptanan 10 kromozomal bölge (PSORS1-PSORS10) ve IL15, IL13, CDKAL1 gen gruplarını da kapsayan birçok gen psoriasis hastalığı ile ilişkilidir. Psoriasisın patofizyolojisi, diğer hücreler arasında dendritik hücreler ve T hücreleri için önemli rolleri olan doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerini içeren dermis ve epidermisdeki anormal keratinosit proliferasyonu ile karakterizedir. Psoriasis multisistemik hastalık olarak kabul edilmektedir. Sık rastlanan komorbiditelerin başında psoriatik artrit gelir. Psoriasis tam anlamıyla çözüm bulunamamış olsa da topikal tedaviler, sistemik tedaviler, fototerapiler ve bitkilerle psoriasisın neden olduğu lezyonlar azaltılmaya çalışılmaktadır. Ayrıca, bitkilerin yerel formülleri şiddetli psoriasis olan hastaları tedavi etmek için etkin şekilde kullanılmıştır. Tedaviler kombinasyon halinde veya monoterapi olarak uygulanabilir. Bu derlemede psoriasisın genetik ve tetikleyici faktörleri, komorbiditeleri ve tedavi seçenekleri tartışılmıştır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, Tedavi yöntemleri, Komorbidite, İlaçlar, Bitkiler.

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, immun-related disease that affects both skin and joints and alters the patients's quality of life. Traditional genetic analysis methods show 10 chromosomal areas (PSORS1-PSORS10) and multiple genes including IL15, IL13 and CDKAL1 gene groups related to this disease. Pathophysiology of psoriasis is characterized with abnormal keratinocyte proliferation in dermis and epidermis which has more significant roles for dendritic and T cells than other cells. Psoriasis is accepted as a multisystem disease. The most common comorbidity is psoriatic arthritis. Although there is no cure for psoriasis yet, lesions caused by this disease can be inhibited with topical treatments, systemic treatments, phototherapies and herbals. Also local formulas of plant extract mixes were efficiently used to treat patients with severe psoriasis. Treatments can be applied as a combination or monotherapy.

Keywords: Psoriasis, Treatment methods, Comorbidity, Drugs, Plants.

Sorumlu Yazar:

Adı Soyadı: Dr. Öğr. Üyesi Tuba Sevimoglu

Adres: Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

e-mail: tuba.sevimoglu@uskudar.edu.tr

* Dr. Öğr. Üyesi, Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

**Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eczacılık Fakültesi, Farmakoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

*** Dr. Öğr. Üyesi, Üsküdar Üniversitesi Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi, Biyomühendislik Bölümü, İstanbul, Türkiye

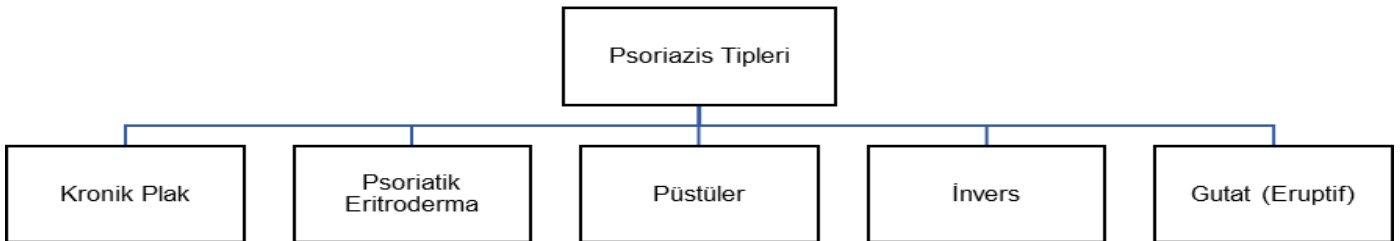
GİRİŞ

Psoriasis hakkında ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Hastalık hakkında edinilen ilk bilgilerin kaynağı Hipokrat'tır. Hipocrates kuru, kepekli döküntülerin hepsini 'lopo' başlığı altında gruplandırmıştır. ⁽¹⁾ En sık rastlanılan Psoriasis tipi psoriasis vulgaristir. ⁽²⁾ Psoriasis, patogenezi oldukça karmaşık çok faktörlü bir hastalıktır, son zamanlarda büyük bir olasılıkla T helper (h)/Th17 yolağı tarafınca uyarıldığına inanılmaktadır. Buna ek olarak, endotel hücreleri, dendritik hücreler, monositler, nötrofiller, keratinositler ve çeşitli sitokinler, hastalığın farklı aşamalarında önemli bir rol oynamaktadır. Psoriasis patogenezi T hücreleri; sırasıyla aktivasyon, lezyonel deriye göç ve sitokin salınımı olmak üzere üç aşamalı bir yol izler. ⁽³⁾ Psoriasis hastalarının yaklaşık %40'ında birinci derece akrabalarında bu hastalıkların aile geçmişi vardır ve hasta olan kişiler diğer kronik ve ciddi sağlık hastalıkları geliştirme riski altındadır. Bu eşlik eden hastalıklar, psoriatik artrit, metabolik send

rom/sendrom bileşenlerini, kardiyovasküler rahatsızlıklar, depresyon, Crohn hastalığı ve lenfoma gibi diğer bazı hastalıkları içermektedir. Psoriasis hastalığına henüz tam anlamıyla çözüm bulunamamış olsa da topikal, sistemik, foto ve fitoterapiler ile oluşan lezyonlar azaltılmaya çalışılır. ⁽⁴⁾

Psoriasis Hastalığının Klinik Bulguları

Yakın tarihli bir çalışmadan elde edilen sonuçlara göre genellikle erkeklerin kadınlardan daha şiddetli şekillerde sahip olmasına rağmen, Psoriasis hastalığı her iki cinsiyette de aynı şekilde yaygınlık gösterir. Psoriasis lezyonları genellikle 2-3 mm çapında, keskin sınırları, deri kızarıklığı veya lekeler üzerinde lokalize olmuş beyaz renkli pulcuklarla ayırt edilir. ⁽⁵⁾ Lezyonlar tipik olarak simetrik şekilde diz, dirsek, skalp, lumbosakral alan ve vücut kıvrımlarına yerleşmektedir⁶. Psoriasis'in beş türü bildirilmiştir: kronik plak, psoriatik eritroderma, gutat (eruptif), invers ve püstüler psoriasis (Şekil 1). ⁽⁷⁾ Psoriasis türlerinin klinik görüntüleri Şekil 2' de verilmiştir. ⁽⁸⁾



Şekil 1. Psoriasis tiplerinin sınıflandırılması ⁽⁷⁾

Psoriasisli hastaların %80-90'ında rastlanan en yaygın klinik tip kronik plak psoriasis (psoriasis vulgaris) dir. Kızarık deri, keskin sınırlı, üzerleri beyaz renkli kalın kaba kabuklarla kaplı plaklarla karakterizedir. ⁽⁹⁾ Özellikle dirseklere, dizlere, intergluteal bölge ve saçlı deriye yerleşmektedir. Psoriasis yaraları kabuklu küçük papüller olarak başlar, gittikçe büyüyerek plakları oluşturur. ⁽¹⁰⁾ Kronik plak psoriasisin diğer bir türü olan küçük plak psoriasis, guttat psoriazise benzer ancak daha yaşlılarda görülmesi, lezyonların daha büyük,

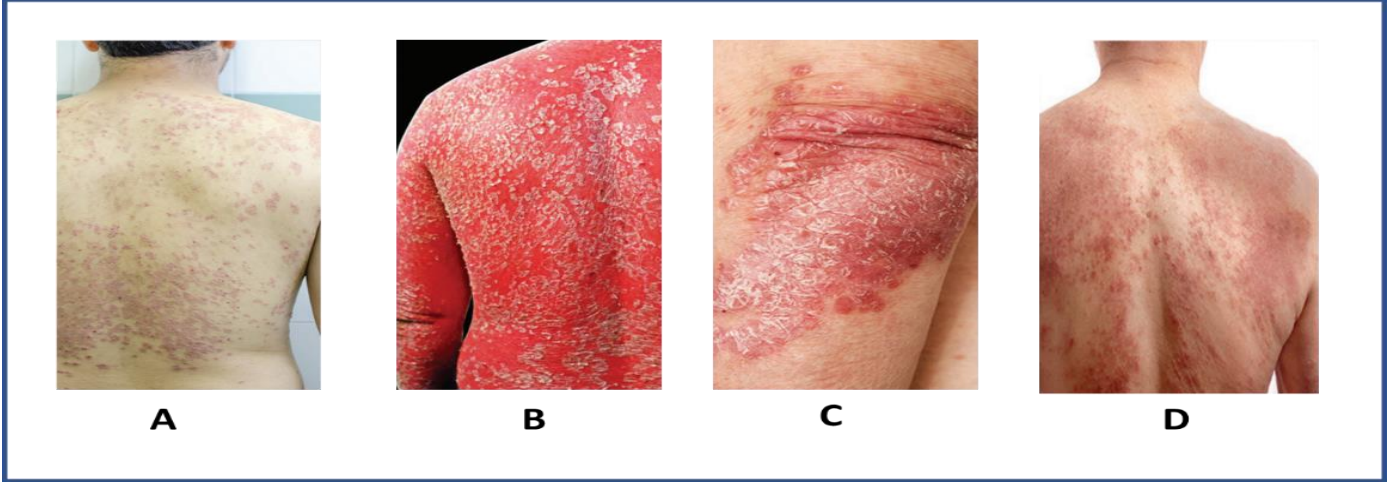
kabukların daha kalın olması nedeni ile guttat psoriazisten ayrılmıştır. ⁽¹¹⁾

Psoriasisin en şiddetli tipi psoriatik eritrodermadır ve yaygın kırmızı pullar şeklinde gözükür. Tüm vücudun %80'inden fazlasını kapsar. Her 100 psoriasis hastasının 1 ya da 2'sinde hayatlarının herhangi bir döneminde eritrodermi gelişebilir. Görünen tipik belirtileri: ateş, halsizlik veya düşkünlük olabilir. ⁽¹²⁾

Diğer bir psoriasis tipi olan eruptif (guttat) psoriasis ise lezyon boyutu 2-3 mm ile 1 cm arasında değişmekte

olup hastalık genelde gövde ve proksimal ekstremiteleri tutar. Çoğunlukla gövdenin üst kısmında olmasıyla ve ekstremitelerin proksimalinde ufak, küçük kırmızı yağmur damlası formunda kabuklarla ayırt edilir. Kronik plak psoriasis ve guttat psoriasis genetik olarak

benzerlik gösterir. (13) Fototerapiye ile tedavi mümkündür. Tedavi sonrasında yaralar iyileşerek ortadan kalır veya plak psoriazise dönüşerek vücudun farklı bölgelerinde yara oluşumu devam edebilir. (5)



Şekil 2. A: Guttat (Eruptif) Psoriasis, B: Eritrodermik Psoriasis, C: Kronik Plak Psoriasis, D: Püstüler Psoriasis (6)

Boyun ve meme altları gibi intertriginöz bölgelerdeki psoriazise verilen isim invers psoriazistir. Sürütünme ve nemden dolayı kabuklar oluşmaz ve kabuklar genellikle minimaldir veya yoktur. Lezyonlar parlak ve keskin sınırlı kırmızı renklidir. Çoğunlukla kaşıntı veren yaralardır ve sadece fleksural kısımda görülüyorsa invers psoriasis ifadesi kullanılır. (14,15)

Püstüler psoriasis, steril püstüllerle kendini gösteren ve farklı tipleri olan bir bulgudur ve 3 klinik varyantı vardır: Von Zumbusch tipi, impetigo herpetiformis, annüler püstüler psoriasis. (5)

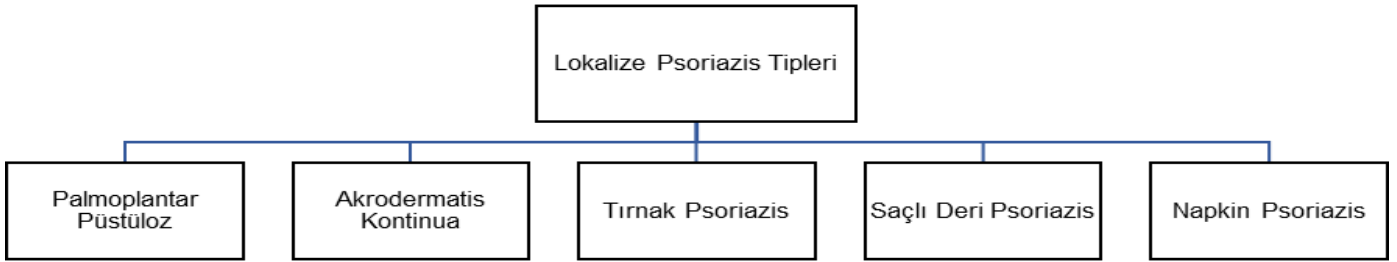
Steril püstüllerle karakterize, akut, subakut veya nadiren kronik seyir gösteren şiddetli bir psoriasis formu von zumbusch tipidir. Genellikle erişkin yaşta görülür. Her iki cinsi de eşit olarak etkiler. (13) Hastalığı tetikleyen faktörler arasında gebelik, topikal iritanlar ve enfeksiyonlar sayılabilir deri hassas ve kırmızıdır. Impetigo herpetiformis ise gebeliğin genel püstüler psoriazisi olarak bilinir. Sıklıkla gebeliğin son trimesterinde ve postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır. (5) Klinik olarak kabuklar üzerinde herpetiform patern gösteren yüzeysel püstüller ile karakterizedir. Yaralar kaşıntılı

değildir ancak yanma hissi verirler ve hoş olamayan bir kokuya neden olur. (15) Impetigo herpetiformis de fetal anomali ve ölü doğum riski vardır. (16) Diğer bir püstüler psoriasis tipi ise annüler püstüler psoriazistir. Belirli sınırları olan deri kızarıklığı şeklinde başlamaktadır sonrasında ödemli bir forma döner ve çevreye yayılır. Sürekli olarak ilerleyen kenar üzerinde püstüler oluşmaya başlar sonrasında bu püstüller kuruyarak kabuk halini alırlar. (17) Psoriazisin spesifik bölgelerde lokalizasyon göstermesiyle: palmoplantar püstüloz, akrodermatitis continua (Hallopeau hastalığı), tırnak psoriazisi, saçlı deri psoriazisi, napkin psoriazisi meydana gelmektedir. (11)

Palmoplantar püstüloz, klinik ve genetik özellikleri psoriazisten farklılık gösterdiğinden psoriasis olup olmadığı halen tartışmalıdır. (18) Palmoplantar püstülozda avuçlar ve ayak tabanlarında kaşıntılı ya da yangılı, diffüz zeminde 2-5 mm'lik püstüller görülür. (9) Palmoplantar püstülozla ile interlökin 19 ailesi genleri ilişkilidir. (5) El parmaklarının distal kısmı ve bazen ayak parmaklarında püstül görülebilen, takip eden evrede kabukların eşlik edebildiği nadir görülen bir hastalık ise

akrodermatitis kontinuadır. Tırnak yatağının tutulmasına bağlı olarak tırnak plağında düşme gözlenebilir.

Kronik, tekrarlayıcı ve inatçı bir tablodur. (19)



Şekil 3. Lokalize psoriasis tiplerinin sınıflandırılması (11)

Psoriasisli hastaların yaklaşık %20-50'sinde tırnak psoriazisi görülür. (9) En sık el tırnakları daha az sıklıkta ayak tırnaklarında rastlanmaktadır. Psoriazisin en sık tuttuğu alanlardan biri saçlı deridir. Saçlı deri sınırında aniden kesilen, lokalize veya yaygın kabuklar oluşur ve sıklıkla oksipital bölgede yerleşir. (20) Bu tip psoriazise saçlı deri psoriazisi denir. Bebeklerde görülen bir psoriasis türü ise napkin psoriazisi olarak adlandırılır. Bez bölgesinde üç-altı aylar arasındaki bebeklerde küçük bir alanda kan toplanması şeklinde başlar sonrasında gövde ve bacaklara yayılır tedavi sayesinde bir sene içersin de iyileşme görülür. (14)

Psoriasis Hastalığının Genetik ve Farmogenetik Açıdan İncelenmesi

Yapılan genetik çalışmalarda psoriasis hastalığı görülme riskinin 1. derece akrabalarda diğer normal popülasyona göre 4-6 kat arttığı saptanmıştır. (21) Geleneksel gensel bağlantı analizleri çalışmalarıyla, istatistiksel olarak bu hastalıkla ilişkili olduğu saptanan 10 kromozomal bölge tanımlanmıştır (Psoriasis susceptibility 1-10; PSORS1-PSORS10). Bu hastalığın kalıtım ile ilişkisinin %35-50 oranında olduğu saptanan PSORS1 bölgesi psoriazisin temel belirleyicisi olarak kabul edilmektedir. (13) Psoriazisin genetik geçişinin %50'sinde PSORS1 sorumlu olsa da tüm genetik yatkınlığı açıklamada yetersiz kalır. (18) PSORS1 bölgesi

6. kromozomdaki MHC (major histokompatibility kompleks) bölgesinde yerleşiktir. Bu bölge hastalığın gensel bağlantı çalışmalarında, PSORS1 bölgesinde yer alan ve HLA-C allelerinden birisi olan HLA-Cw0602 molekülünün birlikteliği %70 olup bu oran en yüksek HLA birlikteliği olarak bildirilmiştir. (13) Başlangıç yaşına ve aile öyküsüne göre iki tip psoriasis formu tanımlanmıştır: Tüm psoriatiklerin %70'ini içeren tip1 psoriasis 40 yaşından önce başlamaktadır. Tip 2 psoriazise 40 yaşından sonra rastlanır, nadiren ailesel öyküsü bulunabilir ve genellikle ağır seyirli değildir, eklemelerde ve tırnaklarda daha sık ratlanır. (17) Püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua Hallopeau'da HLA B27 prevalansında artış gözlenilmiştir. Palmoplantar püstüloz HLA Aw19 ve HLA Bw35 ile ilişkilidir. Guttat psoriasis ile HLA B13 ve B17 ilişkilidir. Eritrodermik psoriaziste yüksek sıklıkta HLA B13 ve B17 gözlenmektedir. (21) Birinci kromozomun p32,1-p31,2 aralığında yerleşen PSORS7 bölgesi PTPN22 ve IL23R genlerini de içermektedir. IL23R ile işlevsel olarak ilişkili olan IL12B (kromozom 5q33,3 bölgesinde) ve IL23B (kromozom 12q13,2 bölgesinde) genlerinde saptanan SNP'ler ile bu hastalık arasında bir ilişkinin varlığı tespit edilmiştir (13,20). Ayrıca IL4, IL13 ve CDKAL1 gen grupları da psoriasis ile ilişkilidir. Diğer kromozomal bölgelerinde psoriazisle ilgili olduğu düşünülmektedir (Tablo 1). (22)

Tablo 1. Psoriasis ile ilgili lokus, bölge ve aday genler ⁽²¹⁾

LOKUS	BÖLGE	ADAY GENLER/FONKSİYON
PSORS1	6p21.2	OTF-3, TCF-19, HLA-Cw6, SEEK1, SPR1CDSN, HCR, HERV-K, HCG2, 7PSOR1C3, SBP, LMP
PSORS2	17q25	SLC9A3RI, NAT9, TBCD, RUNX1, RAPTOR,
PSORS3 IRF-2	4q34	IRF-2
PSORS4	1q21	Loricrin, Filaggrin, Pglyrp3,4
PSORS5	3q21	SLC12A8, CSTA, ZNF148
PSORS6	19q13	JunB
PSORS7	1p	Lymphoid, Interleukin 23 Receptor
PSORS8 / PSORAS1	16q	CX3CL1, CX3R1, NOD2/CARD15
PSORS9	4q31	IL-15
PSORS10	18p11	-

Öte taraftan psoriasis hastalığında farmakogenetik araştırmalar da hızla ilerlemektedir. Farmakogenetik çalışmalar bir klinik yanıt ile ilişkili olabilen veya belirli bir ilacın advers etkileri ile genomdaki çeşitlilikleri tanımlar. Yakın bir zamanda farmakogenetik ve konvansiyonel anti-psoriatik tedaviler gözden geçirilmiştir. TNF α sinyal yoluna ait bir protein olan TNFAIP3'ü kodlayan genin klinik sonucu ve iki tek nükleotid polimorfizm arasında bir ilişki tarif edilmiştir. ⁽¹⁸⁾

Sitokinler, inflamatuvar cevap, hücre maturasyonu, immün cevap, apoptozis, adezyon ve kemotaksis gibi olaylarda yer alan biyolojik açıdan aktif küçük proteinlerdir. Sitokin bağlı cevaplar doğal immünite için gerekli olmasına rağmen, proinflamatuvar sitokinlerin aşırı ve yanlış biyolojik içerikte üretimi, Psoriasisin de dahil olduğu çeşitli hastalıkların patogenezinin sorumlu tutulmaktadır. Psoriasis lezyonları birçok farklı hücrenin etkileşimleri sonucu oluşmaktadır. Birçok kemokin ve büyüme faktörü hastalığın lezyonlarında tanımlanmış ve IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL18, IL19, IL20, IL-22, IL-23 gibi birçok interlökin açığa çıkarılmıştır (Tablo 2). ⁽²³⁾

Psoriasisin Tetikleyici Faktörleri

Hastalığın gizli ilerlediği psoriasis hastalığında iç ve dış faktörler hastalığın semptomlarının belirgin hale gelmesine neden olur. Radyasyon, cerrahi işlemler, enjeksiyonlar ve topikal ajanlar dış tetikleyici faktörlerdendir. İç tetikleyici faktörler arasında fiziksel travma (Köbner fenomeni), enfeksiyonlar (bakteriler, mantarlar, virüsler), ilaçlar, hormonal faktörler, psikolojik faktörler, ultraviyole ışınlar ve obezite sayılabilir. Fiziksel travma (Köbner fenomeni), lezyonsuz deride psoriasis tetiklediği bilinen bir faktördür. ⁽²⁴⁾

Streptokokus pyogenes ve Stafilokokus aureus gibi bakteriler, çeşitli mantarlar ve virüsler psoriasisin ortaya çıkışında ve alevlenmesinde önemli rol oynayabilmektedir. ^(25,26) Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta adrenerejik blokörler, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, non-steroidal anti-inflamatuvar ajanlar, simetidin, terbinafin, benzodiazepin ve interferon gibi ilaçlar psoriasisin alevlenmesine en sık sebep olan ilaçlardır. ⁽²⁷⁾ Boyd ve ark. yaptığı çalışmada, psoriasis tanısı olan 90 gebe kadının %75'inde hastalığın seyrinde değişiklik olduğu, bunların %63'ünde ikinci trimesterde düzelleme gözlenirken, %88'inde post-partum endokrine bağlı olarak alevlenme bildirilmiştir. ⁽²⁸⁾

Tablo 2. Psoriasis interlökinleri ⁽²²⁾

IL-2	T-lenfosit büyüme faktörleri arasında en güçlüsüdür. IL-6, TNF- α , IFN- γ 'nın üretilmesini uyarırken kendisinde üretimini sağlar.
IL-6	Psoriasisde görülen iltihap ve keratinosit çoğalmasında etkin rol oynadığı bulunmuştur.
IL-8	Nötrofil kemotaksisinde önemli bir rol oynar, keratinositlerin çoğalmasında destekler, hasarlı deride de reseptörlerin ekspresyonunda artışa ve anjiyogeneze neden olmaktadır.
IL-12	Aktive miyeloid dendritik hücreler tarafından üretilmektedir
IL-17	Keratinositlerin ICAM-1, IL-8, GM-SCF ve IL-6 salgılanmasını sağlar
IL-22	İmmün sistem ile epitelial hücreler arasındaki iletişimi düzenler, epidermal hiperplazi ve hipogranüloze neden olur.
IL-23	IL23R ve IL12RBI tarafından kodlanan reseptör kompleksine bağlanır.
IFN-γ	Bütün lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktive olmasını ve birçok sitokinin salınmasına neden olur.
TNF-α	Sitokinlerin salınımını uyarır, iltihap ve anjiyogenez mekanizmalarına katılır.

Psoriasis Komorbiditeleri

Psoriasis multisistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriasis tanılı hastaların %73'ünde en az bir komorbidite bulunmaktadır. Bunlar inflamatuvar barsak hastalığı, enfeksiyonlar, metabolik sendrom, diyabet, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, kardiyovasküler hastalık, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, psoriatik artrit, osteoporoz ve osteopeniyi kapsamaktadır²⁹. Psoriatik artritin psoriasisli hastalarda sıklığının %30'lara kadar çıktığı bildirilmiştir. 100 olgunun 10'unda ilk belirti olarak, 100 olgunun 15'inde ise deri tutulumu ile beraber gözlenir ve asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal tip, spinal tip, artrit mutilans gibi birçok klinik tipi bildirilmiştir. Yeterli bir şekilde tedavi edilmediği takdirde şiddetli eklem hasarına neden olan inflamatuvar artritlerdendir. ⁽²³⁾

Psoriasis Teşhis Edilmesi ve Tanı Konması

Psoriasis çoğunlukla klinik olarak tanı konulan bir hastalıktır. Ancak lezyonların karakteristik olmaması, atipik görünüm ve olağan dışı yerleşim varlığında tanı koymak zorlaşabilmektedir. Anamnez, klinik, hastalığa özgü fenomenler ve histopatolojik inceleme psoriasis tanısında yararlanılan yöntemlerdir. ⁽¹⁰⁾

Psoriasisdeki fenomenler: köbner fenomeni, mum lekesi fenomeni, auspitz fenomeni ve woronoff halkası

dır. Köbner fenomeni %76'ya varan oranda psoriasisde pozitifdir. Sağlam deri kısmına fiziksel veya kimyasal bir travma uygulandıktan yaklaşık 20 gün sonra travma uygulanan kısımda alışılmış psoriasis plağının meydana gelmesidir. Yapılan çalışmalar patogeneze T hücre aktivasyonu ve fibroblast büyüme faktörlerinin (B-FGF) olduğunu göstermektedir. ⁽³⁰⁾ Psoriatik yara bir cisim ile kazılırsa kabuklar beyaz lameller şeklinde dökülür. Meydana gelen bu dökülmeler yüzey üstüne dökülüp sonrasında kuruyan mum tabakasına benzetilmiş ve bu nedenle mum lekesi fenomeni adını almıştır. ⁽²⁶⁾ Auspitz fenomeni psoriasisdeki kabuklu katmanları kazıma işlemi devam ederse kabukların altında ilk olarak bir tabaka gözükür sonrasında ufak kırmızı benekler şeklinde kanama noktaları gözükür. Bu psoriasis için ayırt edici bir bulgudur. ⁽¹⁶⁾ Son olarak iyileşen psoriasis katmanlarının etrafında milimetreler ile ancak ölçülebilen bir bölge belirir ve woronoff halkası olarak adlandırılır. ⁽¹⁴⁾ Tanının konması kadar hastalığın şiddetinin belirlenmesinde de önemlidir.

Hastalığın şiddetinin belirlenmesinde Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ve Vücut Yüzey Alanı (VYA) parametreleri kullanılabilir. En çok kullanılan ölçeklerden biri hastalıkta kızamık deri, kepeklenme ve yırtık

gibi semptomlarını organizmanın yapısıyla ilgili lokalizasyonlarına göre derecelendirilen PAŞİ'dir. Psoriasis plağındaki deri kızarıklığı, kepeklenme ve infiltrasyon derecesi değişik vücut alanlarında hastalığın yaygınlığına göre derecelendirilerek hesaplanır. Dermatolojik hastalıklara özgü ölçeklerden olan Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) hastalık şiddetini belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadır. ⁽³¹⁾

Tedavi İçin Kullanılan Yöntemler

Psoriasis de tedavi aşaması iki fazlı olarak gerçekleşmektedir. Birinci fazında (indüksiyon fazı, 10-16 hafta) yaralarda tam veya tama yakın düzelme, ikinci fazında (idame fazı) ise sağlanan düzelmenin stabilitesinin korunması için uğraşılır. ⁽¹¹⁾ Psoriasis tedavisi topikal tedaviler, fototerapi, konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik tedaviler olmak üzere dört başlık altında incelenebilir (Tablo 3).

Tablo 3. Psoriasis tedavi seçenekleri

TOPIKAL	FOTOKEMOTERAPİ	KONVEKSİYONEL SİSTEMİK	BİYOLOJİK
Kortikosteroidler	Geniş bant UVB	Metotreksat	Etanersept
D vitamini analogları	Darband UVB	Siklosporin	Adalimumab
Kortikosteroid /D vitamini kombinasyonu	UVA	Asitretin	İnfliksımab
Tazaroten	Psoralen + UVA		Ustekinumab
Antralin			
Salisilik asit ve nemlendiriciler			

Genel olarak topikal tedaviler hafif veya orta şiddetli lokalize Psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir. Şiddetli olmayan plak psoriasis olguları tüm vakaların %90'ına yakınına oluşturduğundan topikal tedaviler psoriasis tedavisinde önemlidir. ⁽³²⁾ 100 psoriasisli hastanın yaklaşık 80'i sınırlı/lokalize hastalığa sahiptir. Topikal tedaviler arasında kortikosteroidler, antralin, vitamin D analogları, tazaroten, salisilik asit ve diğer keratolitikler, nemlendiriciler, topikal antimetabolitler, topikal makrolid immünsupresörler ve topikal antimikrobiyaller yer alır. ⁽¹⁰⁾

Orta ve şiddetli hastalığı olan hastalar için fototerapi ve sistemik tedavi kombinasyonu gereklidir. Kullanılan fototerapiler arasında yaygın olarak dar bant Ultraviyole B (UVB) ve daha az oranda PUVA (psoralen ve UVA) gibi fotokemoterapi yer alır. PUVA, 8-metoksipsoralen gibi oldukça güçlü bir foto duyarlandı-

rıcının ağızdan alınmasından 1-2 saat sonra ultraviyole A ışını veren kabinlerde bekletilme işlemi ile yapılır. ⁽³³⁾

Sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriasisde, topikal tedavilerden sonra hızlı alevlenmeler olduğunda, akut genel püstüler psoriasisde ve eritrodermik psoriasisde kullanılmaktadır. Psoriasis hastalığının tedavisinde kullanılan sistemik ilaçlar arasında metotreksat, siklosporin, retinoidler ve asitretin bulunur. ^(34,35)

Metotreksat, guttat, plak, püstüler ve eritrodermik psoriasis tiplerinde başarıyla kullanılmıştır. Dihidrofolat redüktazı ve diğer folik asit bağımlı enzimleri inhibe ederek timidilat ve pürin sentezini baskılayarak etki gösteren bir folik asit analogudur. Keratinositlerde DNA sentezini azaltır ve apoptozisi indükler. Ayrıca T ve B lenfositlerin inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin supresyonu, nötrofil ve monosit kemotaksisinin engellenmesi gibi etkileri de bulunmaktadır. ⁽³⁵⁾

Siklosporin, immünsüpresif bir ilaç olup, T hücre aktivasyonunu, IL-2'yi ve psoriasisde önemli sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. Siklosporin, siklofiline bağlanır ve siklosporin-siklofilin kompleksi oluşur. Daha sonra bu kompleks kalsinörin enzimine bağlanarak enzimi inhibe eder. Transkripsiyon faktörü olan NF-AT (nuclear factor of activated T cells) bağımlı sinyal döngüsünü bloke eder ve sonuçta IL-2 ve INF- γ gibi sitokin yapımını engeller. İstenmeyen etkiler arasında: tansiyon yüksekliği, aşırı kilo, düzensiz elektrolit, kasların ağırması, pareteziler, başın ağırması, döküntüler, mide bulantısı, kusma ve dış eti sorunları görülebilmektedir. ⁽³⁶⁾

Oral retinoidler, A vitamini türevleri olup, psoriasis tedavisinde Etretinat ve Asitretin onay almışlardır. Retinoid asit reseptörlerine bağlanarak gen ekspresyonunu düzenledikleri düşünülür. Antiproliferatif ve immunomodülatör etkileri vardır. Asitretin biyolojik etkilerini steroid/tiroid reseptörleri sayesinde gerçekleştirmektedir. RAR'ın üç alt grubunu aktiveleştiren Asitretinin çeşitli etkileri saptanmıştır: Antipsoriatik etkisini keratinosit çoğalmasını inhibe ederek, keratinosit farklılaşmasına yardımcı olur, vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını inhibe eder (antianjiyogenik etki). ^(34,35)

Diğer bir tedavi şekli ise biyolojik tedavilerdir. Bu tedavide, aktif hücrelerden rekombinant biyoteknoloji kullanılarak elde edilmiş farmakolojik açıdan aktivitesi olan proteinlerdir. Tüm biyolojik ajanların özgül hedefleri vardır, bu nedenle geleneksel ajanlardan farklı olarak organ toksisiteleri yok veya çok azdır. ⁽³⁷⁾ Biyolojik tedavide aktif T hücreleri yok edilir, T hücrelerinin aktifleşmesi ve dokuya göç etmesi engellenir ve inflamatuvar sitokinlerin engellenmesi sağlanır. Psoriasisde biyolojik tedavide temel prensipler aktive T hücrelerinin eliminasyonu, T hücre aktivasyonu ve dokuya göçünün inhibisyonu, inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu ve immün deviasyonun sağlanmasıdır. ⁽³⁸⁾

Bu tedavi yönteminde: Alefacept, Efalizumab, Etanercept, Infliximab ve Adalimumab kullanılmaktadır. ⁽³⁵⁾

SONUÇ VE ÖNERİLER

Psoriasis doğal ve adaptif bağışıklık sistemi arasındaki kompleks patojen etkileşimleri içeren sistematik bir hastalıktır. Psoriasis hastalığının kompleks patogenezini anlamak ve daha etkili, hedefe yönelik terapilerin geliştirilmesini kolaylaştırmak için önemli ilerleme kaydedilmiştir. Biyolojik belirteçlerin tanımlanması kişiye özel tedavi algoritmalarına uyarlanmasına yardımcı olur. Psoriasisle ilişkili pek çok genetik lokus tanımlanmıştır, ancak bu genlerin hastalığa bağlı varyantlarının işlevleri ve psoriasis hastalığında ortaya çıkan kompleks patofizyolojik anomalilerle ilişkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. İnterlökin-23/Th17 ekseninde cilt hücrelerinin inatçı hücrelerinde ve yerleşik T hücrelerinde psoriatik hastalık sürecinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Topikal, sistemik, biyolojik ve bitkisel tedavi yöntemleriyle psoriasis semptomları azaltabilir veya durabilir.

KAYNAKLAR

1. Tüzün Y. Psoriasis Vulgaris. Dermatolog olmayanlar için Dermatoloji Sempozyum Dizisi. 2012; 76: 9-36.
2. Akarsu S, Ünlü Bıçak M, Turna İ, Yücel F, Özkan AŞ. Psoriasisde dar band ultraviyole B tedavisinde haftalık düşük ve yüksek oranlı doz artış protokollerinin karşılaştırılması. TURKDERM. 2015; 49(2): 101-106. (<https://doi.org/10.4274/turkderm.01878>)
3. Chong HT, Kopecki Z, Cowin AJ. Lifting the silver flakes: The pathogenesis and management of chronic plaque Psoriasis. BioMed Research International. 2013; 168321. (<https://doi.org/10.1155/2013/168321>)
4. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in Psoriasis Patients. Journal of Cutaneous Medicine and Surgery. 2010; 29(1): 10-15. (<https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.01.002>.)
5. Golden JB, McCormick TS, Ward NL. IL-17 in Psoriasis: Implications for therapy and cardiovascular co-morbidities. Cytokine. 2013; 62(2): 195-201. (<https://doi.org/10.1016/j.cyto.2013.03.013>.)
6. Kavala M, Türkoğlu Z, Özlü E. Metotreksat ve dermatolojide klinik kullanımları. Göztepe Tıp Dergisi. 2014; 29(2): 104-110. (<https://doi.org/10.5222/J.GOZTEPETRH.2014.104>)
7. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. Northern Clinics of İstanbul 2016; 3(1): 79-82. (<https://doi.org/10.14744/nci.2016.16023>)
8. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: A fresh look. Clinics in Dermatology 2005; 23(5): 491-502 (<https://doi.org/10.1016/j.clinidematol.2005.01.009>)

9. Weigle N, McBane. Psoriasis. *American Family Physician* 2013; 87(9): 626-33.
10. Bağlam S. Psoriasis Şiddetinin Sistemik İnflamasyon Göstergesi Olan Nötrofil Lenfosit Oranı ve Crp ile Bağlantısının Retrospektif Değerlendirilmesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İstanbul 2016.
11. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of Psoriasis. *Current Problems in Dermatology* 2009; 38: 1-20. (<https://doi.org/10.1159/000232301>)
12. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005. (<https://doi.org/10.1136/ard.2004.033217>)
13. Zhu KJ, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Association of IL23R polymorphisms with Psoriasis and psoriatic arthritis: A meta-analysis. *Inflammation Research*. 2012; 61(10): 1149-1154. (<https://doi.org/10.1007/s00011-012-0509-8>.)
14. Patel R V, Leibold M. In the clinic Psoriasis. *Annals of Internal Medicine*. 2011; 155(3): 3. (<https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-01002>)
15. Taşşin EE, Kalkan G, Ekşioğlu HM, Vahaboğlu G. Clinical and epidemiologic characteristics of patients with childhood psoriasis seen in dermatology clinic. *Türk Dermatoloji Dergisi*. 2013; 7(2): 81-86.
16. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic Arthritis: a Critical Review. *Clinal Reviews in Allergy Immunology*. 2013; 44(2): 141-148. (<https://doi.org/10.1007/s12016-012-8302-6>)
17. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of Psoriasis vulgaris. *Journal of The American Academy of Dermatology* , 1985; 13(3): 450-456. ([https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(85\)70188-0](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(85)70188-0))
18. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015; 386(9997): 983-994. ([https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7))
19. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of Psoriasis: Recent advances on IL-23 and TH17 cytokines. *Current Rheumatology*. 2007; 9(6): 461-467.
20. Xing J, Hong-song Q, De-jun S. Clinical observations on 206 cases with lower limb deep venous thrombosis treated by integrated traditional Chinese and Western medicine. *Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Medicine*. 1997; 3(4): 245-256.
21. Mak RKH, Hundhausen C, Nestle FO. Progress in Understanding the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Actas Dermosifiliogr*. 2009; 100(2): 2-13.
22. Duffin KC, Woodcock J, Krueger GG. Genetic variations associated with Psoriasis and psoriatic arthritis found by genome-wide association. *Dermatology Therapy*. 2010; 23(2): 101-113. (<https://doi.org/10.1111/j.1529-8019.2010.01303.x>)
23. Silva AJ, Brickelmaier M, Majeau GR, Li Z, Su L, Hsu YM, Hochman PS. Alefacept, an immunomodulatory recombinant LFA-3/IgG1 fusion protein, induces CD16 signaling and CD2/CD16-dependent apoptosis of CD2(+) cells. *The Journal of Immunology*. 2002; 168(9): 4462-4471. (<https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.9.4462>)
24. Kocsard E. Associated Dermatoses and Triggering Factors in Psoriasis. *Australasian Journal of Dermatology*. 1974; 15(2): 64-76. (<https://doi.org/10.1111/j.1440-0960.1974.tb00535.x>)
25. Fry L, Baker BS. Triggering Psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in Dermatology*. 2007; 25(6): 606-615. (<https://doi.org/10.1016/j.clinidematol.2007.08.015>)
26. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in Psoriasis. *Clinical Experimental Immunology*. 2004; 135(1): 1-8. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2004.02310.x>)
27. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of Psoriasis and psoriatic arthritis (1st ed). Overview of Psoriasis and guidelines of care for the treatment of Psoriasis with biologics. *Journal of The American Academy of Dermatology*. 2008; 58(5): 826-850. (<https://doi.org/10.1016/j.jaad.2009.08.026>)
28. Landau JL, Moody MN, Kazakevich N, Goldberg LH. Psoriasis and the pregnant woman: what are the key considerations? *Skin Therapy Letter* 2011; 16(9): 1-3.
29. Machado-Pinto J, Diniz M dos S, Bavoso NC. Psoriasis: New comorbidities. *Brazilian Annals of Dermatology*. 2016; 91(1): 8-14.
30. Lowes MA, Suárez-Fariñas M, Krueger JG. [Immunology of Psoriasis](#). *Annual Review Immunology*. 2014; 32: 227-255. (<https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-032713-120225>)
31. Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in Psoriasis Patients. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2010; 29(1): 10-15. (<https://doi.org/10.1016/j.sder.2010.01.002>.)
32. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2008; 42(2): 15-17.
33. Van De Kerkhof PCM. The topical treatment of Psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2005; 30(2): 205-208. (<https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2005.01719.x>)
34. Dogra S, Mahajan R, 2013. Systemic methotrexate therapy for Psoriasis: Past, present and future. *Clinical and Experiment Dermatology*. 2013; 38(6): 573- 588. (<https://doi.org/10.1111/ced.12062>)
35. Reich K, Domm S, Mrowietz U. Therapie mit Methotrexat in der Dermatologie. *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2012; 10(5): 363-371. (<https://doi.org/10.1111/j.1610-0387.2012.07926.x>)
36. Yorulmaz A, Metin A. Siklosporin. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. 2014; 7(29): 19.
37. Bulur I, Gülekon A, Erdem Ö, ve ark. Psoriasis vulgariste osteopontin ve ilişkili sitokin düzeylerinin tedavi, hastalık aktivitesi ve komorbiditeler ile ilişkisi. *Türkderm Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi*. 2013; 47(3): 142-147.

38. Papp, Kim A. The long-term efficacy and safety of new biological therapies for psoriasis. Archives of Dermatological Research. 2006; 298(1): 7-15. (<https://doi.org/10.1007/s00403-006-0660-6>)