

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı
Prof. Dr. İnci MEVLİTOĞLU

PSORİASİSLİ HASTALARDA
SERUM MMP-2, MMP-9, NSE, S100 DÜZEYLERİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Ali BALEVİ

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hüseyin TOL

KONYA- 2011

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
KISALTMALAR	II
TABLolar LİSTESİ	III
GRAFİKLER LİSTESİ	IV
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSORİASİS VULGARİS	3
2.1.1. PATOGENEZ	17
2.1.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARI	20
2.1.3. S100 PROTEİNLERİ	23
2.1.4. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ	23
2.2. ELEKTROMİYOGRAFİ	24
3. MATERYAL VE METOD	25
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	36
6. ÖZET	40
7. ABSRACT	41
8. KAYNAKLAR	42
9. TEŞEKKÜR	46

KISALTMALAR

PASI: Psoriasis alan ve şiddet indeksi

NAPSI: Tırnak psoriasis şiddet indeksi

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

INF- α : İnterferon alfa

INF- γ : İnterferon gama

IL-2: İnterlökin 2

Mmp-2: Matriks metalloproteinaz-2

Mmp-9: Matriks metalloproteinaz-9

NSE: Nöron spesifik Enolaz

BMI: Body mass indeks

EMG: Elektromiyografi

RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

Şekil 1: Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riski ve psoriasis arasındaki ilişki.

Şekil 2: T hücre aktivasyonu.

Tablo 1: Psoriatik plakta bulunan sitokinler, kemokinler, growth faktörler.

Tablo 2: Pası 10 ve üzeri olan hasta grubu, pası 10'un altı olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki mmp-2, mmp-9, s100, NSE düzeyleri.

Tablo 3: Psoriasisli grupla kontrol grubunun arasındaki mmp-2, mmp-9, NSE, s100 düzeyleri

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1: Serum mmp-2 seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.

Grafik 2: Serum mmp-9 seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.

Grafik 3: Serum s100 seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.

Grafik 4: Serum NSE seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, genetik altyapısı olan kronik, tekrarlayıcı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Sıklıkla genç erişkin dönemde başlamaktadır. Klinik spektrum son derece geniş olsa da klasik psoriasis lezyonu, eritemli skuamlı plaktır. En önemli patojenik mekanizma, yeterince tanımlanamamış antijenlere karşı meydana gelen T hücre aracılı otoimmünitedir. Psoriasisde rol oynayan T hücreleri (özellikle Th1 ve Th17), atopik dermatiti şiddetlendiren IL-4 ve IL-10'un aksine IFN- γ , IL-2, IL-17 ve TNF- α üretirler. Psoriasis plağında çok sayıda CD4+ ve CD8+ T hücreleri, epidermis ve dermiste yer almaktadır. Başlangıçta CD4+ T hücreleri psoriasis plağında baskın sayıda bulunsa da, plak olgunlaştıkça CD8+ T hücreleri epidermiste, CD4+ T hücreleri üst dermiste yoğunlaşmaya başlar(1).

Matriks metalloproteinazlar(MMPs), ekstraselüler matriks komponentlerini yıkan çinko-bağımlı nötral proteinaz ailesinin üyeleridir(2). Matriks metalloproteinazları, inflamatuvar matriksin yıkım ve yapım aşamasında, neovaskülarizasyonda, yara iyileşmesinde ve malign transformasyonda etkin rol aldığı gösterilmiştir. Psoriasis ise histolojik olarak keratinosit hiperproliferasyonu, inflamatuvar infiltrat, neoanjioenez ve matriks metalloproteinazların transkripsiyonunu düzenleyen TNF-a, IL-1b, TGF- α , and IFN- γ gibi sitokinler ile karakterizedir(3). Mmp-2 ve mmp-9, endotelial bazal membran komponentlerini yıkarak kan-beyin bariyeri(K-BB)'nin devamlılığının sağlanmasında major rol oynamaktadır. Bu enzimler; hücreler arası bağları yıkarak, kan-beyin bariyerinin yapısal bütünlüğünü bozmak suretiyle birçok santral sinir sistemi(SSS) patolojisinde meydana gelen nöroinflamatuvar sürecin oluşmasına yol açar ve multipl sklerozis, Alzheimer hastalığı gibi SSS hastalıklarının patogenezinde rol oynarlar(4).

Kalsiyum bağlayan S100 proteinleri birçok biyolojik süreçte rol oynamaktadır. Özellikle S100A7(psoriasisın), S100A8(calgranulin A) ve S100A9 gibi çok sayıdaki S100 proteinin psoriatik cilt lezyonlarında belirgin olarak arttığı tesbit edilmiştir(5).

Yapılan bir çok çalışmada; normal ve psoriatik ciltte S100A7(psoriasisın), S100A9'unun ekspresyonu ile keratinosit diferansiyasyonu arasında güçlü korelasyonlar tesbit edilmiştir(6). Nöron-spesifik enolaz (NSE), beyin için özgül proteinlerden biri olup, glikolitik yolda 2-fosfogliseratın fosfoenolpurivata dönüşümünü katalize eden enolaz enziminin bir izoenzimidir. NSE nöronlar ve nöroendokrin hücrelerde yüksek oranlarda mevcut olup beynin total çözülebilir proteininin %0.4-4'ünü oluşturur(7).

S100B ve nöron spesifik enolaz, primer olarak beyin kaynaklı olan ve beyinde meydana gelen hasarların takibinde kullanılan biyomarkırlardır(8). Markus ve ark. multipl sklerozuslu hastaların serumlarında, NSE ve S100B seviyelerini çalışmışlar ve NSE seviyelerini hastalığın progresyonuyla ters orantılı bulurken S100B'in hastalığın progresyonuyla ilintili olmadığını tesbit etmişlerdir(9).

Birçok çalışma immün sistem, sinir sistemi ve psoriasis arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmıştır. Deneysel veriler bu sistemlerin bağımsız çalışmadığını aksine strese cevap olarak kompleks bir biçimde işleyişinin göstermiştir(vv). Farber ve ark. yapmış oldukları çalışmada; nöropeptidlerin, psoriasisite meydana gelen nörojenik inflamasyondaki rolünü ortaya koymuşlardır(10).

Biz bu çalışmada; hastaların detaylı nörolojik muayenelerini, EMG(elektromiyografi) sonuçlarını ve serumda mmp-2, mmp-9, s100B, NSE markırlarının düzeylerini değerlendirerek nöroinflamatuvar hastalıklar ile psoriasis arasındaki ilişkiyi irdelemeyi amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS VULGARİS

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir.(11)

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır.hastalığa ilişkin bilgiler Hippocrates'e (MÖ 416-377) aittir. Celsus (MÖ 25- MS 45), psoriasis kliniğini ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır. Psoriasis terimini ise ilk kez Ferdinand Von Hebra (1816-1880) kullanmıştır. Psoriasis Yunanca'da kaşıntılı,kepekli hastalıklar anlamına gelen 'psora' sözcüğünden türetilerek kullanılmıştır.(11)

Hastalığın yaygınlığına ve iyi bilinen klinik özelliklerine rağmen çaişmalar patogenezi ve tedavisi üzerinde odaklanmıştır, epidemiyoloji konusunda veri azdır. Dünyanın hemen her yerinde görülen hastalığın sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. En yüksek prevalans Norveç'tedir. Ülkemizde prevalans %1.3'tür.(12)

Birçok çevresel faktör psöriasis patogenezi ile ilişkilendirilmiştir. Çok az bir kısmı hastalığı başlatabilmekte, büyük çoğunluğu ise mevcut hastalığı tetiklemekte yahut şiddetini arttırmaktadır. Yapılan birçok çalışmada psöriasis ile çevresel faktörlerin ilişkisi en iyi şekilde tek yumurta ikizlerinde (%35-73) gösterilmiştir(13).

Son yayınlarda başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasında ilişki netleştirilerek, psoriasisin klinik bulguları aynı, fakat başlangıç yaşları, genetik özellikleri ve seyirleri farklı iki tipi tariflenmiştir. Bu sınıflamaya göre psoriasis, 40 yaşından önce başlayan, aile öyküsü ve HLA ilişkisi belirgin olan (%85) tip 1 psoriasis ve 40 yaş üstünde başlayan, aile öyküsü ve HLA birlikteliği daha az olan (%15) tip 2 psoriasis şeklinde

ikiye ayrılmaktadır. Tip 2 psoriasislilerin birinci derece yakınlarında psoriasis gelişme riski 1-2 kat, tip 1 psoriasisde ise 10 kat artmaktadır. Psoriasisli hastaların MHC (Major Histocompatibility Complex) klas I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve klas II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir. Etnik gruptan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki HLACw6 ile gösterilmiştir. HLA grupları ile ilişki erken başlangıçlı psoriasisde daha belirgin olarak tespit edilmektedir(12).

Hastalıkta riskli ve presipitan faktörler vardır;

1. Fiziksel ve kimyasal travma
2. Enfeksiyonlar: Streptokok, stafilokok aureus, kandida albicans, pitrosporum orbiculare, virüsler
3. Stres
4. İlaçlar: β blokerler, antimalaryaller, nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, kortikosteroidler ...vs
5. Hipokalsemi
6. İklim
7. Alkol
8. Diyet
9. Sigara
10. Obezite
11. Kardiovasküler Hastalık (14).

Mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler genetik predispoze bireylerde psoriasis gelişimini tetikleyerek başlangıç epizodu oluşturabilir. Bu tetikleyiciler psoriasisini kötüleştirebilir veya şiddetli relapsa neden olabilir(14).

Psöriasis, hastaların %43'ünde anksiyeteye neden olmaktadır ki bu başka kronik ve sistemik hastalıklarla kıyaslandığında çok yüksek bir orandır. Hastalığın derideki fiziksel manifestasyonları ve hastanın kendini kötü hissetmesi psikiyatrik bozukluğu tetiklemekte ve kısır döngü oluşturmaktadır(15).

Mevcut olan psöriasisin alevlenmesinde veya ilk kez ortaya çıkmasında ilişkilendirilmiş ilaçların listesi giderek uzamaktadır. En çok bilinenleri; lityum, propranolol, klorokin, hidroklorokin, digoksin, klonidin, fluoksetin, karbamazepin, olanzapin, doksisisiklin, penisilin, interferon(β ve α), imikimod, gemfibrozil, simetadindir(16).

Birçok mikroorganizma psöriasisin tetiklenmesi ve şiddetlenmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar bakteriler (Streptokokus pyogenes, Stafilokokus aerous), virüsler (papilloma virüs, retrovirüs, endojen retrovirüsler), mantarlardır (malassesia, candida albicans). İlk olarak 50 yıl önce guttat psöriasisli hastaların akut alevlenmelerinden 1-2 hafta önce boğaz ağrı şikayetlerinin olduğu ve serolojik olarak yakın dönemde streptokokal enfeksiyon geçirdikleri tesbit edilmiş. Streptokokal organizmalar tonsil epiteline invaze olup psöriasisin tetiklenmesinde yahut persiste olmasında etkilidirler. Psöriasisli hastalarda bu patogenez streptokokların duvar yapısına karşı oluşmuş Ig A tipinde peptidoglikan-polisikkarid yapılı antikorların serolojik olarak gösterilmesi ve tonsillektomi sonrasında kliniğin gerilemesi ile ispat edilmiştir (16) ayrıca streptokokal süperantijenlerin CLA + T hücre ekspresyonunu

indüklediği ve böylece T hücrelerin deriye migrasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (14).

HIV enfeksiyonu, psoriasis tetikleyen önemli tetikleyici faktör olup insidansı oldukça değişkendir. Psoriasiform dermatit HIV enfeksiyonunun ilk klinik belirtisi olabilir. Kronik psoriasisde CD8+ T hücrelerin önemiyle, HIV ile infekte bireylerde azalan CD4+ T hücreler yüzünden prognoz kötü olup, antiretroviral tedaviyle düzelebilir. Regülatuar CD4+CD25+ T hücreler memory CD8+ T hücre cevabını kısıtlar ve, CD4+CD25+ regülatuar T hücrelerin azalması CD8+ T hücre popülasyonunda en az 10 kat artış yapabileceği gösterilmiş olup, HIV infekte bireylerde CD8+ T hücre aktivitesinde artış gösterilmiştir. Bundan dolayı, HIV (+) psoriasis hastalarında aktivasyon, en azından kısmen regülatuar CD4+ T hücre azalması ve sonradan CD8+ T hücre aktivitesinde artış ile ilişkilidir (14).

Sterling, β tip human papilloma virüsün, psöriasisli hastalarda normal popülasyona göre sadece kötü epidermal bariyerle ve inflamasyonla bağlantı kurulmaksızın istatistiksel olarak anlamlı artış tesbit edildiğini ancak papilloma virüslerinin hangi yolla psöriasisle ilişkisinin olup olmadığını varsa nasıl olduğunun anlaşılması için ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir(17).

İklim ve mevsimsel değişikliklerde rol oynamakta, yaz mevsimlerinde ultraviyolenin etkisiyle azalmakta, uzun süreli düşük nem ise alevlenmelere neden olmaktadır(18).

Alkol sadece psöriasis tetiklemekle kalmayıp aynı zamanda hastalığın gidişatını da etkilemektedir. Alkolü az miktarda tüketen psöriasis hastalarında mevcut psöriasis kliniği şiddetlenirken, aşırı alkol tüketenlerde daha şiddetli ve daha enflamatif psöriasis tablolarına neden olmaktadır. Sürekli alkol tüketimi tedaviye direnci ve psöriasisle bağlı morbiditeleri artırırken, alkol kullanımının bırakılması mevcut

psöriasis kliniğini geriletmektedir. Alkolün psöriasis üzerindeki muhtemel etki mekanizmaları; proinflamatuvar sitokinleri artırmak, hücrel immüniteyi baskılamak, lenfosit proliferasyonunu artırmaktır(19).

Sigara birçok mekanizma ile psöriasisi etkilemektedir. Psöriasisde tesbit edilen inflamatuvar infiltratta, polimorfonükleer lökositler belirgin olmakla birlikte morfolojik ve fonksiyonel olarak da farklı olduğu tesbit edilmiştir. Keratinositler, hücreye kalsiyum akışını sağlayan ve hücrel farklılaşmayı artıran nikotik reseptörlere sahiptir. Sigara içimi hücrelerdeki oksidatif stresi artırdığı tesbit edilmiştir. Ayrıca psöriasis hastaları antioksidan içeren gıdaları (meyveler vb.) az tüketmesi sebebiyle hücre içindeki antioksidasyon azalmaktadır. Alkol kullanımının aksine, sigara kullanımının bırakılması mevcut psöriasis kliniğinde gerilemeye neden olmamaktadır(19).

Son güncel bilgilere göre obezite proinflamatuvar bir durumdur ve obez hastaların psöriasisine neden yatkın oldukları, adipoz dokunun hem endokrin hem de immün bir organ olmasıyla açıklanmaktadır. Body mass indeks(BMI)'i yüksek olan hastalardan yapılan yağ dokusundan alınan örneklerde Tümör nekrozis faktör- alfa (TNF- α) mRNA'nın miktarının arttığı gösterilmiştir($r = 0.46$). Obez hastalarda, TNF- α ve mRNA'nın sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında sırasıyla 2 ve 2.5 kat arttığı gösterilmiştir ve obez hastaların kilo vermesi durumunda TNF- α ekspresyonunun azaldığı tesbit edilmiştir. Psöriasisli obez hastalarda artan diğer sitokinler ise IL-6, IL-1b, CCL2, CXCL8, CXCL9, and C-reactive proteindir. Bunların arasında CXCL8'in UVB tedavisi ile azaldığı gösterilmiştir. Yine bir çok çalışma ise HDL'yi okside edip proaterojenik rol oynayan apolipoprotein A-1'in psöriasisli hastaların serumlarında arttığı tesbit edilmiştir(20).

Diet psöriasisin etyolojisi ve patogenezinde rol oynayan bir faktördür. Vejeteryan diet düşük araşidonikasit alımı ve düşük eikosonaid oluşumu sebebiyle psöriasisli hastalarda faydalı olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda oral balık yağı takviyeleri sonuçları tutarsız olsa da, psöriasis hastalarına n-3 poliansatüre yağ asitlerinden zengin diet önerilebilir. Psöriasisiste gluten sensitivitesi net değildir ve ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Keratinositlerin proliferasyonu ve matürasyonu üzerindeki etkilerinden dolayı vitamin D psöriasis tedavisinde önemli bir yer teşkil etmektedir. Vit D yetmezliği çok yaygın olmasından, takviye almayan psöriasis hastaları Vit D desteğinden fayda görebilirler. Psöriasisiste diet manipülasyonunun faydalarını ortaya koyacak veya reddedecek daha iyi dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. Aynı şekilde ilaç-diet etkileşimi psöriasis hastalarında göz ardı edilmemelidir(21).

Psöriasisiste gözlenen deri lezyonları karakteristiktir, birçok morfolojik formu tanımlanmıştır. Psöriasis lezyonları 4 ana özellik göstermektedir: (1)Keskin ve net sınırlı (2)Lezyon yüzeyinde birbirine yapışık olmayan sedefi renkli skuamlar (3) Skuamlı tabaka kaldırıldığında altta homojen eritem ortaya çıkması (4)Auspitz fenomeni gözlenmesi(18).

En sık rastalanan psöriasis formu psöriasis vulgaristir. Eritemli, skuamlı lezyonlar aylar hatta yıllar boyunca sabit kalabilir. Psöriasis plaklarının dağılımında ve şeklinde değişiklik olmaksızın yoğun miktarda skuam üretimi vardır. En sık tutulan bölgeler diz, dirsek, saçlı deri olmakla birlikte bazı hastalarda kulak arkaları, lomber bölge ve göbek deliği çevresi tutulumu da görülebilmektedir. Lezyonların şekil ve büyüklükleri farklılık gösterebilir. Çapları 2mm'ye kadar olanlara psöriasis punktata, 1 cm'ye kadar olanlara psöriasis guttata, ortalama 3cm olanlara psöriasis numularis daha büyük olanlara plak psöriasis denir. Ortadan iyileşip halka şekilleri oluşursa psöriasis annularis, düzensiz kenarlı olanlar psöriasis serpiginoza, harita şekilleri ortaya

ıkarsa psoriasis geograflka ismini alır. Subjektif semptom genellikle yoktur, fakat bazen değişik Őiddetlerde kaşıntı görülebilir(11,18).

Plak psoriasis nadiren koltukaltı, kasık ve boyun gibi deri katlantı bölgelerini tutmaktadır(psoriasis inversa). Bu klinik görünümde skuam gözlenmez ve lezyonda keskin sınır ve canlı eritem eritem dikkat çekmektedir(18).

Psoriasisin klinik belirtileri, yerleşim yerleri ve prognoz açısından psoriasis vulgaristen farklı tablolara yol açan eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve artropatik psoriasis gibi atipik formları mevcuttur(11).

Eritrodermik psoriasis, hastalığın tüm vücudu etkileyen generalize formudur. Psoriasisin tüm semptomları mevcut olsa da, kronik plak psoriasisle karşılaştırıldığında skuam daha az gözlenmekte olup eritem daha ön plandadır. Psöriatik eritrodermi kronik plak psoriasisin generalize ekfoliyatif faza geçişiyle olabileceği gibi, ani olarak generalize eritem olarak da başlayabilir. Ani olarak başlayan eritrodermik psoriasisde deride etkilenmeyen alanlar olabilir. Tırnak tutulumu genelde Őiddetlidir. Generalize püstüler psoriasisde olduğu gibi ateş ve genel belirtiler de eşlik eder. Tedaviye dirençli, fatal olabilen, ağır bir klinik tablodur. Spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Generalize püstüler psoriasisde olduğu gibi, sedimentasyon artışı, lökositoz, lenfopeni, negatif azot dengesi, hipoalbuminemi görülebilir(11,18).

Püstüler psoriasisin; generalize püstüler psoriasis(von Zombusch tipi), annüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis ve lokalize püstüler psoriasisin 2 çeşidi palmoplantar püstülozis, akrodermatitis kontina olmak üzere birçok çeşidi bulunmaktadır. Çocuklarda püstüler psoriasis, SAPHO sendromu(sinovitis, akne, püstülozis, hiperosteozeis, osteitis)'nun bir manifestasyonu olmak üzere steril ve litik kemik bulguları ile komplike olabilir(18).

Generalize püstüler psöriasis (von Zombusch), psöriasisin akut bir varyantıdır. Ataklar günlerce devam eden ateş ve ani çıkan 2-3 mm çapında steril püstüllerle karakterizedir. Püstüller gövde ve ekstremitelerde (tırnak yatakları, avuç içi, ayak tabanını içerecek şekilde) yaygın halde bulunurlar. Püstüller ilk olarak eritemli yamaların üzerinde meydana gelirken, psöriasis şiddetlendikçe püstüller birleşerek gölcükler meydana getirir. Hastalık uzadıkça parmak uçları atrofik bir hal alabilir. Generalize püstüler psöriasis, karakteristik olarak ateş ve püstül atakları şeklinde seyrederken tetikleyici faktörler (enfeksiyon, irritasyon) suçlansa da tam olarak etyoloji bilinmemektedir(18).

Psöriatik artrit(PA), psöriasis hastalarının %40'ında görülen ekstrakutanöz bir manifestasyondur. Heredite, PA'te predispozan bir faktördür. PA'lı hastaların birinci derece akrabalarında %20 oranında psöriyazis , %5 oranında ise PA tesbit edilmiştir. PA ortalama 1 veya 2 dekad sonra ortaya çıkar ve prevelansında 3. Dekaddan 6. dekada doğru bir artış gözlenir. PA'te E/K oranı farklı çalışmalarda büyük değişiklikler gösterse de ortalama olarak 1:1 olarak tesbit edilir. Bu oran hastalığın farklı paternlerinde değişiklik göstermektedir. PA'lı hastaların pek çoğunda (%75) psöriazis artritinden önce başlar, %15 vakada cilt lezyonları ve artrit eş zamanlıdır. %10 vakada ise artrit cilt lezyonlarından önce başlamaktadır(22).

Psoriasisli hastaların %10-50 sinde tırnak tutulumu gelişir. Tırnak psoriasisli psöriatik artritli hastalarda daha yüksek insidense sahiptir. Psoriasisli tırnak değişiklikleri tipik tırnak matriks tutulumu (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatağı tutulumu (onikoliz, yağ damlaları veya salmon lekeleri, splinter hemoraji, hiperkeratoz) bulgularını içerir (23). Rich ve Scher tırnak hastalığını değerlendirmek için NAPSİ (Nail PSoriasis Severity Index) olarak adlandırılan bir derecelendirme sistemi önermişlerdir. Bu derecelendirme sisteminde

her tırnak imgesel olarak yatay ve dikey çizgilerle kadranslara bölünür. Tırnağın her bir kadranı tırnak matrix hastalığı (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatak hastalığı (onikoliz, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz, salmon lekeleri) açısından ayrı ayrı değerlendirilir. Matris veya yatak hastalığının varlığı için 1, yokluğu için 0 puan verilir. Her tırnak 8 üzerinden bir NAPSİ puanı alır ve bunlar toplanınca total NAPSİ skoru elde edilir. 20 tırnak için total NAPSİ skoru 0-160 arasında değişir (23).

Özeren ve ark. yaptıkları bir çalışmada 60 kişilik vaka grubunda psöriasisle lezyonların morfolojisi, tutulum bölgeleri ve atipik varyantların sıklığını incelemişler; psöriasis hastalarının %10'unda atipik varyant(guttat psöriasis, eritrodermil psöriasis, püstüler psöriasis) ve %40'ında ise tırnak tutulumu tesbit etmişlerdir(24).

Psoriasisli hastalarda artrit, depresyon, inflamatuvar barsak hastalığı ve malignansi riski artmıştır. Özellikle genç, siddetli psoriasisli hastalarda arteriyel ve venöz tromboz için yüksek mortalite riski ve yüksek miyokard infarktüs riski rapor edilmiştir. Sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık, diyabet, koroner arter kalsifikasyonu ve metabolik sendrom riskinin arttığı gösterilmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan sigara içimi, obezite, az fiziksel aktivite, hiperhomosistinemi ve psikolojik stresin prevalansı psoriasisli hastalarda yüksek bulunmuştur (p).(Sekil 1).

Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisli olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında psoriasisli hastalarda 7 kat daha sık Crohn hastalığı saptanmıştır. Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarında ise kontrol grubuna oranla daha fazla psoriasis bulunmaktadır. Kromozom 1p31'e lokalize olan interlökin (IL)-23R geni Crohn hastalarında ve ülseratif kolitli hastalarda anlamlı ölçüde birliktelik göstermiştir.

Psoriasis patofizyolojisi konusundaki çalışmalarda IL-23'ün psoriasis gelişiminde rolü olduğunun anlaşılması Crohn ve ülseratif kolitli hastalarda bu genin belirlenmesini daha anlamlı kılmaktadır(26).

Psoriasisle eşlik eden püstüler hastalıklar arasında "Acrodermatitis Continua of Hallopeau" ve palmoplantar püstüloz yer almaktadır. Palmoplantar püstülozlu hastaların yaklaşık dördte birinde ailede psoriasis öyküsü, %10'unda ise vücudun başka bir yerinde psoriasis lezyonları bulunmaktadır. Bununla birlikte palmoplantar püstüloz ve psoriasisin genetik olarak farklı özellikler gösterdiği belirlenmiştir(26).

NCEP ATPIII kriterlerine göre, metabolik sendrom tanısı aşağıda yer alan beş risk faktöründen üç ve daha fazlasının varlığında konur.

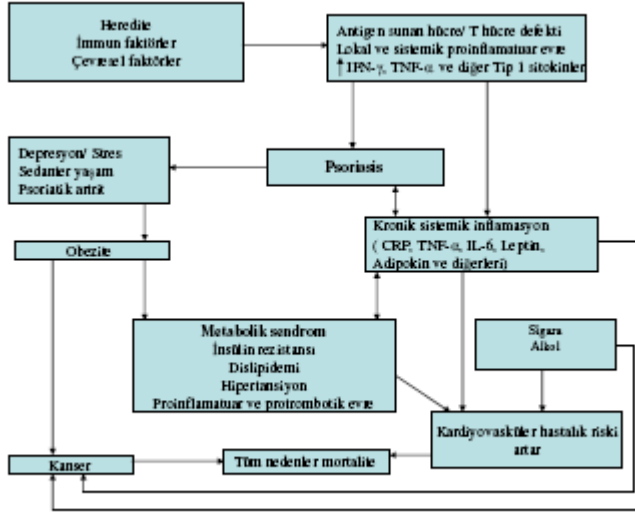
1. Açlık serum glukoz düzeyi en az 100mg/dl üzerinde olması veya daha önce tipII diabet tanısı alması,
2. Kan basıncının en az 130/85 mmHg olması veya hipertansiyon için tedavi görüyor olması,
2. Serum Trigliserit düzeyinin en az 150 mg/dl üzerinde olması,
3. Serum HDL kolesterol düzeyinin bayanlarda 50 mg/dl<, erkeklerde 40 mg/dl< olması,
5. 5.Obesite varlığı (bel çevresinin erkeklerde en az 102 cm, bayanlarda en az 88 cm olması)

Metabolik sendromun patogeneğinde altta yatan nedenin insülin direnci olduğuna inanılmaktadır. Obez hastaların yağ dokusunda bulunan aşırı miktardaki serbest yağ asitleri, insülinin iskelet kasında ve karaciğerdeki etkisini önlemekte ve insülin direncine neden olmaktadır. Hem yağ asitlerinin aşırı miktarda olması hem de insülin direnci adipoz dokuda ve karaciğerde protrombotik faktör ve proinflamatuvar sitokin

olan TNF-a, IL-6, C-reactive protein (CRP), and fibrinogenin fazla üretimine neden olmaktadır. Metabolik sendrom büyük oranda koroner arter hastalığı, felç ve Tip 2 diyabet riskini artırmaktadır(27).

Psöriasisiste olduğu gibi metabolik sendromda da Th 1'lerin artmasıyla karakterize disregüle inflamatuvar bir süreç vardır, bundan yola çıkarak bazı araştırmacılar psöriasis ile metabolik sendromun bağlantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir(25). Bazı araştırmacılar ise;psöriasisli hastalarda, sağlıklı kontrollere göre daha yüksek oranda sigara içimi, alkol kullanımı, madde kullanımı, anksiyete, depresyon bulunmasından dolayı(28) psöriasisli hastaların yaşam tarzlarıyla ilintili olarak metabolik sendromun daha yüksek oranda bulunduğu hipotezini öne sürmüşlerdir(27).

Psoriasisın kronik inflamasyona neden olan seyri, şifa sağlanamaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi gibi nedenlerle bu hastalarda obezite ve alkol kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Psoriasisde oklüzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle; koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumların söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda psoriasisın özellikle de şiddetli olduğu durumlarda risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir(26,29).



Şekil 1: Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riski ve psoriasis arasındaki ilişkisi

Wakkee ve ark. 15820'si psoriasis hastası olmak üzere 43397 vakayı içeren toplum kaynaklı kohort çalışmalarında, psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında iskemik kalp hastalığı riski açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamıştır. Aynı çalışmada psoriasis hastaları sistemik tedavi ve topikal tedavi alanlar şeklinde alt gruplara ayrılmış, bu iki grup arasında da fark saptanmamıştır(30).

Bu sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırmalı çalışmalarda da belirgin olarak ortaya konmaktadır. Popülasyon bazlı çalışmalarda psoriasis tedavilerinin kardiyovasküler riske etkileri ise açıklığa kavuşturulamamıştır(26).

Psoriasis immünolojik bir hastalık olduğu için psoriasisli hastalarda lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür(26). Yapılan bir çalışmada psoriasis hastaları lenfoma gelişimi açısından genel popülasyonla karşılaştırılmış ve lenfoma gelişme riskinin yaklaşık olarak 3 kat arttığı tesbit edilmiştir(31).

Psoriasis vulgariste dermatopatolojik özellikler ; erken lezyonlarda dermatopatolojik özellikler, tam gelişmiş lezyonlarda dermatopatolojik özellikler, kronik ve gerilemekte olan lezyonlarda dermatopatolojik özellikler olmak üzere 3'e ayrılmaktadır.

Erken Lezyonlarda Dermatopatolojik Özellikler: Erüptif psoriasis ve Guttat/Punktat psoriasis de bu grupta kabul edilebilir. İlk dermatopatolojik değişiklik, dermiste haff yüzeysel perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu ve dermal papillalarda kapiller dilatasyondur. Dermal papillada ödem, kapiller konjesyon, az sayıda eritrosit ekstravazasyonu ve perikapiller mast hücre sayısında minimal artış diğer başlangıç bulgularıdır. Meydana gelen başlangıç bulgularının akabinde, epidermin bazal katman ve hemen üstünde fokal spongiyoz ile birlikte lenfositik ekzositoz gelişir. Vasküler permeabilite artışı nedeniyle nötrofiller de ekstravaze olur ve hızla epidermise doğru çekilirler. Epidermis içinde Kogoj'un spongiyiform mikropüstülleri adı verilen sponiyotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller ve daha sık olarak da kornifiye katmanda parakeratoz kubbeleri ile birlikte piknotik nötrofillerin debris şeklinde izlenen munro mikro abseleri ortaya çıkar. Psöriasisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi henüz tam gelişmemiştir, belirgin papillomatoz ve uzamış reteler izlenmeyebilir(32).

Tam Gelişmiş Lezyonlarda Dermatopatolojik Özellikler: Psöriasis vulgarisin tam gelişmiş lezyonlarında, korneum katmanı hemen tamamen yada geniş tabakalar halinde parakeratotik biçimdedir. Tipik kalın skuamları oluşturan da budur. Nükleusunu yitirmeden, hızlanmış epidermal dönüşüm nedeni ile keratohyaline tam doyup olgunlaşmadan yüzeye hızla ulaşan bu parakeratotik keratinositler, birbirlerine ortokeratotik kornifiye katman gibi sıkıca tutunamadıklarından olgun psöriasisde kepekler büyük lameller halinde kolayca dökülürler. Munro mikroabseleri adı verilen

nötrofilik debris parakeratotik korneum içinde yer alır. Epidermis içinde Kogoj'un spongiyiform mikropüstülleri izlenebilir. Parakeratoz altındaki granüler katman incelmış ve hatta tamamen kaybolmuştur. Sadece akrotrikium ve akrosiringium gibi deri eklerinin intraepiderml granüler katman korunur. Psöriasiform epidermal hiperpilazi bu dönemdeki lezyonlarda en belirgin özelliktir(32).

Kronik Gerilemekte Olan Lezyonlarda Dermatopatolojik Özellikler: Psöriasisin kronik uzun süreçli lezyonlarında en belirgin özellik deri yüzeyinin palpasyonda kalın ve sert olarak algılanmasıdır. Bu kaba plakların renkleri de daha genç lezyonlara kıyasla daha soluk kırmızı olmalarıdır. Uzun süreçli, geniş plaklı vulgar psöriasıs klinik formunun; 'Elefantın Psöriasıs' olarak adlandırılmasının nedenlerinden bir plak çaplarının çok büyük olması, bir diğeri ise deri yüzeyinin fil derisi gibi kaba ve sert bir hal almasıdır. Özetlenen bu klinik görünümün dermatopatolojik karşılığı; Kompakt ortokeratotik hiperkeratoz ile akrotrikium ve akrosiringiumda kama tarzında hipergranüloz gelişimidir(32).

Tipik psoriatik lezyonlarda özellikler tanıyı koyacak kadar karakteristiktir. Psoriasisde eruptif, püstüler veya eritematöz fazlara değışim gibi hastalık aktivitesinin değışmesi ve diğeri hastalıklar ile birlikte bulunması durumlarında tanıda zorluklar ortaya çıkabilir. Psoriasisin ayırıcı tanısında ekzema, pitiriazis rubra pilaris, seboreik dermatit, pitiriazis likenoides et varioliformis, kandidiyazis, tinea, sifiliz, kutanöz T hücreli lenfoma (mikozis fungoides), bowen hastalığı ve paget hastalığı gibi hastalıklar yer alır. Psoriasisin morfoloji ve yayılım özelliklerine göre kronik plak tip psoriasis ile numuler ekzema, plak evre mikozis fungoides, tinea korporis; guttat tip psoriasis ile pitiriazis rozea, pitiriazis likenoides et varioliformis, psoriasiform sifiliz, tinea korporis; eritrodermik tip psoriasis ile atopik dermatitis, Sezary sendromu, ilaç erupsiyonu, generalize kontakt dermatit; fleksural tip psoriasis ile kandidiyazis,

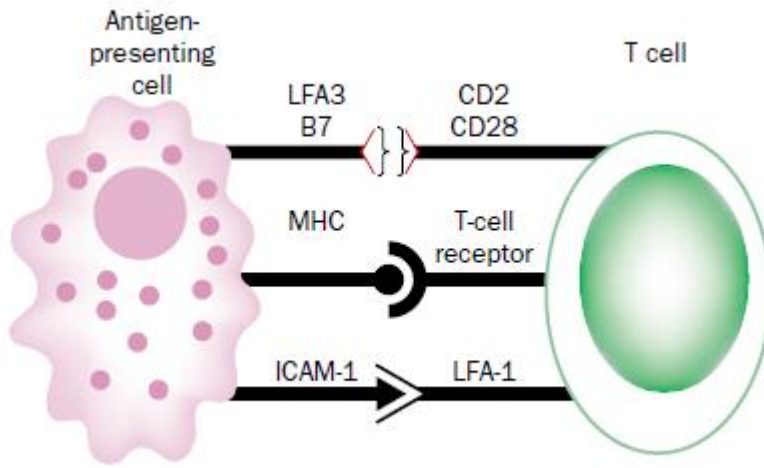
kontakt dermatit, Darier hastalığı; tırnak psoriasis ile tinea unguium, hasara ikincil gelişen diskeratoz (travma, dermatit vb.); saçlı deri ve yüz psoriasis ile seboreik dermatit; genital bölge psoriasis ile de bowen hastalığı ayırıcı tanıya girer(18,33,32).

2.1.1.PATOGENEZ

Psöriasis patogenezi ile ilgili ilk görüşler, psoriasis epidermal kaynaklı bir hastalık olduğuydu. Ancak immünsüpresif ajanların psoriasisde kullanımıyla birlikte bu görüş değişti. Birçok kanıt bu hastalığın patogenezinde baskın rolün T hücrelerinde olduğunu göstermektedir. Bunlardan bazıları; erken lezyonlarda dermiste Thücrelerinin ve makrofajların epidermal değişikliklerin başlamasından önce gösterilmesi, donör psoriasis hastalarından kemik iliği nakli yapılan hastalarda ilerleyen dönemlerde psoriasis rapor edilmesi, T hücre aktivasyonunu inhibe eden siklosporinin psoriasisde etkili olması, keratinositler üzerinde etkisi olmayan ve spesifik olarak T hücreleri üzerindeki IL-2 reseptörünü bloke eden DAB389IL-2 etken maddesine psoriasisde yanıt alınması T hücrelerinin patogenezdaki rolünün daha iyi anlaşılmasına neden olmuştur(34).

T hücreleri, psoriasisde neden olan birçok basamakta rol oynamaktadır. Tanımlanamayan bazı antijenler, epidermal antijen sunan hücrelerin (Langerhans hücreleri) olgunlaşmasına ve rejyonel lenf nodlarına göç etmesine sebep olur. Lenf nodunda Langerhans hücreleri 'naive' T hücrelerini aktive eder. Bu sürecin gerçekleşmesi için en az iki sinyale ihtiyaç vardır. Birinci basamak; antijenin, MHC (major histocompatibility complex) ile Langerhans hücresi tarafından algılanıp, T hücresi ile etkileşime girmesi ve ikinci basamak ise; Langerhans hücresinin 'naive' T hücresine sinyal iletmesidir(34).

T hücresi aktivasyonu için Langerhans hücresi tarafından en az 2 sinyal gerekmektedir. İlk sinyal, antijenin MHC tarafından T hücre reseptörüne tanıtılmasıyla oluşurken; ikinci kostimülatör sinyal, lenfosit fonksiyonel antijen (LFA-3)'in CD2'yi ve B7'nin CD28'i stimüle etmesi veya hücre içi adezyon molekülü (ICAM-1)'nün istirahat halindeki T hücre yüzeyindeki LFA-1'i stimüle etmesi ile oluşmaktadır(34).(şekil2).



Şekil 2: T hücre Aktivasyonu

Başlangıçta T hücre-Langerhans etkileşimi lenf nodlarında oluşurken, takip eden etkileşimler sonradan deride psoriatik plakta gerçekleşir. Aktif T hücreleri, IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinleri salarak epidermal, vasküler ve nadiren sinovyal hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler(35).

T-hücre aktivasyonu gerçekleştikten sonra iki diferansiyasyon yolu mümkündür. IL-12 veya IFN- γ uyarısı altında CD4+ T-hücreleri Th1 fenotipine, CD8+ T-hücreleri ise Tc1 fenotipine farklılaşarak TNF- α , IL-2 ve IFN- γ salgırlar. Bu cevap hücrel immünite ve psoriasisle ilişkilidir. IL-4 ve IL-10 uyarımı altında CD4+T-hücreleri Th2 fenotipine, CD8 hücreler ise Tc2 fenotipine farklılaşarak, CD8 hücreler ise Tc2 fenotipine farklılaşarak IL-4, IL-6, IL-10, IL-11 salgırlar. Bu cevap ise antikor üretimi

ve alerjik hastalıklarla ilişkilidir. Tercih edilen diferansiyasyon yolu hem T-hücre aktivasyon yeri, hem de Langerhans hücreleri tarafından salınan sitokin profilince belirlenir(35).

Tablo 1: Psoriatik plakta bulunan sitokinler, kemokinler, growth faktörler(36)

Sitokinler	Kemokinler	Growth faktörler
IL-1	TARC (CCL17)	TGF- α
IL-8	MIG (CXCL9)	IGF-1
TNF- α	IP10 (CXCL10)	KGF
IFN- γ	MDC (CCL22)	VEGF
IL-12	RANTES (CCL5)	NGF
IL-23	CXCR2	Amphiregulin
IL-15	CXCR3	
IL-17	CCR4	
IL-18	CCL27	
IL-20	CCR10	
IL-23	MIP3 α	
	MIP3 β	
	CCR6	

Çözünebilen birçok immünmedyator psoriatik plakta bulunmakta ve psoriasis patofizyolojisinde rol oynamaktadır(36).

Th1 sitokinler olan IL-12, IFN- γ ve TNF- α psoriatik lezyonlarda baskındır. IFN- γ hem CD4+ hem de CD8+ T-hücreler tarafından üretilir ve psoriasisde temel sitokin olarak düşünülür. Dentritik hücreler ve keratinositler diğer sitokinleri ve kemokinleri üretebilirler. IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve diğer sitokinlerle büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. IL-18, IL-12 sinerjistik olarak dentritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- γ üretimini artırır. Aktif CD4+ T-hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırmak için IFN- γ ile sinerjik etki gösterir ve böylece T-hücrelerinin cilde geçişini artırır. TGF- α , IL-20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olur. IFN- γ ve IL-15, keratinositlerin apoptoza karşı rezistansını artırır. İnflamatuvar hücreler ve keratinositler tarafından

üretilen kemokinler de psoriasisde lökositlerin toplanması, adhezyonu ve trafiği için gereklidir(35).

Yakın zamanda deney hayvanlarında IL-17 üretiminin indüklenmesiyle birlikte, IL-17 üreten Th17 hücrelerinin, IFN- γ üreten Th1 hücreleriyle birlikte inflamatuvar otoimmün hastalıklarda eşit role sahip olduğu hatta daha ön planda olduğu bulunmuştur(37).

Psoriasis; multipl sklerosis, otoimmün diabetes mellitus, inflamatuvar barsak hastalıkları gibi diğer otoimmün hastalıkların sahip olduğu tüm ortak özelliklere sahiptir ve psoriasis, oligoklonal Th hücrelerinin infiltrasyonu nedeniyle, Th1 ve Th17 hücrelerinin indüklediği otoimmün inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. TNF- α 'nın konsantrasyonunun, psoriasis plaklarından alınan biyopsi spesmenlerinde artmış olduğu tesbit edilirken psoriasisden etkilenmeyen deri alanlarından alınan biyopsi spesmenlerinde normal sınırlarda olduğu tesbit edilmiştir(37).

Dentritik hücreler (Langerhans hücreleri de dahil); psoriasis, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkları alevlendiren TNF- α 'nın major kaynağıdır. Dolayısıyla, TNF- α hem doğal immün sistem hücreleri (Dentritik hücreler) hem de kazanılmış immün sistem hücreleri tarafından üretilen psoriasis immunopatolojisinde kritik öneme sahip bir sitokindir(36).

2.1.2. MATRİKS METALLOPROTEİNAZLARI(MMPs)

Matriks metalloproteinazlar (MMPs); ekstrasellüler matriks (ECM) ile bazal membran komponentlerini parçalama yeteneğine sahip olan ve aktif bölgesinde çinko içeren homolog bir enzim ailesidir. Bu enzimler doku yeniden yapılanması, morfogenezis, yara iyileşmesi ve normal gelişimsel süreç gibi fizyolojik durumlarda önemli bir rol oynadıkları gibi tümör hücresi invazyonu, anjiyogenezis ve metastaz gibi patolojik süreçlerde de yer alırlar(38).

Matriks metalloproteinazları alt tip olarak 5'e ayrılmaktadırlar; İnterstisyel kollajenazlar, Stromelizinler, Jelatinazlar(tip 4 kollajenazlar), Matrilizinler, Makrofaj Metalloelaztaz(39).

Matriks metalloproteinazlarının rol oynadığı başlıca fizyolojik olaylar; Yara iyileşmesi, kıl folikül siklusu, anjiogenez, sinir büyümesi, immün cevap, inflamasyon, apoptoz, embriyonik gelişme, organ morfogenezi, blastosit implantasyonu, kemik remodelizasyonu, endometrial siklus, ovulasyon, servikal dilatasyon, postpartum uterus küçülmesi(39).

Matriks metalloproteinazlarının rol oynadığı başlıca patolojik olaylar; Deri ülserasyonu, kanser, metastaz, artrit, osteoartrit, kardiyovasküler hastalıklar, aterosklerozis, kan-beyin bariyer bozukluğu, santral sinir sistemi ve diğer nörolojik hastalıklar, multipl skleroz, Alzheimer hastalığı, Gullian-Barre hastalığı, kornea ülserasyonu, Sorby'nin fundus hastalığı, amfizem, fibrotik akciğer hastalığı, gastrik ülser, karaciğer sirozu, karaciğer fibrozisi, nefrit(39).

Matriks metalloproteinaz ailesi

Matriks metalloproteinaz ailesi aşağıdaki özelliklere sahiptir.

1. Ekstrasellüler matriksin en az bir komponentini parçalayan proteinazlardır.
2. Zn iyonu içerirler ve bu nedenle şelatlayıcı ajanlarla inhibe olabilirler.
3. Latent formda salgılanırlar ve proteolitik aktivitelerini göstermeleri için aktive olmaları gereklidir. İnvitro olarak organomerküriyel bileşenlerle aktive olabilirler.

4. Metalloproteinazlara spesifik doku inhibitörleri ile (Tissue inhibitors of matrix metalloproteinases, TIMPs) inhibe olurlar.
5. Moleküler klonlama yöntemleri ile çeşitli grup üyelerinin aminoasit benzerlikleri olduğu gösterilmiştir(40).

Gelatinaz A (MMP 2):

Latent formu 72 kDa, aktif formu 66 kDa ağırlığındadır. TipIV kollajeni, gelatini, ek olarak tipV, VII, X, kollajeni, elastin ve fibronektini, laminini parçalar(41).

Gelatinaz B (MMP 9, 92kDa kollajenaz):

Gelatin ve tip IV bazal membran kollajeni için substrat spesifiktir. Latent formu 92 kDa, aktif formu 84 kDa ağırlığındadır. Diğer substratları tip I, III, V kollajen, elastin ve fibronektindir(41)

Gelatinaz-A ve -B benzer şekilde matriks proteinlerini parçalarlarken potensleri farklıdır. Mesela tip 1 jelatini Gelatinaz-A 2 kat daha aktif parçalarlarken, Gelatinaz-B tip 4 kollajeni 2-3 kat daha hızlı parçalar(18).

Matriksmetaloproteinazlar(MMP) birbirleri tarafından veya otokatalitik enzimler tarafından aktive edilebilir. MMP'lerin posttranslasyonel regülasyonlarının aktivasyonları,4çeşitTIMP(tissue inhibitors of MMP) tarafından sağlanmaktadır(TIM-1,TIMP-2,TIMP-3,TIMP-4). Tümör invazyon ve metastazlarında önemli rol oynayan bazal membran(BM)'ı, MMP-2 ve MMP-9 parçalamaktadır. MMP-2, TIMP-2'ye bağlanırken; MMP-9, TIMP-1'e bağlanmaktadır(42).

Matriks metalloproteinazları inflamatuvar hücrelerden salgılandıkları için bazı deri lezyonları ve yara iyileşmesinde rol almaktadırlar. Bu yüzden dermatolojik

hastalıkların tedavisinde de matriksmetalloproteinaz inhibitörleri ile neler yapılabileceği araştırılmaya başlanmıştır(39).

Köpekbalığı kartilaj ekstresi neovastat(TIMP), plak psoriasis tedavisinde monoterapi olarak faz ½ çalışma ile denenmiştir. Kullanılan enyüksek doz neovastat(240ml/d) iyi tolere edilmiş ve psoriasis alan ve şiddet indeksi(PASI) skorunda istatikselsel olarak anlamlı derecede düzelmeye sebep olmuştur(43).

2.1.3.S100 PROTEİNLERİ

Kalsiyum bağlayan s100 proteinleri birçok biyolojik işlevde görev almaktadır. S100A7(psoriasis), S100A8 (calgranulin A) and S100A9 (calgranulin B) olmak üzere çok çeşitli s100 proteinleri, psoriatik deride miktarları artmış olarak tesbit edilmiştir. Adı geçen 3 adet s100 proteini de proinflamatuvar sitokin olan IL-22 tarafından ekspresyonları sağlanmaktadır. S100A7 (psoriasis), S100A9 (calgranulin B)'un psoriasisli ve normal deride keratinosit diferansiyasyonunu artırdığı tesbit edilmiştir(44) ve CD4+T hücreleri için kemoatraktan olan (IFN)-γ tarafından regüle edilirken (45) aynı zamanda vasküler endotelyal growth faktör(VEGF) miktarını artırır(46).

Paradisi ve ark. 265 psoriasis hastasının serumlarında s100B protein seviyesini ölçmüşler ve 120 kişilik sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olacak şekilde yüksek bulmuşlardır(47).

2.1.4. NÖRON SPESİFİK ENOLAZ

Nöron spesifik enolaz(NSE), primer olarak nöron hücre sitoplazmasında bulunan glikolitik bir enzimdir(48). 2 adet γ alt ünitelerden oluşan ve yarılanma ömrü 24 saat olan dimerik bir enzimdir. Nöronal hasar ve kan beyin bariyerinde meydana gelen hasarlarda NSE beyin omurilik sıvısına ardından da kana geçmektedir(49).

Erişkin hastalarda, NSE'nin beyin omurilik sıvısında bulunan konsantrasyonları; status epileptikus, Creutzfeldt-Jakob hastalığı ve metastatik akciğer hastalığı gibi nöronal hasarla seyreden durumlarda marker olarak kabul edilmektedir(48,50).

2.2. ELEKTROMİYOGRAFİ(EMG)

Elektromyografi (EMG) kas ve periferik sinirlerin elektriksel aktivitesinin kaydedildiği, fonksiyonlarının ölçüldüğü bir teşhis yöntemidir. Kas hastalıkları, periferik sinir hastalıkları (polinöropati, mononöropati, tuzak nöropatiler), radiküler sinir lezyonları (örneğin: disk hernisine bağlı), amiyotrofik lateral skleroz (ALS), poliomiyelit, postpolio sendromu ve myasteni gravis gibi motor son plak hastalıklarının tanısında kullanılmaktadır(51).

EMG'nin uygulanabilmesi için kaydedici ve uyarıcı elektrodlar, kas ve sinir aksiyon potansiyellerini büyüten elektronik sistem (amplifikatör), biyoelektriksel değişimleri gösteren katod-ışınli osiloskop, biyoelektriksel değişmelerin kulak yolu ile işitilmesini sağlayan mikrofon sistemi, sinir ve kasları kontrollü elektriksel şoklarla uyartabilen stimulatör, biyoelektriksel potansiyelleri çizdiren kaydetme sistemi gereklidir. Kas ve sinirlerden gelen biyoelektriksel potansiyeller çok geniş sınırlar içinde değişen bir voltaja sahiptirler ve 10 mikrovolt ile 10 milivolt arasında değişirler. Bu denli küçük elektriksel gerilim farklarının katot ışınli osiloskopta görülebilmesi için bir yandan kaydedici elektrotların kas ve sinir dokusuna çok yakın olması ya da içinde olması bir yandan da bu potansiyellerin katod ışınli osiloskopa gelmeden önce büyütülmesi gerekir. Bu büyütme amplifikatör ile sağlanır. Biyolojik potansiyellerin sinirsel uyarımlarla uyatılabilmesi için de belirli şekil, süre ve voltajda elektriksel şoklar veren bir stimulatör gereklidir. Rutinde kullanılan EMG-kaydedici elketrotların hepsi ekstraselüler elktrodlardır. Rutin klinik EMG'de çeşitli yöntemler çeşitli klinik sorunlara

cevap vermek üzere kullanılmaktadır. Motor sinir iletimi ile periferik sinirlerde motor liflerin iletim özellikleri saptanır, Duyusal sinir iletiminde periferik sinirlerde duyu liflerinde iletim özellikleri saptanır. İğne elektromyografisi ile de çizgili kaslardaki spontan ve istemli elektrik aktivitesi incelenir(51).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 28.04.2010 tarih ve 2010/026 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya 01.10.2010 -15.04.2011 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Psoriasis polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik tetkikler sonucunda psoriasis vulgaris tanısı alan PASI (Psoriasis Area Severity Index) değeri 10 ve üstünde olan 25 hasta ve PASI 10'un altında 25 hasta olmak üzere toplamda 50 hasta alındı. Hastaneye rutin kontrol için başvuran herhangi bir deri veya başka bir sistem hastalığı olmayan yaş, cinsiyet hasta grubuyla eşleştirilmiş 25 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan her hastadan ve sağlıklı katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya alınan psoriasis hastalarının yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süreleri, PASI değeri, tırnak tutulumu, eklem tutulumu kaydedildi. PASI değerlendirilirken hastaların baş, üst ve alt ekstremitte, gövdede yer alan lezyonların eritem, infiltrasyon ve deskuamasyonu göz önüne alındı. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalardan alınan kan örneklerinde açlık glukoz, vitamin B12, tiroid hormonları, üre-creatinin, aspartat amino transferaz(AST), alanin amino transferaz(ALT), serum lipid, hemoglobin, demir(Fe^{++}) seviyeleri ölçüldü.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

18 yaşından büyük, 65 yaşından küçük olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

Bu çalışmaya 4 hafta içinde topikal veya sistemik antipsoriyatik tedavi alan hastalar, iskemik kalp hastalığı olanlar, diyabet hastaları, hipertansiyon hastaları, akut veya nörolojik hastalığı olanlar, tiroid hastalığı olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastaları, vitamin B12 seviyesi düşük olan hastalar, anemik hastalar, hiperlipidemik hastalar, gebeler, 18 yaş altı ve 65 yaş üstü hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya alınan 75 olguya Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı EMG laboratuvarında nöroloji uzmanı tarafından Nihon Kohden MEB-7102K cihazında EMG yapıldı. Uygun ısıda median duyu, median motor, ulnar duyu, ulnar motor, peroneal, posterior tibial ve sural sinirlerinin amplitüt, latans, iletim hızları, F dalga latanslarının ölçümü yapıldı.

50 psoriasis hastasının ve 25 kontrol grubunun serumlarında alınan kan örneklerinde açlık mmp2, mmp9, NSE, s100 düzeylerine bakıldı.

Kan Örneklerinin Toplanması

Serum mmp2, mmp9, nse, s100B düzeylerine bakmak için 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00-08.30 arasında vakumlu jelli tüpe 8.5 cc kan alınıp oda ısısında 20 dk beklettikten sonra 5 dk 5000 rpm'de santrifüj edildi. Elde edilen serum 1.5ml'lik ependorf tüpe konulup -20 derecede analiz zamanına kadar muhafaza edildi.

Biyokimyasal analizler

1. Serum MMP-9 Düzeylerinin Ölçümü

Serum mmp-9 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (BioVendor R&D - Immunoassays \ Matrix metalloproteinase-9 ELISA Kit, Cat No:RBMS2016/2R) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

2. Serum MMP-2 Düzeylerinin Ölçümü

Serum mmp-2 düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (BioVendor R&D - Immunoassays \ Matrix metalloproteinase-2 ELISA Kit, Cat No:BBT0459R) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

3. Serum S100B Düzeylerinin Ölçümü

Serum S100B düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (DiaMETRA S100B ELISA Kit, Cat No: **REF DKO074**) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar pg/ml olarak ifade edildi.

4. Serum h-NSE Düzeylerinin Ölçümü

Serum h-NSE düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (DiaMETRA h-NSE ELISA Kit, Cat No: **REF DKO073**) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz:

Pası 10 ve üzeri, pası 10 altı, kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş, aile öyküsü, tırnak tutulumu, eklem tutulumunun karşılaştırılması kikare test kullanılarak değerlendirildi.

Pası 10 ve üzeri, pası 10 altı, kontrol grupları arasında hastalık süreleri, pası değerlerinin karşılaştırılması Mann-Whitney U test kullanılarak değerlendirildi.

Psoriasis ve kontrol grupları arasında mmp-2, mmp-9, s100, NSE düzeyleri Mann-Whitney U (parametrik olmayan bir testtir) testi ile karşılaştırıldı.

Pası 10 ve üzeri, pası 10 altı, kontrol grupları arasında mmp-2, s100, NSE düzeyleri; kıkare test ile karşılaştırıldı.

Pası 10 ve üzeri, pası 10 altı, kontrol grupları arasında mmp-9 düzeyleri Posthoc test ile karşılaştırıldı.

Pası değerleri ve mmp-2, mmp-9, NSE, s100 düzeyleri arasındaki ilişki Spearmanın rho test kullanılarak değerlendirildi.

Aile öyküsü ve mmp-2, mmp-9, NSE, s100 düzeyleri arasındaki ilişki Mann-Whitney U testi kullanılarak değerlendirildi.

Eklem tutulumu ve mmp-2, mmp-9, NSE, s100 düzeyleri arasındaki ilişki Mann-Whitney U test kullanılarak değerlendirildi.

Pası 10 ve üzeri, pası 10 altı, kontrol grupları arasında EMG verileri; Mann-Whitney U test, Anova test, student T testi kullanılarak karşılaştırıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya pası değeri 10 ve üzeri olan 24 hasta, pası değeri 10'un altında olan 25 hasta olmak üzere toplam 49 adet psoriasis vulgarisli hasta alındı. Bu hastaların 27'si erkek (%55.1), 22'si(%44.9) kadındı. Hastaların yaşları 18 ile 60 yıl arasında değişiyordu. Olguların yaş ortalaması $36.8 \pm 11.344SD$ /yıl idi. Psoriasis hastalarının hastalık süreleri, pası değeri 10 ve üzeri olan grupta $144.6 \pm 96.7SD$ /ay iken pası değeri 10'un altı olan grupta ise $94.32 \pm 79.628SD$ /ay idi. Pası 10 ve üzeri olan grupta ortalama pası değeri $16.41 \pm 6.947SD$ iken pası 10'un altı olan grupta ortalama pası değeri $4.12 \pm 1.722SD$ idi. Hastalardan 10'unda psoriasis aile hikayesi mevcuttu.

Pası değeri 10 ve üzeri olan 24 hastanın 14'ünde(%58.3), pası değeri 10'un altı olan 25 hastanın 4'ünde(%16) psoriasis bağı tırnak tutulumu tesbit edildi($p= 0.002$). Pası değeri 10 ve üzeri olan 24 hastanın 7'sinde(%29.2), pası değeri 10'un altı olan 25 hastanın 4'ünde(%16) psoriasis bağı eklem tutulumu tesbit edildi($p=0.269$).

Çalışmaya yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 25 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışmamızda 3 grup arasında mmp-2, mmp-9, NSE, s100 düzeyleri açısından fark tesbit edilmedi.(Tablo 2).

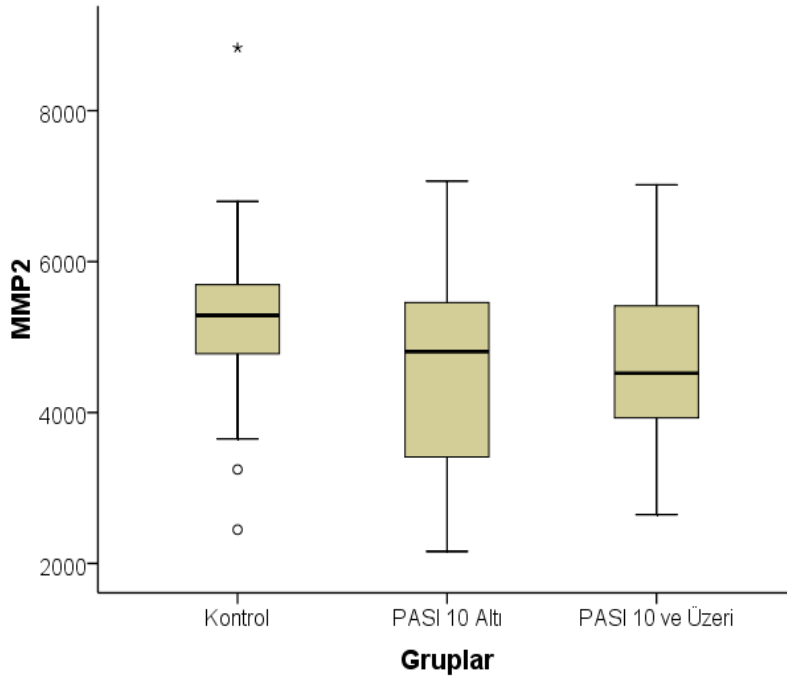
Tablo 2:Pası 10 ve üzeri olan hasta grubu, pası 10'un altı olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki mmp-2, mmp-9, s100, NSE düzeyleri.

Markerlar	PASI DEĞERİ 10 VE ÜZERİ OLAN HASTA GRUBU (MİN-MAKS)	PASI DEĞERİ 10'UN ALTINDA OLAN HASTA GRUBU (MİN-MAKS)	SAĞLIKLI KONTROL (MİN-MAKS)	P DEĞERİ
MMP-2	4663,6(2647,3-7016,9)	4672.9(2160.1-7065.8)	5253.1(2448.1-8834.0)	0.119
MMP-9	16.5(14.3-18.6)	16.5(14.2-18.7)	15.4(11.3-20.1)	0.992
S100	22.8(3.25-88.8)	19.1(2.6-97.9)	27.8(2.7-137.7)	0.811
NSE	6.0(3.1-16.3)	6.7(3.0-27.0)	7.0(4.1-17.0)	0.052

Tablo 3: Psoriasisli gruba kontrol grubunun arasındaki mmp-2, mmp-9,NSE,s100 düzeyleri

Markerlar	SEDEF HASTALARI GRUBU (\pm SD)	SAĞLIKLI KONTROL GRUBU(\pm SD)	P DEĞERİ
MMP-2	4668,3(\pm 1165,6SD)	5253,1(\pm 1225.5SD)	0,041
MMP-9	16,5(\pm 1.2SD)	15.4(\pm 1.9SD)	0.003
S100	20,9(\pm 26.2SD)	27.8(\pm 37.6SD)	0.672
NSE	6.4(\pm 4.1SD)	7.0(\pm 2.6SD)	0.016

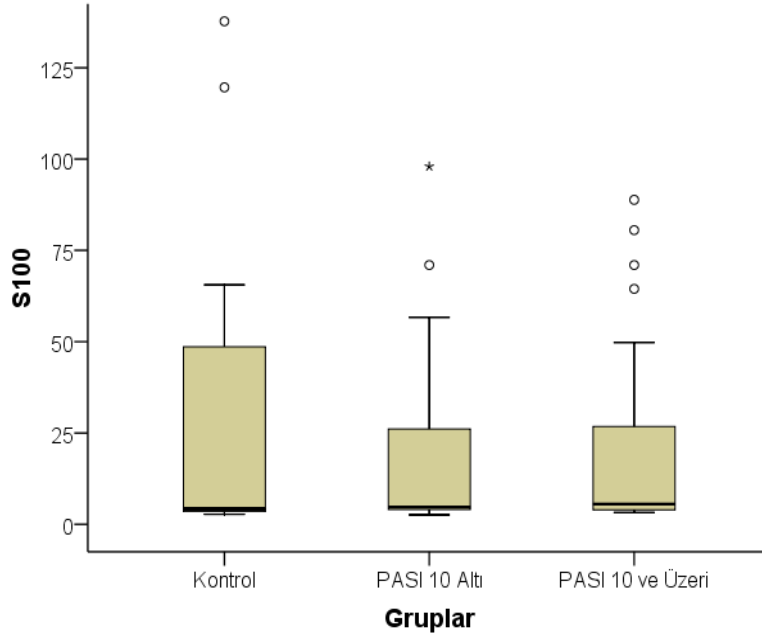
Psoriasis grubu ile kontrol grubu mmp-2, mmp-9,NSE,s100 düzeyleri açısından karşılaştırıldı ve serum mmp-9 düzeyleri psoriasisli hastalarda yüksek çıkarken, mmp-2 ve NSE düzeyleri kontrol grubunda daha yüksek tesbit edildi. S100 düzeyleri açısından iki grup arasında fark tesbit edilmedi.(Tablo 3).



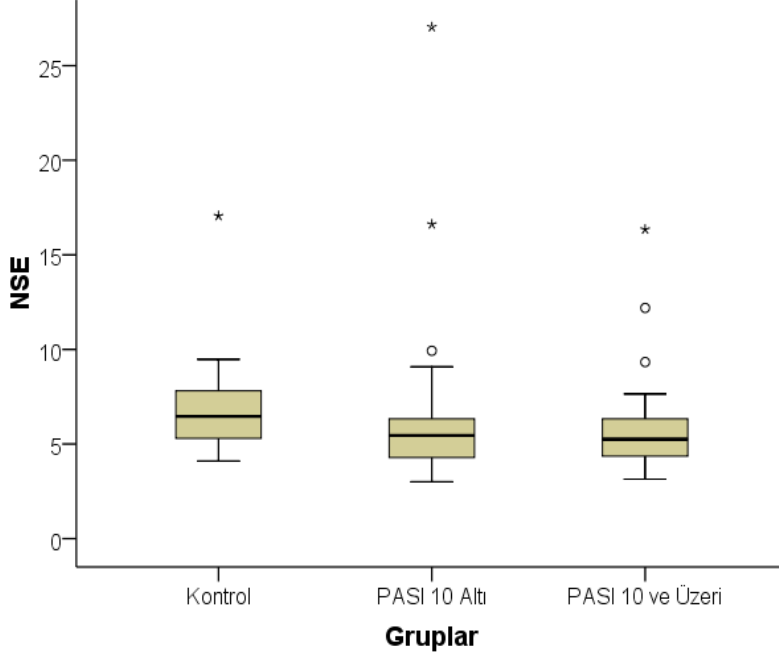
Grafik 1: Serum mmp-2 seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.



Grafik 2: Serum mmp-9 seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.



Grafik 3: Serum s100 seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.



Grafik 4: Serum NSE seviyelerinin kontrol grubu, pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup arasında karşılaştırılması.

Pası ile mmp-2, mmp-9, s100, NSE arasındaki ilişki irdelendi.

MMP-2 düzeyleri ile Pası arasında korelasyon yoktu($r=-0,077$; $p=0,598$).

MMP-9 düzeyleri Pası arasında korelasyon yoktu($r=-0,002$; $p=0,988$).

S100 düzeyleri ile Pası arasında korelasyon yoktu($r=-0,036$; $p=0,809$).

NSE düzeyleri ile Pası arasında korelasyon yoktu($r=-0,079$; $p=0,589$).

Psoriasis aile öyküsü ile mmp-2, mmp-9, s100, NSE arasındaki ilişki irdelendi.

MMP-2 düzeyleri ile psoriasis aile öyküsü arasında anlamlı fark yoktu($p=0,723$).

MMP-9 düzeyleri ile psoriasis aile öyküsü arasında anlamlı fark yoktu($p=0,451$).

S100 düzeyleri ile psoriasis aile öyküsü arasında anlamlı fark yoktu($p=0,798$).

NSE düzeyleri ile psoriasis aile öyküsü arasında anlamlı fark yoktu($p=0,705$).

Tırnak tutulumu ile mmp-2, mmp-9, s100, NSE değerleri irdelendi.

MMP-2 düzeyleri ile tırnak tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,858$).

MMP-9 düzeyleri ile tırnak tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,401$).

S100 düzeyleri ile tırnak tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,174$).

NSE düzeyleri ile tırnak tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,221$).

Eklem tutulumu ile mmp-2, mmp-9, s100, NSE değerleri irdelendi.

MMP-2 düzeyleri ile eklem tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,056$).

MMP-9 düzeyleri ile eklem tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,338$).

S100 düzeyleri ile eklem tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,746$).

NSE düzeyleri ile eklem tutulumu arasında anlamlı fark yoktu($p=0,876$).

Çalışmamızda psoriasis ve sağlıklı kontrol grubuna nörolojik muayene ile birlikte EMG yapıldı. Median, ulnar sinir motor ve duyu iletimleri, peroneal, posterior tibial sinir motor iletimleri, sural sinir duyu iletimleri ile birlikte abduktor pollisis brevis, biceps, tibialis anterior, vastus lateralis kasları iğne EMG'si yapıldı. Hem, pası 10 ve üzeri olan grup, pası 10'un altı olan grup ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan 3'l karşılaştırmada hem de psoriasis grubu ve sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan 2'li karşılaştırmada latans, iletim hızı, amplitüd ve F değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark tesbit edilmedi(Tablo 4,5). İğne EMG'de de herhangi bir patoloji tespit edilmedi.

Tablo 4 : Pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup ve kontrol grubu arasında motor iletimlerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	PASI 10'UN ALTI OLAN HASTALAR	PASI 10 VE ÜZERİ OLAN HASTALAR	KONTROL GRUBU	P DEĞERİ
1.MOTOR İLETİM				
N.ULNARİS				
LATANS	2.1	2.1	2.1	0.873
AMPLİTÜT	5.5	5.3	5.6	0.370
İLETİM HIZI	63.4	60.2	60.4	0.069
F DEĞERİ	26.1	25.6	25.5	0.461
N.MEDİANUS				
LATANS	2.9	3.0	2.8	0.100
AMPLİTÜT	5.6	5.4	5.5	0.461
İLETİM HIZI	61.9	60.2	60.6	0.401
F DEĞERİ	25.9	25.7	25.9	0.928
N.PERONALİS				
LATANS	3.5	3.5	3.5	0.967
AMPLİTÜT	4.9	5.1	5.1	0.734
İLETİM HIZI	53.8	52.5	54.7	0.146
F DEĞERİ	45.6	45.0	44.8	0.675
N.TİBİALİS POSTERİOR				
LATANS	3.8	3.5	3.6	0.358
AMPLİTÜT	5.3	5.3	5.2	0.869
İLETİM HIZI	52.8	51.6	52.3	0.425
F DEĞERİ	46.2	45.1	45.2	0.332

Tablo 5 : Pası 10'un altı olan grup, pası 10 ve üzeri olan grup ve kontrol grubu arasında duyu iletimlerinin karşılaştırılması

PARAMETRELER	PASI 10'UN ALTI OLAN HASTALAR	PASI 10 VE ÜZERİ OLAN HASTALAR	KONTROL GRUBU	P DEĞERİ
1.DUYU İLETİMİ				
N.ULNARİS				
LATANS	1.98	2.13	2.07	0.630
AMPLİTÜT	17.2	15.8	15.8	0.510
İLETİM HIZI	57.2	56.0	57.5	0.494
N.MEDİANUS				
LATANS	2.49	2.51	2.48	0.471
AMPLİTÜT	23.3	21.3	20.7	0.849
İLETİM HIZI	55.4	57.8	59.6	0.729
N.SURALİS				
LATANS	2.7	2.8	2.6	0.234
AMPLİTÜT	16.48	16.0	19.28	0.250
İLETİM HIZI	52.3	53.5	54.1	0.227

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Psoriasis patogenezinde nöral etkinin önemi, ilk olarak distal sinirlerde meydana gelen travma sonrasında ilgili alanda psoriasis plaklarında tamamen gerileme meydana gelmesiyle ilişkili olgu sunumları ile anlaşılmaya başlanmıştır(52).

Birçok deneysel çalışma; psoriatik derinin, sağlıklı kontrol gruplarına ve lezyonsuz deriye kıyasla çok daha yoğun innervasyona sahip olduğunu göstermiştir. Ayrıca psoriatik epidermiste, substance-P içeren sinirlerde de artış olduğu tesbit edilmiştir(53). İmmünohistokimyasal çalışmalarda; lezyonlu ve lezyonsuz alanlardaki keratinositlerin çok yoğun miktarda nerve growth factor(NGF) ürettikleri ayrıca psoriatik lezyonlarda bulunan kutanöz sinir sonlanmalarında da NGF reseptörlerinin arttığı tesbit edilmiştir(52).

Simona ve ark. Psoriasis hastalarının lezyonsuz derisinden, tam gelişmiş ve kronik ve gerilemekte olan psoriasis plaklarından almış oldukları biyopsi örneklerini konfokal lazer mikroskopi altında incelemişler ve yapılan karşılaştırma neticesinde normale kıyasla sayıca azalma olmakla birlikte en fazla nöron fibrilinin lezyonsuz deriden alınan biyopsi örneklerinde olduğu, en az nöron fibrilinin de kronik ve gerilemekte olan psoriasis plaklarından alınan biyopsi örneklerinde olduğunu tesbit etmişler. Bu sonuca dayanarak psoriasis plağındaki inflamasyonun süresi uzadıkça nöron fibrillerinin sayıca azaldığı hipotezini öne sürmüşlerdir(54).

Periferik nöropatiler periferik motor, duyu, ve otonomik sinirlerin yapı ve fonksiyon bozukluğundan kaynaklanan sık görülen nörolojik problemlerdir. Nöropatilerin sebepleri ve prezentasyonları çok çeşitlilik göstermektedir. Nöropatilerin sık görülen nedenleri tuzak sendromları, vitamin B12 eksikliği, folik asit eksikliği, diyabet, üremi, alkolizm, hipotiroidi, gibi sistemik hastalıklar, kalıtsal bozukluklar, inflamatuvar demiyelinizan, iskemik, paraneoplastik durumlar, bazı moleküllerin eksikliği,

enfeksiyonlar, n-hekzan, arsenik, talyum, altın, sisplatin gibi toksik maddelerin kullanımı sayılabilir. Periferik nöropatilerde aksonal dejenerasyon ya da segmental demiyelinizasyon görülür. Aksonal dejenerasyon distal aksonal yıkıma işaret eden ve nöronla ilişkili muhtemel metabolik bozuklukların neden olduğu periferik sinirlerin en sık rastlanan patolojisidir. Sistemik metabolik hastalıklar, toksin maruziyeti ve bazı kalıtsal nöropatiler aksonal dejenerasyonun olağan sebepleri içinde sayılabilir. Akson dejenerasyonu ile aynı anda miyelin yıkımı da sinir lifinin distalinden gövdesine doğru “dying-back” veya uzunluk bağımlı nöropati olarak ilerleyici bir süreçte gerçekleşir. Buna benzer olaylar dizisi, santrale giden duyu nöronlarını da etkilerse rostral arka kolon liflerinin distal dejenerasyonu ile sonuçlanabilir. Distal aksonların uzunluk bağımlı ve selektif hassasiyetleri, yapısal proteinler ve enzimlerin perikaryon tarafından sentezinde aksonal transportta veya enerji metabolizmasında bölgesel bozukluklara bağlı olabilir. “Dying-back” nöropati kliniğe, kademeli olarak proksimale ilerleyen, alt ekstremitelerde distalinde motor ve duyu defisiti şeklinde başvurur. Sonuç olarak çorap tarzında duyu kaybı, distal kas güçsüzlüğü ve atrofi, derin tendon reflekslerinde azalma meydana gelir. Segmental demiyelinizasyon akson tutulumu olmaksızın miyelin kaybıyla sonuçlanan miyelin kılıf veya Schwann hücresi harabiyetidir. Bu durum, immün aracılı demiyelinizan patolojilerde ve Schwann hücresi/miyelin metabolizmasının kalıtsal bozukluklarında meydana gelmektedir. Edinsel demiyelinizan durumlar fizyolojik olarak iletim bloğuna neden olarak sinir aksiyon potansiyelinin kasa ulaşmaması ve buna bağlı olarak kaslarda güçsüzlük durumlarına neden olur. Akson korunduğu için kaslarda atrofi büyük ölçüde beklenmez. Çoğu demiyelinizan hastalıkta sıcaklık ve ağrı duyularının kaybolmaması, miyelinsiz ve küçük çaptaki miyelinli sinir liflerinin fonksiyonunun korunduğunu gösterir.

Periferik nöropatilerde tüm duyu modalitelerinin kaybı sık rastlanan bir durum olsa da çoğu olguda kayıp genellikle belli modalitelerle sınırlıdır. Ağrı ve ısı duyuları miyelinli ve miyelinsiz ince A δ lifleriyle taşınırken, vibrasyon, propriyosepsiyon ve tendon reflekslerinin afferent kolu kalın ve miyelinli A α ve A β lifleriyle iletilir. Hafif dokunma duyusu ise ince ve kalın miyelinli liflerle taşınır.

Bir ve ark., psöriazisinde otonom sinir sistemi tutulumunu değerlendirmek için kullanılan elektrofizyolojik bir test olan sempatik deri cevabı(SDC) testini psoriasisli hastalarda uygulamışlar ve psoriasis hastalığının sempatik deri cevabı üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını tespit etmişlerdir(55)

Yosipovitch ve ark. psoriasisli hastalarda doppler görüntüleme tekniğini kullanarak psoriasis plaklarındaki kan akımıyla normal derideki kan akımını karşılaştırmışlar ve psoriasis plaklarındaki kan akımında artış tesbit etmişlerdir(56).

Bugüne kadar; psoriasisin, periferik sinir fonksiyonu üzerine olan etkisini inceleyen tek çalışmayı Chroni ve ark. yapmışlardır. 32 kronik plak psoriasisli hastada EMG (üst ve alt ekstremitede birer adet motor sinir ve üst ekstremitede bir adet duyu siniri alt ekstremitede 2 adet duyu siniri incelenmiş) ile birlikte nörolojik muayene yapmışlar ve elde edilen veriler normal laboratuvar sınırlarında olup, kontrol grubuna grubuna göre de anlamlı istatistiksel fark elde edilmemiştir(57).

Bizim çalışmamızda, pası skoru 10 ve üzerinde olan 25 hasta ve pası skoru 10'un altında olan 24 hasta olmak üzere toplam 49 psoriasis hastası ile cinsiyet ve yaşları eşleştirilmiş 25 kişilik kontrol grubuna nöroloji uzmanı tarafından ağrı, ısı, dokunma, vibrasyon duyusunu içeren detaylı bir nörolojik muayene ve elektromyografik inceleme yapıldı. EMG'de polinöropati Oh'un tarif ettiği yöntemle göre bir üst ekstremitede median, ulnar sinir motor ve duyu iletimleri ve posterior tibial, peroneal sinir motor iletimi ve her iki sural sinir duyu iletimi ve F dalga latansları ölçülerek

yapıldı. Anormallik en az 2 sinirde yavaşlamış hız veya amplitüt düşüklüğü olarak tanımlandı(58). Hastaların hiçbirinde polinöropati ya da nörolojik herhangi bir patoloji tespit edilmedi. Literatüre bakıldığında psöriasis ve santral sinir sistemi tutulumu ile ilgili birçok çalışma bulunmakta özellikle multiple skleroz ve psöriasis birlikteliğine vurgu yapılmakta ve bu durum her iki hastalığın da CD4 T helper hücreleri aracılığıyla olan otoimmün bir hastalık olmasına bağlanmaktadır. Gene psöriasisde kullanılan hidrosiklorokin, etretinat ve infliximab tedavisine bağlı ortaya çıkan polinöropati olguları da literatürde sıklıkla tartışılmıştır(59). Ancak psöriasis ve polinöropati ile ilgili nörolojik muayene ve elektromyografinin yapıldığı 2 olgu sunumu ve 1 araştırma makalesi şeklinde yalnızca üç çalışma mevcuttur(57,60,61)

İlk kez 1990'da Sindrup ve ark. tarafından psöriazisli 3 hastada polinöropati tespit edilmiştir. Ancak bu hastalarda da sadece ulnar, posterior tibial ve sural sinir iletimleri yapılmış, polinöropatiye yol açabilecek diabetes mellitus, üremik nöropati, folik asit, B12 eksikliği gibi diğer nedenler ekarte edilmemiş, bir hastada bulunan polinöropatinin indometazin kullanımına bağlı olabileceği diğer hastadaki polinöropatinin almış olduğu altın tedavisine bağlı olabileceği belirtilmiştir(60).

Narayanaswami ve ark. 2007 yılında psöriatik artrite eşlik eden 3 polinöropati olgusu rapor etmişler, bu hastaların birinde bozulmuş glukoz toleransı tespit edilmiş ve polinöropatinin bozulmuş glukoz toleransına bağlı olabileceği de belirtilmiştir. Distal simetrik duyuşal veya sensorimotor aksonal polinöropatinin psöriatik artrit bir komplikasyonu olabileceği belirtilmiş, ancak etyolojinin belirlenemediği nöropatinin ayırıcı tanısında psöriazisin de akılda tutulması gerektiği belirtilmiştir(61).

Candia ve ark. 4 psöriatik artritli olguda sural sinir biyopsisi yapmışlar iskemik değişiklikler ile birlikte endotelyal şişme bulmuşlardır. Ancak bu hastalara detaylı nörolojik muayene ve elektromiyografik değerlendirme yapılamamıştır(62). Bir başka

immunohistokimyasal çalışmada psöriatik etkilenmemiş deride epidermal sinir lifi sayısında azalma ve kronik lezyonlarda epidermal sinir lifinin tamamen kaybı bulunmuştur. Bu çalışmada da nörolojik muayene ve elektromyografik değerlendirme yapılmamıştır(54).

Chroni ve ark. Generalize ve ağır psöriazisi olan 32 hastada periferik nöropati değerlendirilmesi için nörolojik muayene ve elektromyografi yapmışlar, elektromyografik incelemede yalnızca ulnar, peroneal sinir motor iletimi ve ulnar, sural, süperfisial peroneal sinir duyu iletimi değerlendirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise Oh'un tarif ettiği yöntemle göre bir üst ekstremitede mediyen, ulnar sinir motor ve duyu iletimleri ve posterior tibial, peroneal sinir motor iletimi ve her iki sural sinir duyu iletimi ölçülerek daha detaylı bir elektrofizyolojik inceleme yapılmıştır (57). Bizim çalışmamızda da nörolojik muayene ve elektromyografik değerlendirmede herhangi bir patoloji tespit edilmemiştir.

Rutinde uygulanan sinir iletim çalışmaları yalnızca kalın miyelinli sinirleri değerlendirdiğinden, bu tip çalışmalar ince lif tutulumu yapan nöropatilerde tamamen normal sonuç verecektir. Soğuk ve ısı-ağrı eşiklerini değerlendiren kantitatif duyu testleri, sudomotor fonksiyon testleri ve intraepidermal sinir liflerinin yoğunluğunu gösteren cilt biyopsileri miyelinsiz sinirleri ilgilendiren anormal bir durumu değerlendirmek için yardımcı olabilir. Ancak soğuk ve ısı-ağrı eşiklerini değerlendiren testler kişiler arası oldukça farklılıklar göstermekte bu da ince lif nöropati tanısının konulmasını zorlaştırmaktadır. Miyelinsiz sempatik kolinerjik lifler tarafından sağlanan terleme sıklıkla bozulmuştur. Terlemeyi değerlendiren kantitatif sudomotor akson refleksi, ince lif harabiyetini ortaya koymak amacıyla kullanılabilen oldukça spesifik ve hassas (hassasiyet %80) bir yöntemdir. İntraepidermal sinir lifi kaybını gösteren cilt biyopsileri de ince lif nöropatisinin varlığını desteklemek için alternatif bir

metod olarak kullanılabilir. Normal sudomotor test sonuçlarına sahip olan hastaların yaklaşık %10'unun cilt biyopsileri lif kaybını göstermektedir.

Gerek bizim çalışmamız gerekse Chroni ve arkadaşlarının yaptıkları çalışma, psöriazisde kalın miyelinli lif tutulumundan çok ince lif nöropatisinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu yönde yapılacak araştırmalar, psöriazisde ince lif nöropatisine ışık tutacaktır.

Matriks metalloproteinazları ile psoriasis arasındaki ilişkiyi irdeleyen sınırlı sayıda çalışma vardır. Fleischmajer ve arkadaşları psoriasisli hastalarda lezyonlu ve lezyonsuz alanlardan biyopsi alarak immünsitokimya yöntemiyle mmp-2 ve timp-2 seviyelerini karşılaştırmışlar; lezyonlu alanlarda mmp-2 ve timp-2 seviyelerini daha yüksek bulmuşlardır(42). Bir başka çalışmada; psoriasisli hastalarla sağlıklı kontrol grubunu mmp-2 geni yönünden incelemişler ve 2 grup arasında istatistiksel açıdan fark tesbit edememişlerdir(63). Bizim çalışmamızda; serum mmp-2 düzeyleri, kontrol grubunda psoriasis hastalarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek tesbit edildi(P=0.41).

Lee ve arkadaşları büyük plak(en az 5 cm) psoriasisli hastalar ile küçük plak (1-2 cm) psoriasisli hastaların lezyonsuz bölgelerinden insizyonel biyopsi alarak pcr(polimerase chain reaction) tekniği ile mmp-9 mRNA ekspresyonunu karşılaştırmışlar. Büyük plak psoriasisli hastalarda mmp-9 mRNA ekspresyonunun istatistiki olarak anlamlı şekilde fazla olduğunu tesbit etmişler ve mmp-9 mRNA'nın büyük plak psoriasis gelişiminde rol oynayabileceğini düşünmüşlerdir(64). Yapılan bir çalışmada, psoriasisli hastalarda lezyonlu ve lezyonsuz alanlardan alınan biyopsi örneklerinde mmp-9 düzeylerini in situ hibridizasyon tekniği kullanarak karşılaştırılmış ve sonuç olarak keratinosit düzeyinde fark tesbit edilmezken, psoriasisli alanlarda bulunan makrofajlarda yoğun miktarda mmp-9 tesbit edilmiştir(3).

Cordiali ve ark. TNF- α blokörü verdikleri, 11 psoriasis hastasının tedavi öncesi ve tedavi sonrası biyopsi örneklerinde ve serumdaki mmp-9 seviyelerini karşılaştırmışlar. Psoriasis hastalarında pası ile pozitif korele olmak üzere serum mmp-9 seviyelerinde düşme tesbit etmişlerdir(65). Yapılan başka bir çalışmada psoriatik keratinositlerin, normal keratinositlere göre daha az miktarda mmp-9 salgıladığı tesbit edilmiştir ve mmp9'un keratinositlerde proliferasyonu baskılayabileceği düşünülmüştür(66). Bizim çalışmamızda; serum mmp-9 seviyeleri, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek tesbit edildi(P=0.003). Ancak pası 10 ve üzeri olan grup ile pası 10'un altı olan grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark tesbit edilmedi(p=0.992).

Paradisi ve ark. psoriasis hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubunu serum s100 seviyeleri yönünden karşılaştırmış ve psoriasis hasta grubunda serum s100 seviyelerinin fazla olduğunu ve ayrıca psoriasis grubunda artan pası skoru ile serum s 100 seviyeleri arasında pozitif korelasyon tesbit etmişlerdir(47). Yapılan başka bir çalışmada tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum s100A(psoriasisın) ve s100A-spesifik antikor seviyeleri karşılaştırılmış ve anlamlı fark tesbit edilmemiştir(67). Bizim çalışmamızda; psoriasis hastalarıyla kontrol grubu arasında serum s100B seviyeleri açısından istatistiki olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi(P=0.672).

Bugüne kadar serum NSE seviyeleri ile psoriasis arasındaki ilişki irdeleyen herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda serum NSE seviyeleri; kontrol grubunda, psoriasis hastalarına göre daha yüksek tesbit edildi(P=0.016).

6.ÖZET

Amaç: Psoriasis patogenezinde nöral etkinin önemi, ilk olarak distal sinirlerde meydana gelen travma sonrasında ilgili alanda psoriasis plaklarında tamamen gerileme meydana gelmesiyle ilişkili vakalar ile anlaşılmaya başlanmıştır. Psoriasis ile periferik sinir lifleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar son derece sınırlıdır. Çeşitli nörolojik hastalıkların patogenezinde, mmp-2, mmp-9, NSE, s100 markerları rol oynamaktadır. Çalışmamızdaki amaç psoriasis hastalarında periferik sinir liflerini değerlendirmek ve bu markerların psoriasis ile olan ilişkilerini saptamaktır.

Materyal ve Metod: Pası skoru 10 ve üzeri olan 25 hasta, pası skoru 10'un altında olan 24 hasta ve 25 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. Her bir hastanın yaş, cinsiyet, aile öyküsü, PASI, tırnak tutulumu ve eklem tutulumu kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm olgulara emg testi uygulandı. Markırlar ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: 3 grup arasında marker düzeyleri açısından fark tesbit edilmedi ancak psoriasisli hastalar ve kontrol grubu arasında yapılan karşılaştırmada; serum mmp-9 düzeyleri psoriasis grubunda yüksek çıkarken, serum NSE ve mmp-2 düzeyleri kontrol grubunda yüksek çıktı. 2 grup arasında s100B düzeyleri açısından fark tesbit edilmedi. Tüm olgularda emg sonuçları normal laboratuvar sınırlarındaydı.

Sonuç: Çalışmamızdan elde edilen veriler, psöriazisinde kalın miyelinli lif tutulumundan çok ince lif nöropatisinin ortaya çıkabileceğini düşündürmektedir. Bu yönde yapılacak araştırmalar, psöriazisinde ince lif nöropatisine ışık tuatacaktır.

Anahtar Kelimeler:Mmp-2, mmp-9, s100, NSE, emg

7.ABSTRACT

Objectives: Evidence for the role of neural influence in the maintenance of psoriasis comes first from case reports in which injury to cutaneous nerves resulted in complete remission of psoriasis at the distal site. There are only a few reports which analyse the relationship between psoriasis and nerves fibrils. Mmp-2, mmp-9, NSE and s100 play role in some neurological disease. Our aim in this study was to examine the periferal nerves in psoriasis patients and to examine the relationship between psoriasis and these markers.

Material and methods: 25 psoriasis patients whose pasi scores are above 10, 24 psoriasis patients whose pasi scores of less than 10 and 25 healthy volunteers those compatible with age and gender and were enrolled in this study. Age, gender, family history, pasi scores, nail involvement and joint involvement of each patient were recorded. Emg test was used for each subject. Markers were studied with ELISA.

Results: There was no significant difference among three groups. However sera mmp-9 levels in psoriasis patients were higher than mmp-9 levels in healthy controls, sera mmp-2 and NSE levels were increased in healthy controls compared with psoriasis patients. There was no significant difference in s100B levels between psoriasis patients and healthy controls. All values of the examined. Neurophysiological parameters were within normal limits; comparisons of the corresponding mean values in psoriasis patients and the control group showed no statistically significant differences.

Conclusions: According to data from our study, small nevre fibers might play more important role than large nevre fibers in psoriasis. The researches about this issue will shed light on small fiber neuropathy in psoriasis.

Key words: Mmp-2, mmp-9, s100, NSE, emg

8.KAYNAKLAR

- 1) Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythema-Papulo-Squamous Diseases. Dermatology. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, 2009:506-507.
- 2) Nagase H, Woessner JF. Matrix Metalloproteinases. The Journal of biological chemistry 1999;274(31):21491–21494.
- 3) Suomela S, Kariniemi AL, Snellman E, Kere S. Metalloelastase (Mmp-12) and 92-kDa gelatinase (Mmp-9) as well as their inhibitors, Timp-1 and -3, are expressed in psoriatic lesions. Exp Dermatol 2001;10:175–183.
- 4) Barenque LC, Hernández MGM, Gutman, LAB, Costa MRA, Librado JLO, Nevares PB et al. Matrix metalloproteinases 2 and 9 in central nervous system and their modification after vanadium inhalation. J. Appl. Toxicol. 2008;28:718–723.
- 5) Madsen P, Rasmussen HH, Leffers H et al. Molecular cloning, occurrence, and expression of a novel partially secreted protein ‘psoriasin’ that is highly up-regulated in psoriatic skin. J Invest Dermatol 1991;97:701-12.
- 6) Broome AM, Ryan D, Eckert RL. S100 Protein Subcellular Localization During Epidermal Differentiation and Psoriasis. The Journal of Histochemistry & Cytochemistry 2003;51(5):675–685.
- 7) Bulut S, Berilgen MS, Dolu Y, Müngen B. Akut iskemik strokta serum nöron-spesifik enolaz’ın prognostik değeri. Cerrahpaşa J Med 2003;34:81-85.
- 8) Chaves ML, Camozzato AL, Ferreira ED, Piazenski I, Kochhann R, Dall’Igna O et al. Serum levels of S100B and NSE proteins in Alzheimer’s disease patients. J Neuroinflammation 2010;27:6-7.
- 9) Koch M, Mostert J, Heersema D, Telken A, Keyser JD. Plasma S100 β and NSE levels and progression in multiple sclerosis. Journal of the Neurological Sciences 2007;252(2):154-158.
- 10) Pergolizzi S, Magaudda MVL, Maria RMA, Bramanti P. Immunohistochemical study of epidermal nerve fibres in involved and uninvolved psoriatic skin using confocal laser scanning microscopy. Arch Dermatol Res 1998;290:483–489.
- 11) Tüzün Y. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur, editörler. Dermatoloji. 3’üncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008:(1):745-747.
- 12) Gürer A, Adışen S. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Türkderm 2008; 42(Özel Say 2):1 5-7.
- 13) Gudjonsson J, Elder J. Psoriasis: epidemiology. Clinics in dermatology 2007;25:535–546.
- 14) Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. Dermatoz 2010; 1(2):91-108.
- 15) Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. Dermatologic Therapy 2010;23:174-180.
- 16) Fry L, Baker B. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clinics in Dermatology 2007;25: 606–615.
- 17) Sterling J. Psoriasis and papillomaviruses. British Association of Dermatologists 2011;164:693–695.

- 18)** Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003:407-437.
- 19)** Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2000;25:107-110.
- 20)** Bremner S, Voorhees A, Hsu S, Korman N, Lebwohl M, Young M et al.. Obesity and psoriasis: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J am acad dermatol* 2010;63(6):1058-69.
- 21)** Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *British Journal of Dermatology* 2005; 153:706–714.
- 22)** Erdem H. Psoriatic artritinin klinik özellikleri. *Romatizma* 2000;15(1):31-38.
- 23)** Rich P, Scher R. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206-12.
- 24)** Özeren M, Köşlü A, Barutçuoğlu B. Psoriasisle Lezyonların Morfolojisi, Tutulum Bölgeleri ve Atipik Varyantların Sıklığı. *İstanbul Tıp Dergisi* 2004;3:16-19.
- 25)** Gottlieb B, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *Journal of Dermatological Treatment* 2008; 19:5–21.
- 26)** Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Türkderm* 2008;42(Özel Sayı2):23-5.
- 27)** Alsufyani M, Golant A, Lebwohl M. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatologic Therapy* 2010; 23:137–143.
- 28)** Hayes J, Koo J. Psoriasis:depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatologic Therapy* 2010; 23:174–180.
- 29)** Naldi L, Mercuri S. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy*, 2010;23:114–118.
- 30)** Wakkee M, Herings R, Nijsten T. Psoriasis May Not be an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Heart Disease Hospitalizations:Results of a Large Population-Based Dutch Cohort. *Journal of Investigative Dermatology* 2010;130:962–967.
- 31)** Gelfand J,Berlin J, Voorhees V, Margolis D. Lymphoma Rates Are Low but increased in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1425-1429.
- 32)** Brasie FRA. Psöriaste dermatopatolojik özellikler. *Türkiye klinikleri tıp bilimleri dergisi.* 2005;13:12-16.
- 33)** Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20(Suppl2):52-55.
- 34)** Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361:1197–204.
- 35)** Ertuğrul E, Turgay M. Psoriasis immünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:13-15.
- 36)** Gaspari A. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.

- 37)** Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007;25:574–580.
- 38)** Amalinei C, Giusca S, Balan R. Matrix metalloproteinases involvement in pathologic conditions *Romanian Journal of Morphology and Embryology* 2010,51(2):215–228.
- 39)** Tüzün Y. Derinin biyolojisi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur, editörler. *Dermatoloji*. 3'üncü baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008;(1):55-63.
- 40)** Apakkan S, Aksun S, Özmen D, Bayındır O. Metalloproteinazlar, inhibitörleri ve ilişkili fizyolojik ve patolojik durumlar. *T Klin Tıp Bilimleri* 2001;21:332-342.
- 41)** Giannelli G, Erriquez R, Iannone F, Marinosci F, Lapadula G, Antonaci S. Mmp-2, Mmp-9, TimP-1 and TimP-2 levels in patients with rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22(3):335-338.
- 42)** Fleischmajer R, Kuroda K, Hazan R, Gordon RE, Lebwohl MG, Sapadin AN et al. Basement membrane alterations in psoriasis are accompanied by epidermal overexpression of MMP-2 and its inhibitor TIMP-2. *J Invest Dermatol* 2000;115(5):771-777.
- 43)** Sauder DN, DeKoven J, Croteau D. Neovastat (Æ-941), an inhibitor of angiogenesis:Randomized phase I/II clinical trial results in patients with plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:535-41.
- 44)** Martinsson H, Yhr M, Enerbäck C. Expression patterns of S100A7 (psoriasin) and S100A9 (calgranulin-B) in keratinocyte differentiation. *Exp Dermatol*. 2005;14(3):161-168.
- 45)** Jinquan T, Vorum H, Larsen CG, Madsen P, Rasmussen HH, Gesser B et al. Psoriasin: a novel chemotactic protein. *J Invest Dermatol*. 1996;107(1):5-10.
- 46)** Krop I, Marz A, Carlsson H, Li X, Qimron N, Hu M. A Putative Role for Psoriasin in Breast Tumor Progression. *Cancer Res* 2005;65:24.
- 47)** Paradisi A, Guidi B. Increased S100B protein serum levels in psoriasis. *Journal of Dermatological Science* 2007; 48:148-150.
- 48)** Berger R, Pierce MC, Wisniewski SR, Adelson PD, Clark RSB, Ruppel RA. et al. Neuron-Specific Enolase and S100B in Cerebrospinal Fluid After Severe Traumatic Brain Injury in Infants and Children. *Pediatrics* 2002;109(2):31.
- 49)** Tiainen M, Roine RO, Pettilä V, Takkunen O. Serum Neuron-Specific Enolase and S-100B Protein in Cardiac Arrest Patients Treated With Hypothermia. *Journal of the American Heart Association. Stroke* 2003;34:2881-2886.
- 50)** Selvan VA. Single-fiber EMG: A review. *Ann Indian Acad Neurol* 2011;14(1):64-7.
- 51)** Cumhuriyet Ertekin. Klinik Elektromyografi Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınları No:118. Bornova-İzmir. Ege Üniversitesi Matbaası 1977.
- 52)** Kurian J,Urian DJ, Friedmann WPS. Unilateral remission of psoriasis following traumatic nerve palsy. *British Journal of Dermatology* 2005;152:176–198.
- 53)** Naukkarinen A, Nickoloff BJ, Farber EM. Quantification of cutaneous sensory nerves and their substance P content in psoriasis. *J Invest Dermatol*.1989;92(1):126-129.

- 54)** Pergolizzi S, Vaccaro M, Magaudda L, Arco MRMA, Bramanti P. Immunohistochemical study of epidermal nerve fibres in involved and uninvolved psoriatic skin using confocal laser scanning microscopy. *Arch Dermatol Res* 1998;290 : 483-489.
- 55)** Bir LS, Aktan Ş. Sympathetic skin response in psoriasis and vitiligo. *Journal of the Autonomic Nervous System* 1999;77:68-71.
- 56)** Yosipovitch G, Chan YH, Tay YK, Goh CL. Thermosensory abnormalities and blood flow dysfunction in psoriatic skin. *British Journal of Dermatology* 2003;149:492-497.
- 57)** Georgioub E, Polychronopoulou P, Sagriotisb A, Monastirlib A, Pasmatzib E, Tsambaosb D. Peripheral large nerve fibre function in patients with chronic plaque psoriasis. *European Journal of Neurology* 2007;14:18-20.
- 58)** Oh SJ, Joy JL, Kuruoglu R. Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. *JYournal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:677-680
- 59)** Mantia LL, Capsoni F. Psoriasis during interferon beta treatment for multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2010;31:337–339.
- 60)** Sindrup SH, Ibsen HH, Sindrup JH, Sindrup EH. Psoriasis and polyneuropathy. Three case histories. *Acta Derm Venereol.*1990;70(5):443-445.
- 61)** Narayanaswami P, Chapman KM, Yang ML, Rutkove SB. Psoriatic arthritis-associated polyneuropathy: a report of three cases. *J Clin Neuromuscul Dis.* 2007;9(1):248-51.
- 62)** Candia L, Cuellar ML, Marlowe SM, Marquez J, Iglesias A, Espinoza LR. Charcot-like arthropathy: A newly-recognized subset of psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24(2):172-5.
- 63)** Vasku V, Vasku JB, Slonková V, Kakková K, Vasu A. Matrix metalloproteinase-2 promoter variability in psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2009;301:467-473.
- 64)** Lee SE, Lew W. The Increased Expression of Matrix Metalloproteinase-9 Messenger RNA in the Non-lesional Skin of Patients with Large Plaque Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol(Seoul)* 2009;21(1):27-34.
- 65)** Fei PC, Trentol E, D'Agosto G, Bordignon V, Mussi A. Decreased levels of metalloproteinase-9 and angiogenic factors in skin lesions of patients with psoriatic arthritis after therapy with anti-TNF- α . *Journal of Autoimmune Diseases* 2006;3:5.
- 66)** Buisson-Legendre N, Emonard H, Bernard P, Hornebeck W. Relationship between cell-associated matrix metalloproteinase 9 and psoriatic keratinocyte growth. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):213-218.
- 67)** Anderson KS, Wong J, Polyak K, Aronzon D, Enerback C. Detection of psoriasin/S100A7 in the sera of patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2009;160:325-332.

8.TEŞEKKÜR

Hekim olmamda ve daha önemlisi deri ve zührevi hastalıkları gibi son derece kıymetli bir bilim dalını seçmemde maddi ve manevi emeği olan Prof.Dr. Şükrü BALEVİ' ne,

Bilgi ve deneyimleri, sağladığı uyumlu, titiz ve bilimsel çalışma ortamıyla eğitimimde destek ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlık eğitimi boyunca her türlü sıkıntıda hep yardımcı olan değerli hocalarım Prof.Dr. İnci MEVLİTOĞLU'na, Doç.Dr. Mustafa ÖZDEMİR'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benimle yakından ilgilenen tez danışmanı hocam değerli Doç.Dr. Hüseyin TOL'a,

Tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Kemal Tahir ŞAHİN, Doç.Dr.Figen GÜNEY ve Doç.Dr.Nilsel OKUDAN'a,

Berber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim eşime,

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.