



**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SAÇLI DERİ PSORİAZİS VE DERİ PSORİAZİSTE HİSTOPATOLOJİK
AÇIDAN VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ÖLÇÜLEN TNF α ,
IL-17 VE IL-23 EKSPRESYONLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SHOHRAT ARAZOV**

KONYA - 2024

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**SAÇLI DERİ PSORİAZİS VE DERİ PSORİAZİSTE HİSTOPATOLOJİK
AÇIDAN VE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ÖLÇÜLEN TNF α ,
IL-17 VE IL-23 EKSPRESYONLARI AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. SHOHRAT ARAZOV**

**DANIŞMAN
PROF. DR. RECEP DURSUN**

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 04.12.2023 tarih ve 23TU18026 nolu kararı ile desteklenmiştir.

KONYA - 2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca her türlü bilgi, tecrübe ve mesleki deneyimlerinden yararlandığım, her konuda desteğini esirgemeyen, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Ana Bilim Başkanı Sayın Prof. Dr. Recep DURSUN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle her türlü destek ve yardımlarını esirgemeyen, beraber çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Munise DAYE, Doç. Dr. İlkey ÖZER ve Doç. Dr. Selami Aykut TEMİZ'e,

Tezimin histopatolojik ve immünohistokimyasal kısımlarında katkıda bulunan Patoloji Ana Bilim Dalı'ndan sayın Doç. Dr. Pembe OLTULU, Dr. Öğretim üyesi Naile KÖKBUDAK ve teknik personele,

Tezimin istatistiksel analizine katkıda bulunan Doç. Dr. Mehmet UYAR'a,

Birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin bütün hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Üzerimde sınırsız emeği ve desteği olan annem ve abilerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun 4460 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

Dr. Shohrat ARAZOV

ÖZET

Saçlı deri psoriazis ve deri psoriaziste histopatolojik açıdan ve immünohistokimyasal olarak ölçülen TNF α , IL17 ve IL23 ekspresyonları açısından karşılaştırılması

Dr. Shohrat Arazov

Uzmanlık Tezi

Konya 2024

Amaç

Psoriazis eritemli, skuamli ve sedefi renkli plaklarla seyreden kronik inflamatuvar bir dermatozdur. Simetrik tutulum gösteren hastalık, en çok saçlı deri, diz ve dirsekleri etkilemektedir. Tüm psoriazis hastalarının yaklaşık %80'de saçlı deri etkilenmektedir. Saçlı deri psoriazisi tedaviye dirençli bölge olması sebebiyle psoriazisin özel tutulum alanı olarak kabul edilmektedir. Literatürde, saçlı deri psoriazisi ile gövde psoriazisini histopatolojik ve immünohistokimyasal açıdan karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda histopatolojik değişiklikler ve immünohistokimyasal olarak ölçülen, psoriazis immunopatogenezinde ve hedefe yönelik tedavilerde kilit rol oynayan TNF α , IL-17 ve IL-23 ekspresyonları açısından saçlı deri ve gövde psoriazisini karşılaştırdık. Bu sayede, saçlı deri psoriazisinde gövde psoriazisten farklı olarak tedavi direncine zemin hazırlayabilecek histopatolojik ve immünohistokimyasal faktörlerin araştırılması hedeflendi.

Gereç ve Yöntem

Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine saçlı deri ve gövde psoriazis plağı ile başvuran ve tanı amacıyla hem saçlı deriden hem de gövdeden ikili biyopsi alınan 38 hasta retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri, PASI skorları, sigara ve alkol alışkanlıkları ve komorbiditeleri hasta dosyaları taranarak veya hastalara bizzat

ulaşılarak not edildi. Saçlı deri ve gövdeden alınıp Hematoksilen-Eozin ile boyalı halde olan histopatoloji preparatları, iki bağımsız dermopatolog tarafından yeniden değerlendirildi. Ayrıca, patoloji arşivinden çıkarılan hastalara ait doku blokları immünohistokimya boyaması için 3 µm kalınlığında kesildi ve TNFα, IL-17 ve IL-23 antikorları ile boyandı. İmmünohistokimya preparatlarında epidermis ve dermis olmak üzere iki bölge, boyanma oranları açısından değerlendirildi. Histopatoloji verileri ve immünohistokimyasal boyanma sonuçlarından elde edilen TNFα, IL-17 ve IL-23 ekspresyon verileri, saçlı deri psoriazisi ile gövde psoriazisi arasında ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Bulgular

Histopatolojik olarak saçlı deri psoriazisinde papiller dermiste dilate kapillerlerin sayısı gövde psoriazise kıyasla anlamlı ölçüde daha azdı. Ek olarak, aynı bölgede yani papiller dermiste fibrozis saçlı deri psoriazisinde gövde psoriazise kıyasla daha sıktı. Retiküler dermiste damar endotellerde şişme ve ödem gövde psoriazisinde saçlı deriye kıyasla anlamlı olarak daha sıktı. Gövde psoriazisinde, ortalama sebace gland sayısı saçlı deriye kıyasla daha azdı. Sebace gland/folikül oranı da gövde psoriazisinde saçlı deriye kıyasla anlamlı olarak daha yüksekti. Bunlara ek olarak, hiç sebace gland içermeyen preparatlar da çoğunlukla gövde psoriazis lezyonlarından alınan örneklerdi. Perifoliküler fibrozis tıpkı dermal papiller fibrozis gibi saçlı deri psoriazisinde gövdeye kıyasla daha sık karşılaşılan histopatolojik bulgu idi.

İmmünohistokimyasal olarak epidermal ve dermal TNFα ve IL-23 ekspresyonlarına saçlı deri ve gövde psoriazisi arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Epidermiste IL-17 ekspresyonu açısından iki psoriazis arasında anlamlı farklılık görülmezken, dermal IL-17 ekspresyonunu açısından gövde psoriazis lehine anlamlı farklılık saptandı. Saçlı deri psoriazisinde gövdeye kıyasla anlamlı olarak daha az IL-17 ekspresyonu görüldü.

Sonuç

Saçlı deri psoriazisi, palmoplantar ve tırnak psoriazisi gibi psoriazisin özel tutulum alanlarından biri olarak kabul edilmektedir. Bu durum, bölgenin tedaviye belli ölçüde dirençli olamasından ileri gelmektedir. Hal böyle iken, saçlı deri psoriazisi ile gövde psoriazisi arasındaki histopatolojik ve immünohistokimyasal farkları irdelemek, tedavi direncinin altta yatan

nedenlerini araştırmak ve aynı zamanda saçlı deri psoriazisi için özel tedavi seçenekleri geliştirmekte yararlı olacaktır. Bu bağlamda saçlı deri psoriazisinde papiller dermisteki dilate kapillerlerin sayıca daha az olması ve papiller dermişi ve perifoliküler alanları etkileyen fibrozis bölgenin tedaviye dirençli olmasının histopatolojik nedeni olabileceği düşünöldü.

İmmünohistokimyasal olarak ölçölen IL-17 ekspresyonunun saçlı deri psoriazisinde, gövdeye göre daha az olması, saçlı deride gelişen IL-17 inhibitörlerine karşı direnci açıklayan bir faktör olabileceği düşünöldü. Ayrıca, saçlı deri psoriazisinde IL-17 inhibitörlerine karşı direnç gelişmesi durumunda, TNF α ve IL-23 inhibitörleri gibi farklı sitokinleri hedef alan ajanların etkili alternatifler olabileceği öngöröldü.

Anahtar Kelimeler: Saçlı deri psoriazisi, gövde psoriazisi, TNF α , IL-17, IL-23, histopatoloji, immünohistokimya

ABSTRACT

Comparison of scalp psoriasis and body psoriasis in terms of histopathologically and immunohistochemically measured TNF α , IL17 and IL23 expressions

Dr. Shohrat Arazov

Master Thesis

Konya 2024

Objective

Psoriasis is a chronic inflammatory dermatosis characterized by erythematous, scaly, and silvery plaques. This disease often shows symmetrical involvement and most commonly affects the scalp, knees, and elbows. Approximately 80% of all psoriasis patients have scalp involvement. The scalp is considered a special involvement area of psoriasis due to its resistance to treatment. In the literature, there is no study comparing scalp psoriasis and body psoriasis from histopathological and immunohistochemical perspectives. In our study, we compared scalp and body psoriasis in terms of histopathological changes and the expression of TNF α , IL-17, and IL-23, which play key roles in the immunopathogenesis of psoriasis and targeted therapies. In this way, it was aimed to investigate histopathological and immunohistochemical factors that may predispose to treatment resistance in scalp psoriasis differently from body psoriasis.

Materials and methods

Thirty-eight patients who presented to the Dermatology and Venereology clinic with scalp and body psoriasis plaques and had dual biopsies taken from both the scalp and the body for diagnostic purposes were retrospectively included in the study. The demographic characteristics, PASI scores, smoking and alcohol habits, and comorbidities of the patients included in the study were recorded by reviewing patient files or by directly contacting the patients. Histopathology

preparations from the scalp and body, stained with Hematoxylin-Eosin, were re-evaluated by two independent dermatopathologists. Additionally, tissue blocks from the pathology archive were sectioned at 3 μm thickness for immunohistochemical staining and stained with TNF α , IL-17, and IL-23 antibodies. Immunohistochemical preparations were evaluated for staining ratios in two areas: epidermis and dermis. Histopathology data and TNF α , IL-17, and IL-23 expression data obtained from immunohistochemical staining were separately compared between scalp psoriasis and body psoriasis.

Results

Histopathologically, the number of dilated capillaries in the papillary dermis was significantly lower in scalp psoriasis compared to body psoriasis. Additionally, fibrosis in the papillary dermis was more frequent in scalp psoriasis than in body psoriasis. Swelling and edema of the vascular endothelium in the reticular dermis were significantly more common in body psoriasis compared to scalp psoriasis. The average number of sebaceous glands was lower in body psoriasis compared to scalp psoriasis. The sebaceous gland/follicle ratio was also significantly higher in body psoriasis compared to scalp psoriasis. Furthermore, preparations without any sebaceous glands were mostly from body psoriasis lesions. Perifollicular fibrosis, like dermal papillary fibrosis, was a more frequently encountered histopathological finding in scalp psoriasis compared to body psoriasis.

Immunohistochemical epidermal and dermal TNF α and IL-23 expression was not significantly different between scalp and body psoriasis. There was no significant difference between the two psoriasis in terms of IL-17 expression in the epidermis, whereas a significant difference was found in favour of body psoriasis in terms of dermal IL-17 expression. Significantly less IL-17 expression was observed in scalp psoriasis compared to body psoriasis.

Conclusion

Scalp psoriasis is considered one of the special involvement areas of psoriasis, like palmoplantar and nail psoriasis. This condition arises from the region's relative resistance to treatment. Thus, examining the histopathological and immunohistochemical differences between scalp psoriasis and trunk psoriasis can help investigate the underlying causes of treatment

resistance and develop specific treatment options for scalp psoriasis. In this context, it was thought that the lower number of dilated capillaries in the papillary dermis and the fibrosis affecting the papillary dermis and perifollicular areas in scalp psoriasis might be the histopathological reasons for the region's treatment resistance.

Furthermore, the lower IL-17 expression measured immunohistochemically in scalp psoriasis compared to the trunk might explain the resistance to IL-17 inhibitors in scalp psoriasis. Additionally, in cases where resistance to IL-17 inhibitors develops in scalp psoriasis, agents targeting different cytokines, such as TNF α and IL-23 inhibitors, might be effective alternatives.

Keywords: Scalp psoriasis, body psoriasis, IL-17, IL-23, TNF α , histopathology, immunohistochemistry

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VIII
İÇİNDEKİLER	XI
TABLolar DİZİNİ	XIV
RESİMLERİN DİZİNİ	XIV
KISALTMA VE SİMGELER	XV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSORİAZİS.....	3
2.2. TARİHÇE	3
2.3. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.4. ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ.....	5
2.4.1 Genetik Faktörler	5
2.4.1.1. MHC genleri	5
2.4.1.2 T hücre ile ilişkili genler	6
2.4.2 Diğer Etiyolojik Faktörler	7
2.4.2.1 İlaçlar.....	7
2.4.2.2 Enfeksiyon.....	7
2.4.2.3 Yaşam Tarzı.....	7
2.4.2 Patofizyoloji	8
2.5. KLİNİK BULGULAR	9
2.5.1 Kronik Plak Psoriasis.....	10
2.5.2 Guttat Psoriasis.....	10
2.5.3 Eritrodermik Psoriasis	11
2.5.4 Püstüler Psoriasis.....	12
2.5.5. Özel Bölge Tutulumları	13

2.5.5.1 Saçlı Deri Psoriazisi	13
2.5.5.2 İnvers (intertrijinöz) Psoriazis	14
2.5.5.3 Tırnak Psoriazisi	14
2.5.5.4 Psoriatik artrit	14
2.5.6 Sistemik Tutulum	15
2.5.6.1 Kardiyovasküler hastalıklar	15
2.5.6.2 Depresyon ve anksiyete.....	16
2.5.6.3 Tip 2 diyabet	16
2.6. HİSTOPATOLOJİ VE İMMÜNOHİSTOKİMYA	16
2.6.1 Histopatoloji	16
2.6.2 İmmünohistokimya	18
2.7. TANI, AYIRICI TANI VE PROGNOZ	18
2.7.1 Tanı	18
2.7.2 Ayırıcı tanı	19
2.8. TEDAVİ.....	19
2.8.1 Topikal tedaviler.....	20
2.8.1.1 Topikal kortikosteroidler	20
2.8.1.2 D vitamini analogları	21
2.8.1.3 Topikal kalsinörin inhibitörleri	22
2.8.1.4 Kömür katranı	22
2.8.1.5 Antralin (Dinitranol)	23
2.8.1.7 Tazoreten	23
2.8.1.8 Keratolitikler	23
2.8.2 Fototerapi	24
2.8.3 Sistemik tedaviler	25
2.8.3.1 Metotreksat	26
2.8.3.2 Asitretin	27
2.8.3.3 Siklosporin.....	27
2.8.3.4 Apremilast	28
2.8.3.5 Biyolojik tedaviler	29
2.8.3.5.1 TNF- α inhibitörleri.....	30

2.8.3.5.1.1 Etanercept	30
2.8.3.5.1.2 İnfliximab.....	31
2.8.3.5.1.3 Adalimumab	31
2.8.3.5.1.4 Sertolizumab pegol.....	32
2.8.3.5.2 IL-12/IL-23 inhibitörleri.....	32
2.8.3.5.2.1 Ustekinumab	32
2.8.3.5.3 IL-17 inhibitörleri.....	33
2.8.3.5.3.1 Secukinumab	33
2.8.3.5.3.2 İxekizumab.....	34
2.8.3.5.3.2 Brodalumab	34
2.8.3.5.4 IL-23 inhibitörleri.....	35
2.8.3.5.4.1 Guselkumab	35
2.8.3.5.4.2 Risankizumab	35
2.8.3.5.4.2 Tildrakizumab	36
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	37
3.1 HİSTOPATOLOJİ	38
3.1.1 Epidermisin Değerlendirilmesi.....	38
3.1.2 Dermisin Değerlendirilmesi	38
3.1.3 Foliküler ve Perifoliküler Alanların Değerlendirilmesi	38
3.1.4 Mitotik Figürler ve Nekrotik Keratinositler	39
3.2 İMMÜNOHİSTOKİMYA	39
3.2.4 TNF α , IL-17 ve IL-23 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi.....	39
3.3 İSTATİKSEL ANALİZLER	40
4. BULGULAR.....	41
4.1 DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR.....	41
4.1 HİSTOPATOLOJİK BULGULAR	42
4.1.1 Epidermal Histopatolojik Bulgular	43
4.1.2 Dermal Histopatolojik Bulgular	45
4.1.3 Foliküler ve Perifoliküler Alanların Histopatolojik Bulguları	48
4.2 İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	51

4.2.1 IL-17 ekspresyonu	51
4.2.2 IL-23 ekspresyonu	53
4.2.2 TNF- α ekspresyonu	54
5. TARTIŞMA.....	56
6. SONUÇ	66
7. KAYNAKÇA.....	69

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri.....	42
Tablo 2: Hastaların histopatolojik özellikleri (epidermal)	44
Tablo 3: Hastaların histopatolojik özellikleri (dermal)	47
Tablo 4: Hastaların histopatolojik özellikleri (folikül ve perifoliküler alan)	50
Tablo 5: IL-17 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması	52
Tablo 6: IL-23 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması	54
Tablo 7: TNF- α ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması (dermis)	55

RESİMLERİN DİZİNİ

Resim 1: Gövde psoriasisinde epidermal ve dermal histopatolojik değişiklikler (x40)	45
Resim 2: Parakeratoz içerisinde nötrofil yığımları (Munro mikroabsesi) ve stratum spinosum içerisinde nötrofil yığımları (Kogoj'un spongioform püstülleri) (x200).	45
Resim 3: Gövde psoriasis lezyonunda papiller dermiste çok sayıda dilate kapillerler (ilk resim). Aynı hastanın saçlı deri psoriasis lezyonunda daha az sayıda dilate kapillerler gözükmekte (ikinci resim) (x100).	48

Resim 4: Saçlı deri psoriasis lezyonunda papiller dermiste yoğun fibrozis (ilk resim). Aynı hastanın gövde psoriasis lezyonunda daha az yoğunlukta dermal papiller fibrozis gözükmekte (ikinci resim) (x100).	48
Resim 5: Saçlı deri psoriasis lezyonunda perifoliküler alanda yoğun fibrozis (ilk resim). Aynı hastanın gövde psoriasis lezyonunda daha az yoğunlukta perifoliküler fibrozis gözükmekte (ikinci resim) (x40).	51
Resim 6: Parakeratoz tabakası hariç epidermal (keratinositler) ve dermal (lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler) yoğun IL-17 boyanma (x100)(x40)	53
Resim 7: Epidermin granüler hücrelerinde, dermin ise mononükleer (sitoplasmik granüllerde) ve endotel hücrelerinde az sayıda IL-23 boyanma (x200).	54
Resim 8: Papiller dermisteki dilate kapillerlerin endotellerinde yoğun TNF- α boyanma (ilk resim). Mast hücrelerde ve az sayıda keratinositlerde TNF- α boyanma (x100),(x400).	55

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: IL-17 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması (dermal)	52
--	----

KISALTMA VE SİMGELER

IL:	İnterlökin
TNF-α:	Tümör nekrozis faktör- alfa
mRNA:	Messenger RNA
ABD:	Amerikanın Birleşik Devletleri
M.S.:	Milattan sonra
MHC:	Doku uyumluluk kompleksi
DNA:	Deoksiriboz nükleik asit
RNA:	Ribonükleik asid
HLA:	İnsan lökosit antijeni
GWAS:	Genom genelinde ilişkilendirme çalışmaları
CDSN:	Corneodesmosin

CCHCR1:	Coiled-Coil Alpha-Helical Rod Protein
SS:	Standart sapma
PCR:	Polimeraz zincir reaksiyonu
Th:	Yardımcı T hücresi
HIV:	Human Immunodeficiency Virus (İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü)
FDA:	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
PUVA:	Psoralen Ultra-Violet A
UVB:	Ultraviole B
DB-UVB:	Dar Band Ultraviole B
NF-κB:	Nuclear Factor kappa B
PASI:	Psoriazis Alan ve Şiddet İndeksi
VKİ:	Vücut Kütle İndeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, deride papüloskuamöz lezyonlarla seyreden kronik, tekrarlayan inflamatuvar bir hastalıktır. Toplumda %2-4 oranında görülen hastalık, sıklıkla diz, dirsek ve saçlı deri olmak üzere vücudun çeşitli bölgelerini etkilemektedir. Deri ile birlikte, eklem ve tırnak tutulumu da yapan psoriasis, çeşitli yönlerden hayatı olumsuz etkileyen bir hastalıktır.

Saçlı deri psoriazisi tüm psoriasis hastalarının yaklaşık %80’de görülmektedir. Saçlı deri psoriazisi alın ve yüz çevresi gibi vücudun görünür bölgelerini etkilemesi, aşırı kaşıntı ve kepeklenmeye sebebiyet vermesi nedeniyle hastalar üzerinde önemli ölçüde psikososyal olumsuz etkileri olan bir hastalıktır. Bununla birlikte, saçlı deri, başta topikal tedaviler olmak üzere farklı tedavi seçeneklerine dirençli olması nedeniyle tedaviye dirençli alan olarak kabul edilmektedir.

Keratinosit proliferasyonunda anormal artış ve buna sekonder epidermin kalınlaşması, psoriasis histopatolojisinin ve kliniğinin temelini oluşturur. Histolojide ön planda parakeratoz, hipogranüloz, akantoz, suprapapillar tabakada incelme gibi epidermal hiperproliferasyon bulguları ve mikst inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür. Histopatolojisi normal deri psoriazisine büyük ölçüde benzer olan saçlı deri psoriazisi, bölgede bulunan kıl foliküllerini çevreleyen inflamasyona neden olduğundan, kıl yapısında ve sebace glandlarda farklı boyutta hasara neden olmaktadır. Bununla birlikte, saçlı deri psoriazisi kıl folikül dansitesinde azalma yapmaz ve skatrisyel alopesi nedenlerinden biri olarak kabul edilmez.

Psoriasis patogeneğinde, başlıca T hücreler olmak üzere inflamatuvar hücrelerde disregülasyon ve bunun sonucunda gelişen otoinflamasyon suçlanmaktadır. T hücre aracılı immüniteden sorumlu TH1 hücre başta olmak üzere TH17 hücre, dentritik hücre, keratinositler ve bunlardan salınan IL-23, IL-17 ve TNF α gibi proinflamatuvar sitokinlerin psoriasis immünopatogeneğinde sorumlu olduğu gösterilmiştir. Ayrıca, bu sitokin yolağı psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanların geliştirilmesinde ve etkinliğinde kilit rol oynadığından ayrıca öneme sahiptir.

Psoriasis tedavisinde hastalık şiddetine göre topikal ve sistemik tedaviler kullanılmaktadır. Tedaviye dirençli bölge olarak kabul edilen saçlı deri psoriasisde farklı bölge tutulumlarında olduğu gibi, topikal ve sistemik konvansiyonel tedaviler ile birlikte, günümüzde proinflamatuvar sitokin yolağı baskılayan biyolojik ajanlar da tercih edilmektedir. TNF- α inhibitörleri, IL-17 inhibitörleri ve IL-23 inhibitörleri halihazırda psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardır. Sitokin yolağını farklı seviyelerde baskılayan bu biyolojik ajanların seçiminde ve olası tedavi direncini öngörmede yardımcı olacak histolojik veya laboratuvar belirteç henüz söz konusu değildir.

Çalışmamızda gövdeyi etkileyen psoriasis lezyonu ile saçlı deri psoriasis lezyonu arasındaki histopatolojik ve immünohistokimyasal farklılıkları karşılaştırmalı olarak göstermeyi planladık. Histopatolojik olarak hastalığın her iki bölgedeki epidermal ve dermal değişikliklerin yanı sıra kıl folikülü, sebace bezleri ve vasküler yapılar üzerindeki etkisini araştırdık. İmmünohistokimya çalışmamızda hem hastalık patogenezinde hem de tedavisinde kilit önem taşıyan IL-17, IL-23 ve TNFa'den oluşan üç sitokini spesifik antikor boylarıyla boyadık. İki farklı bölgedeki psoriatik plakdan alınan biyopsi örneklerinde bu proinflamatuvar sitokinlerin ekspresyonlarını karşılaştırma amacımız psoriasis immün yolağında bölgesel farklılıkların olup olmadığı hakkında bilgi sahibi olmaktı. Ayrıca saçlı deri psoriasisde bu sitokinlere karşı geliştirilen biyolojik ajanların etkinliğinin gövdeye nazaran farklı olup olmadığını ve biyolojik ajan direncinin immünolojik bir temelini olup olmadığını araştırdık.

Bu çalışmada daha önce dermatoloji polikliniğimize başvuran hem gövde hem de saçlı deri psoriasis bulunan hastalardan tanı amaçla alınan ikili biopsiler kullanıldı. Böylece aynı hastanın iki farklı bölgesini etkileyen psoriasis lezyonlarında histopatolojik parametreler ve hastalığın kilit proinflamatuvar sitokinlerinin immünohistokimyasal ekspresyon seviyeleri karşılaştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİAZİS

Psoriasis, deri ve eklemleri ön planda etkileyen, iyileşme - alevlenme döngüleri şeklinde kronik bir seyir gösteren, derinin sık görülen otoinflamatuar hastalıklarından biridir (1). Üzeri sedefi skuamla kaplı pembe-kırmızı, kalın plaklar psoriazis tipik klinik bulgusudur. Lezyonlar sıklıkla ekstremitte ekstensörleri, saçlı deri ve sakral bölgeyi etkiler (1). Sistemik komorbiditelerle birlikte görülebilen psoriaziste özellikle eklem ve tırnak tutulumu sıktır. Bununla birlikte psoriasis plakların saçlı deri gibi vücudun görünür kısımlarını etkilemesi, kaşıntı ve deskuamasyon gibi şikayetlerin lezyonlara eşlik etmesi sebebiyle psoriasis fiziksel olduğu kadar psikolojik olarak da hayatınızı olumsuz yönde etkileyen bir hastalıktır (2).

Histopatolojik olarak psoriasis, psoriaziform dermatit adı altında toplanan hastalıkların temel prototipidir (3). Hastalığın ana histolojik bulgusu, epidermal turnover'ın anormal artışına bağlı gelişen düzenli akantoz, parakeratoz, granüler tabakada incelme ve rete ridge'lerin uzaması gibi epidermal hiperproliferasyon bulgularıdır. Parakeratoz içerisinde nötrofil yığınları (Munro mikroabseleri), stratum spinosum'da nötrofil yığınları (Kogoj'un spongiform püstülleri), lenfosit ağırlıklı inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vasküler dilatasyon tabloya eşlik eden diğer bulgulardır (3,4). Saçlı deri psoriaziste, bölgeye intikal eden inflamatuvar hücreler kıl foliküllerini çevreleyen inflamasyona neden olarak folikül yapısında ve sebace glandlarda farklı boyutlarda hasara neden olmaktadır (5).

2.2. TARİHÇE

Psoriasis tarihte ilk bilinen dermatozlardan biri olup, hastalığın sürüveni antik çağlara dayanmaktadır. Antik çağa ait en iyi tanımlama Yunan ansiklopedist Cornelius Celsus'e aittir(6) . Antik Yunan döneminde deri hastalıkları *psora*, *lepra* ve *leichen* olmak üzere üç başlık altında toplanmıştır (7). “*Psora*” sözcüğü kaşıntı anlama gelip, tüm kaşıntılı hastalıkları tariflemek amacıyla kullanılmış (8) . “Psoriasis” sözcüğü ilk olarak Galen (M.S. 133-200) tarafından kullanılmış (9) . Ancak, psoriasis'in lepra ve diğer inflamatuvar hastalıklarından ayrımı 18. yüzyıla

kadar yapılamadığı düşünülmektedir. İngiliz dermatologlar Robert Willian ve Thomas Bateman 18. yüzyılın sonlarında psoriazisin lepradan farklı kliniğe sahip hastalık olduğunu öne sürmüşler (6,10) . Thomas Bateman, aynı zamanda psoriazisin artrit ile ilişkili bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (10) .

19. yüzyıl, psoriazis histopatolojisinin ve kliniğinin aydınlatılması açısından önemli dönem olmuştur. Sırasıyla, Heinrich Auspit'in (1835-1886) "Auspitz bulgusu", Köbner'in "Köbner bulgusu" (1876) ve Munro'nun, "Munro mikroabseleri" (1876) bu döneme ait önemli keşiflerdir (7) . 1963 yılında Von Scott, psoriazis'in temel patofizyolojisi olan epidermal hücrede mitoz artışını keşfetti ve epidermal hiperplaziye açıklık getirdi (11). Psoriasisde görülen inflamasyonun temelini oluşturan mononükleer hücre infiltrasyonunu gösteren histopatolojik çalışmalar, psoriasis patogenezinde immün sistemin rolünü gözler önüne serdi (12,13). Bu keşifleri izleyen yıllarda yapılan immünolojik çalışmalar, psoriazisin patofizyolojisinin ve immünopatogenezinin aydınlatılmasında büyük önem taşımıştır. Gelişmeler serüveni, geçmişten günümüze psoriazis tedavisinde immünosupresif ve immünomodülatör ajanların kullanılmasında ve 2000'li yıllara gelindiğinde ise psoriazis için hedefe yönelik biyolojik ajanların kullanılmasında ve hastalığa özgü yeni biyolojiklerin geliştirilmesinde esas olmuştur (7).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriazis'in dünya genelinde prevalansı ve insidansı tam olarak bilinmemektedir. Genel popülasyonu %2-3 oranında etkilediği düşünülse de hastalık, yaş, etnik köken ve coğrafik konum açısından farklılık göstermektedir (14) . Norveç, Avustralya, ABD ve Kanada gibi ekvatoran uzak ülkelerde psoriazis prevalansı yüksek iken, Afrika ve Asyalılarda psoriazis prevalansı daha düşüktür (15) . Ülkemizde ise prevalans %1.3 olarak hesaplanmıştır (16) . Hastalıkta suçlanan genetik faktörler ile çevresel ve immünolojik faktörlerin birbirini tamamlaması bu prevalans farkını ortaya çıkardığı düşünülmektedir (14) . Hastalık her iki cinsi de eşit oranda etkiler (15) . Her yaşta ortaya çıkabilen hastalığın görülme sıklığı 3. ve 4. dekatta pik yapar. Lezyonlar sıklıkla 40 yaştan önce ortaya çıkar (15) . Bazı çalışmalar psoriazisin 20-30'lu ve 50-60'lı yaşlarda 2 kere pik yapan bimodal bir hastalık olduğu yönündedir (17). Çocukluk çağına (<18 yaş) dair

epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olup, Michalek ve ark. tarafından yapılan derlemede prevalans %0-%1.3 olarak bildirilmiştir (18) . 18 yaşın altında hastalığın en sık klinik tipi plak tipi olup, bunu guttat psoriasis takip etmektedir (15) . Erken yaşta başlayan hastalıkta aile öyküsü ve genetik yatkınlık belirgin olup, prognoz bu hastalarda daha kötüdür (17).

2.4. ETİYOLOJİ VE PATOFİZYOLOJİ

Psoriazisin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Genetik yatkınlık başta olmak üzere iklim, mevsim değişikliği ve enfeksiyon gibi çevresel etkenler; sigara, alkol ve obezite gibi davranışsal faktörler ve ilaç kullanımı hastalığa sebep olduğu düşünülmektedir (17). Genetik zemini olan bireylerde bu çevresel ve/veya davranışsal faktörlerin immün yolağı tetiklemesi sonucunda hastalığın ortaya çıktığı yönündeki görüş günümüzde hakimdir (17)

2.4.1 Genetik Faktörler

Ailesel yatkınlık ve ikizler üzerinde yapılan çalışmalar psoriazisin genetik kalıtımla geçen bir hastalık olduğunu göstermiştir. Psoriasis ve psoriatik artrit hastalarının %40'ında aile öyküsü mevcuttur (17). Monozigotik ikizler üzerinde yapılan bir çalışmada, ikizlerden birinde psoriasis varsa, diğ erinin de hastalığa yakalanma olasılığı %70'tir(19). Ayrıca, monozigotik ikizlerin psoriazise yakalanma riski dizigotik ikizlere kıyasla 2-3 kat daha yüksektir (17). Bu çalışmalara ek olarak günümüzde psoriasis ile ilişkili çok sayıda gen tanımlanmıştır. Bunların çoğu immün sistemle, özellikle de doku uyumluluk kompleksi (MHC) ve T hücresi ile ilişkili genlerdir (20).

2.4.1.1. MHC genleri

İnsan lökosit antijenleri (HLA), hücrelerde bulunan yüzeyel antijenler olup, buna karşılık gelen kromozom lokalizasyonlarına ana doku uyumluluk kompleksi (MHC) adı verilir. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları (GWAS: Genome-Wide Association Studies) ve diğ er bağlantılı

genetik çalışmalar psoriaziste genetik yatkınlığa sebep olan en az 9 adet kromozom segmentlerini (gen lokuslarını) tanımlamıştır (20) . Bu yatkınlık lokusların çoğu MHC ile iç içe olup, birden dokuza kadar PSORS1-9 (psoriasis susceptibility) şeklinde isimlendirilir (18). Bu kromozom segmentleri inflamasyon kaskadına öncülük eden çok sayıda gen içerir. Bunlardan PSORS1, psoriasis ile ilişkisi en kuvvetli olan lokusdur (20) . Bu lokus MHC içinde HLA genlerinin kalıtıldığı kromozom 6p'de bulunur. PSORS1 psoriasis kalıtımının %40-50'den sorumlu olduğu düşünülmektedir (19,20) . İmmün regülasyon açısından önemli olan bu lokusta, HLA-C (HLA-Cw6 risk alleli), CDSN (corneodesmosin) ve CCHCR1 gibi psoriasis yatkınlık genleri bulunur (20) . HLA-Cw6 alleli mevcut genler içerisinde psoriasis yatkınlığını işaret eden en önemli genidir. HLA-Cw6'nın varlığı, özellikle Japonlarda ve Kafkas ırkında anlamlı boyutta psoriasis gelişimi riski teşkil etmektedir. Bununla birlikte HLA-Cw6, erken başlangıçlı psoriasis yatkınlığını gösteren en önemli alleldir (21) . Öyle ki, bazı yazarlar psoriazisi 40 yaşından önce başlaması, HLA-Cw6 antijeni pozitif olması ve aile öyküsünün bulunması durumunda tip 1 psoriasis olarak tanımlamaktadır (21) . Tip 2 psoriasis ise, 40 yaşından sonra ortaya çıkan ve genetik yatkınlıktan ziyade kronik hastalıklar ve ilaçlar tarafından tetiklendiği düşünülen bir psoriasis tipidir. Ayrıca, farklı ülkelerde yapılan çalışmalarda guttat psoriasis hastalarında HLA-Cw6 alleli %70-100 oranında saptamışlardır (21,22)

2.4.1.2 T hücre ile ilişkili genler

Sırasıyla, IL12'in beta alt birimini ve IL23 reseptörünün alt ünitesini kodlayan IL12B ve IL23R genleri de psoriasis ile kuvvetli ilişkilendirilen genlerdir. IL12 ve IL23, psorizisin immün patogenezinde ve tedavide kullanılan hedef moleküllerin geliştirilmesi kilit rol oynayan sitokinlerdir. Psoriazisin öncü inflamatuvar hücresi olan T hücrelerinin farklılaşmasında IL23 reseptörü rol oynamaktadır (23) . PSORS2 lokusunda yerleşen CARD14 gen mutasyonu psoriasis ile doğrudan ilişkili olduğu bulunan tek mutasyondur. Bir tetikleyici tarafından tetiklenen epidermal hasara, CARD14 geninin işlev kazanma mutasyonu eşlik ettiğinde plak tipi psoriasis oluşumuna neden olmaktadır (24).

2.4.2 Diğer Etiyolojik Faktörler

Genetik yatkınlığa ek olarak veya tamamlayıcı olarak birçok faktörün psoriazisi tetiklediği veya mevcut hastalığı alevlendirdiği bilinmektedir. Mevsim değişikliği, iklim koşulları, kronik enfeksiyonlar, ilaçlar, duygusal stres, kaşıma (købnerizasyon), obezite, sigara ve alkol kullanımı gibi pek çok durum hastalığı tetikleyen veya alevlendiren başlıca nedenlerdir. (25).

2.4.2.1 İlaçlar

Birçok ilacın psoriazis ile ilişkili olduğu ve lezyonları alevlendirdiği saptanmıştır. Bunlar arasında antimalaryal ilaçlar, beta blokerler, lityum, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, terbinafin, kalsiyum kanal blokerleri, kaptopril ve immun checkpoint inhibitörleri psoriazisle en sık ilişkilendirilen ilaçlardır (26). Psoriazis tedavisinde kullanılan TNF- α inhibitörleri olan adalimumab ve infliximab paradoksik olarak psoriazise, özellikle püstüler psoriazisi (von Zumbusch tip) neden olmaktadır (27) . Sistemik ve topikal kortikosteroidlerin ani kesilmesi rebound etki nedeniyle psoriazisi alevlendirmektedir.

2.4.2.2 Enfeksiyon

Birçok bakteriyel enfeksiyon, özellikle streptokoklar psoriazisi tetikleyebilir. A grubu beta hemolitik streptokokların neden olduğu farenjit ve tonsilit, guttat psoriazisi tetikleyen önemli faktörlerdir (28) . HIV virüsü, psoriazisin şiddeti ve psoriatik artrit sıklığı ile ilişkilendirilmiştir. HIV'li bireylerde azalan CD4 T hücrelerine yanıt olarak artan CD8 T hücre aktivasyonu psoriazisin şiddetini arttırdığı düşünülmektedir (29)

2.4.2.3 Yaşam Tarzı

Emosyonel stres, sigara, alkol kullanımı, obezite ve kronik enfeksiyonlar psoriazisi tetikleyen veya mevcut hastalığı şiddetlendiren önemli etkenlerdir. Ayrıca mevsim değişiklikleri ve iklim koşulları hastalığı tetikleyen önemli çevresel faktörlerdir (1). Soğuk ve kuru hava

koşulları psoriasis lezyonlarını alevlendirir. Sigara kullanımıyla en çarpıcı şekilde ilişkilendirilen psoriasis türü palmoplantar püstülozistir (1). Cildin kuru olması ve kaşınma (købnerizasyon) psoriazisi şiddetlendiren diğer faktörlerdir (1). D vitamini ile psoriasis arasındaki ilişki bilinmese de, psoriasis hastalarında D vitamini eksikliği saptanmıştır (30) . Hipokalseminin ise püstüler psoriasis (von Zumbusch tip) oluşumuna sebep olduğu vaka bazında bildirilmiştir (31)

2.4.2 Patofizyoloji

Psoriasis daha önceleri epidermal turnoverin hızlanması sonucu epidermal hiperproliferasyonun meydana geldiği bir hastalık olarak tanımlansa da artık hastalığın patogenezinde hem doğal hem de edinilmiş immün disregülasyonun anahtar rol oynadığı bilinmektedir (32) . Psoriaziste immün sürecinin hastalığa yatkın bireylerde travma (cilt tahrişi), ilaçlar veya enfeksiyonlar gibi bir tetikleyici tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. 1980’li yılların ortalarında psoriasis tedavisinde siklosporin denenmesi ve başarılı sonuç alınması sonucunda hastalık patogenezinde T hücrelerin önemi anlaşılmaya başlandı (33). Artık T hücrelerin yanı sıra dendritik hücreler, makrofajlar, keratinositler, nötrofiller ve bunlardan salınan interlökin (IL) 23, IL 17 ve tümör nekroz faktörü (TNF) gibi birçok sitokin de psoriasis inflamatuvar kaskadında önemli rol oynadığı bilinmektedir (34). Psoriazisde görülen immün disregülasyonu madde madde özetleyecek olursak,

- Psoriazisin karakteristik bir özelliği olan kutanöz inflamasyon, genetik olarak yatkın bireylerde, dış bir tetikleyicinin keratinosit stresine neden olması ve bunun sonucunda plazmasitoid dentritik hücre gibi doğal bağışıklık hücrelerinin uyarılması şeklinde başlar.
- Bu aktifleşen hücrelerden başta interferon alfa (IFN-α) olmak üzere proinflamatuvar sitokinler salınır.
- Bu sitokinler dermal dendritik hücrelerin aktivasyonuna ve antijen sunumu için çevredeki lenf nodlarına migrasyonuna neden olur.
- Antijen sunumuna ek olarak, aktive olan dendritik hücrelerden ve makrofajlardan salınan IL 23 ve IL 12, naif T hücrelerin T helper 1 (Th1), Th17 ve Th22 gibi efektör T hücrelerine farklılaşmasına ve bunların psoriatik dermise göç etmesine neden olur.

- Th17 hücresinden salınan IL17A ve IL17F, diğer bazı sitokinlerle birlikte psoriazisin temel patolojisi olan keratinosit proliferasyonunu uyarır.
- Th22 hücresinden salınan IL-22, keratinositlerden daha fazla sitokin ve kemokin salınımına neden olup bölgeye daha fazla T hücresinin migrasyonuna neden olur.
- Th1 hücresinden salınan IFN- γ ve TNF- α , keratinosit ve dendritik hücreleri üzerinden inflamasyon kaskadını daha da genişleterek pozitif feedback mekanizması ile kütanöz inflamasyonun çoğalarak devam etmesine neden olur (32,34)

Psoriazisin bu immün kaskadının aydınlatılması, bu kaskadın kilit sitokinlerini hedef alan biyolojik ajanların geliştirilmesine önemli ölçüde katkı sağlamıştır. Hastalığın ana sitokinleri olan TNF- α , IL-17 ve IL-23'e karşı geliştirilen monoklonal antikolar günümüzde psoriazis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan oldukça etkin ajanlardır (35)

2.5. KLİNİK BULGULAR

Psoriazis klinik olarak çeşitli formlarda karşımıza çıkabilir. En yaygın klinik form olan plak tipi psoriazis, üzeri gümüşü renkli skuamla kaplı, keskin sınırlı, eritemli plaklarla karakterizedir. Psoriazis lezyonları genellikle oval veya yuvarlak olmasına rağmen, travma çizgileri boyunca yeni lezyonlar ortaya çıkabileceğinden şekil ve boyut açısından değişkenlik söz konusudur (Koebner fenomeni) (1). Psoriazis vücut yüzey alanı tutulumunda da değişkenlik gösterir, lezyonlar predileksiyon alanlarıyla sınırlı olabileceği gibi, daha geniş alanları etkileyen yaygın tutulum da söz konusudur. Nadiren eritrodermik psoriasisde olduğu gibi tüm vücudu etkiler.

Psoriazis, iyileşme ve alevlenme döngüleri ile şeklinde kronik bir seyir izler. Erken yaşta başlayan ve ailesel yatkınlığın sık görüldüğü tip 1 psoriazis, daha geç başlangıçlı tip 2 psoriazise göre daha yaygın ve sık tekrarlayan lezyonlara neden olur (36).

2.5.1 Kronik Plak Psoriazis

Psoriazisin en sık görülen ve en rahat tanı alan klinik tipidir. Yetişkin başlangıçlı psoriazisin %79'unu ve pediatrik psoriazisin %74'ünü plak tipi psoriazis oluşturur (37)

Keskin sınırlı, üzeri gümüşü renkli skuamlarla kaplı, eritemli, pembe-kırmızı plaklar bu formun klasik morfolojik bulgusudur. Simetrik dağılım gösteren lezyonlar en sık diz ve dirsek ekstensörlerini, saçlı deri ve lumbosakral bölgeyi etkiler. Plakların kalınlığı ve boyutu değişkenlik gösterir. Lezyon kenarları dışa doğru genişleme eğilimindedir ve lezyonlar bazen merkezi iyileşme sonucu anüler plak şekli alabilir. Psoriazis temel olarak iyileşmesi alevlenme döngüleri şeklinde seyir gösterse de, kalın plaklar tedavisiz yıllarca kalıcı olabilir (36).

Psoriatik plaklar değişken derecede kaşıntılıdır. Kaşıma sonucunda likenifikasyon görülebilir. Palmoplantar yerleşimli lezyonlarda ağrılı fissürler sık görülür (38). Lezyonlar bazen postinflamatuvar hipopigmentasyon veya hiperpigmentasyon şeklinde iyileşir.

Plak psoriazis belirli alanlarla sınırlı lokalize lezyonlara neden olabileceği gibi geniş vücut yüzey alanlarını kapsayacak şekilde yaygın da olabilir. Vücut yüzey alanının yüzdesi (BSA) tek başına hastalığın şiddetini belirlemediğinden hastalık şiddetini belirlemek için psoriazis alan şiddet indeksi (PASI) skalası kullanılmaktadır. PASI, lezyonların farklı anatomik bölgelerdeki (baş, alt ekstremiteler, gövde ve üst ekstremiteler) BSA'sı ile eritem, endurasyon ve deskuamasyon derecesinin birlikte hesaplanmasıyla elde edilir (39).

2.5.2 Guttat Psoriazis

Tüm psoriazis vakalarının %2'sini oluşturan guttat psoriazis, ani başlangıçlı, yaygın küçük psoriatik papül ve plaklar şeklinde ortaya çıkar. Bu sebepten adını Latince "damla" anlamına gelen "gutta" kelimesinden almıştır. Guttat lezyonlar en sık gövde ve proksimal ekstremitelerde görülür. Sıklıkla önceden psoriazis öyküsü olmayan çocuk ve ergenlerde ortaya çıkar (1). 18 yaş altı pediatrik popülasyonda görülen psoriazis vakalarının %14'ünden sorumludur (37).

Hastalık genellikle A grubu beta-hemolitik streptokokların neden olduğu farenjit ve tonsillit gibi üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben 2-3 hafta içinde ortaya çıkar. Bunun nedeninin, guttat psoriazise yatkınlık genini taşıyan bireylerde hastalığın streptokok enfeksiyonu

ile tetiklenmesi olduğu düşünölmektedir (40). Guttat psoriazis ile en sık ilişkili yatkınlık geni HLA-Cw6 allelidir (22).

Guttat psoriazisin prognozu diğer psoriazis formlarından daha iyidir. Bunun nedeni tedavilerle hızla iyileşme eğiliminde olması, uzun süre remisyonda kalması ve kronik plak psoriazisine ilerlemenin nadir görölmesidir (41).

2.5.3 Eritrodermik Psoriazis

Eritrodermik psoriazis, sıklıkla psoriazis öyküsü olan kişilerde vücut yüzeyinin %75'inden fazlasında eritem, deskuamasyon ve ekfolyasyonla karakterize, psoriazisin nadir fakat hayatı tehdit edebilen ciddi formlarından biridir. Altta yatan hastalığın alevlenmesine sekonder geliştiği düşünölen hastalık, tüm psoriazis vakalarının %1-3'ünde görölür (42). Nadiren psoriazisin ilk belirtisi ve primer prezentasyonu olarak gelişebilir. Hastalık, birkaç gün içinde akut olarak ortaya çıkabileceği gibi, haftalar içinde yavaş seyirli olarak da gelişebilir.

Eritrodermi, inflamatuvar dermatozlar, ilaçlar ve maligniteler gibi çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilmektedir. Psoriazis eritrodermi vakalarının %23'ünden sorumludur (43). Psoriatik eritrodermiyi diğer eritrodermi nedenlerinden ayırt etmeye yardımcı olacak durumlar: psoriazis öyküsünün bulunması, fizik muayenede predileksiyon bölgelerde psoriatik plakların varlığı, psoriazis tırnak değişikliklerinin varlığı ve yüzün orta kısmının korunmasıdır (43).

Eritrodermik psoriazisi tetikleyen birçok faktör vardır. Sistemik veya potent topikal streoidlerin ani kesilmesi, lityum, antimalaryal ilaçlar, TNF- α inhibitörleri, kömür katranı, aşırı alkol tüketimi, ultraviyole (UV) maruziyeti ve emosyonel stres hastalığı tetikleyen belli başlı nedenlerdir (42,44).

Eritrodermik psoriazis vücut yüzey alanını büyük oranda etkileyen deskuamasyona ve soyulmaya neden olduğundan hipotermi, dehidrasyon, yüksek debili kalp yetmezliği, elektrolit dengesizliği, protein kaybı, ödem ve enfeksiyon gibi ciddi klinik durumlara, hatta ölüme neden olabilmektedir (43).

2.5.4 Püstüler Psoriazis

Püstüler psoriazis, eritemli zemin üzerinde steril püstüllerin görüldüğü, akut, subakut veya kronik olarak gelişebilen ve farklı morfolojik varyantları bulunan nadir bir psoriazis formudur. En sık 40-50'li yaşlarda ortaya çıkan hastalık, aile öyküsü ve ilişkili gen mutasyonu olanlarda daha erken yaşlarda görülmektedir (45). İnterlökin-36 reseptör antagonistini (IL-36Ra) kodlayan IL36RN geninin homozigot mutasyonu, özellikle generalize tip püstüler psoriazis ile ilişkilendirilmiştir (45). Histopatolojik olarak psoriazis histolojisine ek olarak, epidermiste yoğun nötrofil infiltrasyonu görülür. Hastalık, gebelik (impetigo herpetiformis), sistemik ve potent topikal kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi, enfeksiyonlar, hipokalsemi ve topikal iritan ajanlar ile tetiklenmektedir. Ayrıca hastalığın tedavisinde kullanılan TNF α inhibitörleri ve ustekinumab ile püstüler psoriaziste paradoksik alevlenmeler gösterilmiştir (45).

Hastalık, etkilenen anatomik bölgeye göre üç farklı alt gruba ayrılır: jeneralize püstüler psoriazis (GPP), palmoplantar püstüloz, akrodermatitis continua Hallopeau.

GPP, ani başlayan generalize eritem ve foliküler olmayan steril püstüllerle karakterize, hayatı tehdit eden sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Lezyonlar ağrılı olup, ateş, taşikardi, halsizlik, bitkinlik ve takipne tabloya eşlik eder. Artralji, konjonktivit, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulma görülebilir. Yüzeysel olan püstüller püstül gölcükleri oluşturmak üzere bir araya gelme eğilimindedir. Püstüller günler veya haftalar içinde kurur, eritem ve deskuamasyonla iyileşir(45,46).

Gebelikte görülen püstüler psoriazis impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. İmpetigo herpetiformis histopatolojik ve klinik olarak GPP ile uyumludur. Genellikle üçüncü trimesterde görülen hastalığın gebelik tarafından tetiklendiği düşünülmektedir. Hem anne hem de bebek için yaşamı tehdit eden bir hastalık olduğundan gebeliğin yakın takibi önemlidir (45,46).

Palmoplantar püstüloz, palmoplantar bölgede steril püstüller, sarı-kahverengi papüller, eritem ve ince skuamasyonla karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Az sayıda hastada psoriazisin diğer bulgularıyla birlikte görülse de psoriazisin bir varyantı mı yoksa farklı bir hastalık mı olduğu net değildir (46). Genellikle kadınlarda görülen hastalığın sigara kullanımı ile güçlü bir ilişkisi saptanmıştır.

Akrodermatitis continua Hallopeau, sıklıkla el, nadiren ayak parmakların distalinde ve tırnak yatağında püstüllerle seyreden, nadir görülen bir psoriasis formudur. Tırnak plaklarında dökülmeye yol açabilen hastalık, deskuamasyon ve krutlanma ile iyileşir. Yaklaşık %40 hastada plak tipi psoriasis eşlik eder (46).

2.5.5. Özel Bölge Tutulumları

2.5.5.1 Saçlı Deri Psoriazisi

Saçlı deri, psoriazisin ana predileksiyon bölgesi olup sıklıkla hastalığın ilk başlangıç bölgesidir. Psoriasis hastalarının yaklaşık %80'inde saçlı deri etkilenmektedir. Saçlı deri psoriazisi, eritemli zeminde, keskin sınırlı, kalın skuamli plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla ense, retroauriküler bölge ve alında görülür (47). Bazen kalın lameller skuamlar birbirine yapışıp pityriasis amiantacea olarak bilinen asbest benzeri bir görünüme neden olabilir (48). Psoriatik plakların sınır belirginliği seboreik dermatite göre daha nettir. Ayrıca psoriazise göre daha ince skuamli lezyonlara sebep olan seboreik dermatiti psoriazisten ayırım her zaman mümkün değildir. Klinik özelliklerin örtüştüğü durumlarda seboreik dermatit ile psoriasis arasında bir geçiş formu olarak değerlendirilen hastalığa sebopsoriasis adı verilir (48).

Saçlı deri psoriazisi nadir de olsa alopesiye neden olmaktadır. Genellikle lezyon bölgesine sınırlı, fokal non-skatriysel alopesi neden olur. Psoriatik plağın kopması ile tutamlar halinde saçın ele gelmesi psoriatik alopesinin tipik bulgusudur (49). Tedaviye sekonder görülebilen bu dökülme, TNF α inhibitörleri kullanan hastalarda bildirilmiştir. Uzun süren saçlı deri psoriazisinde skatriyel alopesi görülebilir. Eritrodermik psoriasis, jeneralize püstüler psoriasis gibi hastalığın şiddetli formlarında veya şiddetli plak psoriazisinde telegon effluvium tetiklenebilmektedir (49).

Saçlı deri psoriazisi, alın ve yüz çevresi gibi görünür bölgelerde lezyonlara sebep olması ve aşırı kaşıntıya neden olası sebebiyle hastalar üzerinde önemli ölçüde psikososyal olumsuz etkileri olan ciddi bir durumdur. Bununla birlikte, günümüzde psoriazisin birçok tedavi seçeneği olmasına rağmen saçlı deri psoriazisin tedavi nispeten zordur ve psoriazisin tedaviye dirençli alanı olarak kabul edilir (47).

2.5.5.2 İnvers (intertrijinöz) Psoriazis

İnvers psoriazis, psoriazisin nadir lokalizasyonları olan retroaurikular bölge, intergluteal bölge, aksilla, meme kıvrımı, inguinal kıvrım, umbilikal kıvrım ve retroauriküler bölge gibi intertrijinöz alanların etkilendiği psoriazis fenotipidir (32). İnvers psoriazis prevalansı değişken olup farklı çalışmalarda %3-36 arasında saptanmıştır. Obez hastalarda görülme sıklığı daha fazladır(50). Sınırları belirgin, parlak kırmızı, üzerinde skuamaların belli belirsiz olduğu ince plak ile karakterizedir. Sürtünme ve maserasyon bölgesinde mikrobiyal kolonizasyonun yoğun olduğu bölgelerde ortaya çıkan invers psoriazisin dermatofit, kandida veya bakteriyel enfeksiyonlarla tetiklendiği düşünülmektedir (50).

2.5.5.3 Tırnak Psoriazisi

Tırnak psoriazisi psoriazis hastalarının %50'den fazlasında görülür. Tırnak psoriazisi olan hastaların %5-10'unda ise herhangi bir deri bulgusu olmaksızın izole bir hastalık olarak ortaya çıkar (51). Elin tırnaklar ayak tırnaklarına nazaran daha fazla etkilenir. Tırnak psoriazisi olan hastalarda psoriatik artrit insidansı belirgin artmıştır (51).

Tırnak psoriazisinde tırnak matriksi, tırnak yatağı ve hiponişyum etkilenir. Tırnak psoriazisinde etkilenen dokuya bağlı olarak değişen klinik özellikler spesifik ve spesifik olmayan değişiklikler şeklinde karşımıza çıkar. Tırnak matriks tutulumunda: lökonişi, pitting, lunulada kırmızı benekler, Beau çizgisi (transvers oluklanma), onikoreksi ve tırnakta ufalanma görülür. Tırnak yatağı etkilenmesi sonucunda ise yağ damlası (somon yaması), onikoliz, subungual hiperkeratoz ve splinter hemoraji görülür (32).

Tırnak psoriazisinin ciddiyetini belirlemek için, her bir tırnağın dört kadrana bölüdüğü ve sayısal bir puan elde etmek için klinik semptomlara göre puanlandığı Tırnak Psoriazisi Şiddet İndeksi (NAPSI) kullanılır (52).

2.5.5.4 Psoriatik artrit

Psoriatik artrit (PsA), psoriazis hastalarının %5-30'unda görülen kronik, ilerleyici inflamatuvar bir eklem hastalığıdır (1). Eklem bulguları hastaların %10-15'inde kutanöz

lezyonlardan önce ortaya çıksa da, PsA sıklıkla psoriazisin deri bulgularından yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkar (32,53). Hastalığın ilk belirtileri genellikle 35-45'li yaşlarda ortaya çıkar (53).

Seronegatif spondiloartrit sınıfında yer alan PsA en sık asimetrik oligoartrit şeklinde karşımıza çıkmaktadır. PsA'da etkilenen en yaygın ve karakteristik eklem distal interfalangeal eklemdir. Proksimal interfalangiyal, metakarpafalangiyal ve el bileği eklemleri daha az sıklıkta etkilenen eklemlerdir. Nadiren aksillar eklem tutulumu nedeniyle ankilozan spondilit benzeri spondilite neden olur. Bunun dışında PsA entezit, daktilit (sosis parmağı) ve tenosinovit şeklinde de ortaya çıkabilir (53).

Psoriazis hastalarında psoriazis tırnağı varlığı, eşlik eden veya ileride oluşacak PsA için önemli bir göstergedir (51). Psoriatik artritte erken tanı ve tedavi önemlidir çünkü hastalığın ilerleyici seyri sonucunda geri dönüşümsüz eklem destrüksiyonları ve fonksiyon kayıpları meydana gelebilir (53).

2.5.6 Sistemik Tutulum

Sistemik inflamatuvar bir hastalık olan psoriazis sadece deriye sınırlı bir hastalık olmayıp, oluşan inflamatuvar süreçle birlikte ek veya komorbid hastalıkların da artışına neden olmaktadır. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, Crohn hastalığı ve lenfoma bu komorbid hastalıklardan belli başlılarıdır. Buna ek olarak, psoriazis kliniğine bağlı olarak gelişen semptomlar yaşamı olumsuz yönde etkilemekte olup, bu durum depresyon gibi çeşitli psikolojik komorbiditelerin de psoriazise eşlik etmesine neden olmaktadır.

2.5.6.1 Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriazide kardiyovasküler hastalık gelişme riski normal popülasyona göre 2.2 kat artmıştır (54). Hastaların genel polülasyona göre miyokard infarktüsü ve inmeye daha yatkın olduğu saptanmıştır (54) . Hastaların sigara kullanımı ve obezite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olması, çeşitli metabolik bozuklukların hastalığa eşlik etmesi ve mevcut sistemik inflamasyonun bu duruma neden olduğu düşünülmektedir(54) . Bu nedenle psoriazis hastalarında kardiyovasküler risk faktörlerinin değerlendirilmesi, en aza indirilmesi ve hastalığın neden olduğu

inflamasyonun minimum düzeyde tutulmasının kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi açısından önemli olduğu düşünülmektedir(54,55).

2.5.6.2 Depresyon ve anksiyete

Depresyon ve anksiyete gibi psikolojik komorbiditeler psoriasisde sık görülür. Psoriasis hastalarının %7-48'inde anksiyete, %22-55'inde ise depresif semptomlar hastalığa eşlik etmektedir. Görünür gölgelerde oluşan lezyonlar ve eşlik eden kaşıntı psikolojik komorbiditelerin temel sebebi gibi gözükse de son yapılan çalışmalar psoriasis ile özellikle depresyon arasında biyolojik kökenli mekanizmaların bu beraberlikten sorumlu olabileceği saptanmıştır. Her iki hastalıkta da artan C-reaktif protein ve interlökin-6 gibi proinflamatuvar mediatörlerin varlığı, bu iki hastalığın immünopatogenez yoluyla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Psoriasisde inflamasyonu baskılayan biyolojik tedavilerin depresif belirtileri azalttığı yönünde görüşler de bulunmaktadır.

2.5.6.3 Tip 2 diyabet

Çok sayıda çalışma, psoriasis ile bozulmuş açlık glukozu, insülin direnci ve tip 2 diyabet arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Psoriasis hastalarında tip 2 diyabet gelişme riski daha yüksek olarak saptanmıştır. Genom çapında ilişkilendirme çalışmaları, tip 2 diyabet ve psoriasisin, inflamatuvar NF-κB yolu ile ilişkili olan ERLIN1, ACTR2, BECN1 ve TRMT112 olmak üzere dört lokusu paylaştığını ortaya koymuştur.

2.6. HISTOPATOLOJİ VE İMMÜNOHİSTOKİMYA

2.6.1 Histopatoloji

Psoriasis epidermal hiperproliferasyon sonucu epiderminin, özellikle stratum korneum tabakasının kalınlaşması ile seyreden kronik eritemaskuamöz bir dermatittir. Karakteristik olarak psoriasisin predileksiyon bölgesine yer alan tipik plak psoriasisde klinik tanı yeterli olsa da, tipik ve atipik psoriasisde tanının doğrulanması, ayırıcı tanıların dışlanması ve klinikopatolojik korelasyon açısından mikroskopik inceleme önemlidir. Psoriasisde klinik ve histopatolojik

korelasyon patofizyolojisinin ayrıntılı olarak öğrenilmesine ve tedaviye yeni hedef moleküllerin dahil edilmesine aracılık etmiştir (3).

Klasik plak tipi psoriaziste histopatolojik olarak,

- I. Düzenli akantoz
- II. Rete ridge'lerin düzgün uzaması, uçlarının yuvarlaklaşma ve birleşmesi
- III. Buna karşın, dermal papillada yukarı doğru uzama, içerisinde genişlemiş ve uzamış kapillerler
- IV. Dermal papilla üzerindeki epidermiste incelme (suprapapiller incelme)
- V. Stratum korneum'da parakeratoz içeren alanlar
- VI. Parakeratoz içerisinde nötrofil yığınları (Munro mikroabseleri)
- VII. Parakeratoz bölgelerinde hipogranüloz veya agranüloz
- VIII. Stratum spinosum'da nötrofil yığınları (Kogoj'un spongiofom püstülleri)
- IX. Üst ve orta dermiste, perivasküler alanlarda lenfosit ağırlıklı inflamatuvar hücre infiltrasyonu görülür.

Histopatolojik değişikliklerden özellikle Munro mikroabseleri ve Kogoj'un spongiofom püstülleri psoriazis için spesifik bulgulardır.

Psoriazisin tüm alt tiplerinde bu histopatolojik bulgulardan hepsi veya birkaçı genellikle görülmektedir. Bununla birlikte psoriazisin klinik alt tipine ve tutulum bölgesinde özgü histopatolojik bulgular da mevcuttur. Örneğin püstüler psoriaziste çok sayıda intraepidermal nötrofillerin (Kogoj spongiofom püstüller) varlığı önemli bir özellik iken, eritrodermik psoriaziste yüzeysel dermal kapillerlerde yaygın dilatasyon önemli özelliktir (3).

Psoriazisin yerleşim yerine göre de farklı histopatolojik değişiklikler söz konusudur. Saçlı deri psoriaziste klasik histopatolojisiye ek olarak; kıl foliküllerinde infundibuler dilatasyon, folikül ağızlarında keratotik tıkaç, infundibular ostium açıklığında parakeratoz (omuz parakeratozu), perifoliküler lenfosit ağırlıklı infiltrasyonu, sebace glandlarda atrofi veya kayıp ve foliküler minyatürizasyon görülür (56).

2.6.2 İmmünohistokimya

İmmünohistokimya, doku örneklerinde antikorların spesifik olarak hedef antijenlere bağlanmasını sağlayan ve dokularda bulunan spesifik proteinlerin veya diğer moleküllerin lokalizasyonunu ve miktarını belirlemek için kullanılan bir tekniktir. Literatürde, psoriazisin immün aksının merkezinde yer alan ve biyolojik tedavilerin hedefi olan TNF α , IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin ekspresyonunu gösteren immünohistokimya çalışmaları bulunmaktadır (57–59). TNF α , IL-17 ve IL-23, psoriazis lezyonlarında keratinositler, dendritik hücreler ve yardımcı T hücreleri tarafından salgılanmaktadır (57–59). Bu nedenle yapılan immünohistokimya çalışmalarında, peri-lezyonel doku veya kontrol grubuyla karşılaştırıldığında lezyon bölgesinde bu sitokinlerin daha yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. Ancak literatürde, saçlı deri psoriazisi üzerinde yapılmış ve TNF α , IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin ekspresyonlarını gösteren veya bu bulguları gövde psoriazis lezyonlarıyla karşılaştıran bir immünohistokimya çalışması bulunmamaktadır.

2.7. TANI, AYIRICI TANI VE PROGNOZ

2.7.1 Tanı

Kronik plak tipi psoriaziste klinik görünüm büyük çoğunlukla tanı için yeterlidir. Tanı için klinik görünüm yetersiz kaldığında histopatolojik inceleme yapılır. Günümüzde psoriazisin tanısını doğrulayan herhangi bir laboratuvar veya genetik test yoktur. Dermatolojik muayenede saçlı deride, retroauriküler bölgede, dış kulak yolunda, anogenital kıvrımlarda ve periumblikal bölgede eritemli, skuamlı psoriatik lezyonların bulunması ve tırnak tutulumunun varlığı tanı açısından oldukça önemlidir (1). Ayrıca psoriaziste görülen belirtilerin (sign) ve fenomenlerin pozitifliği hem tanıda hem de ayırıcı tanıda önemlidir.

Mum lekesi fenomeni (Candle sign): Psoriazis plağının bir bistüri yardımı ile kazınması sonucunda beyaz, mum parçacıklarına benzer skumaların görünür hale gelmesi ve parçalar halinde dökülmesidir. Psoriazise spesifik bir fenomendir.

Auspitz fenomeni: Psoriatik plakların üzerindeki skuamalar kazındığında altında toplu iğne başına benzer küçük kanama odaklarının ortaya çıkması. Bu durum histopatolojisindeki dilate dermal kapillerleri işaret eder (1).

Son zar fenomeni: Psoriasis plağı üzerindeki skuam tamamen kaldırıldığında dermal papilla üzerindeki epidermin son tabakası ince yapışık skuam şeklinde ortaya çıkar. Buna son zar fenomeni denir.

Koebner fenomeni: 1876 yılında Heinrich Koebner tarafından tanımlanan bu fenomen, kaşıma, bası uygulama, yaralanma, yanma vb. gibi nedenlerle tahriş olan deri bölgesinde yeni lezyonların oluşması durumudur. Psoriasis Koebner fenomeni pozitif olan birkaç dermatozdan biridir (36).

2.7.2 Ayırıcı tanı

Predileksiyon bölgesinde yerleşim gösteren ve tipik psoriatik plak şeklinde seyreden lezyonlarda tanı kolaydır. Ancak plakların farklı klinik görünümde olması, tek bir psoriatik plak varlığı ve guttat psoriasis gibi farklı psoriasis alt tiplerinin varlığı hastalığın diğer dermatozlardan ayırımını zorlaştırmaktadır. Mikozis fungoides, Bowen hastalığı, diskoid lupus eritematozis, hipertrofik liken planus, liken simpleks kronikus, numuler egzema, seborreik dermatit, atopik dermatit, pityriasis rosea, sekonder sifilizin skumalı plakları, subakut lupus eritematozis ve psoriaziform ilaç erüpsiyonları psoriasis ile karışabilen hastalıklarıdır (1,32). Saçlı deri psoriasis çoğunlukla erişkinlerde seborreik dermatit, çocuklarda ise tinea kapitis ile karışır. Bazen seborreik dermatit ile psoriasis ayırımı net olarak yapılamadığında klinik tabloya sebopsoriasis adı verilir. (32).

2.8. TEDAVİ

Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılan çok sayıda topikal ve sistemik tedaviler mevcuttur. Psoriasis için tedavi seçimi, hastalığın şiddetine, yerleşim yerine, psoriatik artrit ve diğer ilişkili komorbiditelerin ve tıbbi durumların varlığına, hasta uyumuna ve bireysel tedavi

etkinliğine göre yapılmaktadır. Psoriasis şiddeti ve tedaviye yanıtı temel olarak BSA, PASI ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DLQI) skorlarına göre hesaplanmaktadır(32). BSA, PASI ve DLQI skorlarının %10'a eşit veya altında olması hafif psoriasis olarak tanımlanırken, bu skorların %10'un üzerinde olması orta-şiddetli psoriasis kabul edilir (60). Ayrıca hastaların sosyal, fiziksel veya psikolojik iyilik hallerini ruh sağlıklarına yansıyacak derecede etkileyen, fonksiyonel bozulmaya neden olan ve topikal tedavilere yanıt vermeyen lokal psoriasis de orta-ağır psoriasis olarak tanımlanmaktadır (32). Günümüzde bu hafif, orta ve şiddetli psoriasis tanımı yerine topikal tedavilere uygun psoriasis ve sistemik tedavilere uygun psoriasis şeklinde ikili bir tanım üzerinde durulmaktadır (32). Buna göre BSA'nın %10'un üzerinde olması, saçlı deri, yüz, palmo-plantar ve genital bölgeler gibi spesifik alanların tutulması ve topikal tedavilere yanıtızsızlık sistemik tedaviye uygun psoriasis olarak tanımlanmaktadır (32).

Üç aylık tedaviden sonra PASI skorunda %75 iyileşme veya BSA'nın 3'ün altına gerilemesi ve altı aylık tedaviden sonra BSA'nın 1'in altına gerilemesi Ulusal Psoriasis Vakfı tarafından plak psoriasisde kabul edilebilir tedavi yanıtı olarak kabul edilir (61).

Depresyon ve anksiyete gibi psikolojik hastalıkların eşlik ettiği psoriasisde psikolojik destek, gerektiğinde psikiyatrik yardım ve hastalık hakkında bilgilendirme ve eğitim önemlidir. Ayrıca, sigara ve alkolün bırakılması, kilo kontrolü, uykunun düzenlenmesi ve egzersiz gibi yaşam tarzı değişikliklerini içeren bütünsel bir tedavi yaklaşımı esastır (32).

2.8.1 Topikal tedaviler

Psoriasis hastalarının büyük çoğunluğu yalnızca topikal tedavilerle tedavi edilmektedir. Etkili ve güvenli tedavi seçenekleri olan bu ajanlar bazen sistemik tedavilerle birlikte kullanılır. Topikal kortikosteroidler, vitamin D analogları, topikal kalsinörin inhibitörleri, topikal retinoidler, kömür katranı, antralin, keratolitikler ve nemlendiriciler psoriasisde kullanılan belli başlı topikal tedavilerdir (62).

2.8.1.1 Topikal kortikosteroidler

Psoriasis tedavisindeki hızlı gelişmelere rağmen, topikal kortikosteroidler halen psoriasis tedavisinde kullanılan en önemli terapötik ajanlardan biridir (63). Tek başına, diğer topikal

ajanlarla birlikte veya sistemik ajanlara ek tedavi olarak kullanılan topikal steroidlerin psoriazis üzerindeki etkisi net olarak anlaşılamamıştır. Hücre içi reseptörüne bağlanan ve gen transkripsiyonunu düzenleyen topikal kortikosteroidler anti-inflamatuvar, antiproliferatif, vazokonstriktif ve immünsüpresif etkileri nedeniyle psoriaziste etkili olduğu düşünülmektedir (62).

Vazokonstriksiyon özelliklerine göre, topikal steroidlerin etkinliği dört ana gruba ayrılır: düşük potent, orta potent, yüksek potent ve süper potent (62). Yüz, genital/intertriginöz bölgeler gibi ince, hassas bölgelerde hidrokortizon %1 gibi düşük potent ajan tercih edilirken, palmoplantar ve ekstansör bölgeler gibi deri kalınlığının daha fazla olduğu ve kan plakların bulunduğu bölgelerde betametazon dipropionate %0.05 gibi yüksek potent topikal kortikosteroidler tercih edilir. Hastanın yaşı, hastalığın şiddeti ve önceki topikal tedaviler de potent tercihinde önemlidir(62).

Topikal kortikosteroidler, vücudun küçük bir alanını kaplayan kronik lezyonları kontrol etmek için kısa süreli ve aralıklı tedavi olarak kullanılır. İlaç etkinliğini artırmak ve yan etkileri en aza indirmek için temel ilke, ihtiyacı karşılayan en düşük etkili kortikosteroidi mümkün olan en kısa sürede kullanmaktır. Süper potent kortikosteroidlerin kullanımı 3 haftayı aşmamalı, potent ve orta potent ajanların kullanımı ise 8-12 haftayı geçmemelidir. Yüz ve genital bölgeler gibi hassas alanlarda kullanılan düşük potensli ajanlar da 1-2 haftalık periyotlar şeklinde kullanılmalıdır(64).

Topikal kortikosteroidler lokal/kutanöz ve sistemik pek çok yan etkiye neden olabilmektedir. Atrofi, stria, hipertrikoz, akneiform erüpsiyon, folikülit, telenjientazi, rozasea, perioral dermatit ve depigmentasyon esas kutanöz yan etkilerdir (62). Süper potent topikal kortikosteroidlerin geniş alanlara uzun süreli kullanımı sistemik emilim nedeniyle kanda steroid miktarının artışına ve hipotalomo-pituiter aksın baskılanmasına neden olabilmektedir. Diğer nadir sistemik yan etkiler arasında Cushing sendromu, hipertansiyon, hiperglisemi, osteoporoz, glokom ve femur başı avasküler nekrozu yer almaktadır (62). Sistemik yan etkiler günlük pratikte çok nadir görülse de, özellikle çocuklarda bu konuda dikkatli olunmalıdır.

2.8.1.2 D vitamini analogları

Psoriazisin tedavisinde üç adet topikal D vitamini analogu kullanılmaktadır: kalsipotriol, kalsitriol ve kalsitriol. D vitamini analogları, keratinositler üzerindeki D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını modüle eder, böylece psoriaziste

görülen anormal epidermal proliferasyonu azaltır (62). Ayrıca, D vitamini analogları T hücresi apoptozunu indükleyerek anti-inflamatuvar ve immünomodülatör etkilere neden olur (62).

Ashcroft ve arkadaşları tarafından yapılan sistemik bir derlemede, 8 haftalık bir süre boyunca kullanılan kalsipotriolün psoriasis plakları üzerinde en az güçlü sistemik kortikosteroidler, kalsitriol, kömür katranı ve hidrokortizon %2 kadar etkili olduğu saptanmıştır (65). Bununla birlikte, kalsipotriolün diğer topikal ajanlarla, özellikle de kortikosteroidlerle birlikte kullanımı, uzun süreli kortikosteroid monoterapisiyle ilişkili potansiyel yan etkileri azaltırken terapötik sonuçları iyileştirdiği için yaygındır (66).

Genellikle iyi tolere edilen D vitamini analogları, irritasyon (yanma, kaşıntı), eritem ve kuruluk gibi lokal yan etkilere sebep olabilmektedir. Bu yan etkilerin kortikosteroidlerle kombine edilen preparatlarda daha az olduğu bildirilmiştir (66).

2.8.1.3 Topikal kalsinörin inhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri (TKİ) psoriasis tedavisinde özellikle yüz ve genital/intertriginöz alanlar gibi hassas cilt bölgelerde kullanılan topikal ajanlardır (62). Psoriasis tedavisinde kullanılan iki ana TKİ takrolimus ve pimekrolimustur. TKİ'ler T hücrelerinin aktivasyonunda rol oynayan bir protein fosfataz enzimi olan kalsinörini inhibe ederek pro-inflamatuvar sitokinlerin üretimini ve salınımını baskılar, böylece psoriatik lezyonların karakteristik inflamatuvar kaskadını hafifleterek immünomodülatör ve anti-inflamatuvar etkinlik gösterir (67).

TKİ'lerin psoriasisde etkinliği topikal kortikosteroidlere kıyasla daha düşük olsa da iyi tolere edilebilir ajan olmalarından özellikle yüz, intertriginöz bölgeler gibi hassas alanlarda elimizi güçlendiren tedavi alternatifidir. Buna ek olarak, psoriasisde topikal kortikosteroidlerle aralıklı tedavi sırasında TKİ'lerin idame tedaviye eklenmesi, kortikosteroide bağlı komplikasyonları azaltmak için yararlı yöntem olduğu bildirilmiştir (67).

2.8.1.4 Kömür katranı

Kömür katranı, psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir topikal tedavidir. Kömür katranı, inflamatuvar hücre aktivasyonunu ve sitokin salınımını inhibe ederek antiinflamatuvar etkinlik gösterir (68). Ayrıca, antiproliferatif ve keratolitik özelliklere sahiptir. Bu özellikleri sayesinde, psoriasisde plak kalınlığını ve skuamı azaltır, inflamasyonu baskılar ve kaşıntıyı

hafifletir (68). Kömür katranı, normal deri üzerinde irritasyona neden olabilir, bu nedenle uygulamadan önce etkilenmemiş alanları korumak önemlidir (62). Yine irritasyonu önlemek için ilaca başlangıçta düşük konsantrasyonlarda başlanmalı ve tolerans geliştikçe temas süresi ve konsantrasyonu artırılmalıdır. Deri ve kıyafetleri boyaması kömür katranının kullanımını kısıtlayan diğer komplikasyondur (62).

2.8.1.5 Antralin (Dinitranol)

Dithranol olarak da bilinen anthralin, özellikle plak tarzı psoriazisin tedavisinde kullanılan topikal bir ajandır. Etki mekanizması tam olarak anlaşılmayan antralinin psoriaziste görülen anormal keratinosit proliferasyonunu baskıladığı düşünülmektedir (62,69).

Antralin, kalın skuamli plakların tedavisinde ve diğer topikal tedavilere dirençli olgularda tercih edilir. Kullanımını sınırlayan en önemli yan etkisi irritasyon, deride ve kıyafetlerde leke bırakmasıdır. Uygulama bölgesinde oluşan irritasyonu en aza indirmek için daha düşük bir konsantrasyonla başlamak ve tolerasyona göre kademeli olarak doz artırmak önemlidir (69).

2.8.1.7 Tazoreten

Tazaroten, psoriazis tedavisinde kullanılan retinoid sınıfına ait bir ilaçtır. Retinoik asit reseptör agonisti tazoreten, keratinosit farklılaşmasında rol oynayan gen transkripsiyonunu modüle ederek epidermal matürasyonu uyarır ve psoriatik plakların karakteristik anormal hiperproliferasyonunu azaltır (62,69). Tazaroten ayrıca pro-inflamatuvar sitokinlerin inhibisyonu nedeniyle anti-inflamatuvar etkinlik gösterir (69).

Tazoreten özellikle plak psoriazis tedavisinde plak kalınlığını, skuamı ve eritemi azaltmak amacıyla tercih edilen topikal ajandır. Tazaroten, hastalığın şiddetine bağlı olarak monoterapi olarak veya kortikosteroidler ile kombinasyon halinde kullanılabilir (69).

Kutanöz irritasyon (eritem, yanma, batma) tazarotene bağlı gelişen en sık yan etkidir. Genellikle geçici ve doza bağlı olan bu yan etki, başlangıçta tedavi dozunun kademeli olarak artırılmasıyla en aza indirilebilir. Fotosensitivite ve teratojenite ilaçla ilişkili diğer yan etkilerdir (62).

2.8.1.8 Keratolitikler

Keratolitikler cildin en dış tabakasını parçalayan ve bu bölgede bulunan korneositlerin dökülmesine neden olan ajanlardır. Bu deskuamasyon özelliği sayesinde psoriatik plaklarda

görülen hiperkeratozun azaltılmasında oldukça önemlidir (62). Özellikle psoriaziste kullanılan diğer topikal tedavilerin etkinliğini arttırmada yardımcıdır. Psoriaziste kullanılan keratolitikler arasında salisilik asit, üre, glikolik asitler ve propilen glikol bulunmaktadır.

Salisilik asit: Salisilik asit tüm papüloskuamöz hastalıklarda sık olarak kullanılan keratolitik bir ajandır. Keratolitik etkisi tam olarak anlaşılmamış olsa da keratinositler arasındaki bağlantıyı bozarak ve stratum konreumun pH değerini düşürerek etki ettiği düşünülmektedir (62). Tek başına veya diğer ajanlarla kombine halde bulunan salisilik asit preparatları, saçlı deri psoriazisi gibi kalın skuam ve hiperkeratozun bulunduğu bölgelerde ikincil ilacın emilimini ve etkinliğini artırmak için genellikle diğer topikal ajanlardan önce veya onlarla birlikte kullanılır (69).

Üre: Epidermin üst katmanlarından su kaybını önleyen üre derinin hidrasyonunu arttırarak psoriaziste görülen skuamaları yumuşamasına ve kopmasına yardımcı olur. Ayrıca keratinosit farklılaşmasını indükleyerek keratolitik etki gösterir(62). Psoriaziste genellikle diğer topikal ajanlarla birlikte kullanılan üre, psoriatik plakları yumuşatmaya, skuamaları azaltmaya, cildi nemlendirmeye ve ikincil bir ilacın deriye daha iyi penetre olmasına yardımcı olan önemli bir ajandır.

2.8.2 Fototerapi

Psoriazis için önemli bir tedavi seçeneği olan fototerapi, derinin kontrollü şekilde ultraviyole (UV) ışığına maruz bırakılması tekniğine dayanan, iyi bir güvenlik profiline sahip etkili bir tedavi yöntemidir. UV ışığı keratinositler, Langerhans hücresi ve melanositler gibi epidermal yapılarda bulunan endojen kromoforlar tarafından absorbe edilerek bir takım fotokimyasal reaksiyonlara neden olur. Mitozu ve keratinosit proliferasyonunu yavaşlatarak antiproliferatif etkiye, T hücrelerin apoptozuna neden olarak da anti-inflamatuvar etkiye neden olur (70).

Fototerapi ultraviyole A (UVA), ultraviyole B (UVB) veya her ikisinin bir kombinasyonu dahil olmak üzere çeşitli formlarda ve dalga boylarında uygulanabilir. Bunun dışında fototerapi, psoriazisin diğer topikal ve sistemik tedavileri ile kombine kullanılabilir (71).

Ultraviyole B fototerapisi, geniş bant UVB ve dar bant UVB olmak üzere iki şekilde uygulanır. Geniş bant UVB 280-320 nanometre (nm) arasında geniş bir UVB dalga boyu aralığı

radyasyon yayar (70). Orta ve şiddetli psoriasis tedavinde uzun yıllardan beri etkin biçimde kullanılmaktadır. Dar bant UVB ise tipik olarak 311 ila 313 nm arasında daha dar bir UVB dalga boyu aralığı radyasyon yayar (70). Psoriasis tedavisinde dar bant fototerapi geniş bant UVB'den daha etkin olarak kabul edilir ve daha az fototerapi seansı tedavi için yeterli olabilir (71). Hastane ortamında uygulanan dar bant UVB'de tedavi sıklığı ve süresi psoriasis şiddetine ve tedavi yanıtına bağlı olarak değişkenlik gösterir (71).

Ultraviole A fototerapisi, psoralen gibi bir foto-duyarlandırıcı ilaçla birlikte 320-400 nm arasında geniş bir dalga boyunda ultraviyole A ışığını kullanır (70). Psoralen kullanılan bu tedavi PUVA (psoralen artı UVA) olarak bilinir. Işığa duyarlılığı arttıran psoralen, UVA maruziyetinden önce oral veya topikal yolla uygulanır. PUVA tedavisi genellikle şiddetli psoriastide veya diğer tedavilere iyi yanıt vermeyen hastalarda tercih edilir. UVB fototerapisi gibi izlem ve güvenlik önlemleri eşliğinde hastane şartlarında uygulanan PUVA, UVB'ye kıyasla daha fazla fototoksik olup, ayrıca cilt kanseri riski de taşımaktadır (70). Psoralen ile kullanımın zorluğu da göz önüne alındığında, dar bant UVB, günümüzde PUVA'ya göre tercih edilen fototerapi haline gelmiştir.

Excimer lazer, 308nm dalga boyunda UVB ışığı yayarak lokal alanlardaki psoriasis plakların tedavisinde kullanılan bir lazer çeşididir (70). Geleneksel fototerapilerden farklı olarak lazer doğrudan lezyonlu deriye uygulandığı için kısa sürede daha yüksek UVB dozuna ulaşabildiği ve hızlı tedavi yanıtının elde edilmesi excimer lazerin önemli avantajlarıdır (72). Ayrıca geleneksel fototeraplere göre daha tolere edilebilir yanıklara neden olmaktadır. Uygulama bölgesinde oluşan eritem, büll ve hiperpigmentasyon genellikle iyi tolere edilir ve geçicidir (72).

UV maruziyetine bağlı cilt kanseri (melanom dışı deri kanserleri ve melanom) riskinin en fazla PUVA'da arttığı bildirilmiştir (71). Uzun seanslar halinde PUVA tedavisi alan hastalarda cilt kanseri için sürekli takip önemlidir. PUVA ayrıca melanom veya melanom dışı cilt kanseri öyküsü olan ve Fitzpatrick deri tipi 1 veya 2 olan hastalarda genellikle tercih edilmez (71).

2.8.3 Sistemik tedaviler

2.8.3.1 Metotreksat

Metotreksat, orta ila şiddetli psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılan sistemik bir ajandır (73,74). Bir folat antagonisti olan metotreksat, DNA ve RNA sentezi için prekürsör olan tetrahidrofolat sentezinde rol oynayan bir enzim olan dihidrofolat redüktazı inhibe eder. Böylece epidermal hücrelerin nükleotid sentezini bozar ve psoriastide görülen hücre hiperproliferasyonu inhibe eder (75). Ayrıca T lenfosit aktivasyonunu ve fonksiyonuna engelleyen metotreksat anti-inflamatuvar ve immünosupresif etkiler gösterir (75).

Metotreksat haftada bir kez 7.5mg-25mg arasında değişen dozlarda oral veya subkutan yolla kullanılır. Tam tedavi yanıtı 8 haftada ortaya çıkar. Metotreksat tedavilerinde yan etkileri en aza indirmek için hastalık için en düşük etkili doz belirlenip tedaviye bu dozla devam edilmelidir (75).

Psoriasis tedavisi için birçok yeni terapötik ajanın geliştirilmesine rağmen, metotreksat, kolay erişilebilirliği, maliyet etkinliği ve kabul edilebilir uzun vadeli güvenlik profili nedeniyle özellikle orta ve şiddetli plak psoriasis, saçlı deri psoriasis, tırnak psoriasis ve psoriatik artrit için öncelikli tercih edilen ajan olmaya devam etmektedir (73,75). Metotreksat tek başına veya biyolojik tedaviler veya fototerapi gibi diğer sistemik ajanlarla birlikte kullanılabilir (73,75). Bununla birlikte, çalışmalar psoriastide monoterapi olarak kullanılan metotreksatın infliksimab ve adalimumab gibi birçok biyolojik ajandan daha az etkili olduğunu, daha düşük uzun vadeli etkinliğe ve tedavi kalım süresine sahip olduğunu ortaya koymuştur (73,76,77).

Metotreksatın yaşamı tehdit eden yan etkileri arasında erken dönemde miyelosupresyon ve uzun süreli kullanımda ise kümülatif doza bağlı karaciğer fibrozu ve siroz yer alır (74,75). İştah kaybı, bulantı, kusma, ishal ve stomatit gibi gastrointestinal yan etkiler ile halsizlik ve yorgunluk belirtileri metotreksat ile ilişkili yaygın yan etkilerdir ve ilacın kullanımını sınırlar (75). Akciğer fibrozu, hepatit ve Epstein-Barr virüsü ilişkili lenfoma metotreksat kullanımına bağlı gelişen diğer nadir yan etkilerdir (75). Metotreksat gebelikte kesin kontrendike olup ilaç kullanımı sırasında her iki cinsiyet için de kontrasepsiyon önemlidir (75). Metotreksata bağlı hayatı tehdit eden yan etkiler oluşabildiğinden, hasta seçiminin dikkatli yapılması ve hastaların düzenli laboratuvar testleri ve takip muayeneleri ile izlenmesi büyük önem arz etmektedir (74,75,77). Ayrıca yan etkileri azaltmak için metotreksat ile birlikte folik asit kullanılması önerilmektedir. Metotreksat ile tedavi edilen hastalarda kümülatif doz dikkate alınmalı ve minimumda tutulmalıdır.

2.8.3.2 Asitretin

Sistemik retinoidlerden biri olan asitretin, eritrodermik ve püstüler psoriasis dahil olmak üzere şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılan A vitamini türevi bir ilaçtır (74). Bu sentetik retinoid hücre içi nükleer reseptörüne bağlanarak keratinosit çoğalmasını ve farklılaşmasını düzenleyerek anti-proliferatif etkinlik gösterir (74). Ek olarak asitretin, psoriasis semptomlarını hafifletme yönünden anti-inflamatuvar özelliğe de sahiptir.

Asitretin, tüm vücudu etkileyen plak tipi, eritrodermik ve püstüler psoriastide başarılı bir şekilde kullanılır (74). Tek başına veya fototerapi ile kombine şekilde kullanılabilir. Fototerapi ile birlikte kullanıldığında tedavi başarısının arttığı bildirilmiştir (78). Asitretin belirgin immüno-supresyona neden olmadığından, HIV enfeksiyonu veya bağışıklığın baskılandığı diğer durumlarda psoriasis için ilk tercih ilaç olarak kabul edilir (75).

Oral yoldan alınan ilacın psoriasis için günlük etkin dozu 10mg-50mg arasında değişmektedir. Asitretin yanıtı nispeten yavaştır ve tam klinik yanıt genellikle 3-6. ayda görülür (74).

Asitretin genellikle iyi tolere edilen bir ajandır. Bununla birlikte, diğer retinoidlere benzer şekilde, hipertrigliseridemi ve hepatotoksositeye neden olabilmekte ve bu nedenle ilacı kullanan hastalarda periyodik laboratuvar takibi yapılması önerilmektedir (75). Kserozis, keilit ve alopesi diğer yaygın yan etkilerdir. Asitretin kullanımının önündeki en büyük engel teratojenik olmasıdır. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımı uygun değildir ve kesildikten sonra 3 yıl boyunca gebelik kontrendikedir (75).

2.8.3.3 Siklosporin

Siklosporin, şiddetli ve refrakter psoriasis tedavisinde kullanılan immüno-supresif bir ajandır (74). T hücre aktivasyonunda rol oynayan kalsinörini inhibe edip etki gösteren siklosporin güçlü bir immüno-supresif ajan olup, bu immüno-modülatör etkisi sayesinde psoriastide görülen inflamasyonu baskılar (79).

Siklosporin, genellikle metotreksat ve asitretin gibi sistemik ajanlarla ve fototerapiyle yeterli yanıt alınmayan şiddetli, inatçı psoriastite, akut alevlenmelerde ve eritrodermi vakalarında tercih edilir (74). Hayatı tehdit eden potansiyel yan etkileri nedeniyle, siklosporin psoriasis için uzun süreli bir tedavi olarak tercih edilmez. Tedaviye başladıktan birkaç hafta gibi kısa bir süre içinde psoriatik plaklarda belirgin iyileşme sağlayan siklosporin, hastalık alevlenmelerinde kısa

sürekli baskılama tedavi olarak veya daha güvenli başka tedaviye geçişte köprü tedavisi olarak kullanılır (74).

Psoriaziste etkin siklosporin dozu oral yolla günde 3-5 mg/kg arasında değişmektedir. İlaç düşük dozlarla başlanır ve tedavi yanıtına göre doz kademeli olarak artırılır. Klinik iyileşme 4 hafta içinde gözlenir (79).

Siklosporin nefrotoksisite, hipertansiyon ve enfeksiyon riskinde artış gibi potansiyel yan etki riski ve uzun vadeli güvenlik sorunları sebebiyle psoriazisin kısa süreli tedavisinde kullanılır. Ayrıca dişeti hiperplazisi, hipertrikoz, melanom dışı deri kanseri, nörolojik ve gastrointestinal yan etkiler siklosporinin neden olduğu diğer yan etkilerdir. Daha önce PUVA tedavisi alan, kontrolsüz hipertansiyonu ve renal fonksiyon bozukluğu olanlarda ilaç kullanımı kontrandikedir. Siklosporin gebelik kategorisi C'dir ve düşük dozlarda kullanıldığında önemli bir teratojen olarak kabul edilmez. Metoreksat ve asitretinin aksine, gebelikte güvenli bir alternatif olduğu yönünde görüşler mevcuttur (79).

2.8.3.4 Apremilast

Apremilast, psoriazis ve psoriatik artrit tedavisinde oral olarak kullanılan fosfodiesteraz-4 (PDE-4) enziminin küçük moleküllü bir inhibitörüdür (80). PDE-4, hücre içi siklik adenosin monofosfat (cAMP) seviyelerini modüle eden bir enzimdir. Bu enzimin apremilast tarafından inhibe edilmesi cAMP seviyelerini artırır ve pro-inflamatuvar sitokin sentezini inhibe eder, böylece psoriaziste görülen kronik inflamasyonu baskılar (74).

Apremilast günde 10 mg ile başlanır ve kademeli olarak günde iki kez 30 mg idame dozuna yükseltilir. Beklenen tedavi yanıtı 12 hafta içinde görülür (80).

Apremilast, fototerapi veya sistemik tedavilerin endike olduğu hafif ila orta şiddette plak psoriazis hastalarının tedavisinde endikedir. Özellikle diğer tedavilere yeterli yanıt vermeyen veya sistemik tedavileri tolere edemeyen hastalarda tercih edilir (80). Apremilast, aktif inflamasyonu baskılama özelliğinden dolayı psoriatik artrit tedavisinde de onay almıştır (80).

Apremilast, baş ağrısı, kilo kaybı, üst solunum yolu enfeksiyonu ve ishal, bulantı, kusma gibi gastrointestinal yan etkilere neden olmaktadır. Bu yan etkiler tedaviye devam edildiğinde zamanla düzelme eğilimindedir. Ayrıca, apremilast kullanan hastalarda depresyon riskinde hafif bir artış olabileceğinden, hastaların tedavi sırasında depresif belirtiler ve ruh hali değişiklikleri açısından izlenmesi önerilir (74).

2.8.3.5 Biyolojik tedaviler

Biyolojikler orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde çığır açan sistemik ajanlar olarak kabul edilmektedir (81). Biyolojik ajanlar psoriasis patogenezinin temelini oluşturan immün disregölasyon seviyesinde hedefe yönelik tedavi imkanı sunarlar. İmmün sistemi geniş çapta baskılayan konvensiyonel tedavilerin aksine, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- α) ve interlökinler (IL) gibi psoriasisin inflamatuvar kaskadında yer alan spesifik molekülleri hedef alarak hastalığın daha kesin ve etkili bir şekilde kontrol edilmesini sağlarlar (82). Moleküllerin bu spesifik hedeflemesi sadece immün düzensizliği modüle etmekle kalmaz, aynı zamanda sistemik immünsüpresyonu da en aza indirmiş olur.

Biyolojik ajanlar, orta ila şiddetli plak psoriasis, psoriatik artrit, tırnak psoriasis, saçlı deri psoriasis, eritrodermik ve püstüler psoriasis psoriasis dahil hastalığın tüm formlarında, fotoretapiye ve konvensiyonel tedavilere yeterince yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen hastalar için endikedir (83). Bununla birlikte biyolojik ajanlar, psoriazisten psikolojik olarak muzdarip ve yaşam kalitesi önemli ölçüde bozulmuş hastalar için değerli bir tedavi seçeneği rol oynarlar.

Biyolojik ajan planlanan hastalar dikkatli seçilmeli ve kronik enfeksiyonlar, tüberküloz, malignite, demiyelinizan hastalık, depresyon ve konjestif kalp hastalıkları açısından değerlendirilmelidir (83,84). Biolojik tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, kapsamlı biyokimya, tam idrar testi, HIV ve hepatit belirteeleri, enfeksiyon parametreleri ve gebelik testi kontrol edilmeli, akciğer filmi ve türberkülin deri testi yapılmalıdır. Tedavi takiplerinde bu testlerin tekrarlanması gerekmektedir (83,85).

Biyolojik tedavi seçiminde hasta uyumu önemlidir ve bir ilaç seçerken tedavi aralığı ve kendi kendine uygulanan enjeksiyonlar gibi faktörler dikkate alınmalıdır. Biolojik tedaviler sırasında primer ve/veya sekonder yanıtızsızlık meydana gelebilir. Tedavi başlangıcında biolojik ilaca yanıt alınamaması primer yanıtızsızlığı, başlangıçta etkili olan biolojik ajanın zaman içerisinde etkinliğini kaybetmesine ise sekonder yanıtızsızlığı açıklar (86). Sekonder yanıtızsızlığın bir nedeni biolojik tedavilere karşı gelişen ilaç karşıtı antikolar olarak kabul edilmektedir (87,88). Biolojik ajanla birlikte metotreksat kullanımı gelişecek sekonder yanıtızsızlığı engellediği ve ilaç sağkalımını uzattığı gösterilmiştir (86). Psoriaziste başlanan bir biolojik ajanın yanıtızsız olması biolojikler

arasında sık switch yapılmasına neden olmakta ve bu durum tedavi maliyetinin artmasına neden olmaktadır (89). Bu açıdan, psoriasisde biyolojik tedaviye başlamadan önce hastaya özgü biyolojik ilaçların seçimi, özellikle psoriasisin farklı morfolojik alt tiplerinde ve saçlı deri ve palmoplantar bölge gibi dirençli tutulum bölgelerinde büyük önem taşımaktadır. Ancak, tedavide yaşanan hızlı gelişmelere rağmen, psoriasis hastalarında uygun biyolojik tedavinin seçimi hala laboratuvar, histolojik veya genetik belirteçlerden ziyade klinik özelliklere göre belirlenmektedir, başka bir deyişle, biyolojik ilaçlara başlamadan önce ilaç etkinliğini ve ilaca karşı direnç gelişip gelişmeyeceğini öngörebilecek bir belirteç bulunmamaktadır (90).

2.8.3.5.1 TNF- α inhibitörleri

Etanercept, adalimumab, infliximab ve sertolizumab pegol gibi biyolojiklerden oluşan TNF- α inhibitörleri, psoriasis patogeneğinde merkezi bir pro-inflamatuvar sitokin olan TNF- α 'yı hedef alır. TNF- α inhibitörleri, sistemik tedavi veya fototerapi için aday olan ve diğer tedavilere yeterli yanıt vermeyen yetişkinlerde orta ve şiddetli plak psoriasisde, hastalığın diğer formlarında ve psoriatik artritte endikedir (84). Kronik inflamatuvar bir artrit olan psoriatik artrit tedavisinde TNF- α inhibitörleri, etkilenen eklemdede ağrı, eritem ve ödem gibi inflamasyon semptomlarını ve ilerleyici eklem hasarını azaltmaya yardımcı olur (83). TNF- α inhibitörleri şiddetli, refrakter psoriasis ve psoriatik artritte monoterapi olarak veya etkinliği artırmak ve daha iyi tedavi sonuçları elde etmek için fototerapi veya diğer konvansiyonel sistemik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılabilir (86,91).

2.8.3.5.1.1 Etanercept

Etanercept 4 yaş ve üzeri plak psoriasis ve erişkin psoriatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere 2004 senesinde Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından onaylanan birer TNF- α inhibitörüdür. Tam humanize bir rekombinan TNF reseptör füzyon proteini olan etanercept, TNF- α ile reseptörü arasındaki etkileşimi bloke eder ve böylece TNF- α 'nın inflamatuvar kaskadı aktive etmesini engeller (92).

Yetişkinler için standart etanercept dozu ilk 12 hafta boyunca subkutan enjeksiyon şeklinde haftada iki kez 50 mg, ardından idame tedavisi olarak haftada bir kez 50 mg'dır (92,93). Pediyatrik popülasyonda standart dozdan farklı olarak (4-17 yaş) haftada bir 0,8mg/kg şeklinde önerilmektedir (92).

Orta-şiddetli plak psoriazis, saçlı deri psoriazisi, tırnak psoriazisi, psoriatik artrit ve psoriazisin diğer klinik formlarında başarıyla kullanılan etanersept, tek başına veya DB-UVB, metotreksat, siklosporin ve asitretin tedavileri ile kombine şekilde kullanılabilir (91).

2.8.3.5.1.2 İnfliximab

İnfliximab, orta-şiddetli psoriazis tedavisinde 2006 senesinde FDA tarafından onaylanmış bir TNF- α inhibitörleridir. İnfliximab şimerik (insan/fare) yapıya sahip birer immünoglobulin G1 monoklonal antikordur (86).

Psoriazis için standart infliximab dozu 5 mg/kg şeklinde kiloya göre ayarlanır. İntervenöz yolla uygulanan infliximab, 0, 2 ve 6. haftalarda indüksiyon tedavisi, ardından her 8 haftada bir idame tedavisi şeklinde uygulanır (86).

Hızlı etki başlangıcına sahip olan infliximab, fototerapi, asitretin ve metotreksat ile kombine şekilde kullanılabilir (86,94).

Yapılan çalışmalarda psoriazis tedavisinde PASI yanıtı açısından en etkili TNF- α inhibitörleri infliximab olarak belirlenmiş, bunu adalimumab izlemiştir (95). Bununla birlikte, infliksimab tedavisi ciddi enfeksiyon ve infüzyon reaksiyonu riski taşımaktadır (96).

2.8.3.5.1.3 Adalimumab

Tam humanize bir monoklonal antikor olan adalimumab, yetişkin psoriazis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere 2008 yılında FDA tarafından onaylanan bir başka TNF- α inhibitörüdür.

Psoriazis için standart adalimumab dozu başlangıçta 80 mg, ardından 1. hafta 40 mg ve daha sonra 2 haftada bir 40 mg idame şeklinde subkutan yolla uygulanır.

Adalimumab, asitretin ve metotreksat gibi konvensiyonel ajanlarla ve DB-UVB ile kombine edilebilir (94,97,98).

TNF- α 'yı hedefleyen biyolojik ajanlar psoriatik artrit tedavisinde etkilidir ve adalimumab bu bağlamda ilk tercih edilen biyolojik ajandır (81).

2.8.3.5.1.4 Sertolizumab pegol

Sertolizumab pegol, yetişkin psoriasis tedavisi için 2018 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılan bir başka TNF- α inhibitörüdür. İlaç, humanize bir antikorun Fab fragmanı ile iki parça polietilen glikolün (PEG) birleşiminden oluşur ve antikor Fc fragmanı içermez. Fc bölgesinin yokluğu, sertolizumab pegolün anneden bebeğe plasental geçişini engeller. Bu nedenle sertolizumab, gebelikte, çocuk doğurma potansiyeli olan ve emziren kadınlarda kullanımı klinik ve laboratuvar çalışma verileriyle desteklenen tek biyolojik ilaçtır (99,100).

Psoriasis için önerilen sertolizumab dozu 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg subkutan yolla indüksiyon ve ardından her 2 haftada bir 200 mg veya 400 mg subkutan yolla idame tedavi şeklidir (86).

TNF- α inhibitörleri bakteriyel, viral, fungal ve ciddi fırsatçı enfeksiyonlar dahil olmak üzere enfeksiyon riskini artırdığı bildirilmiştir. Tüberküloz gibi latant enfeksiyonları aktive etme potansiyeline sahiptir (100). TNF- α inhibitörleri ayrıca konjestif kalp yetmezliği, multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklar, lupus veya lupus benzeri sendromlar ve paradoksik psoriasis gibi potansiyel olarak ciddi advers olaylarla da ilişkilendirilmiştir (100,101). Nadiren TNF- α inhibitörlerine karşı nötralize edici antikor gelişmekte olup, bu durum düşük serum ilaç konsantrasyonu ve azalmış klinik yanıt ile ilişkilendirilmektedir (87,88).

2.8.3.5.2 IL-12/IL-23 inhibitörleri

2.8.3.5.2.1 Ustekinumab

Ustekinumab, yetişkin psoriasis (2009), psoriatik artrit (2013) ve pediatrik (12 yaş ve üzeri) psoriasis (2017) tedavisinde FDA onayı bulunan bir başka biyolojik ajandır. Ustekinumab, psoriasis patogenezinde kilit rol oynayan IL-12 ve IL-23 ligandlarını birlikte inhibe eden tek biyolojik ilaçtır (101).

Ustekinumab dozu kiloya göre değişkenlik göstermektedir. Psoriasis için standart ilaç dozu, 100 kg'ın altındaki hastalar için 0. ve 4. haftalarda 45 mg subkutan yolla indüksiyon ve ardından 12 haftada bir 45 mg subkutan yolla idame şeklinde iken, 100 kg'ın üzerindeki hastalara hem indüksiyon hem de idame için 45 mg yerine 90 mg verilir. 12-17 yaş arası çocuklarda, kilo 60 kg'ın altında ise standart doz 0.75 mg/kg, kilo 60 kg ile 100 kg arasında ise 45 mg, kilo 100 kg'ın üzerinde ise 90 mg'dır (86).

Ustekinumab, fototerapi veya sistemik tedavilere aday olan orta ila şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit için endikedir. Ustekinumab ile etanerceptin karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, ustekinumabın etanerceptten daha iyi tedavi başarısına sahip olduğu bulunmuştur (102). Ayrıca ustekinumab, TNF- α inhibitörüne kıyasla daha uzun ilaç sağkalımına sahiptir(103).

Ustekinumab, kabul edilebilir bir güvenlik profiline sahip, iyi tolere edilen bir biyolojik ajandır. İlaç ile ilişkili malignitelerin ve ciddi enfeksiyonların gelişimi konusunda endişeler olmasına rağmen, ilacın plasebo ile karşılaştırmalı çalışmalarında ve 5 yıllık güvenlik verilerinde ciddi enfeksiyon veya malignite riskinde artış saptanmamıştır (101). Üst solunum yolu enfeksiyonları, enjeksiyon bölgesi reaksiyonu ve baş ağrısı ustekinumab tedavisinin nadir, hafif yan etkileridir.

2.8.3.5.3 IL-17 inhibitörleri

Secukinumab, ixekizumab, brodalumab ve bimekizumabdan oluşan IL-17 inhibitörleri, psoriasisın inflamatuvar kaskadında önemli bir rol oynayan IL-17 ligandını veya reseptörünü hedef alarak geliştirilen bir biyolojik ilaç sınıfıdır.

Klinik uygulamada, IL-17 inhibitörleri, geleneksel sistemik tedavilere yeterince yanıt vermeyen veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ila şiddetli plak psoriasis olan bireyler için birinci basamak biyolojik ajanlar olarak tercih edilmektedir (86). IL-17 inhibitörleri, hızlı etki başlangıcı ve güçlü yanıt potansiyeli sayesinde hem psoriasisın deri lezyonlarına hem de psoriatik artritin eklem belirtilerine karşı oldukça etkilidir (101).

2.8.3.5.3.1 Secukinumab

IL-17'nin önemli bir izoformu olan IL-17A'yı spesifik olarak inhibe eden tam humanize monoklonal bir antikor olan secukinumab, 2015 yılında FDA tarafından erişkin psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (86).

Psoriasis için standart secukinumab dozu başlangıçta 0, 1, 2, 3 ve 4. haftada 300mg subkutan yolla indüksiyon, daha sonra 4 haftada bir 300mg subkutan yolla idame şeklindedir. Yapılan çalışmalar secukinumab'ın plak psoriasisde PASI yanıtının benzer güvenlik profiline sahip ustekinumab'dan daha yüksek olduğunu göstermiştir (104). Çalışmalar ayrıca secukinumabın IL-

23 inhibitörleri guselkumab ve risankizumabdan daha hızlı bir etki başlangıcına sahip olduğunu, ancak daha az uzun vadeli etkinliğe sahip olduğunu göstermiştir (105,106).

2.8.3.5.3.2 İxekizumab

Sekukinumaba benzer şekilde IL-17A'yı spesifik olarak inhibe eden ixekizumab, 2016 yılında FDA tarafından yetişkin psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır (86).

Psoriasis için ixekizumab dozu başlangıçta 160 mg subkutan enjeksiyon, ardından 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg subkutan yolla yükleme ve ardından her 12 haftada bir 80 mg subkutan yolla idame şeklindedir.

Orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde yapılan karşılaştırılmalı çalışmada ixekizumabın etanerceptten daha üstün olduğu saptanmıştır (107). Çalışmalar ayrıca ixekizumabın sekukinumaba benzer şekilde guselkinumabdan daha hızlı etki başlangıcına sahip olduğunu ortaya koymuştur (108).

2.8.3.5.3.2 Brodalumab

Brodalumab, hem IL-17 reseptörü A'ya bağlanarak IL-17 aracılı sinyali inhibe eder hem de IL-17'nin önemli izomerleri olan IL-17A, IL-17F ve IL-17A/F'nin aktivitesini doğrudan baskılar (86). İlaç yetişkin psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere 2017 yılında FDA ruhsatı almıştır.

Psoriasis için standart brodalumab dozu, 0, 1 ve 2. haftada 210mg subkutan yolla indüksiyon, daha sonra 2 haftada bir 210mg subkutan yolla idame şeklindedir (86).

IL-17 inhibitörlerine bağlı ciddi enfeksiyon ve malignite artışı tespit edilmemiştir ve iyi bir güvenlik profiline sahip biyolojik ilaçlar olarak kabul edilmektedirler (86,101). Bununla birlikte üst solunum yolu enfeksiyonları, kandidiyal enfeksiyonlarda artış, enjeksiyon bölgesinde reaksiyon, nötropeni bilinen yan etkileridir. Ayrıca IL-17 inhibitörlerine bağlı inflamatuvar bağırsak hastalığında alevlenme bildirilmiştir (86,101). Bu ilaçları kullanan hastalarda nötralizan anti-secukinumab ve anti-ixekizumab antikörlerinin varlığı gösterilmiş olup, bu antikörlerin varlığı ilaç konsantrasyonlarının azalmasına, etki kaybına ve tedavi başarısızlığına yol açmaktadır (86).

2.8.3.5.4 IL-23 inhibitörleri

Guselkumab, risankizumab ve tildrakizumab'dan oluşan IL-23 inhibitörleri, psoriasis tedavisinde etkinliği kanıtlanmış yeni bir biyolojik ilaç grubunu temsil eder. IL-23, inflamatuvar yanıtta yer alan T hücrelerinin farklılaşmasını ve aktivasyonunu indükleyerek psoriazisin patogeneğinde önemli bir rol oynayan bir sitokindir (86). IL-23 inhibitörleri, IL-23'i spesifik olarak hedefler ve inhibe eder. Bu sayede özellikle TH17 yolağının aktivitelerini azaltırlar (101).

IL-23 inhibitörleri, güçlü etkinlikleri, iyi güvenlik profilleri ve uzun dönemde sürdürülebilir tedavi imkanı sağlaması nedeniyle orta ila şiddetli psoriasis için önemli bir alternatif biyolojik tedavi seçeneğidir.

2.8.3.5.4.1 Guselkumab

Guselkumab, p19 alt ünitesine bağlanarak IL-23'ü inhibe eden tam humanize bir monoklonal antikordur. İlaç yetişkinlerde orta ve şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere 2017 yılında FDA onayı almıştır.

Psoriasis tedavisinde önerilen ilaç dozu 0 ve 4. haftalarda 100mg subkutan yolla yükleme, ardından 8 haftada bir 100mg subkutan yolla idame şeklindedir (109).

Orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde guselkumab ile adalimumabın karşılaştırıldığı randomize bir çalışmada, guselkumabın adalimumabdan daha etkin olduğu, yan etkilerinin ise benzer olduğu saptanmıştır (110). Guselkumab ile secukinumabın karşılaştırıldığı çalışmada ise guselkumab'ın secukinumab'dan daha uzun tedavi etkinlik süresine sahip olduğu saptanmıştır(105).

2.8.3.5.4.2 Risankizumab

Humanize bir IgG1 monoklonal antikor olan risankizumab, guselkumab'a benzer şekilde IL-23'ün p19 alt ünitesine bağlanarak inhibe eder. İlaç 2019 yılında erişkin plak psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmak üzere FDA ruhsatı almıştır.

İlaç için önerilen psoriasis dozu 0 ve 4. haftalarda 150mg subkutan yolla yükleme, ardından 3 ayda bir 150 subkutan yolla idame şeklindedir.

Orta ve şiddetli plak psoriasis tedavisinde risankizumabın adalimumab (111)ve ustekinumab (112) ile karşılaştırıldığı çalışmalarda, risankizumabın bu biyolojik ajanların her

ikisinden de daha etkili olduğu bulunmuştur. Risankizumab ile secukinumabın karşılaştırıldığı çalışmada ise risankizumab'ın guselkumab gibi secukinumab'dan daha uzun tedavi etkinlik süresine sahip olduğu, ancak etki başlangıcının secukinumaba göre daha geç olduğu saptanmıştır (106)

2.8.3.5.4.2 Tildrakizumab

Humanize IgG1 monoklonal antikor yapısında IL-23 inhibitörü olan tildrakizumab, yetişkin psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere 2018 yılında FDA tarafından ruhsatlandırılmıştır (86).

Psoriasis için önerilen tildrakizumab dozu 0 ve 4 haftada 100mg subkutan yolla indüksiyon, daha sonra 3 ayda bir subkutan yolla idame şeklindedir.

Tildrakizumab ile etanerceptin karşılaştırıldığı randomize kontrollü çalışmada plak psoriasis tedavisinde tildrakizumabın etanerceptten daha üstün olduğu saptanmıştır (113).

IL-23 inhibitörleri üzerinde yapılan ilaç güvenlik ve kontrol çalışmaları tüm IL-23 inhibitörlerinin benzer güvenlik profiline sahip olduğu yönündedir ve günümüze kadar ciddi enfeksiyon veya malignite riskinde artış görülmemiştir (101). Görece yaygın yan etkiler arasında enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, baş ağrısı ve yorgunluk yer almaktadır (101).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun 4460 sayılı kararı ile tez çalışmasına başlandı.

Şubat 2019 ile Ocak 2023 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine klinik ve histopatolojik (sonradan) olarak doğrulanmış vücut ve saçlı deri psoriazisi nedeniyle başvuran ve hem vücut hem de saçlı derideki psoriatik lezyonlardan biyopsi alınan 18 yaş ve üzeri hastalar retrospektif olarak çalışmaya dahil edildi.

Son 1 ay içinde psoriazis için topikal tedavi ve son 3 ay içinde fototerapi ve metoreksat, asitretin ve siklosporin gibi sistemik tedavi almış olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca, çalışmaya dahil edilen hastalar daha önce hiç biyolojik tedavi kullanmamış (biyonaif) hastalardı. Çalışma koşullarını karşılayan, yani hem gövde hem de saçlı derideki psoriatik plaktan ikili biyopsi alınan toplam 38 psoriazis hastasından elde edilen 76 adet biyopsi materyali değerlendirilmeye alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların dermografik ve klinik özellikleri hastanenin bilgisayar kayıt sistemi üzerinden retrospektif olarak incelendi. Ayrıca iletişim araçları vasıtasıyla hastalarla doğrudan temas kurularak eksik bilgiler tamamlandı. Hastaların yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, biopsi için poliklinik başvurularındaki PASI skoru, sigara, alkol kullanım alışkanlıkları, komorbiditeleri ve biopsi için polikliniğe başvurdukları zamanda saç yoğunluğunda azalma ve alopesi olup olmadığı sorgulandı.

3.1 Histopatoloji

Hastaların ilk başvurularında hem vücut hem de saçlı derilerindeki psoriasis lezyonlarından tanı amacıyla alınan punch biyopsi materyallerinin Hematoksilen-Eozin boyalı preparatlarının histopatolojik özellikleri, hastaların klinik, histopatolojik ve dermografik özelliklerini bilmeyen iki ayrı dermapatolog tarafından incelendi.

3.1.1 Epidermisin Değerlendirilmesi

Kesitler psoriasis ve saçlı deri psoriasisin klasik epidermal değişiklikleri olan parakeratoz (var/yok), parakeratoz içerisinde nötrofil yığımları (Munro mikroabseleri) (var/yok), stratum spinosum tabakasında nötrofil yığımları (Kogoj püstülleri) (var/yok), granüler tabakada incelmeye (agranüloz/hipogranüloz/normogranüloz), suprapapiller incelmeye (var/yok), rete sırtlarının uzaması (hafif/orta/şiddetli), rete sırtlarının çomaklaşması (var/yok), papillomatoz (var/yok), epidermal spongioz (hafif/orta/şiddetli) ve lenfosit ekzositozu (var/yok) açısından değerlendirildi.

3.1.2 Dermisin Değerlendirilmesi

Kesitler psoriasis ve saçlı deri psoriasisin dermisi etkilenmesi sonucu görülen dermal papiller ödem (var/yok), dermal papiller fibrozis (var/yok), eritrosit ekstravazasyonu (var/yok) ve vasküler endotelial değişiklikler (endotelde şişme ve ödem) (var/yok) açısından değerlendirildi. Ayrıca perivasküler, interstisyel ve periadneksal alanlarda lenfosit, nötrofil, eozinofil, mast hücresi ve plazma hücresinden oluşan inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu hafif, orta ve şiddetli olmak üzere değerlendirildi. Bir büyük büyütmedeki (40x) dilate kapillerler dermal papillanın en belirgin bölgesinden sayıldı.

3.1.3 Foliküler ve Perifoliküler Alanların Değerlendirilmesi

Kesitler psoriasis ve saçlı deri psoriasisin foliküler ve perifoliküler alanları etkilemesi sonucu görülen omuz parakeratozu (var/yok), keratin tıkaç (var/yok), perifoliküler hücre infiltrasyonu (hafif/orta/şiddetli), infundibular dilatasyon (var/yok) ve perifoliküler fibrozis (var/yok) açısından değerlendirildi. Kesitler sebace gland içerip içermemesi açısından incelendi. Sebace gland içeren preparatlarda bulunan sebace bezler sayıldı ve iki farklı psoriasisde ortalaması hesaplandı. Her slaytta bulunan kıl foliküllere eşlik eden sebace glandlar sayıldı ve iki

ayrı psoriasis için “sebase bez sayısı/folikül sayısı” oranına bakıldı. Alandaki en belirgin sebase glandın boyutu milimetre (mm) cinsinden ölçüldü.

3.1.4 Mitotik Figürler ve Nekrotik Keratinositler

Bir büyük büyütmede (40x) epidermis ve dermo-epidermal bileşkede bulunan mitotik figürler en yoğun olarak bulunduğu bölgeden sayıldı. Her slaytta nekrotik keratinositlerin görülüp görülmediği not edildi.

3.2 İmmünohistokimya

Çalışma için uygun görülen hastaların saçlı deri ve gövde lezyonlarından alınan, formalinle fikse edilip parafine gömülü haldeki bloklar arşivden çıkarıldı. İmmünohistokimyasal boyama işlemi Dako Omnis otomatik immünohistokimya boyama cihazında, firma protokolüne uygun olarak yapıldı. Antikorların tespiti için Dako Marka “DAB Detection Kit” kullanıldı. Parafin bloklardan 3 mikron kalınlığındaki kesitler pozitif şarjlı lamlara alındı. Her lama en az 4 farklı doku alındı. 70 °C'lik etüvde (Mega- Term E220P) 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis immünohistokimya cihazına koyuldu. Etilen Diamin Tetraasetik Asit (EDTA) ile pH:7,4'de antijen geri kazanımı yapıldı.

Antikor inkübasyonu, 1/250 oranında dilüsyonla IL-17 tavşan poliklonal antikor (Gene Tex, katalog no: GTX00640) 20 dakika boyunca, 1/500 oranında dilüsyonla IL-23 tavşan poliklonal antikor (Gene Tex, katalog no: GTX85495) 20 dakika boyunca ve 1/500 oranında dilüsyonla TNF α tavşan poliklonal antikor (Gene Tex, katalog no: GTX110520) 20 dakika boyunca uygulandı. Arka plan boyama için Harris Hematoksilen 5 dakika uygulandı. Lamlar kurutulup ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı.

3.2.4 TNF α , IL-17 ve IL-23 Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

IL-17 ve IL-23 ile boyanma, epidermis ve dermis olmak üzere iki ayrı katmanda boyanan hücre sayısı veya yüzdesi açısından değerlendirildi, boyanma şiddeti değerlendirmeye dahil

edilmedi. TNF- α epidermal hücrelerde çok az düzeyde boyandığından, TNF- α değerlendirmesi sadece dermiste yapıldı.

IL-23 boyanmasını değerlendirmek için her katmanda, büyük büyütmede (400x) 3 farklı alan seçilerek boyanan hücreler sayıldı. Hiç boyanan hücre yoksa (0) “boyanma yok”, 0-5 arası hücre boyandıysa “az boyanma”, 5-10 arası hücre boyandıysa “fokal boyanma” ve 10’un üzerinde hücre boyandıysa “orta düzeyde boyanma” olarak değerlendirildi.

TNF- α boyanmasını değerlendirmek için dermiste, büyük büyütmede (400x) 3 farklı alan seçilerek boyanan hücreler sayıldı. Hiç boyanan hücre yoksa (0) “boyanma yok”, 0-10 arası hücre boyandıysa “az boyanma”, 10-20 arası hücre boyandıysa “fokal boyanma” ve 20-30 arası hücre boyandıysa “orta düzeyde boyanma” 30’un üzerinde hücre boyandıysa “yaygın boyanma” olarak değerlendirildi.

IL-17 boyanmasını değerlendirmek için her katmandan, 400x büyük büyütmede üç farklı alan seçilerek, boyanan hücrelerin sayısı hesaplandı ve boyanmanın şiddeti ayrıca değerlendirildi. Epidermal ve dermal alanlardaki boyanan hücreler ve boyanma şiddeti, saçlı deri ve gövde psoriasis için ayrı ayrı hesaplandı. Bir alanda boyanan hücre sayısı <100 ve/veya boyanma şiddeti zayıfsa “hafif boyanma”, boyanan hücre sayısı 100-250 ve/veya orta şiddette boyanma varsa “orta seviyede boyanma”, boyanan hücre sayısı >250 ve/veya boyanma şiddeti yoğunsa “yaygın boyanma” olarak değerlendirildi.

3.3 İstatiksel Analizler

Verilerin analizi için SPSS Statistics 24.0 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) paket programı kullanıldı.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli sayısal değişkenler için ortalama \pm standart sapma (SD), kategorik değişkenler için sayı ve yüzde ile gösterildi. İki grup arasında kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare (Chi-Square) testi kullanıldı. İki grup arasında normal dağılım gösteren değişkenlerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem t-testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edildi. Sonuçların yorumlanmalı için %95 güven aralığı seçildi.

4. BULGULAR

2019 yılı Şubat ayı ile 2023 yılı Ocak ayı arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine hem saçlı deride hem de gövdede psoriasis plakları ile başvuran ve bu iki ayrı lezyondan tanı amaçlı ikili biyopsi alınan ve psoriasis tanısı doğrulan 19-66 yaş aralığında 38 hasta retrospektif olarak değerlendirildi.

4.1 Demografik ve Klinik Bulgular

Değerlendirmeye alınanların 21'i (%55,3) kadın, 17'si (%44,7) erkek hastaydı. Yaşları 19 ile 66 arasında değişen hastaların yaş ortalaması $36,3 \pm 11,2$ idi.

Hastanemizin elektronik kayıt sisteminden ve hastalarla doğrudan telefonla iletişime geçilerek elde edilen bilgilere göre hastaların ortalama PASI skoru $7,9 \pm 5,8$ ve ortalama vücut kitle indeksi $25,9 \pm 4,6$ idi. 17 (%44,7) hastada sigara, 3 (%10,5) hastada ise alkol kullanma alışkanlığı mevcuttu. 15 (%39,5) hastada komorbid hastalık öyküsü vardı, bunlar sırasıyla 5 (%13,2) hastada hipertansiyon; 2'ser (%5,2) hastada diabetes mellitus, Hashimoto tiroiditi ve romatoid artrit; 1'er (%2,6) hastada hiperlipidemi, nefrotik sendrom, Sjögren sendromu, ankilozan spondilit, anksiyete bozukluğu, rozasea, polikistik over sendromu ve Meniere hastalığı. Psoriasis nedeniyle hastaneye başvurdıkları ve biyopsi yaptırdıkları tarihte hiçbir hastada saç yoğunluğunda azalma veya alopesi yoktu. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo-1'de gösterilmiştir.

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	n=38
	Ort±SS/n(%)
Yaş	36,3±11,2
Cinsiyet	
(Erkek)	17 (44,7)
(Kadın)	21 (55,3)
VKİ	
(Erkek)	27,14±4,38
(Kadın)	24,94±4,70
PASI skoru	7,9±5,8
Sigara kullanımı	17 (44,7)
Alkol kullanımı	3 (10,5)
Komorbid hastalık	15 (39,5)
(Hipertansiyon)	5 (13,2)
(Diyabetes mellitus)	2 (5,2)
(Hiperlipidemi)	1 (2,6)
(Haşimoto tiroiditi)	2 (5,2)
(Romatoid artrit)	2 (5,2)
(Nefrotik sendrom)	1 (2,6)
(PKOS)	1 (2,6)
(Sjögren hastalığı)	1 (2,6)
(Ankilozan spondilit)	1 (2,6)
(Meniere hastalığı)	1 (2,6)
(Rozasea)	1 (2,6)
(Anksiyete bozukluğu)	1 (2,6)
Saç yoğunluğunda azalma ve alopesi	0 (0)

Ort: ortalama; SS: standart sapma; VKİ: vücut kütle indeksi

4.1 Histopatolojik Bulgular

4.1.1 Epidermal Histopatolojik Bulgular

Preparatlar epidermal değişiklikler açısından incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen 38 (%100) hastanın tamamında hem saçlı deri hem de gövde psoriasis lezyonlarında parakeratoz izlendi. Saçlı deri psoriasis plakların 5'inde (%13,16) papillomatöz görülürken, gövde psoriasis plakların 11'inde (%28,95) papillomatöz görüldü. Munro mikroabseleri saçlı deri psoriasis plakların 26'sında (%68,42), gövde psoriasis plakların ise 22'sinde (%57,89) görüldü. Kogoj'un spongiofom püstülleri saçlı deri psoriasis plakların 11'inde (%28,95), gövde psoriasis plakların ise 13'ünde (%34,21) görüldü.

Epidermal granüler tabaka kaybı açısından örnekler incelendiğinde, saçlı deri psoriasis plakların 20'sinde (%52,63) agranüloz, 17'sinde (%44,74) hipogranüloz ve 1'inde (%2,63) ise normagranloz görülürken, gövde psoriasis plakların 18'inde (%47,37) agranüloz, 16'sında (%42,11) hipogranüloz ve 2'sinde (%5,27) ise normagranloz görüldü.

Rete ridge'lerin uzaması saçlı deri psoriasis plakların 7'sinde (%18.42) hafif, 12'sinde (%31.58) orta ve 19'unda (%50.00) belirgin, gövde psoriasis plakların 4'ünde (%10.53) hafif, 10'unda (%26.32) orta ve 24'ünde (%63.16) belirgindi. Rete uçlarında çomaklaşma ve füzyon hastaların saçlı deri psoriasis plaklarının 34'ünde (%89,47), gövde psoriasis plaklarının ise 37'sinde (%97,37) görüldü. Saçlı deri psoriatik plakların 36'sında (%94,74) suprapapiller tabakada incelme saptanırken, gövde psoriasis plakların 37'sinde (%97,37) suprapapiller tabakada incelme saptandı.

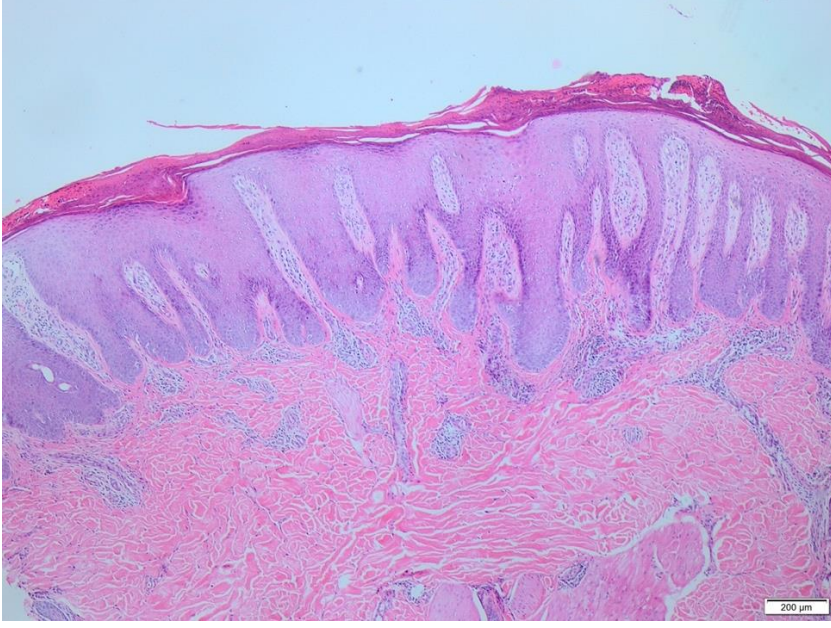
Epidermal spongiyoz saçlı derideki psoriasis lezyonların 13'ünde (%34,21) hafif, 16'sında (%42,11) orta, 6'sında (%15,79) belirgin seviyede, 3 (%7,89) olguda hiç epidermal spongiyoz higrlmedi. Buna karşın, gövde psoriasis lezyonların 14'ünde (%36,84) hafif, 16'sında (%42,11) orta, 1 (%2,63) hastada ise belirgin seviyede spongiyoz görülürken, 7 (%18,42) olguda hiç spongiyoz görülmedi.

Lenfosit ekzositozu hastaların saçlı deri psoriasis plaklarının 33'ünde (%86,84) görülürken, gövde psoriasis plaklarının 29'unda (%76,32) görüldü. Saçlı deri psoriasis lezyonların 28'inde (%73,68) nekrotik keratinosit saptanırken, gövde psoriasis lezyonların ise 26'sında (%68,42) nekrotik keratinosit saptandı.

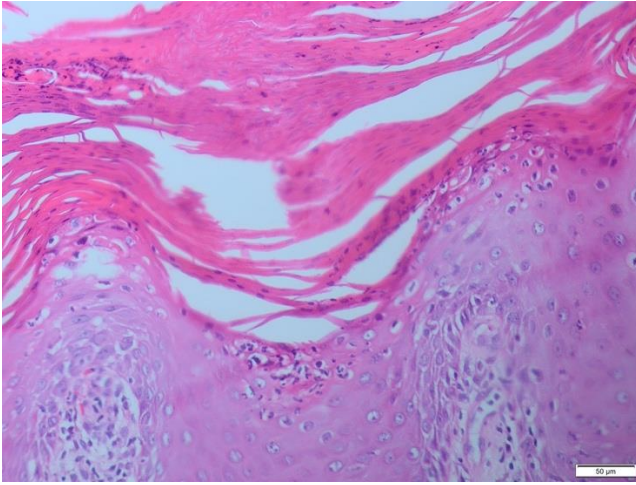
Saçlı deri psoriasis preparatlarında büyük büyütme (40x) başına düşen ortalama mitotik figür sayısı $2,61 \pm 1,55$ iken, gövde psoriasis preparatlarında büyük büyütme başına düşen ortalama mitotik figür sayısı $2,68 \pm 2,01$ olarak saptandı. Hastaların epidermal histopatolojik bulguları Tablo-2 ve Resim-1 ve 2’de gösterilmiştir.

Tablo 2: Hastaların histopatolojik özellikleri (epidermal)

	Saçlı deri psoriazisi n(%)/ort \pm SS	Gövde psoriazisi n(%)/ort \pm SS	<i>p</i> değeri
Papillomatöz	5 (13,16)	11 (28,95)	0,091
Parakeratoz	38 (100,00)	38 (100,00)	1
Munro mikroabseleri	26 (68,42)	22 (57,89)	0,342
Granüler tabaka kaybı			
(agranüloz)	20 (52,63)	18 (47,37)	
(hipogranüloz)	17 (44,74)	16 (42,11)	0,481
(normogranüloz)	1 (2,63)	2 (5,27)	
Suprapapiller tabaka incelmesi	36 (94,74)	37 (97,37)	0,556
Kogoj püstülleri	11 (28,95)	13 (34,21)	0,662
Rete ridge'lerin uzaması			
(hafif)	7 (18,42)	4 (10,53)	
(orta)	12 (31,58)	10 (26,32)	0,454
(belirgin)	19 (50,00)	24 (63,16)	
Rete ridge'lerin uçlarında çomaklaşma ve füzyon	34 (89,47)	37 (97,37)	0,165
Epidermal spongiyoz			
(yok)	3 (7,89)	7 (18,42)	
(hafif)	13 (34,21)	14 (36,84)	0,157
(orta)	16 (42,11)	16 (42,11)	
(belirgin)	6 (15,79)	1 (2,63)	
Lenfosit ekzositozu	33 (86,84)	29 (76,32)	0,237
Mitotik figürler	$2,61 \pm 1,55$	$2,68 \pm 2,01$	0,424
Nekrotik keratinositler	28 (73,68)	26 (68,42)	0,613



Resim 1: Gövde psoriasisinde epidermal ve dermal histopatolojik değişiklikler (x40)



Resim 2: Parakeratoz içerisinde nötrofil yığımları (Munro mikroabsesi) ve stratum spinosum içerisinde nötrofil yığımları (Kogoj'un spongiform püstülleri) (x200).

4.1.2 Dermal Histopatolojik Bulgular

Preparatlar dermal papillada bulunan dilate kapiller sayısı açısından incelendiğinde, saçlı deri psoriasis plaklarında büyük büyütme başına düşen ortalama dilate kapiller sayısı $10,13 \pm 3,03$

iken, gövde psoriasis plaklarında büyük büyütme başına düşen ortalama dilate kapiller sayısı $13,84 \pm 5,22$ olarak hesaplandı. Bu sonuca göre, papiller dermiste bulunan dilate kapillerler açısından iki psoriasis arasında anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$). Papiller dermisteki dilate kapillerlerin iki psoriasisde farkı Resim-3’de gösterilmiştir.

Papiller dermiste ödem saçlı deri psoriasis lezyonların 5’inde (%13,16) görülürken, gövde psoriasis lezyonların 7’sinde (%18,42) görüldü. Papiller dermiste fibrozis ise saçlı deri psoriasis plakların 15’inde (%39,47) görülürken, gövde psoriasis plakların sadece 3’ünde (%7,89) görüldü. Bu sonuca göre, papiller dermisteki fibrotik değişiklikler açısından iki psoriasis arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü ($p < 0,05$). Papiller dermisteki fibrozisin iki psoriasisdeki farkı Resim-4’de gösterilmiştir.

Preparatlar perivasküler alanda inflamatuvar hücre infiltrasyonu açısından incelendiğinde, saçlı deri psoriasis plakların 6’sında (%15,79) az, 21’inde (%55,26) orta seviyede ve 11’inde ise (%28,95) yoğun infiltrasyon saptanırken, gövde psoriasis plakların 6’sında (%15,79) az, 14’ünde (%36,84) orta seviyede, 18’inde (%47,37) ise yoğun infiltrasyon saptandı. İnflamatuvar hücrelerin çeşitliliği açısından preparatlar incelendiğinde ise, saçlı deri psoriasis lezyonlarından alınan örneklerde %96,42 oranda lenfosit, %1,89 oranda plazmosit, %0,76 oranda nötrofil, %0,57 oranda mast hücresi ve %0,39 oranda eozinofil görülürken, gövde psoriasis lezyonlarından alınan örneklerde %97,45 oranda lenfosit, %1,59 oranda plazmosit, %0,57 oranda nötrofil ve %0,39 oranda eozinofil görüldü. Gövde lezyonlarında hiç mast hücresine rastlanmadı. Dolayısıyla, mast hücresi infiltrasyonu açısından iki psoriasis arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0,05$).

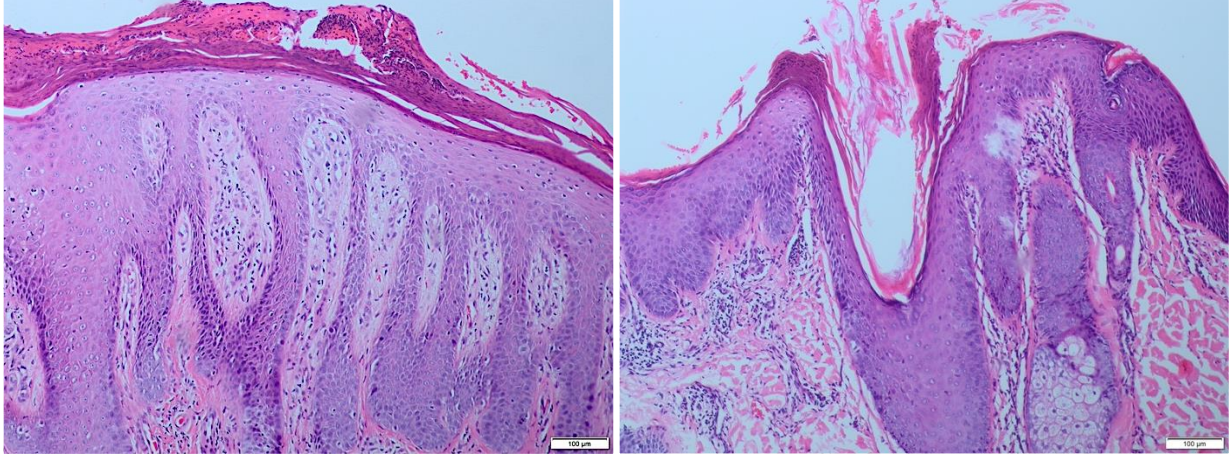
İntersisyumda inflamatuvar hücre infiltrasyonu saçlı deri psoriasis plakların 16’sında (%42,11) az, 3’ünde (%7,89) orta düzeyde görülürken, 19’unda (%50) hiç görülmedi. Buna karşın, gövde psoriasis plakların 16’sında (%42,11) az, 1’inde (%2,63) orta düzeyde infiltrasyon görülürken, 21 (%55,26) olguda ise hiç infiltrasyon görülmedi. Periadneksiyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu saçlı deri psoriasis plakların 30’unda (%78,95) az, 8’inde (%21,05) ise orta seviyede görülürken, gövde psoriasis plakların 29’unda (%76,32) az, 4’ünde (%10,53) orta seviyede görüldü, 5 (%13,16) olguda ise hiç periadneksiyel inflamatuvar hücre infiltrasyon görülmedi. Gövde psoriasis plaklarının periadneksal bölgesinde saçlı deriye kıyasla nispeten daha az

inflamatuvar hücre infiltrasyonu gözlenmiş olması iki psoriasis arasında anlamlı bir farka yol açtı ($p<0,05$).

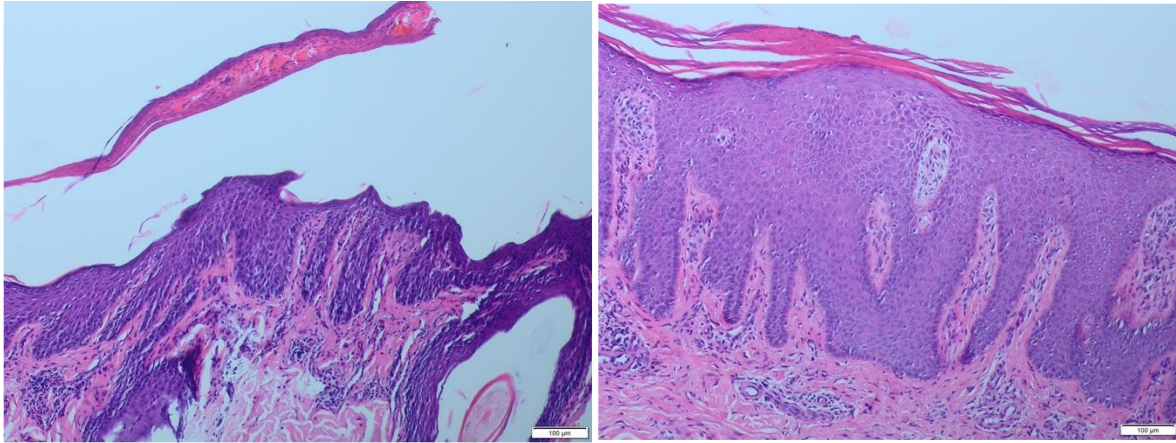
Saçlı deri psoriasis plaklarının 13'ünde (%34,21) eritrosit ekstrevasyonu görülürken, gövde psoriasis plaklarının 14'ünde (%36,84) eritrosit ekstrevasyonu görüldü. Preparatlar ödem ve şişme gibi vasküler endotelial değişiklikler açısından incelendiğinde, saçlı deri psoriasis plaklarının 14'ünde (%36,38) ve gövde psoriasis plaklarının 24'ünde (%63,16) endotelial değişiklikler gözlemlendi. Bu sonuçla, vasküler endotelial değişiklikler açısından iki psoriasis arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu ortaya çıktı ($p<0,05$). Hastaların dermal histopatolojik bulguları Tablo-3'de gösterilmiştir.

Tablo 3: Hastaların histopatolojik özellikleri (dermal)

	Saçlı deri psoriasis n(%)/ort±SS	Gövde psoriasis n(%)/ort±SS	<i>p</i> değeri
Papiller dermiste dilate kapiller	10,13±3,03	13,84±5,22	0,006
Papiller dermiste ödem	5 (13,16)	7 (18,42)	0,529
Papiller dermiste fibrozis	15 (39,47)	3 (7,89)	0,001
Perivasküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu			
(hafif)	6 (15,79)	6 (15,79)	0,213
(orta)	21 (55,26)	14 (36,84)	
(yoğun)	11 (28,95)	18 (47,37)	
[lenfosit] (%)	96,42	96,92	0,445
[nötrofil] (%)	0,76	0,57	0,509
[eozinofil] (%)	0,39	0,39	1
[mast hücresi] (%)	0,53	0,53	1
[plazmosit] (%)	1,89	1,59	0,677
İntersisyumda inflamatuvar hücre infiltrasyonu			
(yok)	19 (50,00)	21 (55,26)	0,577
(hafif)	16 (42,11)	16 (42,11)	
(belirgin)	3 (7,89)	1 (2,63)	
Periadneksiyel inflamatuvar hücre infiltrasyonu			
(yok)	0 (0)	5 (13,16)	0,042
(hafif)	30 (78,95)	29 (76,32)	
(belirgin)	8 (21,05)	4 (10,53)	
Eritrosit ekstrevasyonu	13 (34,21)	14 (36,84)	0,811
Vasküler endotelde değişiklik	14 (36,84)	24 (63,16)	0,022



Resim 3: Gövde psoriasis lezyonunda papiller dermiste çok sayıda dilate kapillerler (ilk resim). Aynı hastanın saçlı deri psoriasis lezyonunda daha az sayıda dilate kapillerler gözükmekte (ikinci resim) (x100).



Resim 4: Saçlı deri psoriasis lezyonunda papiller dermiste yoğun fibrozis (ilk resim). Aynı hastanın gövde psoriasis lezyonunda daha az yoğunlukta dermal papiller fibrozis gözükmekte (ikinci resim) (x100).

4.1.3 Foliküler ve Perifoliküler Alanların Histopatolojik Bulguları

Preparatlar infundibular ostia çevresindeki parakeratozu tanımlayan omuz parakeratozu açısından incelendiğinde, saçlı deri psoriasis lezyonlarının 29'unda (%76,32) ve gövde psoriasis lezyonlarının ise 27'sinde (%72,97) omuz parakeratozu görüldü.

İnfundibular ostia'nın keratotik bir materyal tarafından tıkanmasını tanımlayan foliküler tıkaç açısından preparatlar incelendiğinde, saçlı deri psoriasis lezyonların 13'ünde (%34,21) ve gövde psoriasis lezyonların ise 9'unda (%24,32) foliküler keratin tıkaç görüldü.

Perifoliküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu saçlı deri psoriasis plakların 21'inde (%55,26) hafif, 11'inde orta seviyede görüldü, 6 hastada (%15,79) ise hiç infiltrasyon görülmedi. Gövde psoriasis plakların 22'sinde hafif, 9'unda orta seviyede inflamatuvar infiltrasyon görülürken, 6 hastada hiç infiltrasyon görülmedi.

Uzunlamasına kesitlerden oluşan preparatlar sebace gland sayısı açısından incelendiğinde, saçlı deri psoriasisde 9 (%23,68) preparatda hiç sebace gland görülmezken, gövde psoriasis preparatların 15'inde (%39,47) hiç sebace gland görülmedi. Sebace glandların total kaybı anlamına gelen, sebace gland içermeyen preparatlar açısından gövde psoriasis lehine sonuç elde edilmiş olsa da iki psoriasis arasında anlamlı fark görülmesi. Sebace gland içeren preparatlarda preparat başına düşen ortalama sebace gland sayısı açısından incelendiğinde, saçlı deri psoriasis plaklarında 1.39 ± 1.17 ve gövde psoriasis plaklarında ise 0.54 ± 0.69 olarak hesaplandı. Elde edilen bu değerler, ortalama sebace gland sayısı açısından da iki psoriasis arasında anlamlı farklılık olduğunu ortaya koydu ($p < 0,05$).

Sebace glandlarda atrofi ve kaybı daha detaylı değerlendirmek için uzunlamasına kesitlerde sebace gland/folikül oranına bakıldığında ise saçlı deri psoriasisde bu oran 0,57 iken, gövde psoriasisde oran 0,36 olarak saptandı. Sebace gland/folikül oranı saçlı deri psoriasis lehine olsa da iki psoriasis arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Yine uzunlamasına kesitlerde her preparatdaki en belirgin sebace gland'ın boyutu milimetre cinsinden ölçüldüğünde saçlı deri psoriasis plaklarında ortalama sebace gland boyutu $0,40 \pm 0,21$ mm ve gövde psoriasis plaklarında ortalama sebace gland boyutu ise $0,37 \pm 0,31$ mm olarak ölçüldü.

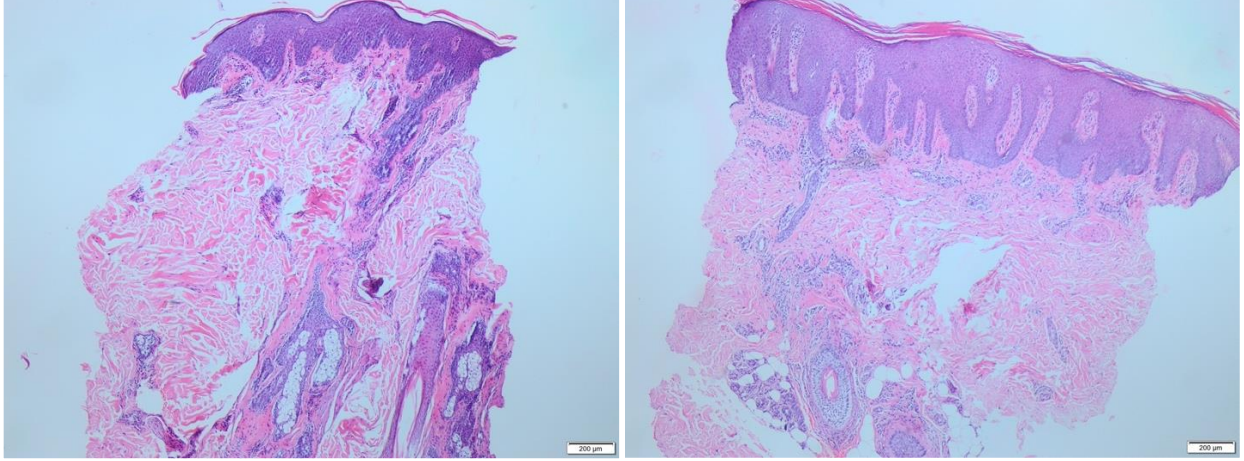
İnfundibulumda dilatasyon olup olmaması açısından preparatlar incelendiğinde, saçlı deri psoriasis plakların 16'sında (%42,11) infundibular dilatasyon saptanırken, gövde psoriasis plaklarının 10'nunda (%27,03) infundibular dilatasyon saptandı.

Perifoliküler bölgede fibrozis açısından preparatlar incelendiğinde, saçlı deri psoriasis plakların 19'unda (%50) perifoliküler alanda fibrozis saptanırken, gövde psoriasis plakların 7'sinde (%18,92) bu bölgede fibrozis görüldü. Bu sonuç, saçlı deri psoriasisde perifoliküler bölgedeki fibrozisin gövde psoriazise göre daha yaygın görüldüğünü ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ortaya koydu ($p<0,05$). Hastaların foliküler ve perifoliküler alanların histopatolojik bulguları Tablo-4'de gösterilmiştir. Perifoliküler fibrozisin iki psoriasisdeki farkı Resim-5'de gösterilmiştir.

Tablo 4: Hastaların histopatolojik özellikleri (folikül ve perifoliküler alan)

	Saçlı deri psoriazisi n(%)/ort±SS	Gövde psoriazisi n(%)/ort±SS	<i>p</i> değeri
Omuz parakeratozu	29 (76,32)	27 (72,97)	0,739
Foliküler keratin tıkaç	13 (34,21)	9 (24,32)	0.309
Perifoliküler inflamatuvar hücre infiltrasyonu			
(yok)	6 (15,79)	6 (16,22)	0,9
(hafif)	21 (55,26)	22 (59,46)	
(orta)	11 (28,95)	9 (24,32)	
Sebase gland içermeyen preparat sayısı	9 (%23,68)	15 (%39,47)	0,16
Ortalama sebase gland sayısı	1,96±0,86	1,18±0,39	0,00
Sebase gland/folikül oranı	0,57	0,36	0,78
Sebase gland boyutu (cm)	0,40±0,21	0,37±0,31	0,46
İnfundibular dilatasyon	16 (42,11)	10 (27,03)	0,17
Perifoliküler fibröz	19 (50,00)	7 (18,92)	0,005

* Sebase glandlarda total kayıp



Resim 5: Saçlı deri psoriazis lezyonunda perifoliküler alanda yoğun fibrozis (ilk resim). Aynı hastanın gövde psoriazis lezyonunda daha az yoğunlukta perifoliküler fibrozis gözükmekte (ikinci resim) (x40).

4.2 İmmünohistokimyasal Bulgular

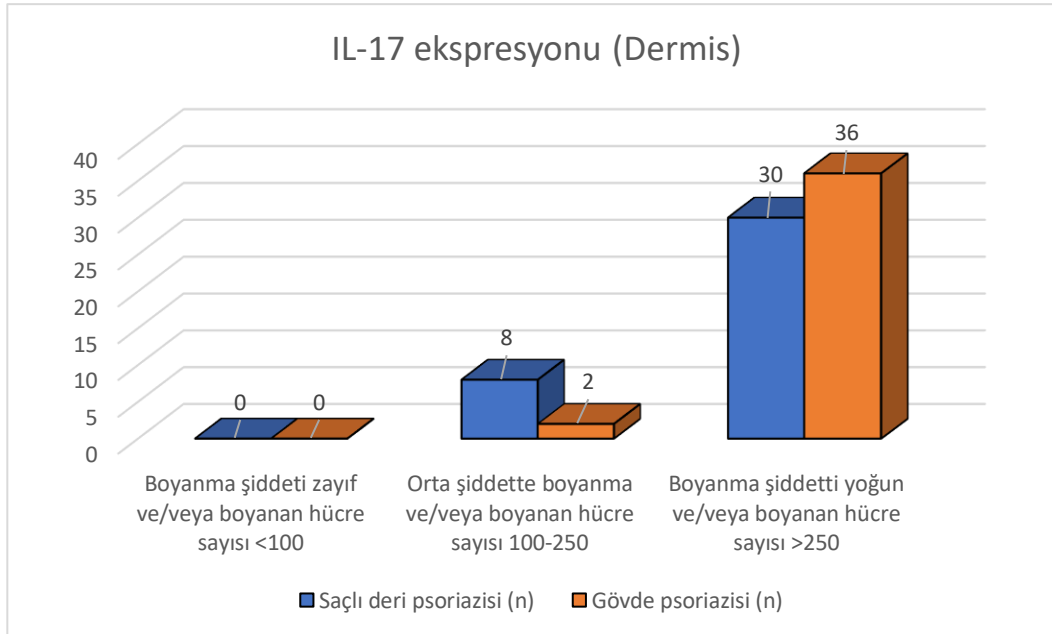
4.2.1 IL-17 ekspresyonu

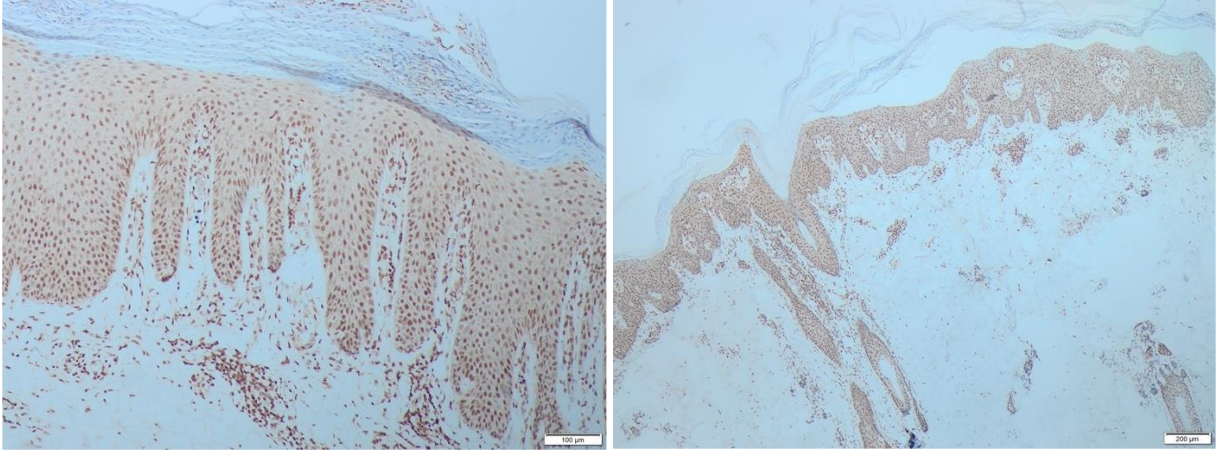
Saçlı deri ve gövde psoriazis plağında IL-17 ekspresyonunu değerlendirmek için yapılan immünohistokimya boyamasında dermis ve epidermis ayrı ayrı değerlendirildi. Yaymalarda, epidermin parakeratoz tabakası dışında ve dermiste yaygın oranda boyanma gözlemlendi. Keratinositler, lenfositler ve diğer inflamatuvar hücrelerde yoğun boyanma dikkat çekti (Resim-6). Kesitler epidermal IL-17 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde iki psoriazis arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Kesitler dermal IL-17 ekspresyonu açısından değerlendirildiğinde ise, gövde psoriazisinde saçlı deri psoriazise göre anlamlı olarak daha fazla IL-17 ekspresyonu olduğu görüldü ($p=0,042$). IL-17 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriazisinde karşılaştırılması Tablo-5 gösterilmiştir. Dermiste IL-17 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriazisindeki anlamlı farkı Şekil-1’de gösterilmiştir.

Tablo 5: IL-17 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması

IL-17 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması			
	Saçlı deri psoriazisi (n)	Gövde psoriazisi (n)	p değeri
Epidermis			
Boyanma şiddeti zayıf ve/veya boyanan hücre sayısı <100	0	0	
Orta şiddette boyanma ve/veya boyanan hücre sayısı 100-250	1	1	>0,05
Boyanma şiddeti yoğun ve/veya boyanan hücre sayısı >250	37	37	
Dermis			
Boyanma şiddeti zayıf ve/veya boyanan hücre sayısı <100	0	0	
Orta şiddette boyanma ve/veya boyanan hücre sayısı 100-250	8	2	0,042
Boyanma şiddeti yoğun ve/veya boyanan hücre sayısı >250	30	36	

Şekil 1: IL-17 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması (dermal)





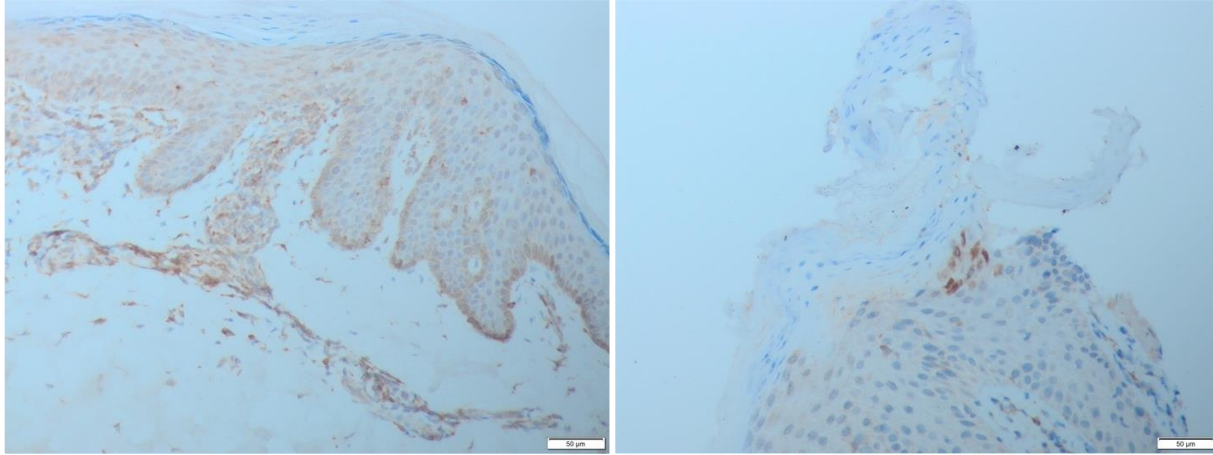
Resim 6: Parakeratoz tabakası hariç epidermal (keratinositler) ve dermal (lenfositler ve diğer inflamatuvar hücreler) yoğun IL-17 boyanma (x100)(x40)

4.2.2 IL-23 ekspresyonu

Saçlı deri ve gövde psoriasis plağında IL-23 ekspresyonunu değerlendirmek için yapılan immünohistokimya çalışmasında dermis ve epidermis ayrı ayrı değerlendirildi. Yaymalarda, epidermiste granüler hücrelerde, dermiste ise mononükleer ve endotel hücrelerde seyrek olarak boyanma gözlemlendi. Mononükleer hücrelerden granüllü hücrelerde boyanma dikkat çekti (Resim-7). Kesitlerde epidermal ve dermal IL-23 ekspresyonu açısından saçlı deri psoriasis ile gövde psoriasis arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. IL-23 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriasisde karşılaştırılması Tablo-6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: IL-23 ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriazisinde karşılaştırılması

	Saçlı deri psoriazisi (n)	Gövde psoriazisi (n)	<i>p</i> değeri
Epidermis			
Boyanma yok	10	11	
Az boyanma	22	21	
Fokal boyanma	5	3	>0,05
Orta düzeyde boyanma	1	3	
Dermis			
Boyanma yok	0	1	
Az boyanma	27	17	
Fokal boyanma	8	15	>0,05
Orta düzeyde boyanma	3	5	



Resim 7: Epidermisin granüler hücrelerinde, dermisin ise mononükleer (sitoplasmik granüllerde) ve endotel hücrelerinde az sayıda IL-23 boyanma (x200).

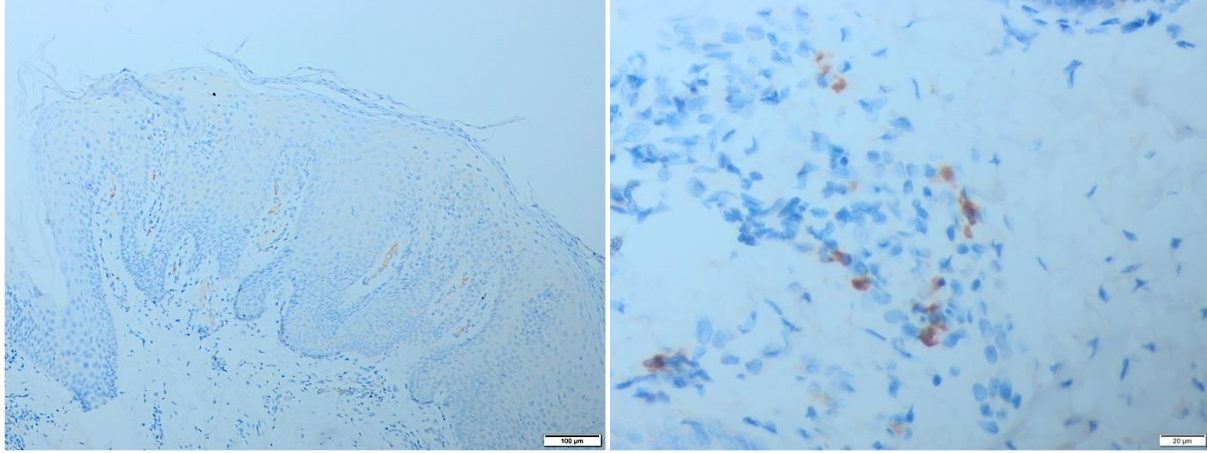
4.2.2 TNF- α ekspresyonu

Saçlı deri ve gövde psoriasis plağında TNF- α ekspresyonunu değerlendirmek için yapılan immünohistokimya boyama epidermiste çok az boyanma saptanması nedeniyle sadece dermiste değerlendirildi. Yaymalarda, özellikle papiller dermisteki dilate kapillerlerin endotellerinde

yoğun boyanma gözlemlendi. Bunun dışında, mast hücrelerinde ve nadiren keratinositlerde boyanma dikkat çekti (Resim-8). Kesitlerde dermal TNF- α ekspresyonu açısından saçlı deri psoriazisi ile gövde psoriazisi arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. TNF- α ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriazisinde karşılaştırılması Tablo-7’de gösterilmiştir.

Tablo 7: TNF- α ekspresyonunun saçlı deri ve gövde psoriazisinde karşılaştırılması (dermis)

	Saçlı deri psoriazisi (n)	Gövde psoriazisi (n)	<i>p</i> değeri
Dermis			
Boyanma yok	0	0	
Az boyanma	6	5	
Fokal boyanma	14	15	>0,05
Orta düzeyde boyanma	14	10	
Yaygın boyanma	4	8	



Resim 8: Papiller dermisteki dilate kapillerlerin endotellerinde yoğun TNF- α boyanma (ilk resim). Mast hücrelerde ve az sayıda keratinositlerde TNF- α boyanma (x100),(x400).

5. TARTIŞMA

Psoriasis, gövde ve ekstremitelerin yanı sıra saçlı deri, palmoplantar bölge, yüz ve tırnaklar gibi belirli bölgeleri etkileyen kronik, inflamatuvar, papüloskuamöz bir hastalıktır. Saçlı deri psoriasis, hastalıktan en sık etkilenen spesifik bölge olan saçlı deriyi etkileyen, yoğun kaşıntı ve kepeklenme nedeniyle yaşamı olumsuz etkileyen bir psoriasis türüdür. Ayrıca saçlı deri psoriasis, hastalıkta kullanılan topikal ve sistemik tedavilere gövde ve ekstremitelere kıyasla daha az yanıt vermesi nedeniyle tedaviye dirençli bir bölge olarak kabul edilmektedir.

Psoriasisın klasik histopatolojisi genellikle anatomik yerleşimden bağımsız olarak tarif edilir. Bu durum, psoriasisın saçlı deri ve palmoplantar bölge gibi spesifik tutulum alanlarının histopatolojik olarak klasik tutulumdan farklı olup olmadığı sorusunu akla getirmektedir. Ayrıca, son yıllarda yapılan çalışmalar psoriasisın histopatolojisinin yanı sıra immünopatogenez ve hastalık immünolojisi üzerine yoğunlaşmıştır. Bu immünoloji çalışmaları, hastalıktan sorumlu tutulan sitokinlerin tanımlanmasına ve bu sitokinleri spesifik olarak hedefleyen biyolojik ilaçların geliştirilmesine temel hazırlamıştır. Ancak bu immünoloji çalışmaları da histopatoloji çalışmaları gibi, psoriasisı genellikle anatomik yerleşimden bağımsız olarak ele almaktadır. Bu durum, saçlı deri ve palmoplantar bölge gibi psoriasisın spesifik tutulum alanlarının klasik tutulumdan immünolojik olarak farklı olup olmadığını bir kez daha akla getirmektedir.

Bu çalışmamızda, psoriasisın en zor tedavi edilen bölgelerinden biri olarak kabul edilen saçlı deri psoriasisinde histopatolojik incelemeler ve hastalığın kilit sitokinlerini immünohistokimya yöntemiyle ölçerek, saçlı deri psoriasisini gövde psoriasisı ile karşılaştırarak tedavi direncinin histolojik ve immünolojik temelini öğrenmeyi hedefledik.

Psoriasis her iki cinsiyeti eşit oranda etkilemektedir (114). Çalışmamıza dahil edilen psoriasis hastaların 17'si erkek, 21'i kadındı. Bazı çalışmalar psoriasisın 20-30'lu ve 50-60'lı yaşlarda iki kere pikle giden bimodal hastalık olduğunu öne sürse de, psoriasisın kabul gören ortalama başlangıç yaşı 33'tür. Hastaların %75'ine 46 yaşından önce psoriasis tanısı konulmaktadır (114). Çalışmamızda hastaların yaş ortalaması, literatürle uyumlu olarak 36,3 idi.

Özkaya ve arkadaşları tarafından Türk popülasyonunda psoriasis hastalarının VKİ'leri üzerine yapılan bir araştırmada, hastaların ortalama VKİ'si 27,5 olarak bulunmuştur (115). Çalışmamıza dahil edilen hastaların VKİ de benzer değerlerde olup, kadın hastaların ortalama VKİ'si $24,9 \pm 4,7$, erkek hastaların ortalama VKİ'si $27,1 \pm 4,4$ idi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların ortalama PASI skoru ise $7,95 \pm 5,82$ idi.

Ecer ve arkadaşlarının, Türk popülasyonunda psoriasis hastalarının klinik ve demografik özelliklerini inceledikleri çalışmada, psoriasis hastalarının %45,8'inde sigara ve %4,7'sinde ise alkol kullanma alışkanlığı mevcut olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada, psoriazise en sık eşlik eden komorbiditeler sırasıyla hipertansiyon (%31,9), diyabetes mellitus (%21,3) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı/astım (%14,9) olarak bulunmuştur (116). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastaların alışkanlıkları sorgulandığında, hastaların %44,7'sinin sigara, %10,5'inin alkol alışkanlığı mevcuttu. Çalışmamıza dahil olan, yani hem saçlı deri hem de gövde psoriazisi olan hastalara en sık sırasıyla hipertansiyon (%13,2), diyabetes mellitus (%5,2), hipotiroidizm (%5,2) ve romatoid artrit (%5,2) eşlik ediyordu.

Yapılan bazı çalışmalarda, saçlı deri psoriazisinin hem lezyonel dokuda saç kaybına hem de telogen effluviuma neden olduğu bildirilmiş olsa da (117), çalışmamıza dahil edilen olguları geriye yönelik sorguladığımızda, biyopsi için hastaneye başvuru tarihinde hiçbir hastanın saç yoğunluğunda azalma veya alopesi tariflemeyeceği görüldü.

Psoriasis histopatolojisinde görülen epidermal ve dermal değişiklikler, hastalığın karakteristik bulguları olup, aynı zamanda bu bulgular psoriaziform dermatit adı altında bulunan dermatozların ana prototipini teşkil etmektedir. Chau ve arkadaşları, 51 hastada psoriazisin ayrıntılı histopatolojisi üzerine yaptıkları derleme çalışmasında, hastalığın yol açtığı epidermal ve dermal değişiklikleri klasik ve klasik olmayan bulgular başlığı altında toplamışlardır (118). Psoriazisin klasik bulguları arasında, sıklık sırasına göre, hipognanüloz (%96), çomak benzeri rete ridge'ler (%96), dermal papillada genişlemiş kapillerler (%90), Munro mikroapseleri (%78), suprapapiller tabaka incilmesi (%63), Kogoj'un spongiform püstülleri (%53) ve düzenli akantoz (%14) yer almaktaydı. Klasik olmayan bulgular arasında ise, düzensiz akantoz (%84), bazal vakuolar dejenerasyon (%76), spongiyoz (%76), dermal nötrofil infiltrasyonu (%69), nekrotik keratinositler (%67), hipergranüloz (%65), nötrofilik spongiyoz (%61), dermal eosinofiller (%49),

kompakt ortokeratoz (%37), papiller dermal fibrozis (%35), likenoid infiltratlar (%25), plasma hücreleri (%16) ve eosinofilik spongiyoz (%8) yer aldığı gösterilmiştir (118). Bizim çalışmamızda saçlı deri ve gövde psoriazisi arasında epidermal değişiklikler açısından bir farklılık bulunmadı. Lezyon lokalizasyonu fark etmeksizin, literatürle uyumlu olarak en sık görülen epidermal değişiklikler, sırasıyla parakeratoz, suprapapiller tabakada incelme, rete ridge'lerde uzama, rete ridge'lerin ucunda çomaklaşma ve füzyon, granüler tabakada incelme, lenfosit eksositozu, hafif ve orta seviyede epidermal spongiyoz, nekrotik keratinosit, Munro mikroabseleri, Kogoj'un spongioform püstülleri idi. Epidermal değişiklikler açısından gövde ve saçlı deri psoriazisi arasında en göze çarpan fark papillomatozda görüldü. Gövde psoriasis lezyonlarının %29'unda papillomatoz görülürken, saçlı deri psoriasis lezyonlarında papillomatoz görülme sıklığı %13 idi. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Chau ve arkadaşlarının yaptığı derlemede, çalışmaya dahil edilen iki saçlı deri psoriasis hastasında hiç dermal dilate kapiller görülmezken, yüz psoriasis plağı bulunan dört hastanın ikisinde (%50) papiller dermiste dilate kapiller saptanmıştır (118). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda papiller dermisteki dilate kapillerler sayılıp ortalaması hesaplandığında, gövde psoriasisinde ortalama kapiller sayısı 13,8 iken, saçlı deri psoriasisinde 10,1 idi. Bu sonuçla, gövde psoriasis lezyonlarında dermal dilate kapillerlerin sayısı saçlı deri psoriasisine kıyasla anlamlı olarak fazla olduğu anlaşıldı. Papiller dermisteki genişlemiş kapillerler psoriasisin karakteristik özelliklerinden biri olup, hastalığın patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriasisin erken histopatolojik değişikliklerinden biri olan bu mikrovasküler anomali, lezyonlu dokuda aktive olan keratinositlerin salgıladığı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi pro-anjiyogenik sitokinler tarafından indüklendiği düşünülmektedir (119). Öte yandan bu genişlemiş kapillerler, psoriatik plağın temelini oluşturan hiperplastik epidermisin oluşumu ve idamesi için gerekli hücre ve dokuların beslenmesinde ve inflamatuvar hücrelerinin bölgeye göçünde önemli rol oynarlar (119). Genişlemiş kapillerlere bağlı olarak kanlanma ve damar geçirgenliğindeki artışın topikal ve sistemik tedavilerin bölgeye nüfuz etmesini kolaylaştıracağını öngörmek mümkündür. Bu durumda, saçlı deri psoriasisin gövde psoriasisinden daha az dilate kapillerlere sahip olması, saçlı deri psoriasisin topikal ve sistemik tedavilere gövde psoriasisinden daha dirençli olmasını açıklayabilir.

Chau ve arkadaşları tarafından yapılan derlemede, psoriasis vulgarisin klasik olmayan bulguları başlığı altında olguların %13'ünde papiller dermiste fibrozis saptanmıştır (118). Altman ve Kaminon, psoriasisin iyileşme döneminde görülen histopatolojik bulgu olarak papiller dermiste fibroblastlarda artış ve hafif fibrozis tanımlamışlardır (120). Benzer şekilde Cribier, psoriasisin son dönem bulgusu olarak inflamasyondaki azalmaya paralel olarak papiller dermiste fibrozis oluştuğunu bildirmiştir (121). Çalışmamızda papiller dermiste fibrozis saçlı deri psoriazisinde %39,5, gövde psoriazisinde ise %7,9 oranında görüldü. Elde edilen bu sonuç, saçlı deri psoriazisinde papiller dermiste fibrozisin gövdeye göre daha sık rastlanılan bir histopatolojik bulgu olduğunu gösterdi. Çalışmamıza katılan hastalardan saçlı deri ve gövde biopsileri benzer zamanda alınmıştı. Ayrıca, granüler tabakanın yeniden kalınlaşması (normagranüloz) ve epidermal hiperplazinin gerilemesi gibi psoriazisin iyileşme dönemine ait diğer bulgular bu hastalarda dikkat çekmedi. Bu durum, papiller dermisteki fibrozisin, diğer çalışmalarda iyileşme döneminde psoriazisin histopatolojik bir bulgusu olarak tanımlanmasının yanı sıra, saçlı deriye daha spesifik bir histopatolojik bulgu olabileceğini akla getirdi. Murphy ve arkadaşları, saçlı deri psoriazis plağının, kaşıma ve irritasyon sonucu hipergranüloz, suprapapiller tabakada kalınlaşma ve yüzeysel dermiste vertikal fibrozis şeklinde görülen liken simpleks kronikus ile karıştırılabileceğini belirtmiştir (3). Çalışmamızda hiçbir hastada hipergranüloz ve suprapapiller tabakada kalınlaşmanın olmaması, çalışmaya dahil edilen hastalarda psoriazis üzerine liken simpleks kronikus gelişmiş olma ihtimalini histopatolojik olarak dışladı. Saçlı deri psoriazisinde, papiller dermiste dilate kapillerlerin gövdeye kıyasla daha az görülmesinin yanı sıra, aynı bölgede fibrozisin de daha sık rastlanması, saçlı deri psoriazisinin topikal ve sistemik tedavilere dirençli bölge olmasının altta yatan sebepleri olabileceği düşünüldü.

Dermal papillada fibrozis daha önceki çalışmalarda düşük oranda gözlenmiş ve psoriasisin iyileşme fazına ait klasik olmayan bir psoriasis bulgusu olarak tanımlanmış olsa da literatürde saçlı deri psoriazisi ile karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, aynı hastada saçlı deri psoriazisinde fibrozisin gövde psoriazisine göre daha sık görüldüğünü gösterdiğimiz bu çalışma, daha sonraki çalışmalar ve tedavi yaklaşımları için çığır açıcı nitelikte olabilir.

Altman ve Kamino, psoriazisi histopatolojik olarak plak gelişim evrelerine ayırarak yaptıkları çalışmada, dermal alanda, özellikle de superfisyel perivasküler alanda, psoriazisin tüm evrelerinde lenfosit ağırlıklı infiltrasyon olduğunu gözlemlemişlerdir (120). Bu alanda yapılan

diğer çalışmalara benzer şekilde, bizim çalışmamızda da perivasküler alanda en sık rastlanan inflamatuvar hücreler, %95'in üzerinde lenfositler olup, nadiren nötrofiller görüldü. Perivasküler bölge, interstisyum ve periadneksiyel bölgede inflamatuvar hücre çeşitliliği ve yoğunluğu açısından saçlı deri ve gövde psoriazisi arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Psoriazisin histopatolojisi ve fizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, psoriatik plakların gelişimi sırasında ortaya çıkan en erken değişikliklerden birinin vasküler değişiklikler olduğunu göstermektedir (120). Schubert ve Christophers, tekrarlayan psoriatik plakların erken histopatolojik bulguları üzerinde yaptıkları elektron mikroskopik çalışmada, dermal alanda vasküler endotelde şişme ve intersellüler alanlarda genişleme gibi mikrovasküler değişikliklere dikkat çekmişlerdir (122). Çalışmamızda damar duvarında gözlenen değişiklikler ve endotelin durumu, retiküler dermis düzeyinde değerlendirildi. Buna göre, saçlı deri psoriazis lezyonlarının %36,8'inde ve gövde psoriazis lezyonlarının ise %63,2'sinde damar çapında artma, endotelde şişme ve ödem görüldü. Gövde psoriaziste saçlı deriye göre anlamlı ölçüde daha sık damar duvarları değişiklikleri görüldü. Retiküler dermisteki vasküler değişikliklerin, papiller dermisteki dilate kapillerlerin sıklığına paralel olarak gövde psoriasiste sık görülmesi, bulguların birbirini tamamlayıcı niteliği açısından önemliydi.

Saçlı deri psoriaziste sebace gland atrofisi ilk olarak 1989 yılında Headington ve ark. tarafından gösterilmiştir (123). Silva ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada saçlı deri psoriaziste sebace gland kaybı %60 ve sebace gland atrofisi ise %25 olarak bulunmuştur (124). Rittie ve ark., gövde yerleşimli psoriaziste sebace glandların, normal ve psoriazisten etkilenmemiş kontrol dokuya göre önemli ölçüde atrofik olduğunu bulmuşlardır (125). Bizim çalışmamızda hiç sebace gland bulunmayan preparat sayısı saçlı deri psoriaziste 9 (%23,68), gövde psoriaziste ise 15 (%39,47) idi. Bu sonuç, psoriaziste görülen sebace gland kaybının gövde psoriaziste saçlı deriye kıyasla daha şiddetli olduğunu ortaya koydu. Hastalıkta görülen sebace gland kaybını daha ayrıntılı olarak karşılaştırmak için sebace gland içeren preparatlardaki ortalama gland sayısı incelendiğinde, saçlı deri psoriaziste $1,96 \pm 0,86$, gövde psoriaziste ise $1,18 \pm 0,39$ olduğu görüldü. Bu sonuç da benzer şekilde, gövde psoriaziste sebace gland kaybının anlamlı olarak saçlı deriye kıyasla daha belirgin olduğunu ortaya koydu ($p < 0,05$). Uzunlamasına kesitlerde folikül sayısı tam olarak değerlendirilememiş olsa da, her iki psoriazisteki sebace gland kaybını daha detaylı araştırma amacıyla, kesitlerde görülen foliküllere eşlik eden sebace gland olup olmadığına bakıldığında, yani

folikül başına düşen sebace gland oranı (sebace gland sayısı/folikül sayısı) hesaplandığında, saçlı deri psoriazde 0.57, gövde psoriazide 0.36 olduğu görüldü. Birbirine benzer sonuçlar, psoriaziste görülen sebace gland kaybının gövde psoriazide, saçlı deri psoriazise göre daha şiddetli olduğunu ortaya koydu.

Werner ve arkadaşlarının 17 saçlı deri psoriazis hastası üzerinde yaptıkları histopatoloji çalışmasında, normal bireylere kıyasla sebace glandlarda belirgin bir atrofi görüldüğü ve ortalama gland boyutunun 0,34 mm olduğu bulunmuştur (126). Liakou ve arkadaşları, 7 saçlı deri psoriazis ve 7 sırt psoriazis lezyonlarından alınan biyopsi örneklerini lezyonsuz doku ile karşılaştırmış ve lezyonun lokalizasyonu fark etmeksizin, psoriatik plaktan alınan örneklerde anlamlı ölçüde sebace glandlarda kayıp ve gland boyutlarında azalma olduğunu ortaya koymuşlardır (127). Çalışmamızda, saçlı deri psoriazide sebace glandların ortalama boyutları 0,40 mm, gövde psoriazide ise 0,37 mm olarak ölçüldü. Diğer çalışmalara kıyasla ortalama sebace gland boyutunun daha yüksek olması, kesitlerde bulunan en belirgin sebace glandın ölçülmesinden ve dikey kesitler yerine uzunlamasına kesitlerde ölçüm yapıldığından kaynaklanabileceği düşünüldü. Sebace gland sayısının az olduğu gövdede, sebace gland boyutunun da saçlı deriye kıyasla daha küçük olduğu görüldü. Ancak, iki psoriazis arasında sebace gland atrofisi açısından anlamlı farklılık bulunmadı.

Silva ve arkadaşlarının, saçlı deri psoriazis hastalarında folikülle ilgili değişiklikleri inceledikleri çalışmada, %77 oranında perifoliküler fibroz, %68 oranında perifoliküler lenfosit infiltrasyonu ve %87 oranında infundibular dilatasyon olduğu saptanmıştır (124). Çalışmamızda, perifoliküler fibroz saçlı deri psoriazis lezyonların %50'sinde görülürken, gövde psoriazis lezyonların ise sadece %18,92'sinde görüldü. Bu sonuç, saçlı deri psoriazis lezyonlarında görülen perifoliküler fibrozisin, gövde psoriazise kıyasla anlamlı olarak daha şiddetli olduğunu ortaya koydu. Aynı zamanda bu sonuç, dermal papillada görülen fibrozise benzer şekilde, perifoliküler fibrozisin de saçlı deri psoriazise daha spesifik bir histopatolojik bulgu olabileceği düşündürdü. Silva ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, psoriazise bağlı alopesi gelişen ve gelişmeyen saçlı deri psoriazis hastalarını perifoliküler fibrozis açısından karşılaştırmışlardır. Çalışma sonucunda bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit etmemişlerdir (124). Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda psoriazise bağlı saç yoğununda azalma veya alopesi yoktu. Perifoliküler fibrozis, skalp psoriazisin çok nadiren yol açtığı skatrisyel alopeside ve liken pilanopilaris gibi primer lenfositik

skatrisyel alopesilerde görülen bir bulgu olduğu bilinmektedir (117,128). Buna karşın, çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarda psoriazisin neden olduğu skatrisyel alopesi veya primer skatrisyel alopesi öyküsü yoktu.

Çalışmamızda, hafif-orta düzeyde lenfosit ağırlıklı perifoliküler hücre infiltrasyonu gözlenmiş olup, perifoliküler infiltrasyon açısından iki psoriazis arasında anlamlı farklılık görülmedi. Yine çalışmamızda, infundibular dilatasyon saçlı deri psoriazisinde %42,11, gövde psoriazisinde ise %27,03 oranında görüldü. Saçlı deri psoriazisinde gövdeye kıyasla daha sık infundibular dilatasyon görülse de, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

1979 yılında siklosporinin psoriazis plağını iyileştirdiğinin gösterilmesi ile birlikte psoriazisin immünite ile ilişkili bir hastalık olduğu anlaşılmaya başlanmıştır. İnflamasyondan, yardımcı T hücre 1 (Th-1) ve salgıladığı TNF- α ve interferon γ (IFN γ) gibi sitokinler sorumlu tutulmuş olsa da immünpatogenez üzerindeki etkileri hala tam olarak anlaşılmamıştır. Günümüzde, psoriaziste görülen keratinosit proliferasyonunun ana sorumlularının Th-17 hücresi ve IL-23/IL-17 immün aksı olduğu bilinmektedir (129).

TNF- α , psoriazis dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalıkta önemli bir rol oynayan bir sitokindir. Keratinositler, dentritik hücreler ve T hücreleri tarafından salınan bu sitokin, psoriaziste çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımında, keratinosit proliferasyonunda, anjiogenezde ve immün hücrelerin, özellikle dentritik hücrelerin ve T hücrelerinin aktivasyonunda önemli roller üstlenir (129). Morar ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimya çalışmasında, psoriatik dokuda özellikle perivasküler alandaki dermal lenfositlerde ve epidermisin bazal tabakasında belirgin TNF- α boyanması olduğu gösterilmiştir. Buna karşın, perilezyonel dokuda boyanmanın anlamlı olarak daha az olduğu görülmüştür (137). Kristensen ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimya çalışmasında, TNF- α ve TNF- α reseptör ekspresyonunun en sık dermal papilladaki kapillerlerde ve epidermis boyunca dağılmış şekilde olduğu görülmüştür (138). Vasküler yapılarda TNF- α ve TNF- α reseptör ekspresyonunun artmış olması lezyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin göçünü kolaylaştırarak inflamasyonu körüklediği düşünülmektedir (138). Bizim çalışmamızda buna benzer şekilde, hem saçlı deri hem de gövde psoriazisinde TNF- α ekspresyonunun en yoğun papillar dermisteki kapiller endotel hücrelerinde olduğu görüldü.

Ayrıca, az miktarda keratinositler, mast hücreleri ve lenfositlerde boyanma dikkat çekti. Saçlı deri psoriasis ile gövde psoriasis arasında TNF- α ekspresyonu açısından anlamlı farklılık görülmedi.

IL-23, psoriasis immünoopatogenezinde kilit rol oynayan proinflamatuvar sitokinleri salgılayan Th17 hücresinin farklılaşmasını indükler ve bu hücrelerin lezyonel dokuda çoğalmasında rol oynar. IL-23'ün indüklemesi sonucunda Th17 hücresinden salınan IL-17A, IL-17F ve IL-22 gibi proinflamatuvar sitokinler, psoriasisın inflamatuvar kaskadını oluştururken aynı zamanda keratinosit proliferasyonunu da uyarır (129). IL-23, esas olarak dendritik hücre ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler tarafından salgılanmaktadır. Pişkin ve arkadaşlarının yaptığı immünohistokimya çalışmasında, IL-23'ün psoriatik doku epidermisinde yaygın olarak boyandığı ve epidermisteki keratinositlere ek olarak, epidermal Langerhans hücrelerinin, dermal dendritik hücrelerin ve makrofajların boyandığı saptanmıştır (130). Ayrıca çalışmada, kontrol dokuya kıyasla epidermal boyanmanın daha şiddetli olduğu ve pozitif boyanan dermal hücre sayısının kontrole göre daha fazla sayıda olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda IL-23 boyanması, hem saçlı deri hem de gövde psoriasisde epidermin granüler tabakasında, dermal dendritik hücrelerde ve nadiren endotel hücrelerde görüldü. İki psoriasis arasında anlamlı farklılık saptanmadı.

Th17 hücreleri, klasik Th1 ve Th2 hücrelerinden farklı olarak IL-17 ve IL-22 gibi güçlü proinflamatuvar sitokinleri üreten bir T hücre alt tipidir. IL-17 sitokin ailesinin 6 tane alt üyesi (IL-17A- IL-17F) bulunmakta olup, TH-17 hücresi dışında, az miktarda CD8 T hücresi ve doğal öldürücü hücresi tarafından salgılanırlar (129). IL-17, diğer proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8, TNF- α) ve kemokinlerin (CXCL1, CXCL2, CXCL8) salınımını indükleyerek psoriasisde inflamasyonun sürdürülmesine büyük katkı sağlar. Bununla birlikte, keratinositleri doğrudan uyararak keratinosit proliferasyonunu kontrolsüz biçimde artmasına neden olur (129). Teunissen ve arkadaşları, psoriasis plağında IL-17 mRNA varlığını gösterirken, lezyonsuz dokuda IL-17 mRNA ekspresyonunun olmadığını göstermiştir (131). Tollenaere ve arkadaşları, immünohistokimya, kuantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve in-situ hibridizasyon teknikleri ile IL-17 ailesinin üyeleri olan IL-17A, IL-17F, IL-17A/F ve IL-17C ekspresyonlarının psoriasis lezyonunda, non-lezyonel dokuya kıyasla artış gösterdiğini saptamışlardır (132). Çalışmada, psoriatik dokuda IL-17 boyanmasının retiküler dermiste yoğun, papiller dermis ve epidermiste ise daha az yoğunlukta olduğu saptanmıştır (132). Literatüre benzer şekilde, çalışmamızda psoriatik dokuda hem epidermiste hem de dermiste orta-yoğun seviyede IL-17

boyanması görüldü. Saçlı deri psoriazisi ile gövde psoriazisi karşılaştırıldığında ise, saçlı derideki lezyonlarının dermisinde gövde lezyonların dermisine kıyasla daha az oranda IL-17 boyanması olduğu görüldü. Psoriasis patogenezinde anahtar rol oynayan IL-17'nin saçlı deri psoriasisde daha az eksprese edilmesi, IL-17 aracılı inflamasyon şiddetinin saçlı deride psoriasisde gövdeye kıyasla daha az seviyede olabileceğini düşündürdü. Aynı zamanda, IL-17 ve reseptörü, bu sitokine karşı geliştirilen biyolojik ajanların ana hedefi olduğundan, IL-17'nin saçlı deri psoriasisde daha az eksprese edilmesi, bu bölgenin IL-17 inhibitörlerine karşı belli oranda dirençli olmasını açıklayan faktörlerden biri olabilir. Çünkü, psoriatik dokuda IL-17 ve reseptörünün yüksek düzeyde ekspresyonu sadece bu sitokinin psoriasisin immünopatogenezindeki önemini yansıtmakla kalmaz, aynı zamanda bu sitokini hedef alan biyolojik ajanlar ile hastalık arasındaki bağlantıyı da simgeler. Bu durum, biyolojik tedaviler sonrasında psoriatik dokuda yüksek seviyelerde bulunan proinflamatuvar sitokin ekspresyonunun normal doku seviyelerine gerilemesinden anlaşılabilir (132).

Psoriasisin tedavisi en zor bölgelerinden biri olan saçlı deri psoriasis tedavisinde biyolojik ajanlarla birebir karşılaştırma çalışmaları mevcuttur. Narcisi ve arkadaşlarının saçlı deri psoriasisde IL-17 inhibitörleri ile IL-23 inhibitörlerini karşılaştırdığı çalışmada, IL-17 inhibitörlerinin IL-23 inhibitörlerine göre saçlı derideki lezyonları daha hızlı iyileştirdiği, ancak tedavi başarısının IL-23 inhibitörlerine göre biraz daha düşük olduğu saptanmıştır (133). Riech ve arkadaşlarının saçlı deri psoriasisinde ixekizumab ile etanercept'i karşılaştırdığı UNCOVER-2 çalışmasında, ixekizumab'ın bir TNF- α inhibitörü olan etanercept'ten daha iyi klinik yanıt verdiği saptanmıştır (134). Foley ve arkadaşlarının saçlı deri psoriasisde guselkumab ile adalimumabı karşılaştırdığı çalışmada, guselkumabın tedavi başarısının adalimumaba göre daha iyi olduğu saptanmıştır (135). Papadimitriou ve arkadaşlarının saçlı deri psoriasis'inde kullanılan biyolojik ajanlarla ilgili bir derleme çalışmasında, biyolojik ajanların saçlı deri lezyonlarının erken ve geç tedavisindeki başarısı ve tedavide kalıcılık yüzdesinin genel olarak iyi olmasına rağmen, saçlı deri psoriasis'inin en sık görülen semptomları olan kaşıntı ve kepeklenmenin düzelmesine ilişkin verilerin yetersiz olduğunu dile getirmişlerdir (136). Bazı çalışmalarda IL-23 inhibitörlerinin saçlı deri psoriasis tedavisinde IL-17 inhibitörlerine göre biraz daha üstün olduğu bildirilmiş olsa da, çalışmamızdaki bu iki psoriasis arasındaki IL-17 ekspresyonu farkı ile IL-17 inhibitörlerinin tedavi başarısı arasında bir bağlantı kurmak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır. Bununla birlikte,

saçlı deri psoriasisinde IL-17 inhibitörlerine karşı direnç gelişmesi durumunda, farklı sitokinleri hedef alan IL-23 ve TNF- α inhibitörlerinin etkin bir alternatif olabileceğini söylemek mümkündür.

Literatürde psoriasis patogenezinin anahtar sitokinleri olan IL-17, IL-23 ve TNF- α 'nın saçlı deri ve gövde psoriasisinde immünohistokimyasal olarak karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle, IL-17'nin saçlı deri psoriasis lezyonlarında gövde lezyonlarına kıyasla daha az eksprese edildiğini gösterdiğimiz bu çalışma, daha sonraki çalışmalar ve tedavi yaklaşımları için çığır açıcı olabilir.

6. SONUÇ

1. Hem saçlı deri hem de gövde psoriazisinde görülen en yaygın epidermal histopatolojik değişiklikler, sırasıyla parakeratoz, suprapapiller tabaka incelmesi, rete ridge'lerde uzama, rete ridge'lerin uçlarında çomaklaşma ve füzyon, agranüloz ve hipogranüloz şeklinde granüler tabaka incelmesi, lenfosit eksositozu, hafif ve orta seviyede epidermal spongiyoz, nekrotik keratinositler, Munro mikroabseleri, Kogoj'un spongioform püstülleri idi. Bu histopatolojik bulgular literatür verileri ile körele idi (118). Psoriazisin epidermal histopatolojik değişiklikleri açısından iki psoriazis arasında fark saptanmadı.
2. Dermal histopatolojik değişiklikler açısından bakıldığında, psoriazisin önemli bir histopatolojik bulgusu olan papiller dermisteki genişlemiş, dilate kapillerler açısından iki psoriazis arasında anlamlı farklılık görüldü. Bu fark, gövde psoriazisinde bu kapillerlerin saçlı deriye kıyasla sayısal olarak daha fazla olmasından kaynaklanmaktaydı. Psoriazisinde görülen hiperplastik epiderminin oluşumu ve idamesi için ana besleme damarları olan bu genişlemiş kapillerlerin, topikal ve sistemik tedavilerin penetrasyonuna da hizmet ettiğini söylemek mümkündür. Bu bağlamda, saçlı deri psoriasisinin gövde psoriasisinden daha az genişlemiş kılcal damarlara sahip olması, saçlı deri psoriasisinin topikal ve sistemik tedavilere gövde psoriasisinden daha dirençli olmasının bir nedeni olabilir.
3. Dermal histopatolojik değişiklikler açısından iki psoriazis arasında görülen diğer farksa, papiller dermiste görülen fibrozis açısından idi. Dermal papiller fibrozis saçlı deri psoriazisinde gövdeye göre anlamlı olarak daha sık görülen bulgu olduğu saptandı. Literatürde papiller dermiste fibrozis psoriasisinin iyileşme evresinin histopatolojik bir bulgusu olarak tanımlanmış olsa da, çalışmamızdaki hastalardan alınan saçlı deri ve gövde biyopsilerinin aynı tarihte alınmış olması ve iyileşme dönemine ait diğer histolojik bulguların gözlenmemesi nedeniyle bu farklılık psoriasisinin iyileşme fazına ait bir bulgudan ziyade saçlı deri psoriasisine daha spesifik bir histopatolojik bulgusu olarak yorumlanmıştır. Bu fibrozis aynı zamanda topikal ve sistemik tedavi ajanlarının bölgeye nüfuzunu da zorlaştırabileceğinden, saçlı deri psoriazisinde papiller dermiste dilate kapiller sayısının

azlığına ek olarak bu bölgedeki artmış fibrozis, saçlı deri psoriazisinde tedavi direncine zemin hazırlayan bir başka faktör olabileceği düşünüldü.

4. Retiküler dermisteki damarların çapında artış, endotelde şişme ve ödem, gövde psoriazisinde saçlı deriye kıyasla anlamlı olarak daha sık gözlemlendi. Retiküler dermisteki bu vasküler değişikliklerin, papiller dermisteki dilate kapillerlerin sıklığına paralel olarak gövde psoriasiste sık görülmesi, bulguların birbirini tamamlayıcı niteliği açısından önemlidir.
5. Çalışmamızda psoriazisinde görülen sebace gland kaybının gövde yerleşimli psoriazisinde saçlı deriye kıyasla anlamlı olarak daha şiddetli olduğunu saptandı. Ortalama sebace gland sayısının gövde psoriazis lehinde fazla olmasından bu sonuca varıldı.
6. Çalışmamızda, perifoliküler fibrozis, saçlı deri psoriazis lezyonların %50'sinde görülürken, gövde psoriazis lezyonların %18,92'sinde görüldü. Bu sonuç, daha önceki çalışmalarda saptanan saçlı deri psoriazis lezyonlarında görülen perifoliküler fibrozis oranlarına yakındı. Saçlı deri psoriasiste perifoliküler fibrozisin gövdeye kıyasla anlamlı olarak daha fazla olduğunu görüldü. Papiller dermiste görülen fibrozise benzer şekilde, perifoliküler fibrozisin de saçlı deri psoriazisinde sık görülmesi, bu bulguların saçlı deri psoriazise daha spesifik bir histopatolojik bulgu olabileceği yönündeki düşüncemizi güçlendirdi.
7. İmmünohistokimyasal boyama tekniği kullanılarak, saçlı deri psoriazisi ile gövde psoriazisinde, psoriazis patogenezinin ve hedefe yönelik biyolojik tedavilerin ana hedefleri olan TNF- α , IL-17 ve IL-23 ekspresyonları karşılaştırıldı. Literatüre benzer şekilde epidermal ve dermal alanda farkı yoğunluklarda belirli hücrelerin boyandığı görüldü. Epidermal ve dermal alanda kısmen zayıf boyanan TNF- α ve IL-23 için ayrı ayrı hücre sayımı yapıp değerlendirildi. TNF- α ve IL-23 boyanma açısından saçlı deri psoriazisi ile gövde psoriazisi arasında istatistiksel anlamda farklılık görülmedi.
8. Epidermal ve dermal alanda orta-yoğun düzeyde boyanan IL-17, yüzde hesabıyla ayrı ayrı hesaplandı. Saçlı deri psoriazis ile gövde psoriazisi IL-17 ekspresyonu açısından karşılaştırıldı ve dermal alanda gövde psoriazis lehine anlamlı farklılık görüldü. Psoriazis patogenezinde anahtar rol oynayan IL-17'nin saçlı deri psoriazisinde daha az eksprese edilmesi, IL-17 aracılı inflamasyon şiddetinin saçlı deride gövdeye kıyasla daha az seviyede olabileceğini düşündürdü. Ek olarak, IL-17 reseptörü, IL-17 inhibitörü biyolojiklerin esas hedefi olduğundan, IL-17'nin saçlı deri psoriazisinde daha az eksprese edilmesi, bu bölgenin IL-17 inhibitörlerine karşı belli oranda dirençli olmasını da açıklayan faktörlerden biri

olabileceği düşünöldü. İki psoriasis arasında saptanan IL-17 ekspresyon farkı aynı zamanda, saçlı deri psoriasisde IL-17 inhibitörlerine karşı direnç gelişmesi durumunda, farklı sitokinleri hedef alan IL-23 ve TNF- α inhibitörlerinin etkin bir alternatif olabileceği düşünöldü.

7. KAYNAKÇA

1. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015 Sep;386(9997):983–94.
2. Rapp SR, Feldman SR, Exum ML, Fleischer AB, Reboussin DM. Psoriasis causes as much disability as other major medical diseases. *J Am Acad Dermatol*. 1999 Sep;41(3):401–7.
3. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov;25(6):524–8.
4. ASLAN F. Psoriazisin klinik şiddeti ile histopatolojik bulgular arasında ilişki var mıdır? klinikopatolojik bir çalışma. *Cukurova Medical Journal*. 2019 Jun 30;44(2):319–24.
5. Childs JM, Sperling LC. Histopathology of Scarring and Nonscarring Hair Loss. *Dermatol Clin*. 2013 Jan;31(1):43–56.
6. Benedek TG. Psoriasis and psoriatic arthropathy, historical aspects: part I. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2013;19(4):193–8.
7. Cowden A, Van Voorhees AS. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. In: *Treatment of Psoriasis*. Basel: Birkhäuser Basel; 2008. p. 1–9.
8. FOX H. DERMATOLOGY OF THE ANCIENTS. *J Am Med Assoc*. 1915 Aug 7;LXV(6):469.
9. Galen. Kühn CG ed. *Opera Omnia*. Karl Gottlob Kühn, editor. Leipzig: G. Olms, Hildesheim, 1964; 1821.
10. Bateman T. *Practical synopsis of cutaneous diseases*. 2nd American ed. Philadelphia, PA: Philadelphia : Crissy; 1824.
11. VANS COTT EJ, EKEL TM. KINETICS OF HYPERPLASIA IN PSORIASIS. *Arch Dermatol*. 1963 Oct;88:373–81.
12. Bjerke JR, Krogh HK, Matre R. Characterization of Mononuclear Cell Infiltrates in Psoriatic Lesions. *Journal of Investigative Dermatology*. 1978 Nov;71(5):340–3.
13. Baker BS, Swain AF, Fry L, Valdimarsson H. Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1984 May;110(5):555–64.
14. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *Journal of Investigative Dermatology*. 2013 Feb 1;133(2):377–85.
15. Gürer MA AE. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Türkderm*. 2008;42(2):15–7.
16. Kundakci N, Tursen U, Babiker MOA, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002 Apr;41(4):220–4.
17. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jun;26(4):321–5.
18. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Feb 30;31(2):205–12.
19. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2005;6:93–122.
20. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):1–11.
21. Owczarek W. The role of HLA-Cw6 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatologia*. 2022;60(5):303–5.
22. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2018 Apr 1;178(4):854–62.

23. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R Genes Are Associated with Psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008 Jul;128(7):1653–61.
24. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 Is Due to Mutations in CARD14. *The American Journal of Human Genetics*. 2012 May;90(5):784–95.
25. Prieto-Pérez R, Cabaleiro T, Daudén E, Ochoa D, Roman M, Abad-Santos F. Genetics of Psoriasis and Pharmacogenetics of Biological Drugs. *Autoimmune Dis*. 2013;2013:1–13.
26. Balak D, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2017 Dec;Volume 7:87–94.
27. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Celleno L, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015 Oct 31;42(7):880–8.
28. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6):1475.
29. Cedeno-Laurent F, Gómez-Flores M, Mendez N, Ancer-Rodríguez J, Bryant JL, Gaspari AA, et al. New insights into HIV-1-primary skin disorders. *J Int AIDS Soc*. 2011 Jan 24;14(1):5–5.
30. Filoni A, Vestita M, Congedo M, Giudice G, Tafuri S, Bonamonte D. Association between psoriasis and vitamin D. *Medicine*. 2018 Jun;97(25):e11185.
31. STEWART AF. Hypocalcemia-Induced Pustular Psoriasis of von Zumbusch. *Ann Intern Med*. 1984 May 1;100(5):677.
32. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *The Lancet*. 2021 Apr;397(10281):1301–15.
33. Ellis CN, Gorsulowsky DC, Hamilton TA, Billings JK, Brown MD, Headington JT, et al. Cyclosporine improves psoriasis in a double-blind study. *JAMA*. 1986 Dec 12;256(22):3110–6.
34. Yan D, Gudjonsson JE, Le S, Maverakis E, Plazyo O, Ritchlin C, et al. New Frontiers in Psoriatic Disease Research, Part I: Genetics, Environmental Triggers, Immunology, Pathophysiology, and Precision Medicine. *Journal of Investigative Dermatology*. 2021 Sep;141(9):2112-2122.e3.
35. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis. A systematic review. *J Rheumatol*. 2006 Jul;33(7):1447–51.
36. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov;25(6):510–8.
37. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: A population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Jun;62(6):979–87.
38. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clin Dermatol*. 2017 Jan;35(1):19–27.
39. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician’s Global Assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2004 Oct;51(4):563–9.
40. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992 Jan;128(1):39–42.
41. KO H, JWA S, SONG M, KIM M, KWON K. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol*. 2010 Oct;37(10):894–9.
42. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989 Nov;21(5 Pt 1):985–91.
43. Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A Review of the Diagnosis and Management of Erythroderma (Generalized Red Skin). *Adv Skin Wound Care*. 2015 May;28(5):228–36.

44. Goiriz R, Daudén E, Pérez-Gala S, Guhl G, García-Díez A. Flare and change of psoriasis morphology during the course of treatment with tumour necrosis factor blockers. *Clin Exp Dermatol.* 2007 Mar;32(2):176–9.
45. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2018 Oct 11;32(10):1645–51.
46. Bachelez H. Pustular Psoriasis: The Dawn of a New Era. *Acta Dermato Venereologica.* 2020;100(3):87–93.
47. Ortonne J, Chimenti S, Luger T, Puig L, Reid F, Trüeb R. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2009 Dec 10;23(12):1435–44.
48. Ayala F. CLINICAL PRESENTATION OF PSORIASIS. *Reumatismo.* 2011 Sep 12;59(1s).
49. George SMC, Taylor MR, Farrant PBJ. Psoriatic alopecia. *Clin Exp Dermatol.* 2015 Oct;40(7):717–21.
50. Micali G, Verzì AE, Giuffrida G, Panebianco E, Musumeci ML, Lacarrubba F. Inverse Psoriasis: From Diagnosis to Current Treatment Options. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020 Jan;Volume 12:953–9.
51. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. *Drugs.* 2016 Apr 4;76(6):675–705.
52. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, Fornara L, et al. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012 Nov 6;26(11):1354–9.
53. Garg A, Gladman D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Nov;63(5):733–48.
54. Masson W, Lobo M, Molinero G. Psoriasis and Cardiovascular Risk: A Comprehensive Review. *Adv Ther.* 2020 May 20;37(5):2017–33.
55. Terui H, Asano Y. Biologics for Reducing Cardiovascular Risk in Psoriasis Patients. *J Clin Med.* 2023 Feb 1;12(3).
56. Werner B, Brenner FM, Böer A. Histopathologic Study of Scalp Psoriasis: Peculiar Features Including Sebaceous Gland Atrophy. *Am J Dermatopathol.* 2008 Apr;30(2):93–100.
57. Tollenaere MAX, Hebsgaard J, Ewald DA, Lovato P, Garcet S, Li X, et al. Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. *British Journal of Dermatology.* 2021 Sep 31;185(3):585–94.
58. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM. In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *The Journal of Immunology.* 2006 Feb 1;176(3):1908–15.
59. Morar II, Tabăran FA, Mocan T, Jianu EM, Orăsan MS, Pop AD, et al. Immunohistochemical study of psoriatic plaques and perilesional skin in psoriasis vulgaris patients: A pilot study. *Exp Ther Med.* 2019 May 21;
60. Mrowietz U, Kragballe K, Reich K, Spuls P, Griffiths CEM, Nast A, et al. Definition of treatment goals for moderate to severe psoriasis: a European consensus. *Arch Dermatol Res.* 2011 Jan 21;303(1):1–10.
61. Armstrong AW, Siegel MP, Bagel J, Boh EE, Buell M, Cooper KD, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: Treatment targets for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017 Feb;76(2):290–8.

62. Laws PM, Young HS. Topical treatment of psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2010 Aug 23;11(12):1999–2009.
63. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *British Journal of Dermatology*. 2013 May;168(5):954–67.
64. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for the use of topical glucocorticosteroids. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol*. 1996 Oct;35(4):615–9.
65. Ashcroft DM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ*. 2000 Apr 8;320(7240):963–7.
66. Kragballe K, Van De Kerkhof P. Consistency of data in six phase III clinical studies of a two-compound product containing calcipotriol and betamethasone dipropionate ointment for the treatment of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006 Jan 31;20(1):39–44.
67. Malecic N, Young H. Tacrolimus for the management of psoriasis: clinical utility and place in therapy. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016 Dec;Volume 6:153–63.
68. Paghdal K V, Schwartz RA. Topical tar: back to the future. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Aug;61(2):294–302.
69. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):643–59.
70. Racz E, Prens EP. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):79–89.
71. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *The Lancet*. 2007 Jul;370(9583):272–84.
72. Feldman SR, Mellen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM, et al. Efficacy of the 308-nm excimer laser for treatment of psoriasis: Results of a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Jun;46(6):900–6.
73. Warren RB, Mrowietz U, von Kiedrowski R, Niesmann J, Wilsmann-Theis D, Ghoreschi K, et al. An intensified dosing schedule of subcutaneous methotrexate in patients with moderate to severe plaque-type psoriasis (METOP): a 52 week, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2017 Feb;389(10068):528–37.
74. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DMR, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Jun;82(6):1445–86.
75. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Sep;61(3):451–85.
76. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008 Mar;158(3):558–66.
77. Barker J, Hoffmann M, Wozel G, Ortonne JP, Zheng H, van Hoogstraten H, et al. Efficacy and safety of infliximab vs. methotrexate in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of an open-label, active-controlled, randomized trial (RESTORE1). *Br J Dermatol*. 2011 Nov;165(5):1109–17.

78. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb AB, Zanolli M, et al. Consensus conference: acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Oct;45(4):544–53.
79. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2010 May;62(5):838–53.
80. Papp K, Cather JC, Rosoph L, Sofen H, Langley RG, Matheson RT, et al. Efficacy of apremilast in the treatment of moderate to severe psoriasis: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Aug 25;380(9843):738–46.
81. Smith CH, Jabbar-Lopez ZK, Yiu ZZ, Bale T, Burden AD, Coates LC, et al. British Association of Dermatologists guidelines for biologic therapy for psoriasis 2017. *British Journal of Dermatology*. 2017 Sep 22;177(3):628–36.
82. Weger W. Current status and new developments in the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis with biological agents. *Br J Pharmacol*. 2010 Jun 24;160(4):810–20.
83. Alper S, Koç E. Use of biological agents. *TURKDERM*. 2022 May 5;29–32.
84. Shah V V., Lee EB, Reddy S, Lin EJ, Wu JJ. Comparison of guidelines for the use of TNF inhibitors for psoriasis in the United States, Canada, Europe and the United Kingdom: a critical appraisal and comprehensive review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2018 Aug 18;29(6):586–92.
85. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Nov 21;34(11):2461–98.
86. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019 Apr;80(4):1029–72.
87. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2014 Feb;170(2):261–73.
88. Kui R, Gál B, Gaál M, Kiss M, Kemény L, Gyulai R. Presence of antidrug antibodies correlates inversely with the plasma tumor necrosis factor (TNF)- α level and the efficacy of TNF-inhibitor therapy in psoriasis. *J Dermatol*. 2016 Sep 19;43(9):1018–23.
89. Van Lümic PPM, Lecluse LLA, Driessen RJB, Spuls PI, Boezeman JB, van de Kerkhof PCM, et al. Switching from etanercept to adalimumab is effective and safe: results in 30 patients with psoriasis with primary failure, secondary failure or intolerance to etanercept. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):838–46.
90. Camela E, Potestio L, Fabbrocini G, Ruggiero A, Megna M. New frontiers in personalized medicine in psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2022 Dec 2;22(12):1431–3.
91. Segaert S. Etanercept, improved dosage schedules and combinations in the treatment of psoriasis: an update. *J Inflamm Res*. 2009 Aug;29.
92. Zhou H. Clinical Pharmacokinetics of Etanercept: A Fully Humanized Soluble Recombinant Tumor Necrosis Factor Receptor Fusion Protein. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2005 May 7;45(5):490–7.
93. Rustin MHA. Long-term safety of biologics in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis: review of current data. *British Journal of Dermatology*. 2012 Nov;167:3–11.
94. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Callis Duffin K, Krueger GG, Kalb RE, et al. Comparative effectiveness of less commonly used systemic monotherapies and common combination

- therapies for moderate to severe psoriasis in the clinical setting. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Dec;71(6):1167–75.
95. Schmitt J, Zhang Z, Wozel G, Meurer M, Kirch W. Efficacy and tolerability of biologic and nonbiologic systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis: meta-analysis of randomized controlled trials. *British Journal of Dermatology*. 2008 Sep;159(3):513–26.
 96. Yiu ZZN, Ashcroft DM, Evans I, McElhone K, Lunt M, Smith CH, et al. Infliximab is associated with an increased risk of serious infection in patients with psoriasis in the U.K. and Republic of Ireland: results from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (<sc>BADBIR</sc>). *British Journal of Dermatology*. 2019 Feb 21;180(2):329–37.
 97. Smith ECA, Riddle C, Menter MA, Lebwohl M. Combining systemic retinoids with biologic agents for moderate to severe psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008 May 14;47(5):514–8.
 98. Wolf P, Hofer A, Weger W, Posch-Fabian T, Gruber-Wackernagel A, Legat FJ. 311 nm ultraviolet B-accelerated response of psoriatic lesions in adalimumab-treated patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2011 Aug 5;27(4):186–9.
 99. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb;77(2):228–33.
 100. Reid C, Griffiths C. Psoriasis and Treatment: Past, Present and Future Aspects. *Acta Dermato Venereologica*. 2020;100(3):70–80.
 101. Gisondi P, Geat D, Pizzolato M, Girolomoni G. State of the art and pharmacological pipeline of biologics for chronic plaque psoriasis. *Curr Opin Pharmacol*. 2019 Jun;46:90–9.
 102. Griffiths CEM, Strober BE, van de Kerkhof P, Ho V, Fidelus-Gort R, Yeilding N, et al. Comparison of ustekinumab and etanercept for moderate-to-severe psoriasis. *N Engl J Med*. 2010 Jan 14;362(2):118–28.
 103. Gniadecki R, Bang B, Bryld LE, Iversen L, Lasthein S, Skov L. Comparison of long-term drug survival and safety of biologic agents in patients with psoriasis vulgaris. *British Journal of Dermatology*. 2015 Jan;172(1):244–52.
 104. Thaçi D, Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate to severe plaque psoriasis: CLEAR, a randomized controlled trial. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):400–9.
 105. Reich K, Armstrong AW, Langley RG, Flavin S, Randazzo B, Li S, et al. Guselkumab versus secukinumab for the treatment of moderate-to-severe psoriasis (ECLIPSE): results from a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet*. 2019 Sep 7;394(10201):831–9.
 106. Warren RB, Blauvelt A, Poulin Y, Beeck S, Kelly M, Wu T, et al. Efficacy and safety of risankizumab vs. secukinumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMerge): results from a phase III, randomized, open-label, efficacy-assessor-blinded clinical trial. *Br J Dermatol*. 2021 Jan;184(1):50–9.
 107. Griffiths CEM, Reich K, Lebwohl M, van de Kerkhof P, Paul C, Menter A, et al. Comparison of ixekizumab with etanercept or placebo in moderate-to-severe psoriasis (UNCOVER-2 and UNCOVER-3): results from two phase 3 randomised trials. *Lancet*. 2015 Aug 8;386(9993):541–51.
 108. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2020 Jun;182(6):1348–58.

109. Sofen H, Smith S, Matheson RT, Leonardi CL, Calderon C, Brodmerkel C, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014 Apr;133(4):1032–40.
110. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, et al. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Mar;76(3):418–31.
111. Reich K, Gooderham M, Thaçi D, Crowley JJ, Ryan C, Krueger JG, et al. Risankizumab compared with adalimumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis (IMMvent): a randomised, double-blind, active-comparator-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Aug 17;394(10198):576–86.
112. Gordon KB, Strober B, Lebwohl M, Augustin M, Blauvelt A, Poulin Y, et al. Efficacy and safety of risankizumab in moderate-to-severe plaque psoriasis (UltIMMa-1 and UltIMMa-2): results from two double-blind, randomised, placebo-controlled and ustekinumab-controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2018 Aug 25;392(10148):650–61.
113. Reich K, Papp KA, Blauvelt A, Tying SK, Sinclair R, Thaçi D, et al. Tildrakizumab versus placebo or etanercept for chronic plaque psoriasis (reSURFACE 1 and reSURFACE 2): results from two randomised controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2017 Jul 15;390(10091):276–88.
114. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007 Jul;370(9583):263–71.
115. Bıyık Özkaya D, Onsun N, Topukçu B, Su Ö, Dizman D, Uysal Ö. Body mass index and psoriasis area and severity index relation in Turkish psoriasis population. *TURKDERM*. 2014 Sep 5;48(3):127–30.
116. Ecer N, Ecer M, Uçmak D. Clinical examination and demographic characteristics of 277 patients with psoriasis. *TURKDERM*. 2023 Apr 4;57(1):16–23.
117. George SMC, Taylor MR, Farrant PBJ. Psoriatic alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2015 Oct;40(7):717–21.
118. Chau T, Parsi KK, Ogawa T, Kiuru M, Konia T, Li C, et al. Psoriasis or not? Review of 51 clinically confirmed cases reveals an expanded histopathologic spectrum of psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2017 Dec 15;44(12):1018–26.
119. Micali G, Lacarrubba F, Musumeci ML, Massimino D, Nasca MR. Cutaneous vascular patterns in psoriasis. *Int J Dermatol*. 2010 Mar 19;49(3):249–56.
120. Altman EM, Kamino H. Diagnosis: Psoriasis or not? What are the clues? *Semin Cutan Med Surg*. 1999 Mar;18(1):25–35.
121. Cribier B. Psoriasis under the microscope. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006 Nov 24;20(s2):3–9.
122. Schubert C, Christophers E. Mast cells and macrophages in early relapsing psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1985;277(5):352–8.
123. Headington JT. A Morphometric and Histologic Study of the Scalp in Psoriasis. *Arch Dermatol*. 1989 May 1;125(5):639.
124. Silva C, Brown K, Mahalingam M, Kurban A. Psoriatic alopecia - fact or fiction? A clinicohistopathologic reappraisal. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(5):611.

125. Rittié L, Tejasvi T, Harms PW, Xing X, Nair RP, Gudjonsson JE, et al. Sebaceous Gland Atrophy in Psoriasis: An Explanation for Psoriatic Alopecia? *Journal of Investigative Dermatology*. 2016 Sep;136(9):1792–800.
126. Werner B, Brenner FM, Böer A. Histopathologic Study of Scalp Psoriasis: Peculiar Features Including Sebaceous Gland Atrophy. *Am J Dermatopathol*. 2008 Apr;30(2):93–100.
127. Liakou AI, Nyengaard JR, Bonovas S, Knolle J, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Marked Reduction of the Number and Individual Volume of Sebaceous Glands in Psoriatic Lesions. *Dermatology*. 2016;232(4):415–24.
128. Childs JM, Sperling LC. Histopathology of Scarring and Nonscarring Hair Loss. *Dermatol Clin*. 2013 Jan;31(1):43–56.
129. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *J Dermatol*. 2018 Mar 10;45(3):264–72.
130. Piskin G, Sylva-Steenland RMR, Bos JD, Teunissen MBM. In Vitro and In Situ Expression of IL-23 by Keratinocytes in Healthy Skin and Psoriasis Lesions: Enhanced Expression in Psoriatic Skin. *The Journal of Immunology*. 2006 Feb 1;176(3):1908–15.
131. Teunissen MBM, Bos JD, Koomen CW, de Waal Malefyt R, Wierenga EA. Interleukin-17 and Interferon- γ Synergize in the Enhancement of Proinflammatory Cytokine Production by Human Keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 1998 Oct;111(4):645–9.
132. Tollenaere MAX, Hebsgaard J, Ewald DA, Lovato P, Garcet S, Li X, et al. Signalling of multiple interleukin (IL)-17 family cytokines via IL-17 receptor A drives psoriasis-related inflammatory pathways. *British Journal of Dermatology*. 2021 Sep 31;185(3):585–94.
133. Narcisi A, Valenti M, Cortese A, Toso F, Pavia G, Gargiulo L, et al. Anti-IL17 and anti-IL23 biologic drugs for scalp psoriasis: A single-center retrospective comparative study. *Dermatol Ther*. 2022 Feb 30;35(2).
134. Reich K, Leonardi C, Lebwohl M, Kerdel F, Okubo Y, Romiti R, et al. Sustained response with ixekizumab treatment of moderate-to-severe psoriasis with scalp involvement: results from three phase 3 trials (UNCOVER-1, UNCOVER-2, UNCOVER-3). *Journal of Dermatological Treatment*. 2017 May 19;28(4):282–7.
135. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions. *JAMA Dermatol*. 2018 Jun 1;154(6):676.
136. Papadimitriou I, Bakirtzi K, Katoulis A, Ioannides D. Scalp Psoriasis and Biologic Agents: A Review. *Skin Appendage Disord*. 2021;7(6):439–48.