



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

**PALMOPLANTAR PSÖRİAZİS, PALMOPLANTAR EKZEMA ve PLAK  
PSÖRİAZİSTE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ÖLÇÜLEN IL-17, IL-23,  
IL-36 EKSPRESYONLARININ AYIRICI TANI ve TEDAVİ SEÇİMİNE  
ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**DR. ŞEYMA KAYA BULUT**

**UZMANLIK TEZİ**

**KONYA 2024**





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

**PALMOPLANTAR PSÖRİAZİS, PALMOPLANTAR EKZEMA ve PLAK  
PSÖRİAZİSTE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ÖLÇÜLEN IL-17, IL-23,  
IL-36 EKSPRESYONLARININ AYIRICI TANI ve TEDAVİ SEÇİMİNE  
ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**DR. ŞEYMA KAYA BULUT**  
**UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN: PROF. DR. RECEP DURSUN**

**Konya, 2024**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Recep DURSUN' a; asistanlığım süresince bilgi ve mesleki deneyimleriyle yardımlarını esirgemeyen, çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Munise DAYE, Doç. Dr. İlkay ÖZER ve Doç. Dr. Selami Aykut TEMİZ' e en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Tezimin gerçekleşmesinde büyük katkısı olan fakültemiz Patoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Sıdıka Fındık'a, istatistik aşamasında yoğun çalışmaları arasında bana zaman ayırıp, gerekli olanakları sağlayan ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Mehmet Uyar'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren, bugünlere gelmemi sağlayan, haklarını asla ödeyemeyeceğimi bildiğim canım aileme, her zaman yanımda olan sevgili eşim Mustafa Ali BULUT'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan zevk aldığım Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda görev yapan tüm asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine teşekkür ederim

**Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun 2023/4459 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.**

Aralık 2024

Dr. Şeyma Kaya Bulut

**ÖZET**  
**PALMOPLANTAR PSÖRİAZİS, PALMOPLANTAR EKZEMA ve PLAK**  
**PSÖRİAZİSTE İMMÜNOHİSTOKİMYASAL OLARAK ÖLÇÜLEN IL-17, IL-23,**  
**IL-36 EKSPRESYONLARININ AYIRICI TANI ve TEDAVİ SEÇİMİNE**  
**ETKİSİNİN BELİRLENMESİ**

**Dr. Şeyma Kaya Bulut**

**Uzmanlık Tezi**

**Konya 2024**

**Amaç**

Psöriazis vulgaris eritemli sedefi skuamlı plaklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve vücutta klasik lokalizasyonları dışında intertriginöz bölgeler, saçlı deri ve palmoplantar bölge gibi özel bölge tutulumları da olmaktadır. Psöriazis patogenezindeki sitokinleri hedefleyerek etki eden biyolojik ajanlar psöriazis tedavisinde çığır açmıştır ancak bu ajanların palmoplantar bölgedeki etkinlikleri vücuda göre daha yavaş ve geç olmaktadır. Bu sebeple palmoplantar psöriazis (PPP) patogenezinin klasik psöriazisten farklı olabileceği düşünülmektedir. Palmoplantar bölgede hem psöriazis hem de ekzema kronik likenifiye, hiperkeratotik ve fissürlü plaklarla karşımıza çıkmakta ve bu durumda klinik ayırıcı tanı zor olabilmektedir. Histopatolojik olarak bu iki hastalığı ayırt etmek için yapılan çalışmalarda küçük nüanslar dışında çoğu histopatolojik bulgunun iki hastalıkta da ortak görüldüğü tespit edilmiştir. Psöriazis vulgaris patogenezinde çoğunlukla Th17/Th1 hücreleri ve ilişkili sitokinler aracılık ederken ekzema patogenezinde çoğunlukla Th2 hücreleri ve ilişkili sitokinler aracılık etmektedir. Palmoplantar psöriazis vücuttaki psöriatik plaklara göre tedaviye daha dirençli bir bölge olup ayrıca palmoplantar ekzema ile klinik ve histopatolojik olarak çok karışan bir antidedir. Çalışmamızda immünohistokimyasal olarak IL-17, IL-23 ve IL-36 seviyelerinin ölçümü ile hem palmoplantar psöriazisteki tedavi direncinin sebebi araştırılmış hem de bu sitokinlerin palmoplantar ekzema ile ayırıcı tanısına katkısının araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmamız aynı hastanın akrall ve non-akral bölgedeki plaklarından aynı anda alınan biyopsi materyalinde immünohistokimyasal olarak IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonunu değerlendiren ilk çalışma olacaktır. Böylece palmoplantar psöriazis ve vücuttaki plak psöriazis lezyonlarının immünoptogenezindeki farklılıkların

tespit edilmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca palmoplantar psöriazis ve palmoplantar egzamanın (PPE) ayırt ettirici histopatolojik özellikleri ve bu iki hastalıktaki immünohistokimyasal IL-17, IL-23, IL-36 ekspresyonlarında farklılık olup olmadığının tespit edilmesi de amaçlanmaktadır.

## **Gereç ve yöntem**

Çalışmaya Ocak 2020- Şubat 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran klinik ve histopatolojik olarak doğrulanmış 25'i yalnızca PPP, 25'i PPE ve 23'ü palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazisi olan toplam 73 hasta retrospektif dahil edildi. Hasta dosyaları taranarak ve hastalara telefonla ulaşılarak hastaların demografik ve klinik bulguları elde edildi. Biyopsi sırasında çekilen fotoğraflardan hastalık şiddet skoru hesaplandı. Histopatolojik değerlendirme için patoloji arşivindeki Hematoksilen-Eozin ile boyalı preparatlar kullanıldı. İmmünohistokimyasal inceleme için parafine gömülü doku bloklarından üç mikron kalınlığındaki doku kesitleri alındı ve IL-17, IL-23, IL-36 $\alpha$  antikoları ile boyandı. İmmünohistokimyasal boyalı preparatlar tek patolog tarafından Olympus BX46 ışık mikroskopunda incelendi. IL-17, IL-23 ve IL-36 $\alpha$  ekspresyonları, epidermal ve dermal alanlar için ayrı ayrı immünohistokimyasal boyanma skoru hesaplanarak değerlendirildi. İmmünohistokimyasal boyanma skoru ise immün boyanmanın yoğunluğu ve pozitif boyanan hücrelerin sayısı puanlanıp (keratinositler, lenfositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar) çarpılarak elde edildi.

## **Bulgular**

Akral bölgedeki psöriatik plaklarda non-akral bölgelere göre dermal IL-17 ve IL-36 boyanma skorları daha düşüktü ve istatistiksel anlamlılık mevcuttu. IL-23 ekspresyonu da akrall bölgede daha düşüktü ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. PPE hastalarında PPP hastalarına göre daha yüksek dermal IL-17 ve IL-23 ekspresyonu saptandı. PPE ve PPP hastalarında dermal IL-36 ekspresyonu benzer oranlardaydı. Her üç sitokin de epidermal ekspresyonları her üç grupta da benzer oranlardaydı. PPP ve PPE histopatolojik ayırıcı tanısında konfluen parakeratoz, hipogranüloz, regüler psöriaziform hiperplazi, rete sırtlarında anastomoz, papiller dermiste dilate ve tortuöz kapillerler gibi bulgular PPP'de daha fazla görülmekteydi.

## **Sonuç**

IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonlarının palmoplantar alanda vücuda göre düşük olmasının, bu bölgelerdeki psöriazis plaklarının biyolojik ajan tedavilerine vücuttaki plaklara göre neden daha az yanıt verdiğinin bir açıklaması olabileceği düşünüldü. PPE grubunda IL-17 ve IL-23 ekspresyonunun PPP grubuna göre daha yüksek olmasının bu sitokinlerin ekspresyonunun hastalık şiddeti, süresi ve maruz kalman ajan gibi sebeplerden etkilenmesine bağlı olabileceği ve ayırıcı tanıda kullanılmalarının uygun olmayacağı sonucuna varıldı. PPP ve PPE histopatolojik ayırıcı tanısında konfluen parakeratoz, hipogranüloz, regüler psöriaziform hiperplazi, rete sırtlarında anastomoz, papiller dermiste dilate ve tortuöz kapillerler gibi bulgular PPP’de daha fazla görülse de bu iki hastalığı ayırt edecek kesin tanı kriterleri olarak belirlenemeyeceği sonucuna ulaşıldı.

**Anahtar kelimeler:** psöriazis, palmoplantar, egzama, moleküler hedefe yönelik tedavi, immünohistokimya

## **ABSTRACT**

# **DETERMINATION OF THE EFFECT OF IL-17, IL-23, IL-36 EXPRESSIONS MEASURED IMMUNOHISTOCHEMICALLY IN PALMOPLANTAR PSORIASIS, PALMOPLANTAR ECZEMA AND PLATE PSORIASIS ON DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT SELECTION**

**Dr. Şeyma Kaya Bulut**

**Master Thesis**

**Konya 2024**

### **Aim**

Psoriasis vulgaris is a chronic inflammatory disease characterized by erythematous psoriatic squamous plaques. In addition to its classical localizations in the body, psoriasis vulgaris also involves specific areas such as intertriginous areas, scalp and palmoplantar region. Biological agents that act by targeting cytokines in the pathogenesis of psoriasis have revolutionized the treatment of psoriasis, but the efficacy of these agents in the palmoplantar region is slower and later than in the body. For this reason, it is thought that the pathogenesis of palmoplantar psoriasis (PPP) may be different from classical psoriasis. Both psoriasis and eczema in the palmoplantar region present with chronic lichenified, hyperkeratotic and fissured plaques and clinical differential diagnosis can be difficult. Histopathologic studies to differentiate these two diseases have shown that most histopathologic findings, except for minor nuances, are common to both diseases. The pathogenesis of psoriasis vulgaris is mostly mediated by Th17/Th1 cells and related cytokines, while the pathogenesis of eczema is mostly mediated by Th2 cells and related cytokines. Palmoplantar psoriasis is more resistant to treatment than psoriatic plaques in the body and is a clinically and histopathologically confused entity with palmoplantar eczema. In our study, we aimed to investigate the cause of treatment resistance in palmoplantar psoriasis by immunohistochemical measurement of IL-17, IL-23 and IL-36 levels and to investigate the contribution of these cytokines to the differential diagnosis of palmoplantar eczema. Our study will be the first to evaluate the immunohistochemical expression of IL-17, IL-23 and IL-36 in biopsy material taken simultaneously from acral and non-acral plaques of the same

patient. Thus, it is aimed to determine the differences in the immunopathogenesis of palmoplantar psoriasis and plaque psoriasis lesions in the body. It is also aimed to determine the distinguishing histopathologic features of palmoplantar psoriasis and palmoplantar eczema (PPE) and whether there are differences in immunohistochemical IL-17, IL-23, IL-36 expression in these two diseases.

## **Materials and Methods**

Between January 2020 and February 2024, a total of 73 patients with clinically and histopathologically confirmed plaque psoriasis, 25 with PPP only, 25 with PPE, and 23 with palmoplantar psoriasis with accompanying plaque psoriasis on the body, who were admitted to Necmettin Erbakan University Faculty of Medicine Hospital, Department of Dermatology, were included in the study. Demographic and clinical findings of the patients were obtained by reviewing the patient files and contacting the patients by telephone. Disease severity score was calculated from the photographs taken during biopsy. For histopathologic evaluation, Hematoxylin-Eosin stained slides from the pathology archive were used. For immunohistochemical examination, three micron thick tissue sections were taken from paraffin embedded tissue blocks and stained with IL-17, IL-23, IL-36 $\alpha$  antibodies. Immunohistochemically stained slides were examined by a single pathologist under an Olympus BX46 light microscope. IL-17, IL-23 and IL-36 $\alpha$  expressions were evaluated by calculating immunohistochemical staining score separately for epidermal and dermal areas. The immunohistochemical staining score was obtained by multiplying the intensity of immunostaining by the number of positively stained cells (keratinocytes, lymphocytes, endothelial cells and fibroblasts).

## **Results**

Dermal IL-17 and IL-36 staining scores were lower in psoriatic plaques in the acral region compared to non-acral regions and statistical significance was present. IL-23 expression was also lower in the acral region, but statistical significance was not found. PPE patients had higher dermal IL-17 and IL-23 expression than PPP patients. Dermal IL-36 expression was similar in PPE and PPP patients. Epidermal expression of all three cytokines was similar in all three groups. In the histopathologic differential diagnosis of PPP and PPE, findings such as confluent parakeratosis, regular psoriasiform hyperplasia, anastomosis in rete ridges, dilated and tortuous capillaries in papillary dermis were more common in PPP.

## **Conclusion**

The lower expression of IL-17, IL-23 and IL-36 in the palmoplantar area compared to the body may explain why psoriasis plaques in these areas respond less to biological agent treatments than plaques in the body. It was concluded that the higher expression of IL-17 and IL-23 in the PPE group compared to the PPP group may be due to the fact that the expression of these cytokines may be affected by factors such as disease severity, duration and exposure to the agent and their use in differential diagnosis would not be appropriate. In the histopathologic differential diagnosis of PPP and PPE, although findings such as confluent parakeratosis, regular psoriasiform hyperplasia, anastomosis in the rete ridges, dilated and tortuous capillaries in the papillary dermis were more common in PPP, it was concluded that they could not be determined as definitive diagnostic criteria to distinguish these two diseases.

**Key words:** psoriasis, palmoplantar, eczema, molecular targeted therapy, immunohistochemistry

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT .....	vii
İÇİNDEKİLER.....	x
TABLolar DİZİNİ .....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
RESİMLER DİZİNİ.....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 PSÖRİAZİS.....	3
2.2 Tanım ve Tarihçe .....	3
2.3 Epidemiyoloji.....	3
2.4 Etiyoloji .....	3
2.4.1 Genetik faktörler .....	3
2.4.2 Tetikleyici faktörler .....	4
2.5 Patogenez.....	4
2.6 Klinik özellikler .....	5
2.6.1 Palmoplantar Psöriazis.....	6
2.6.2 Palmoplantar plak psöriazis.....	6
2.6.3 Palmoplantar püstüler psöriazis .....	6
2.6.4 Akrodermatitis kontinua.....	6
2.7 Histopatoloji .....	7
2.8 Ayırıcı Tanı.....	7
2.9 Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi .....	8
2.9.1 Psöriazis Alan Şiddet İndeksi(PAŞİ).....	8
2.9.2 Doktorun Global Değerlendirmesi [physicians global assessment (PGA)] .....	9
2.9.3 Modifiye Palmoplantar Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (m-PPPAŞİ).....	9
2.10 Tedavi .....	9
2.10.1 Topikal tedavi .....	9
2.10.2 Fotokemoterapi.....	10
2.10.3 Sistemik Tedaviler .....	10
2.10.4 Biyolojik Ajan Tedavileri .....	12

2.11 EKZEMA.....	13
2.12 Tanım ve tarihçe.....	13
2.13 Epidemiyoloji.....	14
2.14 Etiyopatogenez.....	14
2.15 Klinik özellikler .....	15
2.16 Histopatoloji .....	16
2.17 Ayırıcı Tanı.....	16
2.18 Tedavi ve korunma.....	17
2.18.1 Topikal tedavi .....	17
2.18.2 Fototerapi.....	17
2.18.3 Sistemik tedavi.....	18
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER .....	20
3.1. Etik kurul .....	20
3.2. Hasta seçimi.....	20
3.3 Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler .....	21
3.4 Hastalık klinik şiddeti ile ilgili parametreler .....	21
3.5 Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi.....	22
3.6 İmmünohistokimyasal çalışma.....	22
3.6.1 IL-17, IL 23, IL-36 $\alpha$ ekspresyonunun değerlendirilmesi.....	23
3.7 Çalışmada kullanılan istatistiksel yöntem .....	23
4.BULGULAR.....	24
4.1. DEMOGRAFİK ve KLİNİK BULGULAR.....	24
4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR .....	27
4.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR.....	33
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇLAR.....	54
7.KAYNAKLAR.....	55

## **TABLÖLAR DİZİNİ**

<b>Tablo 1.</b> Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) hesaplama .....	8
<b>Tablo 2.</b> m-PPPAŞİ skoru .....	9
<b>Tablo 3.</b> Demografik özellikler .....	26
<b>Tablo 4.</b> Klinik özellikler .....	27
<b>Tablo 5.</b> Histopatolojik bulgular .....	28
<b>Tablo 6.</b> Histopatolojik bulgular devamı .....	29
<b>Tablo 7.</b> İmmünohistokimyasal Boyanma Skorları.....	35

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

<b>Şekil 1.</b> PP+VÜCUT grubunda akral ve non-akral bölge IL-17, 23 ve 36 ekspresyonlarının karşılaştırılması.....	36
<b>Şekil 2.</b> PPP ve PPE grubunda dermal IL-17, 23 ve 36 ekspresyonlarının karşılaştırılması .....	37

## RESİMLER DİZİNİ

<b>Resim 1.</b> Palmoplantar psöriaziste sınırları belirgin sedefi skuamli hiperkeratotik plaklar	19
<b>Resim 2.</b> Palmoplantar ekzemada sınırları daha az belirgin fissürlü plaklar .....	19
<b>Resim 3.</b> Dizde keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamli plak .....	19
<b>Resim 4:</b> Palmoplantar psöriaziste rete sırtlarında anastomoz, regüler epidermal hiperplazi, hipogranüloz, konfluen parakeratoz (×100, H&E) .....	30
<b>Resim 5:</b> Palmoplantar psöriaziste konfluen parakeratoz, rete sırtlarında anastomoz, dilate kapillerler, hipogranüloz (×100, H&E) .....	32
<b>Resim 6:</b> Palmoplantar ekzemada perivasküler eozinofil infiltrasyonu, spongiöz, irregüler epidermal hiperplazi (×200, H&E) .....	33
<b>Resim 7:</b> IL-17 dermal derece 3 (kuvvetli) boyanma, epidermal derece 1 (hafif soluk) boyanma (×100) .....	35
<b>Resim 8:</b> IL-17 dermal derece 3 (kuvvetli) boyanma, epidermal derece 2 (orta derecede) boyanma (×100) .....	36
<b>Resim 9:</b> IL-36 dermal derece 2 (orta derece) boyanma, epidermal derece 3 (kuvvetli) boyanma (×100) .....	37
<b>Resim 10:</b> IL-36 dermal derece 1 (hafif soluk) boyanma, epidermal boyanma yok (×100) .....	38
<b>Resim 11:</b> IL-23 dermal derece 1 (hafif soluk) boyanma, epidermal derece 2(orta şiddette) boyanma (×100) .....	38
<b>Resim 12:</b> IL-23 dermal derece 1 (hafif soluk) boyanma, epidermal boyanma yok (×100) .....	39

## **SİMGELER VE KISALTMALAR**

AD: Atopik dermatit

AK: Akrodermatitis kontinua Hallopeau

AKD: Alerjik kontakt dermait

AMP: Antimikrobiyal peptidler

BD-2: Beta Defensin-2

DBUVB: Darband Ultraviyole B

DLQİ: Dermatolojik yaşam kalite indeksi

GPP: Generalize püstüler psöriazis

HD: Hiperkeratotik dermatit

HIV: insan immünyetmezlik virüsü (Human İmmundeficiency virus)

HLA: İnsan lökosit antijeni (human leukoyct antigen)

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

IFN- $\alpha$ : İnterferon alfa

IFN- $\gamma$ : İnterferon-gamma

Ig: İmmünglobulin

IL: İnterlökin

IL-17RA: İnterlökin -17 reseptör A

İKD: İrritan kontak dermatit

MDH: Miyoloid dentritik hücre

m-PPPAŞİ: Modifiye Palmoplantar Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi

PAŞİ: Psöriazis Alan Şiddet İndeksi

PGA: Doktorun Global Değerlendirmesi (physicians global assessment)

PDE: Fosfodiesteraz

PDH: plazmositoid dendritik hücre

PPE: Palmoplantar ekzema

PPP: Palmopantar psöriazis

PSORS1: Psöriazis yatkınlık bölgeleri

PUVA: Psörolenle beraber ultraviyole A

RISH: RNA in situ hibridizasyon

SPSS: Statistical Package for Social Science

Th: T yardımcı (T helper)

TNF: Tumor nekrozis faktör

TLR: Toll-benzeri reseptör

VEGF: Vasküler endotelyal growth faktör

VYA: Vücut Yüzey Alanı

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis sedefi skuamli eritematöz papül ve plakların bulunduğu, etiopatogenezi kesin olarak bilinmeyen ancak genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel faktörlerin etkisiyle oluştuğu düşünölen, kronik inflamatuvar, hiperproliferatif bir cilt hastalığıdır. Psöriazis tüm vücutta tutulum yapabilmekle birlikte özellikle saçlı deri, genital bölge, intertrijinöz alanlar ve palmoplantar bölgede tutulum yaptığında hastaların günlük yaşamlarını ciddi şekilde etkiler. Özellikle palmoplantar bölge tutulumunda etkilenen alan vücut yüzey alanının yalnızca %5'i olmasına rağmen hiperkeratoz ve ağrılı fissürler hastanın yaşam kalitesini düşürür ve iş verimliliğini de azaltır (1). Genel olarak bu bölge tutulumunun klinik özellikleri iyi bilinmesine rağmen patogeneizde sorumlu immünolojik hücreler ve sitokinler ile ilgili bilgilerimiz sınırlıdır. Günümüzde psöriazis tedavisinde patogeneздеki spesifik sitokinleri etkileyen hedefe yönelik biyolojik ajan tedavileri bulunmaktadır. Ancak bu ajanlara yanıt palmoplantar bölgede vücuttaki diğer psoriatik plaklara göre oldukça değişkendir. Buradan yola çıkılarak yapılan çalışmalar psöriazisin akrall bölge tutulumunda farklı immünolojik yollar ve sitokinler olabileceğini akla getirmektedir (2).

Palmoplantar psöriazis vücuttaki psoriatik plaklara göre tedaviye daha dirençli bir bölge olup ayrıca palmoplantar ekzema ile klinik ve histopatolojik olarak çok karışan bir antitedir. Ekzema ise klinik ve histopatolojik bulguları evresine göre değişmekle birlikte vezikülasyon, eritemli ve fissürlü, bazen likenifiye plakların bulunduğu bir grup hastalığı tanımlar. Yapılan çalışmalarda histopatolojik bulguların büyük oranda benzediği ve küçük nüans farklılıkları dışında iki hastalığı ayırabilecek kesin tanı kriterlerinin belirlenmesinin mümkün olmadığı görölmektedir (3, 4).

PPP ve PPE her ne kadar klinikopatolojik olarak birbirlerine benzese de altta yatan immünolojik mekanizmalar farklıdır. Psöriazis patogenezinde büyük oranda T helper (Th) tip 17 hücreleri olarak bilinen interlökin (IL)-17 üreten CD4 T hücreleri rol alır. Monositler, keratinositler ve langerhans hücrelerince üretilen IL-23 ise Th17 hücrelerinin varlıklarını ve IL-17A, IL-17F sitokinlerinin üretimini sağlamaktır. Bu sitokinler ise IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar moleküllerin üretilmesini sağlar (5). Ekzema grubu hastalıklarının patogenezinde ise Th2 hücreleri olarak bilinen IL-4, IL-5 ve IL-13 üreten CD4 T hücreleri rol alır (6). Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar palmoplantar ekzemada Th17 hücrelerinin ve IL-17, IL-23, IL-36 gibi sitokinlerin de rol oynadığını göstermektedir (7).

Çalışmamızda aynı anda palmoplantar psöriazis ve vücutta eşlik eden plak psöriazisi olan hastaların akral ve non-akral bölgelerinden alınan biyopsi örnekleri, yalnızca palmoplantar psöriazisi olan hastalardan alınan biyopsi örnekleri ve palmoplantar ekzeması olan hastalardan alınan biyopsi örneklerindeki histopatolojik bulgular ve immünohistokimyasal IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonuna bakılacaktır. Bu çalışmada, immünohistokimyasal olarak IL-17, IL-23 ve IL-36 seviyelerinin ölçülmesiyle, palmoplantar bölgedeki plakların vücuttaki diğer psoriatik plaklara göre tedaviye daha dirençli olmasının nedenleri ve bu sitokinlerin palmoplantar ekzema ile ayırıcı tanıdaki rolü incelenmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1 PSÖRIAZİS**

#### **2.2 Tanım ve Tarihçe**

Psöriazis elementer lezyonu sedefi skuamlı eritemli papül ve plak olan remisyon ve alevlenmelerle ile kronik seyirli, sistemik inflamatuvar, hiperproliferatif bir deri hastalığıdır (8).

Psoriazis ile ilgili bilgiler ilk çağlara kadar uzanmaktadır. Hastalığı ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarif etmiş ve psora terimini kullanmıştır. Bu terim yunanca kaşıntılı kepekli hastalık anlamına gelmektedir. Dermatolog Ferdinand von Hebra 1841'de psöriazis ve lepranın ayrı antiteler olduğunu söyleyerek psoriasis ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmıştır. Bu tarihe kadar olan yayınlarda psöriazis lepranın bir formu olarak kabul edilmiştir (9).

#### **2.3 Epidemiyoloji**

Psöriazis tüm dünyada milyonlarca insanı etkileyen görülme sıklığı yüksek bir hastalıktır. Yapılan prevalans çalışmalarında tüm yaş gruplarında psöriazis prevalansı %0.09 ile % 5.1 arasında değişmektedir (10). Prevalans oranlarındaki bu farklılıkların sebebi çalışma popülasyonunun yalnızca erişkinleri veya çocukları mı yoksa her yaşta bireyi mi içermesi ve popülasyonun temel yaş ve cinsiyet yapısıdır. Bazı çalışmalarda küçük farklılıklar olsa da kadın ve erkeklerde psöriazis görülme sıklığı eşittir. Hastalığın seyri her iki cinsiyette aynı olmakla beraber kadınlarda daha erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (11).

#### **2.4 Etiyoloji**

Psöriazis etiyojisinde genetik yatkınlık zemininde pek çok çevresel ve sistemik tetikleyicinin rol oynadığı bilinmekle birlikte etiopatogenezi hala tam olarak anlaşılammış multifaktöriyel bir hastalıktır.

##### **2.4.1 Genetik faktörler**

Psöriazis patogenezinde genetik çok önemli bir yere sahiptir. Genetik yatkınlığı olan kişilerde genellikle 40 yaşından önce başlangıçlı ve şiddetli seyirli psöriazis görülmektedir. Genetik faktörlerin önemi psöriazisli bireylerin %40'ında aile öyküsünün pozitif olması ile anlaşılmaktadır (12). Ayrıca monozigotik ikizlerde psöriazis gelişme riski dizigotik ikizlere göre daha yüksek bulunmuştur (13).

Psöriazisli bireylerde 6p21 kromozomunda bulunan PSORS1(psöriazis yatkınlık bölgeleri) psöriazis için en temel duyarlılık lokusu olarak saptanmıştır (14). HLA(human

leukoyct antigen) antijenlerinden olan HLA-Cw6 psöriazis ile ilişkisi en belirgin ve erken başlangıçlı yada guttat psöriazis ile yakından ilişkili olan en önemli alleldir (15).

#### **2.4.2 Tetikleyici faktörler**

Genetik yatkınlığı olan kişilerde psöriazisi başlatan veya artıran pek çok tetikleyici faktör tanımlanmıştır. Enfeksiyonlar, ilaçlar, ultraviyole, radyoterapi, sigara, alkol, obezite ve mental stres bunlardan bazılarıdır.(16)

#### **2.5 Patogenez**

Psöriazis immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklardan en sık görüleni olmasına rağmen patogenezini hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik, epigenetik faktörler ve epidemio-immün sistem ilişkisindeki patolojiler hastalık oluşumunda rol almaktadır (17). Geçmişte psöriazisin yalnızca keratinosit aracılı bir hastalık olduğu düşünülürken son zamanlarda yapılan araştırmalar immün sistem özellikle de T helper 17/23 (Th17/23) aksının disregülasyonunun patogenezde önemli bir yolak olduğu düşündürmektedir. Keratinositler, T hücreleri, miyeloid ve plazmositoid dentritik hücreler ve çeşitli sitokinler aracılığıyla gelişen kronik inflamatuvar bir süreçtir (8).

Epidermal keratinositler travma, enfeksiyon, stres gibi intrinsek veya ekstrinsek faktörlerin etkisiyle hasarlanır ve ortama hem kendi DNA ve RNA'larını hem de LL37 (katelisin) ve S100 gibi antimikrobiyal peptidler (AMP)'i salırlar ve otoantijen kaynağı olurlar. Hasarlanan keratinositlerden aynı zamanda interlökin (IL)-1, IL-6, IL-12, tümör nekroz edici faktör (TNF)- $\alpha$ , IL-17 gibi sitokinler ve CXCL9, CXCL10 gibi kemokinler de salınır. Bu sırada ortamdaki LL37 ve DNA antijen-peptid kompleksi oluşturarak plazmositoid dendritik hücre (PDH)'lerde bulunan toll-benzeri reseptör 9'u (TLR9) aktive ederler ve bu hücrelerden interferon alfa (IFN- $\alpha$ ) ve IFN- $\beta$  salgılanmasına sebep olurlar (5). Bu interferonlar ve keratinosit kaynaklı diğer sitokinler de miyeloid dendritik hücre (MDH)'lerin aktive olmasını sağlar. Ayrıca bazı dermal dendritik hücreler LL-37/DNA veya LL-37/RNA komplekslerini fagosite ederek yakındaki lenf noduna göç ederler ve orada naif T hücrelerine otoantijen sunarlar. Naif T hücreleri MDH'lerden salgılanan IL-12 ile Th1 yönünde ve IL-23 ile Th17/22 yönünde farklılaşırlar (18). IL-23, Th17 hücrelerinin artmasını ve devamlılığını sağlayan çok önemli bir sitokindir.

Aktive olup deriye göç eden Th1 hücreleri TNF- $\alpha$ , interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) gibi sitokinler salgılayarak keratinosit proliferasyonunu uyarır. Th17 hücreleri ise IL-17, IL-26, IL-29, IL-36 gibi sitokinleri salgılar. IL-17 keratinositleri uyararak çeşitli sitokin, kemokin

ve antimikrobiyal peptidlerin üretilmesini sağlamasının yanında keratinosit proliferasyonunu artırır ve inflamatuvar sürecin şiddetlenmesine sebep olur. Th22 hücreleri tarafından üretilen IL-22 de keratinosit proliferasyonunu uyaran bir diğer sitokindir (19). Keratinositlerden salgılanan CXCL-1 ve 8 gibi kemokinler aracılığıyla nötrofiller stratum korneuma gelir ve burada tipik munro abselerini oluşturur (20). Yine keratinositlerden salgılanan vasküler endotelyal growth faktör(VEGF), anjiopietin ve TNF- $\alpha$  gibi proanjiojenik faktörler neoangiogenezi başlatır (21). Th17 hücreleri özellikle üst epidermisteki keratinositlerden IL-36 üretimini uyarır. IL-36, IL-17 üretimini ve keratinosit hiperproliferasyonunu indükleyen pozitif bir döngü oluşturur ayrıca IL-12 ve IL-23 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini de artırır (22). Psöriazis patogenezindeki IL-23 ve Th17 başta olmak üzere diğer sitokinler de nükleustan büyüme faktörleri, IFN'lar ve sitokinlerin transkripsiyonu gibi hücre içi etkilerini göstermek için JAK-STAT yolğını kullanır (23).

## **2.6 Klinik özellikler**

En yaygın kronik inflamuar deri hastalıklarından biri olan psöriazisin pek çok klinik görünümü vardır. Bunlardan en sık görüleni psöriazis vulgaris olarak da isimlendirilen, olguların % 90'ını oluşturan tiptir (24). Psöriazis vulgaris terimi kronik plak psöriazis, eritrodermik psöriazis ve guttat psöriazisi kapsamaktadır. Kronik plak psöriaziste eritemli, sedefi skuamli, keskin sınırlı papül ve plaklar mevcuttur. Yerleşim yeri olarak tüm vücutta görülebilmekle birlikte diz-dirsek, saçlı deri, gluteal bölge ve ekstremitelerin ektensörleri predileksiyon yerleri olarak bilinir.

Guttat psöriazis daha çok gençleri ve çocukları etkileyen, genellikle streptokoksik enfeksiyon sonrası gelişen, klinik görünümü eritemli hafif skuamli papüller olan psöriazis tipidir. Kendi kendine gerileyebileceği gibi plak psöriazise de ilerleyebilir (25). Eritrodermik psöriazis ise nadir görülmekle birlikte vücut yüzey alanının %90'ını kaplayan eritem skuamli bulduğu genellikle ateş, lenfadenopati, taşikardi gibi sistemik bulguların eşlik ettiği şiddetli bir psöriazis formudur. Eritrodermik psöriazisi tetikleyen sebepler arasında sistemik kortikosteroid kullanımı veya ani kesilmesi, metotreksat yada asitretin tedavilerinin ani kesilmesi, lityum katran gibi ilaçlar ve stres yer almaktadır (26). Tüm vücutta yaygın, eritemli zemin üzerinde steril püstüllerle seyreden psöriazis formuna generalize püstüler psöriazis (GPP) denmektedir. GPP hamilelik, hipokalsemi, steroid tedavisinin hızlı kesilmesi gibi sebeplerle tetiklenebilen nadir görülen bir psöriazis formudur (8).

Psöriazis tutulum yerlerine göre de çeşitli tiplere ayrılmaktadır. Saçlı deride sıklıkla kaşıntının eşlik ettiği eritemli skuamli plakların olduğu saçlı deri psöriazisi, kıvrım bölgelerinde skuam eşlik etmeyen hafif erozyonun da görüldüğü eritemli yama ve plakların görüldüğü invers ya da fleksural psöriazis ve tırnakta matriks ve yatak tutulumları ile pitting, onikoliz, subungual hiperkeratozların da görülebildiği tırnak psöriazisi bu tiplerdendir. Psöriazis omurga ve periferik eklemlerde progresif hasar ile giden ve fonksiyon kaybına sebep olabilen psöriatik artrit formunda da görülebilmektedir (8).

### **2.6.1 Palmoplantar Psöriazis**

Palmoplantar psöriazis terimi izole olarak palmoplantar bölgenin etkilendiği veya vücudun diğer bölgelerinde bulunan psöriatik lezyonlara ek olarak palmoplantar bölgenin etkilendiği durumlar için kullanılmaktadır (27).

Klinikte püstüllerin ağırlıklı olduğu palmoplantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis kontinua Hallopeau (AK) şeklinde veya keskin sınırlı eritemli skuamli hiperkeratotik plakların olduğu palmoplantar plak psöriazis şeklinde görülebilir.

### **2.6.2 Palmoplantar plak psöriazis**

Yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen, klinik olarak avuç içi ve ayak tabanında eritemli iyi sınırlı, hiperkeratotik skuamli ve bazen fissürlerin eşlik ettiği psöriazis şeklidir. Genellikle simetrik tutulum yapan lezyonlar el sırtına ve parmaklara doğru yayılabilir. Bu lezyonların ekzema ile ayırıcı tanısı hem klinik hem histopatolojik olarak zor olabilmektedir (28). Tutulum alanı olarak sınırlı bir bölge olmasına karşın hastanın günlük işlerini yapmasında zorluk ve konvansiyonel psöriazis tedavilerine dirençli olması sebebiyle hastaların biyolojik ajan tedavilerine ihtiyacı olabilmektedir (29).

### **2.6.3 Palmoplantar püstüler psöriazis**

Palmoplantar bölgede eritemli zeminde steril püstüllerin olduğu ağırlı veya kaşıntılı olabilen ve yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyen psöriazis tipidir. Eşlik eden tırnak değişiklikleri ve vücudun başka bölgelerinde psöriazis lezyonları olabilir. Etiyopatogenez ve demografik özellikler bakımından psöriazis vulgaristen oldukça farklı olan bu formda tedavi direnci de psöriazise göre yüksektir (30).

### **2.6.4 Akrodermatitis kontinua**

El ya da ayak parmaklarının distalinde eritemli zeminde steril püstüllerin olduğu tırnak yatağı ve tırnak matriksinin de etkilendiği tırnak distrofisi ve falanks kemiğinde osteolize yol açabilen genellikle tek parmakta lokalize psöriazis tipidir. Başlangıçta etkilenen tırnak

etrafında şiddetli inflamasyon ve püstüller görülürken kronik süreçte eritem, skuam ve tırnak plağında kısmi veya tam kayıp görülebilir (31).

## **2.7 Histopatoloji**

Psöriaziste histopatolojik bulgular başlangıç lezyonlarında, tam gelişmiş plakta ve gerilemekte olan plakta farklılıklar gösterir. En erken dönemde dermal papillalarda hafif kıvrımlı, genişlemiş damarlar ve bunların etrafında seyrek, yüzeysel T lenfosit infiltrasyonu, hafif dermal ödem ve minimal spongiöz görülebilir. Biraz daha gelişmiş plakta bu değişikliklere ek olarak düzenli psöriaziform epidermal hiperplazi, artmış nötrofil ekzositozu ve bu nötrofillerin parakeratoz içinde toplandığı görülebilir. Bu dönemdeki dermal değişiklikler ise nötrofil, lenfosit ve ekstrasvaze eritrositlerden oluşan artmış inflamatuvar hücre infiltratıdır (32).

Tam gelişmiş bir psoriatik plakta düzenli akantoz ve buna sekonder retelerde ve papillalarda uzama görülür. Uzamış papilla üzerindeki epidermin incelmesi ise suprapapiller incelmeye olarak adlandırılır. Parakeratoz ve granüler tabakada incelmeye ise hücre siklusunun hızlanmasına sekonder görülen değişikliklerdir. Munro mikroabseleri nötrofillerin stratum korneumda bir araya gelmesi ile oluşurken, Kogoj'un spongiiform püstülü ise stratum spinosumda etrafında spongiöz olan nötrofil birikimleri ile oluşur. Dermal papillalarda ödem yanında genişlemiş, kıvrıntılı ve tortuoze görünümlü kapillerler tipiktir. Perivasküler lenfositik infiltrasyonla beraber lenfositler epidermise göç eder ve etraflarında hafif spongiöz görülebilir (33, 34).

Psöriazis histopatolojisi yalnızca lezyon süresine göre değil yerleştiği vücut bölgesine ve psöriazis klinik tipine göre de farklılıklar gösterebilir. Düzenli psöriaziform epidermal hiperplazi, rete sırtlarında uzama ve çomaklaşma, suprapapiller epidermal incelmeye, munro mikroabseleri, kogoj'un spongiiform püstülü, hiperkeratoz, konfluen parakeratoz, dermal papiller ödem, kapiller dilatasyon klasik bulgular içerisinde yer alır. İrregüler akantoz, spongiöz, epidermis içerisinde nötrofil, lenfosit, eozinofil bulunması, kompakt ortokeratoz, nekrotik keratinositler, papiller dermal fibrozis ve dermisteki infiltratta eozinofil, nötrofil bulunması non-klasik bulgular olarak sınıflandırılmıştır (35).

## **2.8 Ayırıcı Tanı**

Psöriazis ayırıcı tanısı lezyonların yerleşim yerine göre değişmektedir. Yüz lezyonları seboreik dermatitle, gövdedeki plak lezyonlar skuamöz hücreli karsinoma in situ ve mikozis

fungoides ile karışırken guttat lezyonlarda pitriazis rozea ve pitriazis likenodis kronika gibi diğer papüloskuamöz hastalıklar ayırıcı tanıya girer (36).

Palmoplantar bölge lezyonları ise hiperkeratotik egzema, dishidrotik ekzema, keratoderma, pitriazis rubra pilaris ve tinea pedis/manum ile ayırıcı tanıya girer. Özellikle hiperkeratotik ekzemanın klinik ve histopatolojik olarak palmoplantar plak psöriazisten ayırımı oldukça zor olmaktadır. Klinikte iki hastalıkta da hiperkeratotik skuam ve fissür görülebilir. Psöriaziste başka vücut bölgesinde eşlik eden plaklar olması ve lezyonların keskin sınırlı olması ayırt edici olabilir (28).

## 2.9 Hastalık Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psöriaziste hastalık şiddetini belirlemek tedavi planlama ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi yanında ilaç çalışmalarında ilaç etkililiğinin belirlenmesi ve kullanıma sunulması gibi konular açısından önemlidir. Psöriazis gibi hastanın yaşamını ekonomik, psikososyal ve fonksiyonel yönden etkileyen bir hastalıkta tek bir ölçüm yöntemi kullanmak mümkün olmamaktadır (37). Psöriaziste hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için pek çok ölçek bulunmaktadır bunlardan en sık kullanılanlar Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ), Vücut Yüzey Alanı (VYA) ve Doktorun Global Değerlendirmesi [physicians global assessment (PGA)] 'dır.

### 2.9.1 Psöriazis Alan Şiddet İndeksi(PAŞİ)

PAŞİ hem klinik pratikte hem de ilaç çalışmalarında sonlanım noktalarını belirlemede etkin olarak kullanılmaktadır. PAŞİ hesaplanırken gövde, baş, alt ve üst ekstremitelerde derisinin tutulum yüzdesi ve lezyondaki eritem, endürasyon ve infiltrasyonun şiddeti puanlandırılarak bir değer elde edilir. Toplam puan 0-72 arasındadır (38). (Tablo 1)

**Tablo 1.** Psöriazis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) hesaplama

CİLT BULGULARI	Baş/Boyun	Üst Ekstremiteler	Gövde	Alt Ekstremiteler
ERİTEM	0-4	0-4	0-4	0-4
İNFİLTRASYON	0-4	0-4	0-4	0-4
DESKUAMASYON	0-4	0-4	0-4	0-4
TOTAL KLİNİK ŞİDDET	MAX=12	MAX=12	MAX=12	MAX=12
TUTULUM ALANI	0=TUTULUM YOK, 1=%1-9, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90-100			
TOTAL TUTULUM ALANI	MAX=6*0,1	MAX=6*0,2	MAX=6*0,3	MAX=6*0,4
Total tutulum alanı ve total klinik şiddet çarpımı	A (max=7,2)	B (max=14,4)	C (max=21,6)	D (max=28,8)
TOTAL PASI	A+B+C+D (max=72)			

## 2.9.2 Doktorun Global Değerlendirmesi [physicians global assessment (PGA)]

Hızlı ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan PGA'da hastalık aktivitesi hiç lezyon yok ve çok şiddetli olarak 0 ile 5 arasında puanlanır. Pratik olması dolayısıyla klinik pratikte ve ilaç çalışmalarında kullanılabilir (39).

## 2.9.3 Modifiye Palmopantar Psöriazis Alan ve Şiddet İndeksi (m-PPAŞİ)

Palmopantar bölgede PAŞİ'ye benzer şekilde sağ el, sol el, sağ ayak, sol ayaktaki lezyonların tutulum yüzdesi ve eritem, deskuamasyon ve infiltrasyonun 0-4 arasında puanlandırıldığı yeni bir skora sistemidir (40). (Tablo 2)

**Tablo 2. m-PPAŞİ skoru**

CİLT BULGULARI	Sağ Palmar	Sol Palmar	Sağ plantar	Sol Plantar
ERİTEM	0-4	0-4	0-4	0-4
İNFİLTRASYON	0-4	0-4	0-4	0-4
DESKUAMASYON	0-4	0-4	0-4	0-4
TOTAL KLİNİK ŞİDDET	MAX=12	MAX=12	MAX=12	MAX=12
TUTULUM ALANI	0=TUTULUM YOK, 1=<%10, 2=%10-30, 3=%30-50, 4=%50-70, 5=%70-90, 6=%90-100			
TOTAL TUTULUM ALANI	MAX=6*0,20	MAX=6*0,20	MAX=6*0,30	MAX=6*0,30
Total tutulum alanı ve total klinik şiddet çarpımı	A (max 14.4)	B (max 14.4)	C (max 21.6)	D (max 21.6)
TOTAL m-PPAŞİ	A+B+C+D			

## 2.10 Tedavi

Psöriazis tedavisinde günümüzde pek çok tedavi ajanı bulunmaktadır. Hastalık şiddeti, lezyonların yerleşim yeri ve hastanın günlük yaşamına olan etkisine göre tedavi seçimi değişmektedir.

### 2.10.1 Topikal tedavi

Topikal tedavi daha çok psöriazis hastalarının çoğunluğunu oluşturan hafif-orta şiddette olan hastalıkta yani VYA < % 10 olan hastalarda ve şiddetli hastalıkta sistemik tedavilere yardımcı olarak kullanılabilir (41).

Topikal kortikosteroidler psöriazis tedavisinin temelini oluştururlar ve monoterapi veya diğer ajanlarla kombine terapi olarak kullanılabilirler. Merhem, krem, losyon gibi çok çeşitli formülasyonlarda, düşük potensden süper potente kadar değişik güçlerde çeşitli preparatlar mevcuttur. Uygun potens ve formülasyon hastaya ve lezyona özgü olmalı gerekli olan en düşük potens kortikosteroid mümkün olduğunca kısa süre kullanılmalıdır (42).

Kalsitriol, kalsipotriol gibi sentetik vitamin D analogları psöriazis tedavisinde epidermal hiperproliferasyonu ve anjiogenezi düzenleyerek etki gösterirler. Lokalize psöriaziste topikal kortikosteroidlerle kombine veya tek başına kullanılabilirler. Kullanımlarını sınırlayan en önemli yan etkileri irritasyondur ancak bu etki topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanım ile azalmaktadır (43).

Tazoreten gibi topikal retinoidler, takrolimus ve pimekrolimus gibi topikal kalsinörün inhibitörleri, salisilik asit gibi keratolitik ajanlar ve emolyenler psöriazis tedavisinde kullanılan diğer topikal tedavi ajanlarıdır (43).

Palmoplantar psöriaziste topikal tedavi kalın stratum korneum tabakası nedeniyle pek etkili olmamaktadır. Keratolitik etkili salisilik asit ve emolyenler stratum korneumun incilmesi ve ilaç penetrasyonu için etkili olabilir. Bunun yanında oklüzyonla uygulanan süper potent topikal kortikosteroidler penetrasyonu biraz daha iyi olabilmektedir (44).

### **2.10.2 Fotokemoterapi**

Orta ve şiddetli psöriazis tedavisinde etkili ve güvenli seçeneklerden olan fototerapi derideki inflamasyonu baskılayarak ve T hücre aracılı immüniteyi düzenleyerek etki gösterir. Geniş veya dar bant ultraviyole B(UVB) ile yapılan fototerapi, topikal veya oral psöralenle beraber ultraviyole A (UVA)'nın kullanıldığı fotokemoterapi gibi çeşitleri vardır. Darband UVB(DBUVB) genellikle daha hızlı etkilidir ve işlem sonrası hastaların günlük hayatta gözlük kullanması gerekmediği için daha konforlu bir uygulama sağlar. Retinoidler ve biyolojik ajanlar gibi diğer psöriazis tedavileri ile kombine edilebilir ve çocuklarda ve gebelerde kullanımı kontraendike değildir. Tüm bu avantajları nedeniyle son yıllarda DBUVB tedavisi öncelikli tercih edilen fototerapi yöntemi olmuştur. Psörolenle beraber UVA(PUVA) tedavisi ise UVA'nın deride daha derine etki etmesi nedeniyle kalın plaklarda ve yaygın psöriaziste DBUVB'nin etkisiz olduğu durumlarda kullanılabilir (45).

Palmoplantar psöriaziste lokal DBUVB ve lokal PUVA tedavileri kullanılabilir. Lokal PUVA tedavisinin etkinliği daha yüksek olmakla birlikte fototoksik reaksiyon ve pigment değişikliği gibi yan etkileri olabilmektedir (46).

### **2.10.3 Sistemik Tedaviler**

Psöriazisli hastalarda PAŞİ'nin ve dermatolojik yaşam kalite indeksinin(DLQİ) 10'un üzerinde ve vücut yüzey alanının % 10'un üzerinde olması durumunda veya eşlik eden artrit, saçlı deri, genital bölge ve palmoplantar bölge gibi özel bölge tutulumlarının olması durumunda sistemik tedavi ajanlarının kullanılması gerekmektedir (47). Sistemik tedavi

seçenekleri arasında konvansiyonel tedavilerden metotreksat, asitretin ve siklosporin bulunurken biyolojik tedavi ajanları infliksimab, etanersept, adalimumab, sertolizumab pegol, sekukinumab, iksekizumab, risankizumab ve guselkumab bulunmaktadır.

### **Metotreksat**

Metotreksat etkisini dihidrofolat redüktazı inhibe ederek gösteren folik asit antagonistidir. Hızlı çoğalan hücreler üzerine anti proliferatif etki gösterirken lenfositlerden sitokin salınımını inhibe ederek immunsupresif etkinlik gösterir. Haftalık 7.5-25 mg arasındaki dozlarda oral ya da subkutan formda kullanılabilir. Bulantı,saç dökülmesi,halsizlik,transaminaz yüksekliği ve kemik iliği supresyonu gibi yan etkileri olabilmektedir. Hepatotoksisite, pulmoner fibrozis, kronik böbrek yetmezliği ise kronik dönemde görülen yan etkileridir (47).

### **Asitretin**

Asitretin A vitamini türevidir ve etkisini nükleer retinoid reseptör olan RAR-alfa üzerinden gösterir. Anti-inflamatuvar, immünomodülator, anti-anjiyojenik etkileri yanında keratinosit proliferasyonunu da inhibe ederek psoriasis patogenezinin etki ettiği düşünülmektedir (48). Püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde hızlı etkinlik göstermektedir. Kronik plak psoriasisde monoterapide etkinliği düşük olup topikal tedaviler ya da fototerapi ile kombine edildiğinde etkinlik artmaktadır. Tedaviye günde 10-25 mg ile başlanıp hastanın iyileşme durumuna ve yan etkilere göre kişiye özel doz optimum ayarlanır. Psoriatik artrite etkisizdir ve hiperlipidemi yan etkisi sebebiyle metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında tercih edilmemelidir. Teratojenik etkisi dolayısıyla doğurganlık çağındaki kadınlarda da tercih edilmemelidir. Tüm mukozalarda kuruluk,keilit,hepatotoksisite ve dislipidemi doza bağımlı görece sık görülen yan etkiler olup hastalar bu yönden takip edilmelidir (47).

### **Siklosporin**

Siklosporin T lenfositler üzerinden etki eden bir kalsinörin inhibitörüdür ve immunsupresif etkileri dolayısıyla psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Tüm psoriasis klinik tipleri üzerine etkilidir. Nefrotoksik olması ve maligniteye sebep olabilmesi dolayısıyla kısa süreli geçiş tedavisi olarak kullanımı önerilmektedir. Tedaviye 2,5-3 mg/kg/gün dozunda başlanıp 5 mg/kg/gün'e kadar çıkılabilir. Totalde tedavi 2 seneyi geçmemeli ve hastanın tansiyon ölçümü ve kreatinin takibi yapılmalı yükseklik durumunda doz azaltımı veya ilacın kesilmesi düşünülmelidir (49).

### **Apremilast**

Oral küçük moleküllü fosfodiesteraz-4 (PDE 4) inhibitörü olan apremilast orta-şiddetli plak psöriazis, psoriatik artrit ve pek çok inflamatuvar dermatozda etkilidir. PDE 4 inhibisyonu sonucu proinflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve IL-23 seviyesi azalırken, IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokin düzeyleri ise artar. Sık görülen yan etkileri bulantı, ishal ve baş ağrısıdır. Yine kilo kaybı yan etkisi obez psöriazisli hastalarda avantajlı olabilmektedir. İmmüsupresyona neden olmaması ve laboratuvar parametrelerini bozmaması diğer avantajlarıdır (50).

#### **2.10.4 Biyolojik Ajan Tedavileri**

Psöriazis hastalarında biyolojik ajan tedavileri genellikle orta-şiddetli psöriaziste, konvansiyonel ajanlara direnç olması veya bunların kontraendike olduğu durumlarda, psoriatik artrit varlığında, püstüler ya da eritrodermik psöriazis durumlarında tercih edilir.

#### **Tümör nekroz edici faktör alfa inhibitörleri**

TNF- $\alpha$  psöriazis patogeneğinde önemli rol oynayan bir proinflamatuvar sitokindir. Etanersept, infliksimab, adalimumab ve sertolizumab pegol TNF- $\alpha$  inhibisyonu ve TNF- $\alpha$  üretimini azaltarak etki eden biyolojik ajanlardır. Etanersept dimerik insan füzyon proteini yapısında, infliksimab kimerik yapıda, adalimumab ve sertolizumab ise tümüyle humanize monoklonal antikorlardır. Tüm TNF- $\alpha$  inhibitörlerinde tedavi öncesi mutlaka hastada aktif tüberküloz enfeksiyonu, konjestif kalp yetmezliği, malignite, demiyelizan hastalık gibi durumların varlığı dikkatli araştırılmalıdır çünkü bu durumlarda kullanımları kontraendikedir. Adalimumab şiddetli plak psöriazisi olan 4 yaş üzeri çocuklarda da onaylıdır. Sertolizumabın ise pegile olması dolayısıyla plasentadan geçişi minimaldir ve çocuk planı olan psöriazisli kadın hastalarda ilk seçenek olabilir (51, 52).

#### **IL-17 İnhibitörleri**

Sekukinumab ve iksekizumab interlökin 17A'yı selektif olarak bloke eden tamamen humanize monoklonal antikorlardır. Brodalumab ise interlökin -17 reseptör A'ya (IL-17RA) bağlanarak IL-17 aracılı tüm yolağı baskılar. Orta şiddetli plak psöriazis yanında tırnak, saçlı deri, palmoplantar bölge ve eklem tutulumunda da etkinlikleri gösterilmiştir. IL-17 inhibitörleri multipl skleroz, konjestif kalp yetmezliği gibi komorbiditeler eşlik etmesi durumunda dahi kullanılabilir ancak hastada inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü veya semptomları varsa kesinlikle kullanılmamalıdır. Yine hastalar tedavi öncesi tüberküloz açısından taranmalı ve tedavi süresince canlı aşı yaptırmamaları konusunda uyarılmalıdır.

En sık görülen yan etkileri nazofarenjit, üst solunum yolu infeksiyonu ve mukokutanöz kandidiyazis olup tedavinin kesilmesini gerektirmezler (53-55).

### **IL-23 İnhibitörleri**

Ustekinumab, interlökin IL-12 ve IL-23'ün ortak alt ünitesi olan p40'a bağlanarak etki eden humanize monoklonal antikordur. Psöriazis patogenezine hem IL-12 hem IL-23 üzerinden etki eder. İdame tedavide enjeksiyon aralıklarının uzun olması hasta uyumunu artırır.

Risankizumab, guselkumab ve tildrakizumab interlökin 23'ün p19 alt birimine bağlanarak etki eden humanize monoklonal immünglobulin G1 antikorudurlar. IL-23 inhibitörleri orta-şiddetli plak psöriazis tedavisinde endikedir ve latent tüberküloz, multipl skleroz, konjestif kalp yetmezliği ve inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi eşlik eden komorbiditeler olması durumunda dahi kullanılabilirler. Düşük yan etki profili ile öne çıkmaktadırlar (47).

### **IL-36 İnhibitörleri**

IL-36, daha çok püstüler psöriazis patogenezinde rol oynadığı düşünülen ancak psöriazis patogenezinde de önemli rol oynayan bir sitokindir. Spesolimab, IL-36 reseptörlerine spesifik olarak bağlanan GPP tedavisinde FDA tarafından onaylanmış sınıfının ilk humanize monoklonal IgG1 antikorudur. Yine IL-36 reseptör blokağı yapan imsidolimab molekülü de henüz klinik ilaç araştırmaları safhasında olan bir diğer monoklonal antikordur. Bu ilaçların kullanımı sırasında dikkat edilmesi gerekenler diğer biyolojik ajanlarla benzerdir (56).

## **2.11 EKZEMA**

### **2.12 Tanım ve tarihçe**

Ekzema terimi, ortak klinik özellikleri evreye göre değişmekle birlikte genellikle deride vezikülasyon, kaşıntı, kızarıklık, likenifikasyon olan; ortak histopatolojik bulguları ise spongiöz olan etyopatogenezleri ve sınıflandırmaları henüz net olmayan bir takım inflamatuvar deri hastalığını kapsar (57). Ekzein yunancada kaynamak, köpürmek anlamına gelir ve ismi bu kelimedenden gelmektedir (58).

Ekzema ve dermatit terimleri çoğunlukla birbirinin yerine kullanılmaktadır. Dermatit derideki bütün inflamatuvar hadiseleri kapsayan geniş bir tanımdır. Kronik ekzema üç aydan uzun süren ve yılda iki ve üzeri atak görülen durumları tanımlar. El ve ayaklarda sıklıkla görülen ekzemalar ise iritan kontak dermatit (İKD), alerjik kontakt dermatit (AKD), dishidrotik ekzema, protein kontak dermatit, atopik dermatit (AD) ve hiperkeratotik dermatit (HD)'dir (59).

### 2.13 Epidemiyoloji

Palmoplantar ekzemalar dermatoloji polikliniklerine başvuru nedenleri arasında oldukça sık görülür ve toplumda prevalansı çalışmalarda değişkenlik göstermekle birlikte % 30'lara ulaşmaktadır (60). El ekzeması kadın ve erkeklerde görülme sıklığı yaş gruplarına göre değişmektedir. Kadınlarda en yüksek prevalans 30-39 yaş aralığında görülürken erkeklerde 20-29 yaş aralığında görülmüştür ancak neredeyse tüm yaş gruplarında prevalans kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmuştur (61). Kadınlardaki sıklığın daha çok kimyasal ve su ile temas olduğu düşünülmektedir. Palmoplantar bölgede eş zamanlı ekzema tüm olguların yaklaşık % 30'unda ve genellikle hiperkeratotik ekzeması olanlarda görülmektedir (62).

Mesleki dermatozlar içinde en sık görüleni el ayak ekzemalarıdır. Kuaförler, sağlık çalışanları, temizlikçiler, aşçılar, metal sanayi işçileri gibi alerjen maruziyeti yüksek veya nemli işlerde çalışanlarda görülme sıklığı artmaktadır (63).

### 2.14 Etiyopatogenez

Ekzema bir grup hastalığı tanımladığı için hastalığa göre etiopatogenez değişmektedir. İrritan ve alerjenler, sıcaklık, nem, oklüzyon gibi çevresel faktörler ve cinsiyet, yaş, atopi varlığı, genetik etmenler gibi bireysel faktörlerin birlikte rol aldığı multifaktöriyel bir hastalık grubudur (64).

Mesleki kontakt dermatitlerin çoğunluğunu oluşturan İKD fiziksel veya kimyasal ajanların epidermise doğrudan sitotoksik etkisi ile doğal bağışıklığın tetiklendiği kutanöz inflamatuvar bir hastalıktır. Deterjanlar, asit ve alkali maddeler, organik çözücüler, yağlar ve su epidermal bariyerdeki lipid ve proteinlerin denatürasyonu, stratum korneumdaki doğal nemlendirici faktörlerin bozulması ve epidermis hücrelerine direkt sitotoksik etki ile patogeneze yer alırlar. Akut fazda epidermal hasar sonucu ekzojen antijenlerden bağımsız T hücre aktivasyonu başlar. TNF- $\alpha$  majör mediatördür ve interlökin 6 ve 1 $\beta$ 'ya ek olarak, intersellüler adezyon molekülü-1(ICAM-1) ekspresyonunu upregüle eder. Böylece keratinosit hiperproliferasyonunun artması ile deskuamatif plakların olduğu kronik irritan dermatit oluşur (64).

Duyarlanmış kişilerde görülen gecikmiş tip (tip 4) hipersensitivite reaksiyonu olan AKD duyarlanma ve oluşum şeklinde iki evreden oluşur. Kontakt alerjenler kendi başlarına haptan yapısındadır ve immünojenik değildirler. Haptanlar deriye penetre olup proteinlere bağlanırlar ve oluşan bu kompleks langerhans hücreleri, makrofajlar ve dermal dendrositler

gibi antijen sunan hücrelerce işlenip lenf nodlarında T lenfositlere sunulur. Böylece antijene karşı duyarlanmış T hücreleri oluşur ve lenf nodunda klonal proliferasyona uğrarlar. Etkin ve bellek T hücrelerinin olduğu bu yaklaşık 2 haftalık sürece duyarlanma evresi denir. Aynı antijenle sonraki karşılaşmada oluşan haptten-protein kompleksi antijen sunan hücrelerce direk antijene spesifik T hücrelerine sunulur ve pek çok sitokin ve kemokin salgılanır. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  gibi sitokinlerin etkisiyle klinik bulgularında olduğu bu yaklaşık 3 günlük döneme oluşum evresi denir (65). Alerjik kontakt dermatit patogenezinde proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 $\beta$  ve IL-36 da önemli rol oynamaktadır (66).

Atopik el ekzemasında fillagrin gen mutasyonuna sekonder transepidermal su kaybı ve deri bariyerinde bozulma meydana gelir. Bu durum çevresel alerjenlere maruziyeti kolaylaştırarak klinik semptomlara sebep olur (57).

Hiperkeratotik ekzema etiyopatogenezi net olmayan genetik faktörler, kontakt alerjenler, ailesel atopi ve psöriazis ile ilgili olmadığı düşünülen bir ekzema çeşididir. Tekrarlayan minör travmanın hastalığın etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülmektedir (67).

## **2.15 Klinik özellikler**

Dermatoloji pratiğinde sıkça gördüğümüz hastalıklardan olan ekzemada tek bir sınıflama yoktur. Etiyolojiye göre veya hastalık süresine göre sınıflamalar yapılmaktadır. Evreye göre akut, subakut ve kronik olarak sınıflandırılır. Akut dönemde eritem, ödem ve veziküller görülürken, subakut evrede deskuamasyon ve krutlanma vardır. Kronik dönemde ise likenifikasyon, deri çizgilerinde belirginleşme ve pigmentasyon görülür. Klinik bulguların çeşitliliği alerjene maruz kalınan süre, sıklık, miktar ve kişinin yatkınlık durumuna göre değişmektedir (68).

AKD daha öncesinde duyarlanmış kişilerde meydana gelen T hücre aracılığıyla gerçekleşen gecikmiş tip (Tip 4) hipersensitivite reaksiyonudur. Lezyonlar temas bölgesinin dışına yayılabilir ve kaşıntı ön plandadır. Şüpheli ajan yama testi ile tespit edilebilir. İKD iritan maddenin deriye teması sonucu oluşur. Sıklıkla görülen formu az miktarda irritana kronik maruziyetle oluşan formdur. İnfiltrate, sınırları net olmayan fissürlü plaklar görülür. Protein kontakt dermatit ürtikeryal reaksiyon gibi başlayıp sonrasında ekzema gelişiminin gözleendiği immünglobulin (Ig) E aracılı bir reaksiyondur ve daha çok lateks ya da gıdalarla tetiklenir. Atopik dermatitli hastaların özellikle el bileklerinde ya da parmak uçlarında lokalize olan ekzema ise atopik el ekzeması olarak adlandırılır. Bu hastalarda deri bariyeri

bozulduğu için alerjenlere ve iritanlara hassasiyet artmıştır. Vücudun diğer bölgelerinde eşlik eden ekzema plakları olabilir. Pomfoliks yani veziküler ekzemada avuç içlerinde ve parmak yan yüzlerinde veziküllerin görüldüğü kaşıntılı bir ekzema çeşididir (59).

Hiperkeratotik el ekzeması klinikte palmoplantar alanda simetrik yerleşimli, sınırları belirgin olmayan, üzerinde skuam ve fissürler olan hiperkeratotik plaklar şeklinde kendini gösteren kronik seyirli, tedavilere sıklıkla dirençli ekzema çeşididir. Etyoloji net olmamakla birlikte kronik mekanik travma ve irritasyon sorumlu tutulmaktadır. Yama testi çoğunlukla negatiftir (67). Palmoplantar psöriazis ile hiperkeratotik ekzema klinik ve histopatolojik olarak birbirine oldukça benzemektedir. Psöriaziste plakların daha keskin sınırlı olması, belirgin eritemli ve sedefi skuamli olması, eşlik eden tırnak bulguları varlığı ya da vücudun başka bölgesinde psoriatik plak varlığı gibi durumlar ayırıcı tanıda önemli olabilmektedir (69). Yine ekzemalarda atopi öyküsü, alerjen ve iritan maruziyeti, vücudun başka bölgesinde ekzematöz plak varlığı gibi durumlar ayırıcı tanıya katkı sağlamaktadır.

## **2.16 Histopatoloji**

Ekzema grubu hastalıkların histopatolojisi akut, subakut ve kronik dönemde farklılıklar göstermektedir. Akut dönemde epidermiste spongioz, vezikül oluşumu ve lenfosit ekzositozu, dermiste perivasküler lenfosit infiltrasyonu görülür. Subakut dönemde epidermis kalınlığı artar, spongioz gözlenebilir ancak vezikül genelde görülmez. Kronik dönemde epidermiste psöriaziform hiperplazi, parakeratoz, kompakt hiperkeratoz, papiller dermiste kollajende kalınlaşma görülür. İnflamasyon ve spongioz ise neredeyse hiç görülmez (70). Bu dönemdeki bulgular palmoplantar psöriazis ile çok benzemektedir. Daha çok ekzema düşündürülen bulgular granüler tabakanın normal olması, spongioz ve vezikülasyon, epidermal hiperplazinin ve rete sırtlarındaki uzamanın düzensiz olmasıdır. Ancak palmoplantar psöriaziste spongioz ve vezikül görülmesi de nadir değildir. Vertikal alternan parakeratoz ve ortokeratozun da psöriaziste görülme oranı ekzematöz dermatitlerden yüksek bulunmuştur (4).

## **2.17 Ayırıcı Tanı**

Palmoplantar ekzema ayırıcı tanısında palmoplantar psöriazis/püstülozis, tinea manuum/pedis, liken planus, palmoplantar keratoderma, skabies, pitriazis rubra pilaris ve granüloma anulare düşünülmelidir (71).

## **2.18 Tedavi ve korunma**

Ekzema genellikle tedaviye iyi yanıt veren bir hastalık olmadığından tedavi öncesi korunma basamaklarının uygulanması çok önemlidir. Bozulmuş deri bariyerine sekonder gelişen transepidermal su kaybını önlemek ve alerjen ve iritan temasını mümkün olan en az seviyeye indirmek amaçlanmalıdır. El ekzeması riski yüksek meslekler belirlenmeli ve buralarda çalışan kişilere korunma konusunda eğitim verilmelidir. Deri bariyerini düzeltmek için eller sık sık nemlendirilmeli ve sürekli suyla teması olan kişilere pamuk eldiven üzerine lateks ya da vinil eldiven giyilmesi önerilmelidir (72).

Ekzema tedavisi düzenlenirken hastalığın süresi, yerleşim yeri, şiddeti ve lezyonların morfolojisi dikkate alınmalıdır. Tedavide topikal ve sistemik tedaviler ve fototerapi kullanılabilir (63).

### **2.18.1 Topikal tedavi**

Emolyentler ekzema tedavisinin her aşamasında kullanılabilen derinin bariyer fonksiyonunu ve lipid dengesini düzeltirken kaşıntıyı azaltmada ve önlemede de etkili olan ajanlardır (73). Topikal kortikosteroidler ekzema tedavisinin temelini oluşturmaktadır. Kullanılacak preparatın potansi ve taşıyıcısı lezyonların morfolojisine göre belirlenmelidir. Genellikle orta potens steroidler tercih edilmeli ve yalnızca lezyonların üzerine günde bir kere uygulama önerilmelidir. Çok güçlü potensli steroidler özellikle ekzemanın kronik karakteri düşünüldüğünde atrofi ve deri bariyerinde bozulma gibi yan etkilere sebep olabilmektedir (72).

Topikal kalsinörin inhibitörlerinden pimekrolimus ve takrolimus steroid yan etkisinden korkulan durumlarda ve ekzemanın idame tedavisinde antiinflamatuvar ve immünomodülatuar etkileri olması dolayısıyla tercih edilen ajanlardandır (74).

### **2.18.2 Fototerapi**

Ekzema tedavisinde topikal tedavinin yeterli olmadığı durumlarda fototerapi düşünülebilir. Lokal PUVA tedavisi topikal psoralen uygulamasının ardından UVA ışınları kullanılarak yapılır. Ultraviyole A dalga boyu dolayısıyla dermisin derinliklerine kadar ulaşarak antiinflamatuvar etkinlik gösterir bu yüzden hiperkeratotik lezyonlarda tercih edilebilir. Lokal darband UVB tedavisi de epidermisin derinliklerine ulaşarak etki gösterir. PUVA tedavisine göre uygulaması kolaydır ve eritem, irritasyon gibi yan etkilerin daha az gözlenmesi avantajlıdır (75).

### **2.18.3 Sistemik tedavi**

Sistemik kortikosteroidler pek çok yan etkileri bulunması dolayısıyla yalnızca ataklar sırasında ve çok şiddetli hastalık durumlarında kısa süreli olarak tercih edilmelidir. Retinoik asit türevleri olan asitretin ve alitretonin de hiperkeratotik ekzema tedavisinde kullanılabilir. Teratojenik etkileri olduğu için doğurganlık çağındaki kadınlarda mümkünse kullanılmamalıdır. Siklosporin atopik el ekzemasında tercih edilebilir ancak diğer ekzema türlerinde etkinliği kanıtlanmamıştır. Veziküler ekzemada hiperhidroz da eşlik ediyorsa iyontoferez ve botulinum toksin uygulamaları da kullanılabilir (75).

**Resim 1.** Palmoplantar psöriaziste sınırları belirgin sedefi skuamli hiperkeratotik plaklar



**Resim 2.** Palmoplantar ekzemada sınırları daha az belirgin fissürlü plaklar



**Resim 3.** Dizde keskin sınırlı, eritemli, sedefi skuamli plak



### **3.GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. Etik kurul**

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Dekanlığı İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Değerlendirme Komisyonu'nun 2023/4459 sayılı kararı ile onaylandı.

#### **3.2. Hasta seçimi**

Çalışmaya Ocak 2020- Şubat 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran klinik ve histopatolojik olarak doğrulanmış 25'i yalnızca PPP, 25'i PPE ve 23'ü palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazisi olan toplam 73 hasta retrospektif dahil edildi.

Yalnızca PPP olan gruba dahil edilme kriterleri:

- Avuç içi veya ayak tabanında eritemli, sedefi skuamlı, keskin sınırlı hiperkeratotik plakların varlığı ve bunların klinik ve histopatolojik olarak psöriazis olarak değerlendirilmiş olması
- Palmoplantar bölge dışında psoriatik plak olmaması
- Psöriazis aile öyküsü, psöriazis tırnak ve eklem tutulumu kriterlerinden en az biri

PPE olan gruba dahil edilme kriterleri:

- Palmoplantar bölgede yılda 2'den fazla tekrarlayan veya 3 aydan uzun süren eritemli, fissürlü ya da hiperkeratotik plakları olan, irritan veya alerjen maruziyeti olan ancak yama testi negatif, klinik ve histopatolojik olarak kronik irritan dermatit tanısı alan hastalar

Palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan gruba dahil edilme kriterleri:

- Avuç içi veya ayak tabanında eritemli, sedefi skuamlı, keskin sınırlı hiperkeratotik plakların varlığı yanında vücutta herhangi bir bölgede eşlik eden eritemli, sedefi skuamlı keskin sınırlı plağı olan ve bu lezyonları klinik ve histopatolojik olarak psöriazis lehine değerlendirilmiş hastalar
- Hem vücuttaki plaktan hem de palmar ya da plantar bölgeden biyopsi yapılmış hastalar

- Psöriazis aile öyküsü, psöriatik tırnak tutulumu varlığı, psöriatik artrit öyküsü kriterlerinden en az biri

Çalışmaya palmoplantar püstüloz ve püstüler psoriasis tanısı alan hastalar, patoloji arşivinde immünohistokimyasal inceleme için yeterli parafin bloğu olmayan hastalar, gebe hastalar, 18 yaş altı hastalar, son 3 ay içerisinde sistemik veya topikal tedavi alan hastalar dahil edilmedi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve klinik özellikleri hastanemiz elektronik hasta sistemindeki dosyalar üzerinden ve biyopsi esnasında çekilen fotoğrafları incelenerek retrospektif olarak elde edildi. Dosyalardaki eksik bilgiler hastalar aranarak tamamlandı.

### **3.3 Demografik ve klinik özellikler**

Hastaların yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), meslek, eşlik eden hastalık varlığı(var/yok), komorbidite çeşidi, vücut kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>), hastalık süresi (ay), sigara ve alkol kullanımı (var/yok), atopi öyküsü (var/yok), psöriazis aile öyküsü (var/yok), lezyon lokalizasyonu (palmar/plantar/palmoplantar), psöriatik tırnak varlığı (var/yok), psöriatik artrit varlığı (var/yok) şeklindeki bilgileri kaydedildi.

### **3.4 Hastalık klinik şiddeti hesaplaması**

Hastalık klinik şiddeti hesaplanmasında hastaların biyopsi alınması esnasında çekilen fotoğrafları kullanıldı. İzole palmoplantar psöriazisi ve el ekzeması olan hastaların klinik şiddet hesaplamasında m-PPASI kullanıldı (40). Palmoplantar psöriazis yanında vücutta plak psöriazisi olan hastaların şiddet hesaplamasında PAŞİ ve m-PPASI kullanıldı.

M-PPASI skoru hesaplanması şu şekilde yapıldı; klinik şiddet puanları, bilateral avuç içi ve ayak tabanı için ayrı ayrı, eritem (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli), infiltrasyon (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) ve deskuamasyon/skuam (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) değerlendirildi. Maksimum puan 12 idi. Yaygınlık puanları, avuç içi ve ayak tabanı için ayrı ayrı hastalık tutulum alanı (0 = tutulum yok, 1 = ≤%10, 2 = %10 -30, 3 = %30-50, 4 = %50-70, 5 = %70-90, 6 = %90-100) belirlenerek hesaplandı. Klinik şiddet puanı ve yaygınlık puanının çarpımı, avuç içi için 0,2 katsayısı ile, ayak tabanı için 0,3 ile çarpılarak minimum puan 0, maksimum puan 72 olacak şekilde toplam m-PPASI skorları hesaplandı.

PAŞİ hesaplaması ise şu şekilde yapıldı; baş, üst ekstremitte, gövde ve alt ekstremitedeki lezyonların vücut yüzey alanının ne kadarını kapladığı (1=%10'dan az, 2=%10-29; 3=%30-

49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90'dan çok) tespit edilip alan skoru olarak kaydedildi. Lezyonların eritem, endürasyon ve deskuamasyon durumuna göre 0 ile 4 arasında puan verilip toplandı. Toplanan değer her bölgenin kendine özgü katsayısı (baş=0.1, üst ekstremité=0.2, gövde=0.3, alt ekstremité=0.4) ve alan skoru ile çarpılarak PAŞİ değeri elde edildi.

### **3.5 Histopatolojik Değerlendirme**

Hastaların patoloji arşivinde bulunan hematoksilen-eozin boyalı preparatları kullanıldı. Bu değerlendirmeyi grupların daha önceki patoloji sonucunu veya demografik özelliklerini bilmeyen bir patolog gerçekleştirdi. Değerlendirilecek histopatolojik kriterler ise parakeratoz (fokal/konfluen), parakeratotik odak içeriği (yalnızca nötrofil/yalnızca plazma/plazma ve nötrofil), stratum korneumda nötrofil (var/yok), hipogranüloz (var/yok), psöriaziform epidermal hiperplazi (regüler/irregüler), stratum spinosumda nötrofil (var/yok), spongiöz (var/yok), spongiotik vezikül (var/yok), suprapapiller incelmeye (var/yok), rete sırtlarında anastomoz (var/yok), papiller dermiste ödem (var/ yok), papiller dermiste dilate ve tortuöz kapillerler (var/yok), üst dermiste eozinofil (var/yok), infiltrat lokalizasyonu (dermal papilla/perivasküler/interstisyel/perivaküler ve interstisyel), infiltrat içeriği(kronik/kronik+nötrofil/kronik+eozinofil/kronik+nötrofil+eozinofil) ve inflamatuvar hücre yoğunluğu(hafif/orta/şiddetli) olarak belirlendi.

### **3.6 İmmünohistokimyasal çalışma**

Ocak 2020- Şubat 2024 tarihleri arasında patoloji laboratuvarına gelmiş çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan olgulara ait parafin bloklardan rotary mikrotom aracılığıyla 3 mikron kalınlığında kesitler kesildi ve pozitif şarjlı lamlara alındı. İmmünohistokimyasal boyama Dako Omnis otomatik immünohistokimya cihazında firma protokolünde belirtildiği şekilde yapıldı. Antikorların tespitinde Dako Markalı "DAB Detection Kit" kullanıldı. Her lama 4 farklı hastanın dokusu yerleştirildi. Alınan kesitler parafinlerin erimesi amacıyla 70 derece etüvde (Mega- Term E220P) yaklaşık 1 saat bekletildi. Lamlar Dako Omnis immünohistokimya cihazına konularak Etilen Diamin Tetraasetik Asit (EDTA) ile pH:7,4'de antijen geri kazanımı işlemi yapıldı. Antikor inkübasyonu, IL-17 tavşan poliklonal antikor (1/250 dilüsyon, Gene Tex, katalog no: GTX00640) ile 20 dakika boyunca, IL-23 tavşan poliklonal antikor (1/500 dilüsyon, Gene Tex, katalog no: GTX85495) ile 20 dakika boyunca ve IL-36 $\alpha$  tavşan poliklonal antikor (1/200 dilüsyon, Gene Tex, katalog no: GTX31555) ile 30 dakika uygulandı. Arka plan boyamada Harris Hematoksilen 5 dakika

uygulandı. Lamlar kurutulularak ksilol bazlı kapatıcıyla kapatıldı ve tek patolog tarafından Olympus BX46 ışık mikroskobunda incelendi.

### **3.6.1 IL-17, IL 23, IL-36 $\alpha$ seviyelerinin değerlendirilmesi**

İmmünohistokimyasal değerlendirme daha önce Morar ve ark. tarafından yapılmış olan tanımlamalara göre yapıldı (76). İmmün boyanmanın yoğunluğu ve pozitif boyanan hücrelerin sayısı (keratinositler, lenfositler, endotel hücreleri ve fibroblastlar) yarı kantitatif bir şekilde değerlendirildi. İmmün boyama yoğunluğu 0 ile 3 arasında (0: Boyanma yok, 1: Hafif soluk boyanma, 2: Orta derecede boyanma, 3: Kuvvetli boyanma) bir ölçekte değerlendirilirken pozitif boyanan hücre sayısı 0 ile 6 arasında (0: Hiç boyanan hücre yok, 1: 1-5 hücre, 2: 6-10 hücre, 3: 11-50 hücre, 4: 51-100 hücre, 5: 101-150 hücre, 6: 150 hücreden fazla) bir ölçekte değerlendirildi. Sonrasında genel puanı hesaplamak için immünboyama yoğunluğu için karşılık gelen skorla pozitif hücre sayısı puanı çarpılmıştır. Yani immünohistokimyasal boyanma skoru= Boyanma yoğunluğu\*Boyanan hücre sayısıdır. IL-36 $\alpha$  ve IL-17 epidermis hücrelerini boyadığı için pozitif kontrol olarak çok katlı yassı epitel kullanıldı. IL-36 boyama değerlendirilirken boyanan keratinositler hesaplama dahil edilmemiş olup yalnızca pozitif boyanan endotel hücresi ve iltihabi hücreler dahil edildi. IL-17 boyama değerlendirilirken boyanan keratinositler ve ter bezi hücreleri hesaplama dahil edilmedi.

### **3.7 İstatiksel yöntem**

Verilerin analizi ve hesaplamalar için SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programı kullanıldı. Verilerin özetlenmesinde kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde (%), sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve medyan (min.-maks.) kullanıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğunu test etmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. İki grup arasındaki kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (Chi-Square) testi kullanıldı. İki grup arasındaki sayısal verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Üç grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Farklılığı yaratan grubu bulmak için post-hoc analiz olarak Bonnferroni düzeltmeli Mann Whithney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için  $p < 0,05$  değeri kabul edildi. Sonuçların yorumlanması için %95 güven aralığı seçildi.

#### 4.BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2022- Şubat 2024 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalına başvuran, klinik ve histopatolojik tanılı, 25'i yalnızca PPP, 25'i PPE ve 23'ü palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazisi olan toplam 73 hasta retrospektif dahil edildi.

##### 4.1. DEMOGRAFİK ve KLİNİK BULGULAR

Yalnızca PPP olan gruptaki hastaların yaş ortalaması  $42,32 \pm 13,3$  iken %76'sı (n=19) kadındı. PPE olan gruptaki hastaların yaş ortalaması  $42,88 \pm 15,64$  iken %68'i (n=17) kadındı. Palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan gruptaki hastaların (PP+VÜCUT) yaş ortalaması  $42,73 \pm 12,09$  iken %52,1'i (n=12) kadındı. Üç grubun yaş ve cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

PPP hastalarının 11'i ev hanımı, 3'ü esnaf, 3'ü ofis çalışanı; PPE grubu hastalarının 12'si ev hanımı, 3'ü öğretmen, 2'si ofis çalışanı; PP+VÜCUT grubundaki hastaların 9'u ev hanımı 5'i işçi diğer hastaların başka meslekleri vardı.

PPP hastalarının 10'unda (%40), PPE hastalarının 1'inde (%44), PP+VÜCUT grubundaki hastaların 13'ünde (%56,52) ek hastalık mevcuttu. Ek hastalık varlığı yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

PPP hastalarının 13'ü (%52), PPE hastalarının 11'i (%44), PP+VÜCUT grubundaki hastaların 10'u (%43,4) sigara içicisiydi. Sigara içilmesi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Alkol alımı yönünden gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu.

Vücut kitle indeksi PPP grubunda  $28,39 \pm 5,28$ , PPE grubunda  $28,7 \pm 5,41$ , PP+VÜCUT grubundaki hastalarda  $27,51 \pm 3,98$  olarak hesaplanmış olup gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Tüm hastaların demografik özellikleri tablo 3'de mevcuttur.

Hastalık süresi PPP grubunda ortalama  $85,6 \pm 93,67$ , PPE grubunda ortalama  $55,88 \pm 59,29$ , PP+VÜCUT grubunda ortalama  $97,56 \pm 109,28$  ay idi. Ekzema hastalarında hastalık süresi daha kısa olmakla birlikte hastalık süresi bakımından anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ ).

Lezyon lokalizasyonu açısından bakıldığında PPP grubunda 6 (%24) hastada yalnızca palmar, 2 (%8) hastada yalnızca plantar, 17 (%68) hastada palmoplantar tutulum olduğu görüldü. PPE grubunda 10 (%40) hastada yalnızca palmar, 3 (%12) hastada yalnızca plantar,

12 (%48) hastada palmoplantar tutulum olduğu görüldü. PP+VÜCUT grubundaki hastalarda vücudtaki psoriatik plaklara ek olarak 8 (%34) hastada palmar, 15 (%65,2) hastada palmoplantar tutulum olduğu görüldü. Her üç grupta da palmoplantar tutulumun ağırlıkta olduğu ve yalnızca palmar tutulumun PPE grubunda daha yüksek olduğu görülmekle birlikte istatistiksel anlamlılık mevcut değildi ( $p>0,05$ ).

Psöriazis aile öyküsü PPP grubunda 6 (%24) hastada mevcut iken, PPE grubunda 2 (%8) hastada, PP+VÜCUT grubunda 8 (%34) hastada mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı farklılık bulundu ( $p=0,049$ ).

Kişisel atopi öyküsü yönünden gruplar sorgulandığında PPP grubunda 3 (%12) hastada, PPE grubunda 12 (%48) hastada, PP+VÜCUT grubunda 2 (8,6) hastada pozitif olduğu görüldü. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ( $p=0,001$ ).

Tırnak tutulumu PPP grubunda 10 (%40) hastada, PPE grubunda 3 (%12) hastada, PP+VÜCUT grubunda 11 (%47,8) hastada mevcuttu ve üç grup içinde anlamlılık saptandı ( $p=0,02$ ).

Psoriatik artrit öyküsü PPP grubunda 4 (%16) hastada, PPE grubunda 2 (%8) hastada, PP+VÜCUT grubunda 8 (%34) hastada mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptandı ( $p=0,025$ ).

PPP grubunda ortalama m-PPPASI skoru  $9,52\pm 7,32$ , PPE grubunda ortalama m-PPPASI skoru  $7,37\pm 6,91$ , PP+VÜCUT grubunda ortalama m-PPPASI skoru  $6,06\pm 6,5$ , ortalama PASI skoru ise  $4,46\pm 3,59$  idi. Gruplar arasında m-PPPASI skoru açısından farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.** Demografik özellikler

		PPP(n=25)	PPE(n=25)	PP+VÜCUT(n=23)	p değeri
		Ort±SS/n(%)	Ort±SS/n(%)	Ort±SS/n(%)	
Yaş		42,32 ±13,3	42,88 ±15,64	42,73 ± 12,09	0,931
Cinsiyet	Kadın	19(76)	17(68)	12(52,1)	0,212
	Erkek	6(24)	8(32)	11(47,9)	
Meslek					
	Avukat	1	0	0	
	Çiftçi	1	0	1	
	Emekli	1	1	1	
	Esnaf	3	2	1	
	Ev hanımı	11	12	9	
	İşçi	2	1	5	
	Ofis çalışanı	3	2	2	
	Öğrenci	1	2	1	
	Öğretmen	1	3	0	
	Temizlik görevlisi	1	0	2	
	Sağlık çalışanı	0	2	1	
Komorbidite					0,493
	var	10(40)	11(44)	13(56,52)	
	yok	15(60)	14(56)	10(43,48)	
Komorbidite çeşidi	Astım/KOAH	1	3	2	
	Diyabet	4	5	2	
	FMF	1	0	0	
	Hipertansiyon	2	5	6	
	Hiperkolestrolemi	2	0	0	
	Hipotiroidi	3	1	3	
	Chron hastalığı	0	1	0	
Sigara		13(52)	11(44)	10(43,4)	0,798
Alkol		1	0	1	
Vücut kitle indeksi		28,39±5,28	28,7±5,41	27,51±3,98	0,619

PPP: yalnızca palmoplantar psöriazisi olan hastalar PPE:yalnızca palmoplantar ekzeması olan hastalar

PP+VÜCUT: palmoplantar psöriazis yanında vücuttaki plak psöriazisten de biyopsi yapılmış hastalar

**Tablo 4. Klinik özellikler**

	PPP(n=25)	PPE(n=25)	PP+VÜCUT(n=23)	p değeri
	Ort±SS/n(%)	Ort±SS/n(%)	Ort±SS/n(%)	
Hastalık süresi (ay)	85,6±93,67	55,88±59,29	97,56±109,28	0,242
Psöriazis aile öyküsü	6(24)	2(8)	8(34)	<b>0,049</b>
Lokalizasyon*				0,123
Palmar	6(24)	10(40)	8(34,8)	
Plantar	2(8)	3(12)	0	
Palmoplantar	17(68)	12(48)	15(65,2)	
Atopi öyküsü	3(12)	12(48)	2(8,6)	<b>0,001</b>
Tırnak tutulumu	10(40)	3(12)	11(47,8)	<b>0,020</b>
Psöriatik artrit	4(16)	2(8)	8(34)	<b>0,025</b>
m-PPPASI skoru	9,52±7,32	7,37±6,91	6,06±6,5	0,077
PASI skoru			4,46±3,59	

PPP: yalnızca palmoplantar psöriazisi olan hastalar PPE: yalnızca palmoplantar ekzeması olan hastalar

PP+VÜCUT: palmoplantar psöriazis yanında vücuttaki plak psöriazisten de biyopsi yapılmış hastalar

\* PP+VÜCUT grubunda vücuttaki plaklara ek olarak

#### 4.2. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Her üç grupta da neredeyse tüm hastalarda parakeratoz mevcuttu. PPE grubunda yalnız 2 (%8) hastada PP+VÜCUT grubunda yalnız 1 (%5) hastanın akrall bölgesinde parakeratoz yoktu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). (Tablo 5)

Parakeratoz paterni fokal ve konfluen olarak değerlendirildiğinde PPP ve PP+VÜCUT grubunun akrall ve non-akrall bölge biyopsilerinde sırasıyla %68 (n=17), %81,8 (n=18) ve %82,6 (n=19) ile konfluen parakeratoz en sık görülen paterndi. PPE grubunda ise %69,5 (n=16) ile en sık görülen patern fokal parakeratoz paterneydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,001$ ). (Tablo 5)

**Tablo 5. Histopatolojik bulgular**

Histopatolojik Bulgular	PPP(n=25) n(%)	PPE(n=25) n(%)	PP+VÜCUT (n=23)		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
			Akral n(%)	Non- akral n(%)		
Parakeratoz	25 (100)	23 (92)	22 (95)	23 (100)	0,521	0,754
<b>Parakeratoz Paterni</b>						
Fokal Parakeratoz	8 (32)	16 (69,5)	4 (18,1)	4 (17,4)	<b>0,009</b>	<b>0,001</b>
Konfluen Parakeratoz	17 (68)	7 (30,4)	18 (81,8)	19 (82,6)		
<b>Parakeratotik Odak İçeriği</b>						
Plazma ve Nötrofil yok	9 (36)	6 (26)	13 (59)	14 (60,8)	0,421	0,118
Yalnızca Nötrofil	4 (16)	5 (21,7)	0	0		
Yalnızca Plazma	2 (8)	0	1 (4,5)	3 (13)		
Plazma ve Nötrofil	10 (40)	12 (52,1)	8 (36,3)	6 (26)		
St. Korneumda Nötrofil	15 (60)	17 (68)	15 (65,2)	16 (69,5)	0,838	0,972
Hipogranüloz	22 (88)	11 (44)	19 (82,6)	20 (86,9)	<b>0,003</b>	<b>0,002</b>
<b>Psöriaziform Epidermal</b>						
<b>Hiperplazi</b>						
Regüler	22 (88)	12 (48)	19(86,3)	18 (78,2)	<b>0,006</b>	<b>0,006</b>
İrregüler	3 (12)	13 (52)	4 (13,7)	5 (21,8)		
St. Spinozumda Nötrofil	4 (16)	1 (4)	1 (4)	2 (8)	0,187	0,254

P<sup>1</sup>: PPP ile PPE arasında Ki-kare test

P<sup>2</sup>: PPP, PPE ve Akral arasında Ki-kare test

Parakeratotik odak içeriği açısından gruplar değerlendirildiğinde PPP ve PPE grubunda sırasıyla 10 hastada (%40) ve 12 hastada (%52,1) en sık içerik plazma ve nötrofil birlikteliği idi. PP+ VÜCUT grubunun hem akral hem non-akral bölgesinde ise sırasıyla 13 (%59) ve 14 (%60,8) hastada en sık içerik plazma ve nötrofilin bulunmadığı durumdu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (p>0,05). (Tablo 5)

Stratum korneumda nötrofil varlığı PPP grubunda 15 hastada (%60), PPE grubunda 17 hastada (%68), PP+VÜCUT grubunun akral bölgesinde 15 hastada (%65,2), non-akral bölgesinde 16 hastada (%69,5) mevcuttu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 5)

Hipogranüloz PPP grubunda 22 hastada (%88), PPE grubunda 11 hastada (%44) ve PP+VÜCUT grubunda akral bölgede 19 (%82,6), non-akral bölgede 20 (%86,9) hastada mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu (p=0,002). (Tablo 5)

Psöriaziform epidermal hiperplazi çalışmaya alınan tüm hastalarda mevcuttu. PPP grubunda 22 (%88) hastada regüler, 3 (%12) hastada irregülerdi. PPE grubunda 12 (%48) hastada regüler, 13 (%52) hastada irregülerdi. PP+VÜCUT grubunda akral bölgede 19 (%86,3) hastada regüler, 4 (%13,7) hastada irregülerdi, non-akral bölgede 18 (%78,2) hastada regüler, 5 (%21,8) hastada irregülerdi. Bu durum üç grup içinde istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,006). (Tablo 5)

Stratum spinosumda nötrofil varlığı yönünden bakıldığında PPP grubunda 4 hastada (%16), PPE grubunda 1 hastada (%4), PP+VÜCUT grubunun akral bölgesinde 1 hastada (%4), non-akral bölgesinde 2 hastada (%8) mevcuttu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05). (Tablo 5)

**Tablo 6.** Histopatolojik bulgular devamı

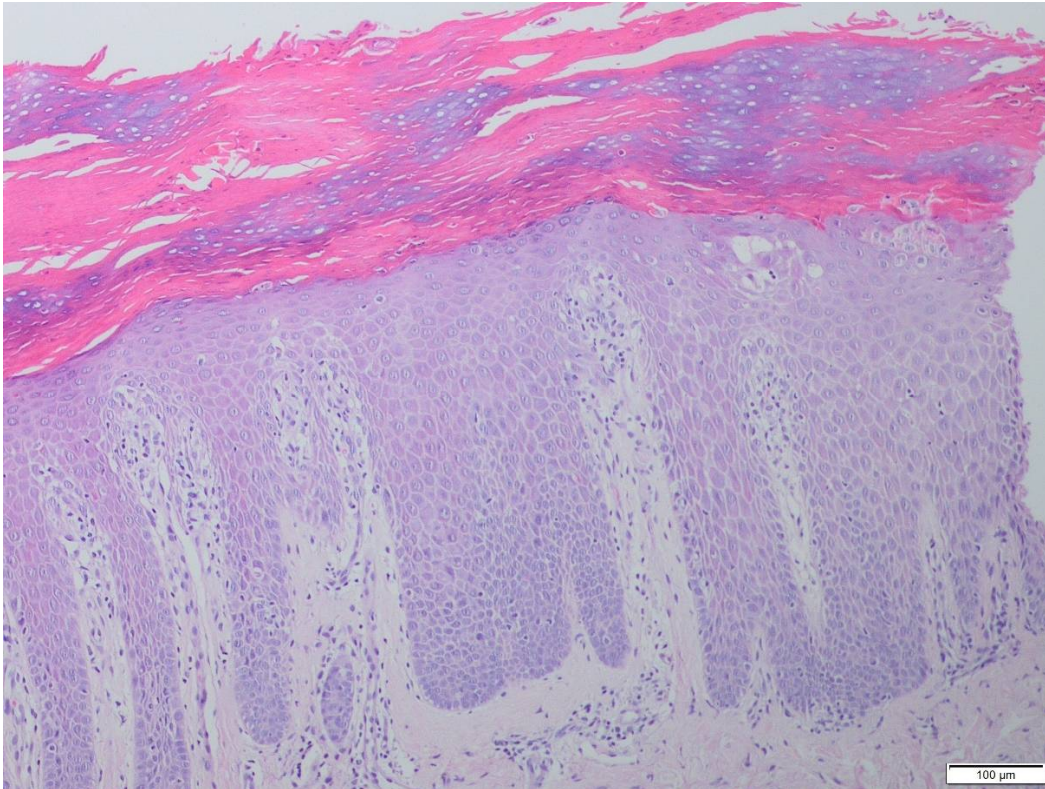
Histopatolojik Bulgular	PPP(n=25) n(%)	PPE(n=25) n(%)	PP+VÜCUT (n=23)		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
			Akral n(%)	Non- Akral n(%)		
Spongioz	20 (80)	23 (92)	17 (73,9)	10(43,4)	0,023	>0,05
Spongiotik Vezikül	9 (36)	13 (52)	9 (39)	4 (17,3)	0,154	>0,05
Suprapapiller İncelme	24 (96)	10 (40)	16 (69,5)	19(82,6)	<0,001	<0,001
Rete Sırtlarında Anastomoz	25 (100)	12 (48)	21 (91,3)	21(91,3)	<0,001	<0,001
Papiller Dermiste Ödem	4 (16)	7 (28)	2 (8,6)	3 (13)	0,235	0,169
Papiller Dermiste Dilate ve Tortuöz						
Kapillerler	17 (68)	2 (8)	9 (39,1)	12(52,1)	<0,001	<0,001
Üst Dermiste Eozinofil	4 (16)	8 (32)	5 (21,7)	2 (8,6)	0,133	0,31
<b>İnfiltrat Lokalizasyonu</b>						
Dermal Papilla	0	1 (4)	0	0	0,176	0,171
Perivasküler	25 (100)	20 (80)	23 (100)	23 (100)		
İnterstisyel	0	2 (8)	0	0		

Perivasküler+interstisyel	0	2 (8)	0	0		
<b>İnfiltrat İçeriği</b>						
Kronik	19 (76)	10 (40)	21 (91,3)	23 (100)	<b>0,007</b>	<b>&lt;0,001</b>
Kronik+Nötrofil	6 (24)	4 (16)	0	0		
Kronik+Eozinofil	0	5 (20)	2 (8,6)	0		
Kronik+Nötrofil+Eozinofil	0	4 (16)	0	0		
<b>İnflamatuvar Hücre Yoğunluğu</b>						
Hafif	15 (60)	7 (28)	19 (82,6)	11(47,8)	<b>0,004</b>	<b>&lt;0,001</b>
Orta	9 (36)	6 (24)	3 (13)	12(52,2)		
Şiddetli	1 (4)	10 (40)	1 (4,3)	0		

P<sup>1</sup>: PPP ile PPE arasında Ki-kare test

P<sup>2</sup>: PPP, PPE ve Akral arasında Ki-kare test

Spongioz tüm gruplarda mevcuttu ve PPP grubunda 20 hastada (%80), PPE grubunda 23 hastada (%92), PP+VÜCUT grubunun akral bölgesinde 17 hastada (%73,9), non-akral bölgesinde 10 hastada (%43,4) mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 6)



**Resim 4:** Palmoplantar psöriaziste rete sirtlarında anastomoz, regüler epidermal hiperplazi, hipogranüloz, konfluen parakeratoz (×100, H&E)

Spongiotik vezikül de tüm gruplarda mevcuttu ve PPP grubunda 9 hastada (%36), PPE grubunda 13 hastada (%52), PP+VÜCUT grubunun akral bölgesinde 9 hastada (%39), non-

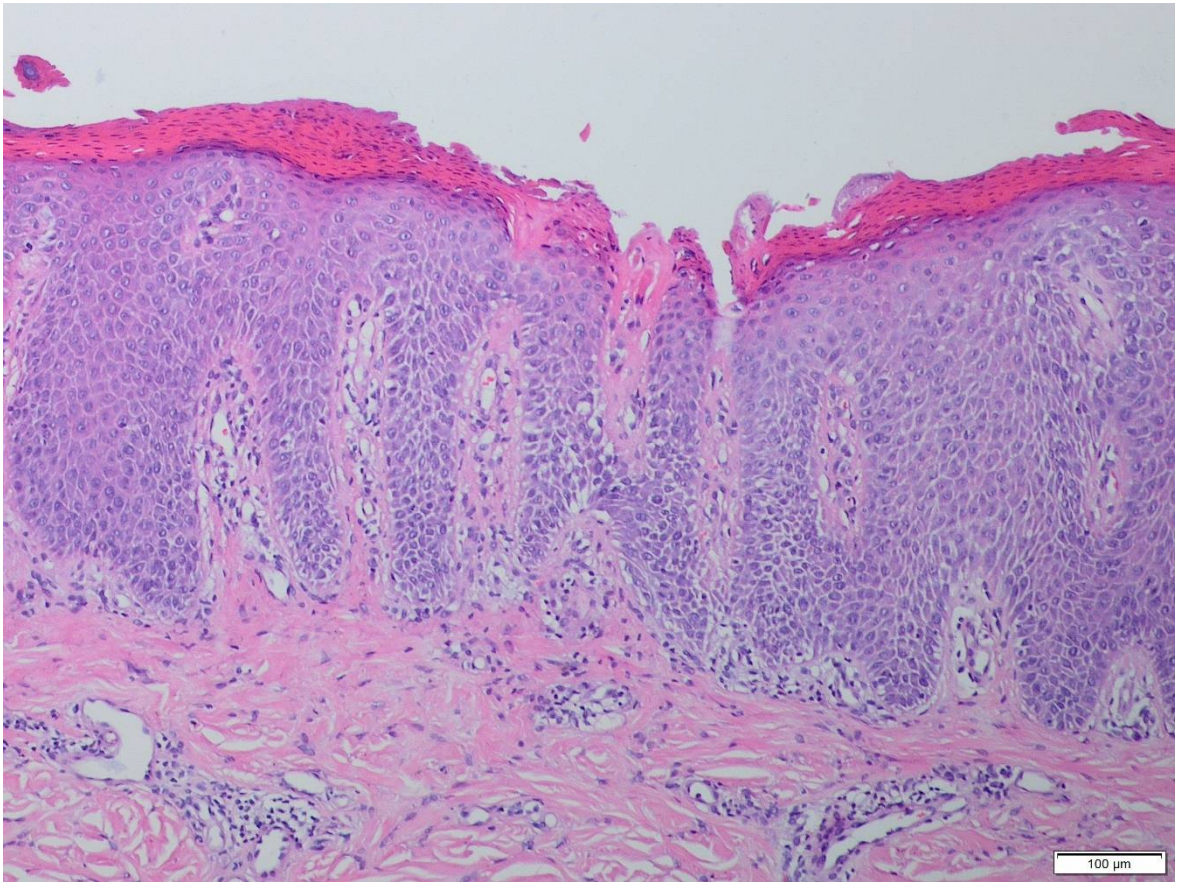
akral bölgesinde 4 hastada (%17,3) mevcuttu. Gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. (Tablo 6)

Suprapapiller incelme PPP grubunda 24 hastada (%96), PPE grubunda 10 hastada (%40) ve PP+VÜCUT grubunda akral bölgede 16 (%69,5), non-akral bölgede 19 (%82,6) hastada mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu ( $p<0,001$ ). (Tablo 6)

Rete sırtlarında anastomoz PPP grubunda 25 hastada (%100), PPE grubunda 12 hastada (%48) ve PP+VÜCUT grubunda akral ve non-akral bölgede 21 (%91,3) mevcuttu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulundu ( $p<0,001$ ). (Tablo 6)

Papiller dermiste ödem PPP grubunda 4 hastada (%16), PPE grubunda 7 hastada (%28) ve PP+VÜCUT grubunda akral bölgede 2 (%8,6), non-akral bölgede 4 (%13) hastada mevcuttu. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). (Tablo 6)

Papiller dermiste dilate ve tortuöz kapillerler PPP grubunda 17 hastada (%68), PPE grubunda 2 hastada (%8) ve PP+VÜCUT grubunda akral bölgede 9 (%9,1), non-akral bölgede 12 (%52,1) hastada mevcuttu. Gruplar arasında fark saptandı ( $p<0,001$ ). (Tablo 6)



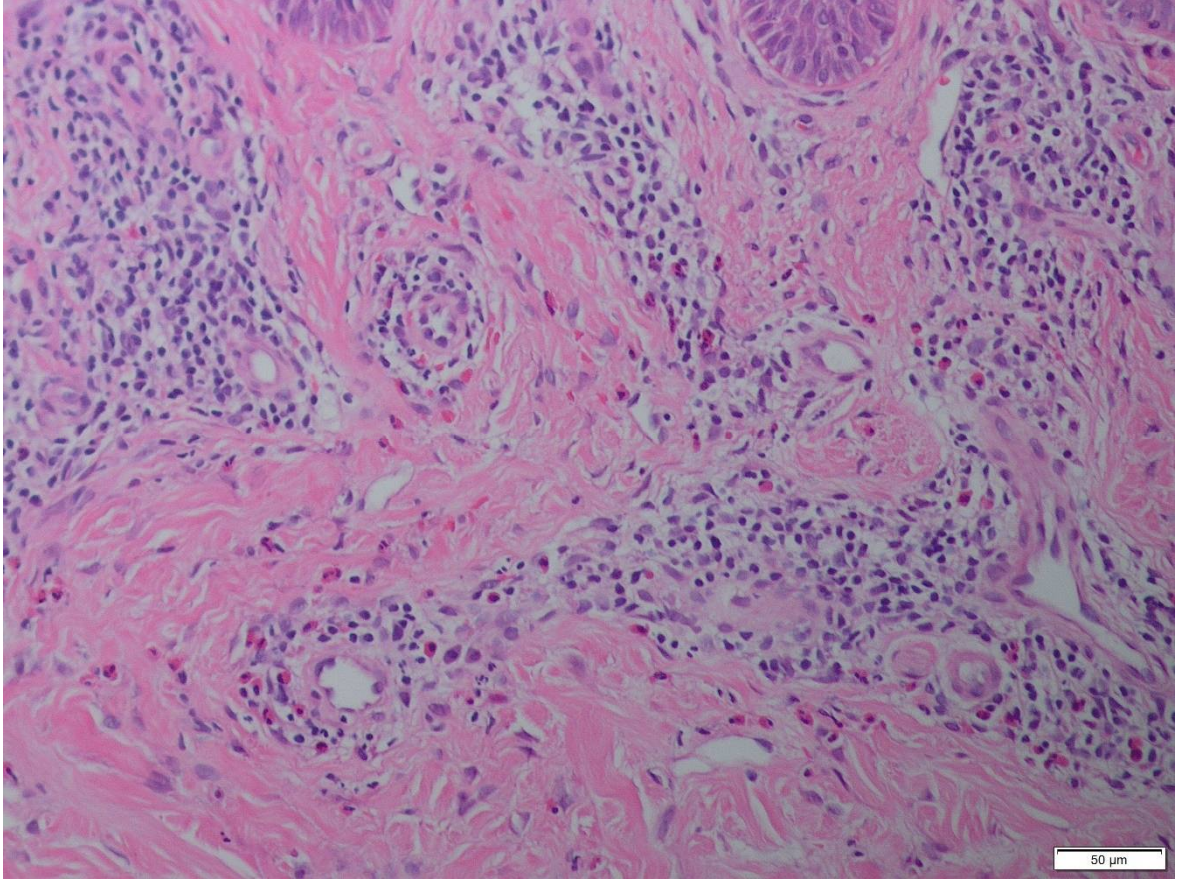
**Resim 5:** Palmoplantar psöriaziste konfluen parakeratoz, rete sırtlarında anastomoz, dilate kapillerler, hipogranüloz ( $\times 100$ , H&E)

Üst dermiste eozinofil PPP grubunda 4 hastada (%16), PPE grubunda 8 hastada (%32) ve PP+VÜCUT grubunda akral bölgede 5 (%21,7), non-akral bölgede 2 (%8,6) hastada mevcuttu. Bu durum istatikselsel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). (Tablo 6)

İnfiltrat lokalizasyonu PPP grubunda ve PP+VÜCUT grubunun hem akral hem non-akral bölgelerinde %100 ( $n=25$ ) oranında perivasküler alanda iken PPE grubunda %80 ( $n=20$ ) oranında perivasküler alandıydı. Bu durum istatikselsel olarak anlamlı değildi ( $p > 0,05$ ). (Tablo 6)

İnfiltrat içeriği PPP grubunda 19 hastada (%76) kronik iken 6 hastada (%24) kronik ve nötrofil içermekteydi. PPE grubunda 10 hastada (%40) kronik iken 4 hastada (%16) kronik+nötrofil, 5 hastada (%20) kronik+eozinofil ve 4 hastada (%16) kronik+nötrofil+eozinofil şeklindeydi. PP+VÜCUT grubunda akral ve non-akral bölgelerde sırasıyla 21 hastada (%91,3) ve 23 hastada (%100) kronik şeklindeydi. Bu durum üç grup kıyaslandığında istatikselsel olarak anlamlıydı ( $p < 0,001$ ). (Tablo 6)

İnflamatuar hücre yoğunluğu PPP grubunda 15 hastada (%60) hafif, 9 hastada (%36) orta ve 1 hastada (%4) şiddetliydi. PPE grubunda 7 hastada (%28) hafif, 6 hastada (%24) orta ve 10 hastada (%40) şiddetliydi. PP+VÜCUT grubunda akral bölgede 19 hastada (%82,6) hafif, 3 hastada (%13) orta ve 1 hastada (%4,3) şiddetliydi non akral bölgede ise 11 hastada (%47,8) hafif, 12 hastada (%52,2) ortaydı. Gruplar arasında istatikselsel anlamlılık mevcuttu ( $p < 0,001$ ). (Tablo 6)



**Resim 6:** Palmoplantar ekzemada perivasküler eozinofil infiltrasyonu, spongiyoz, irregüler epidermal hiperplazi ( $\times 200$ , H&E)

### 4.3. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Çalışmaya alınan her üç gruptaki hastaların IL-17, IL-23 ve IL-36 boyanma skorları epidermis ve dermis için ayrı ayrı değerlendirildi. Tüm gruplarda tüm immünohistokimyasal boyamalar açısından epidermal boyanma skorları dermal boyanma skorlarına göre oldukça düşüktü. (Tablo 7)

Epidermal IL-17 boyanma skoru ortalamaları PPP grubunda  $2,24 \pm 3,18$ , PPE grubunda  $3,36 \pm 3,5$ , PP+VÜCUT grubunun akral örneklerinde  $2,26 \pm 3,57$ , non-akral örneklerinde ise  $2,86 \pm 3,29$  olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ( $p > 0,05$ ). (Tablo 7)

Dermal IL-17 boyanma skoru ortalamaları PPP grubunda  $10,68 \pm 1,95$ , PPE grubunda  $13,08 \pm 3,95$ , PP+VÜCUT grubunun akral örneklerinde  $10,43 \pm 1,77$ , non-akral örneklerinde ise  $12,26 \pm 2,54$  olarak bulundu. PPP ile PPE arasında, PP+VÜCUT akral ve non-akral örnekler arasında ayrıca PPP, PPE ve PP+VÜCUT akral örnekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ve sırasıyla p değerleri şöyleydi ( $p^1: 0,045$ ,  $p^2: 0,009$ ,  $p^3: 0,045$ ). (Tablo 7)

Epidermal IL-23 boyanma skoru ortalamaları PPP grubunda  $0,28 \pm 0,73$ , PPE grubunda  $0,7 \pm 1,7$ , PP+VÜCUT grubunun akrall örneklerinde  $0,04 \pm 0,2$  olarak bulundu, non-akrall örneklerinde ise epidermal IL-23 boyanması saptanmadı. Bu durumda gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). (Tablo 7)

Dermal IL-23 boyanma skoru ortalamaları PPP grubunda  $1,64 \pm 1,22$ , PPE grubunda  $2,76 \pm 2,29$ , PP+VÜCUT grubunun akrall örneklerinde  $1,21 \pm 1,41$ , non-akrall örneklerinde ise  $1,43 \pm 1,23$  olarak bulundu. PPP ile PPE arasında ve PPP, PPE ve PP+VÜCUT akrall örnekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ve sırasıyla p değerleri şöyleydi ( $p^1: 0,033$ ,  $p^3: 0,012$ ). (Tablo 7)

Epidermal IL-36 boyanma skoru ortalamaları PPP grubunda  $1,52 \pm 2,08$ , PPE grubunda  $2,1 \pm 3,0$ , PP+VÜCUT grubunun akrall örneklerinde  $0,78 \pm 1,78$ , non-akrall örneklerinde ise  $0,69 \pm 1,86$  olarak bulundu. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). (Tablo 7)

Dermal IL-36 boyanma skoru ortalamaları PPP grubunda  $7,44 \pm 1,78$ , PPE grubunda  $8,16 \pm 2,44$ , PP+VÜCUT grubunun akrall örneklerinde  $6,04 \pm 2,63$ , non-akrall örneklerinde ise  $7,73 \pm 2,47$  olarak bulundu. PP+VÜCUT grubunda akrall ve non-akrall örnekler arasında ayrıca PPP, PPE ve PP+VÜCUT akrall örnekler arasında istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu ve sırasıyla p değerleri şöyleydi ( $p^2: 0,031$ ,  $p^3: 0,018$ ). (Tablo 7)

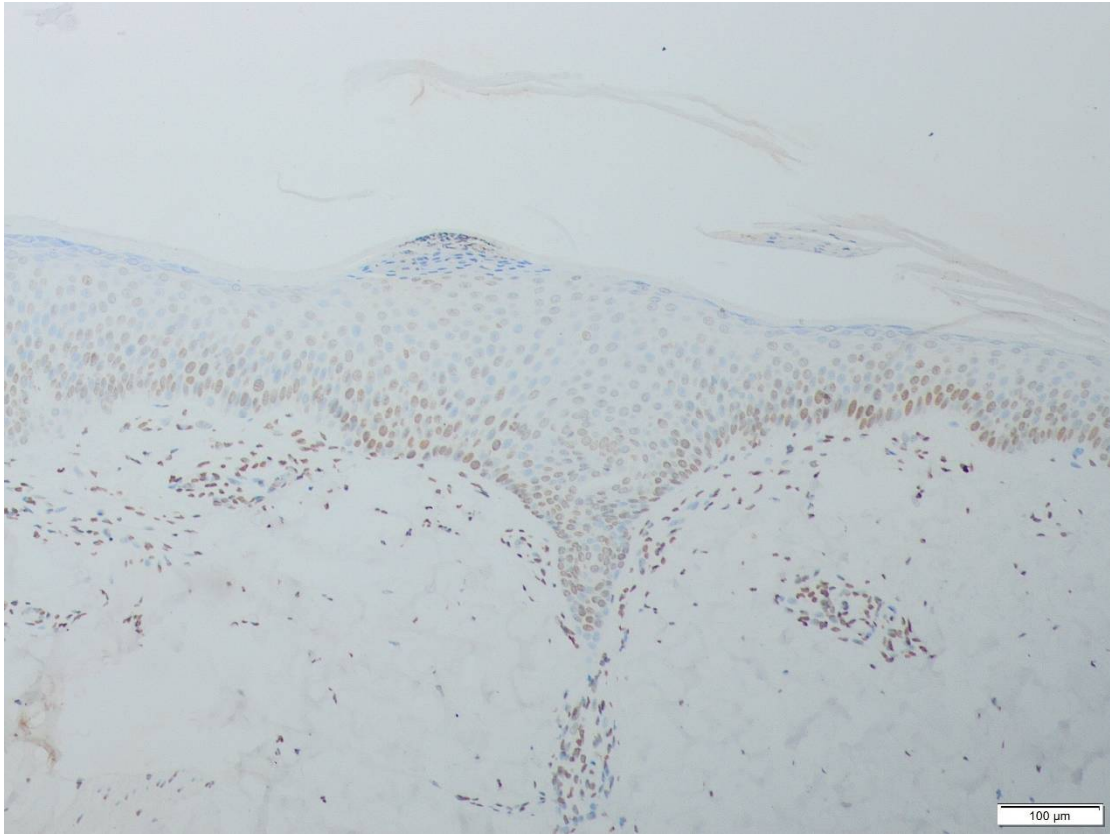
**Tablo 7.** İmmünohistokimyasal Boyanma Skorları

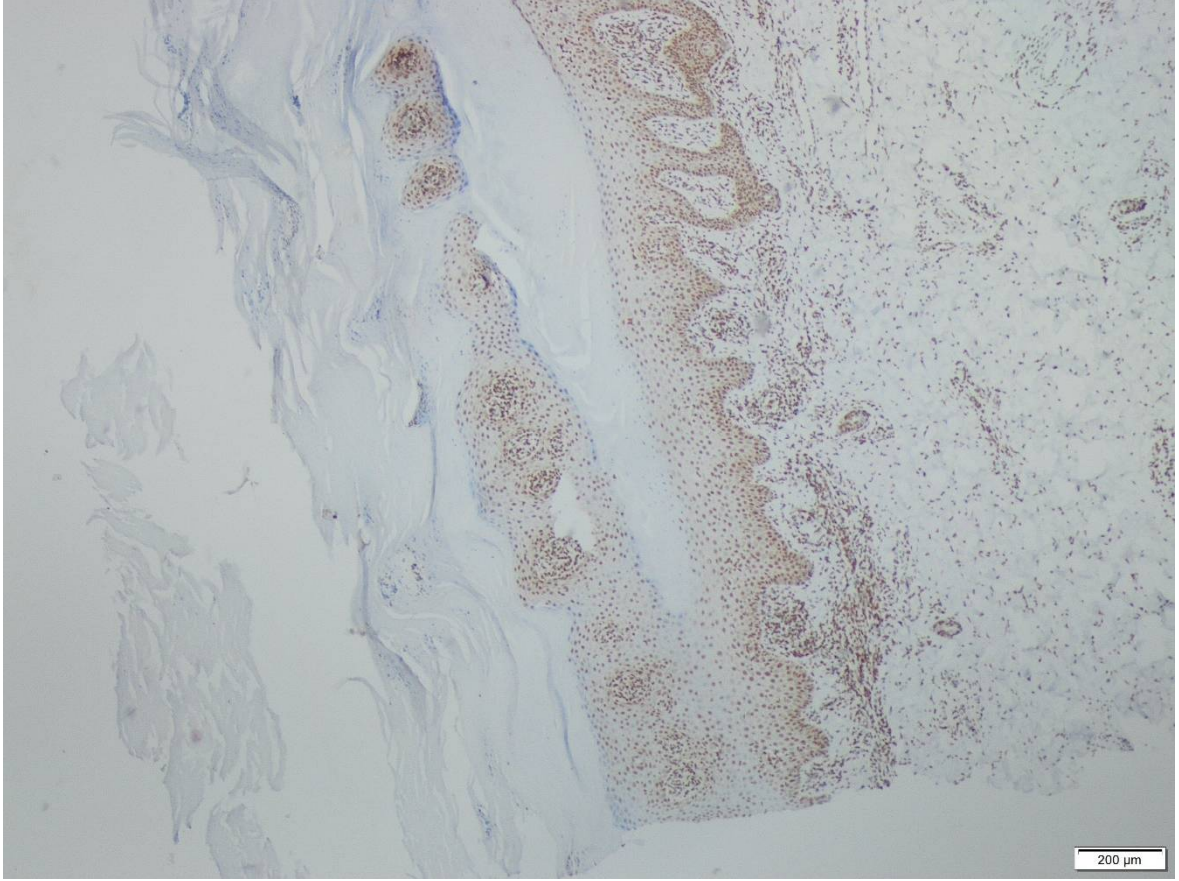
İmmünohistokimyasal Boyanma Skorları	PPP(n=25) Ort±SS Med (min-max)	PPE(n=25) Ort±SS Med(min-max)	PP+VÜCUT (n=23)		p <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>	p <sup>3</sup>
			Akral Ort±SS Med (min-max)	Non-akral Ort±SS Med (min-max)			
Epidermal IL-17 skoru	2,24±3,18 0 (0-12)	3,36±3,5 2 (0-12)	2,26±3,57 0 (0-12)	2,86±3,29 2 (2-9)	>0,05	>0,05	>0,05
Dermal IL-17 skoru	10,68±1,95 9 (9-15)	13,08±3,95 12 (9-18)	10,43±1,77 9 (9-15)	12,26±2,54 12 (9-18)	<b>0,045</b>	<b>0,009</b>	<b>0,045</b>
Epidermal IL-23 skoru	0,28±0,73 0 (0-3)	0,7±1,7 0 (0-6)	0,04±0,2 0 (0-1)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Dermal IL-23 skoru	1,64±1,22 2 (0-3)	2,76±2,29 3 (0-12)	1,21±1,41 0 (0-3)	1,43±1,23 2 (0-3)	<b>0,033</b>	0,583	<b>0,012</b>
Epidermal IL-36 skoru	1,52±2,08 0 (0-6)	2,1±3,0 0 (0-9)	0,78±1,78 0 (0-6)	0,69±1,86 0 (0-6)	>0,05	>0,05	>0,05
Dermal IL-36 skoru	7,44±1,78 8 (4-10)	8,16±2,44 8 (6-12)	6,04±2,63 6 (2-12)	7,73±2,47 8 (3-12)	0,48	<b>0,031</b>	<b>0,018</b>

p<sup>1</sup>: PPP ile PPE arasında Mann Whitney U test

p<sup>2</sup>: PP+VÜCUT grubunda akral ve non-akral örnekler arasında Mann Whitney U test

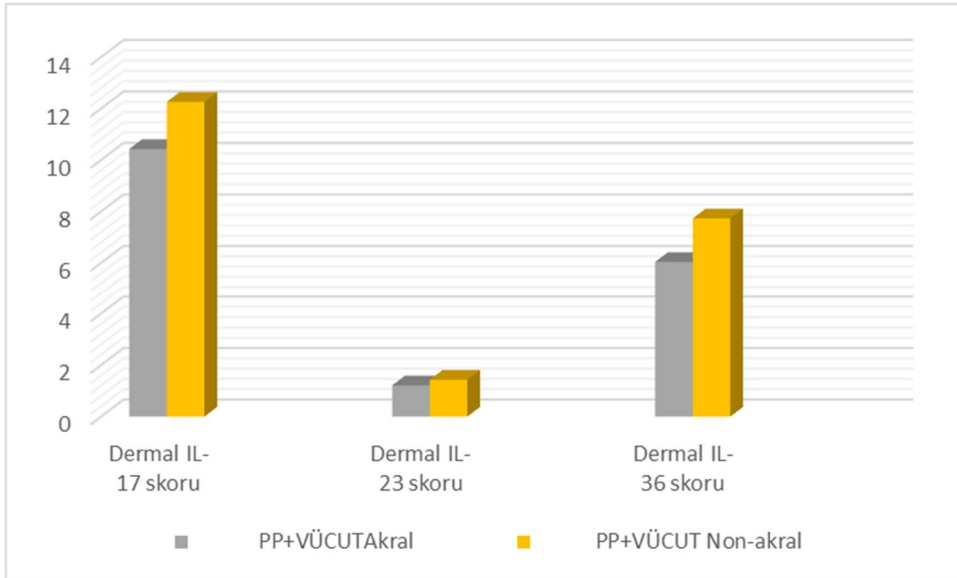
p<sup>3</sup>: PPP, PPE ve PP+VÜCUT grubunun akral örnekleri arasında Kruskal Wallis test

**Resim 7:** IL-17 dermal derece 3 (kuvvetli) boyanma, epidermal derece 1 (hafif soluk) boyanma (×100)

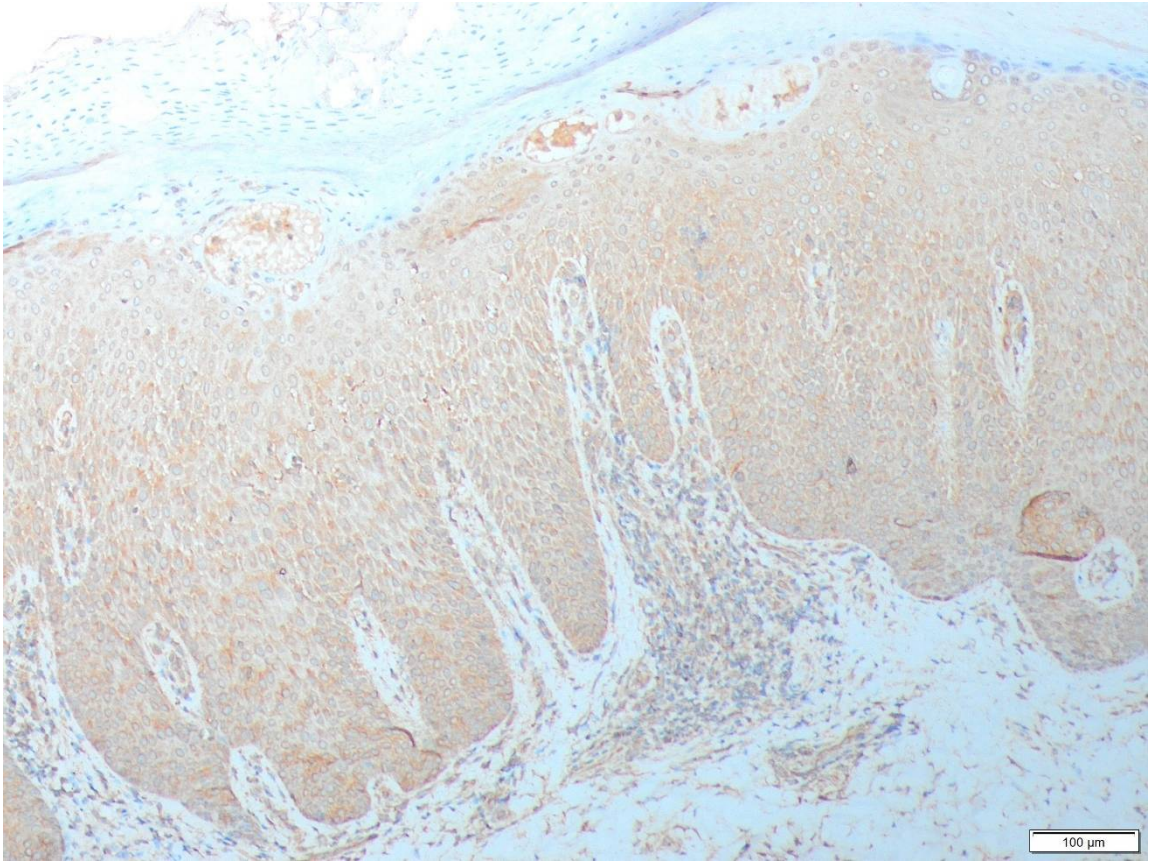
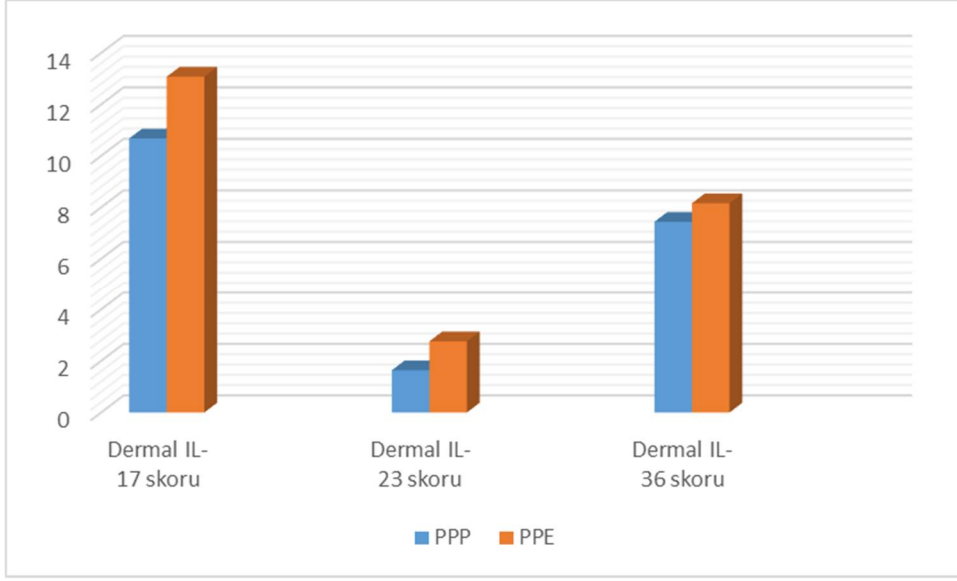


**Resim 8:** IL-17 dermal derece 3 (kuvvetli) boyanma, epidermal derece 2 (orta derecede) boyanma ( $\times 100$ )

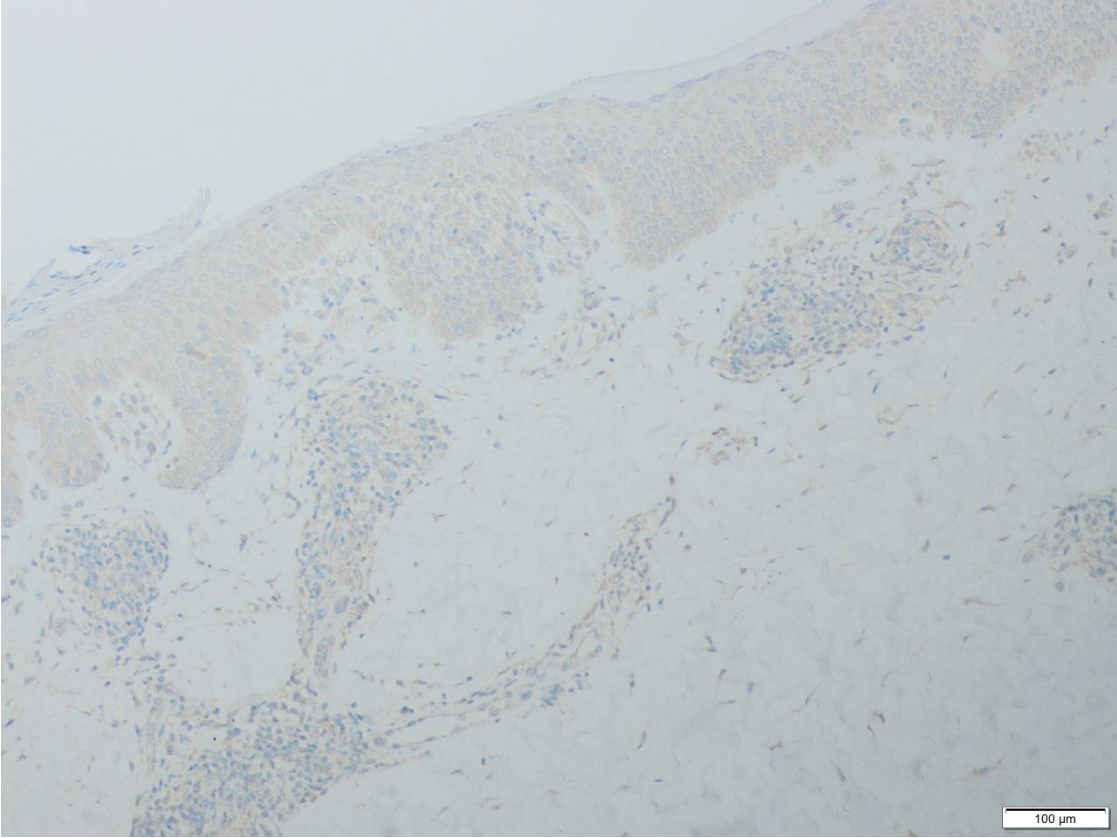
**Şekil 1.** PP+VÜCUT grubunda akral ve non-akral bölge IL-17, 23 ve 36 ekspresyonlarının karşılaştırılması



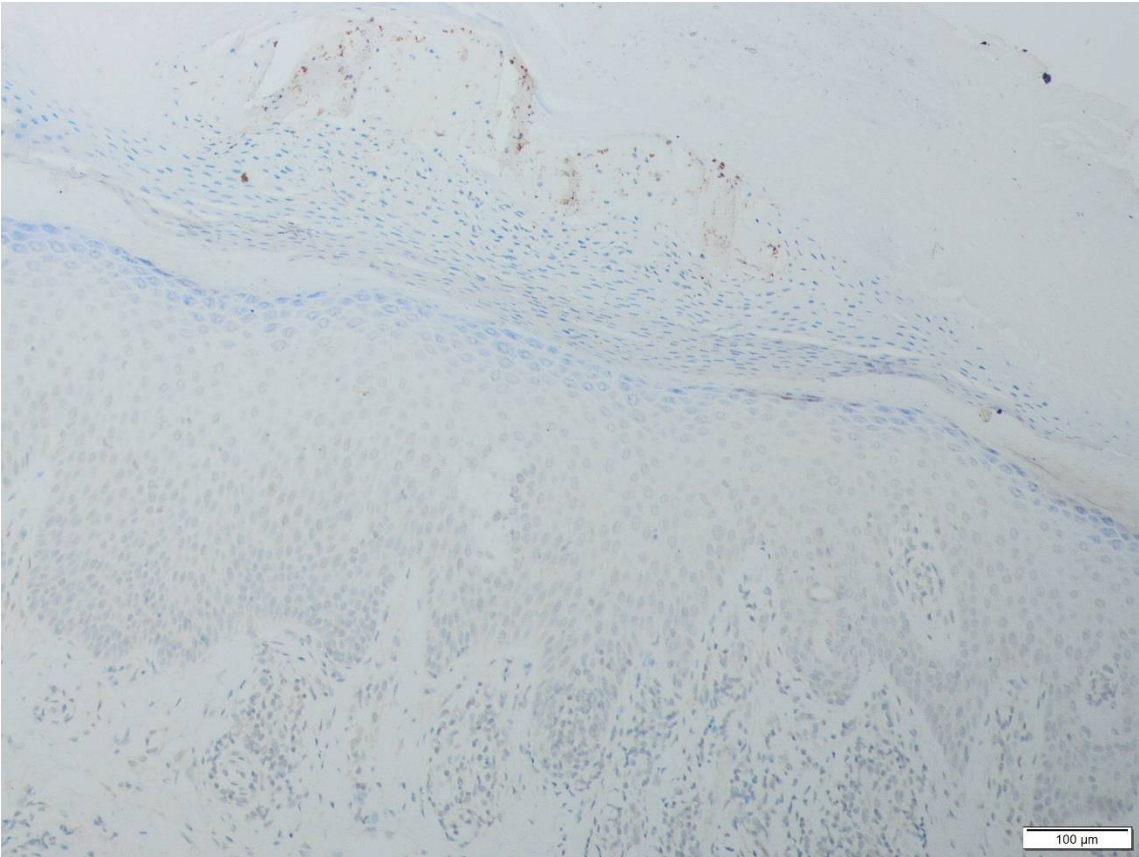
**Şekil 2.** PPP ve PPE grubunda dermal IL-17, 23 ve 36 ekspresyonlarının karşılaştırılması



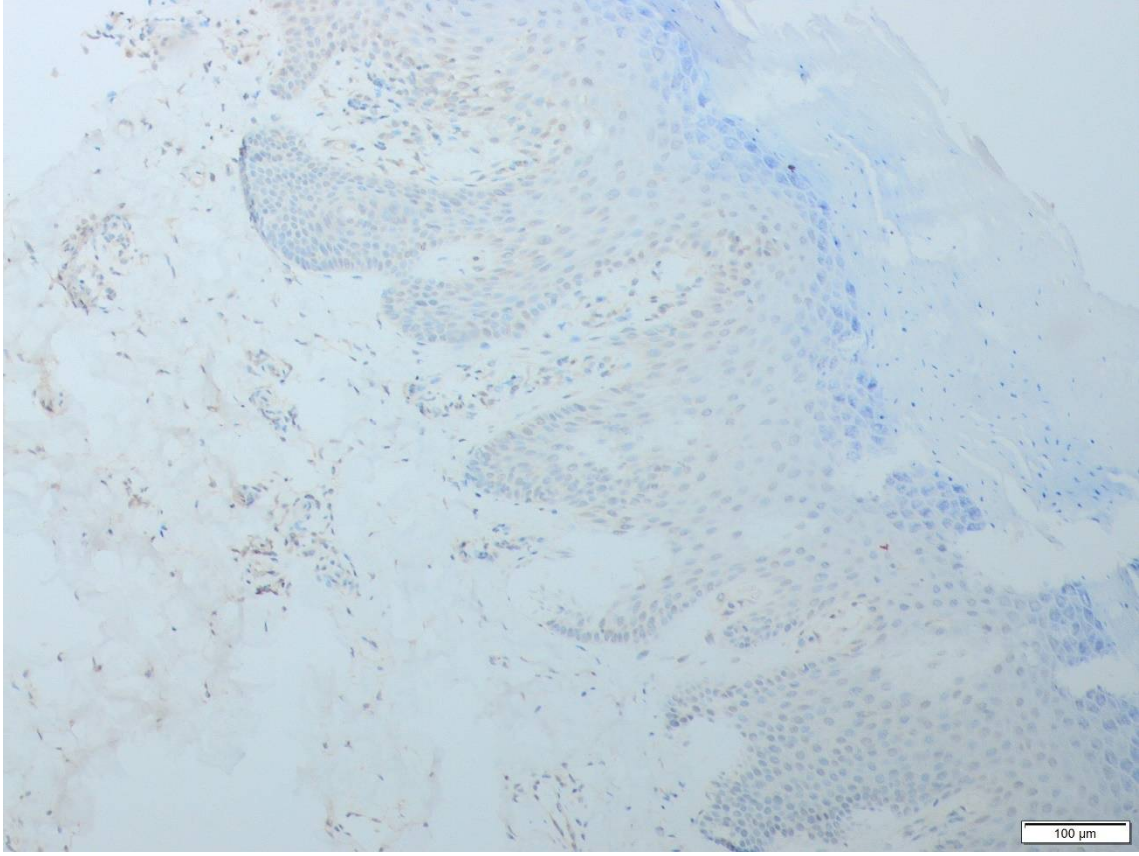
**Resim 9:** IL-36 dermal derece 2 (orta derece) boyanma, epidermal derece 3 (kuvvetli) boyanma ( $\times 100$ )



**Resim 10:** IL-36 dermal derece 1 (hafif soluk) boyanma, epidermal boyanma yok ( $\times 100$ )



**Resim 11:** IL-23 dermal derece 1 (hafif soluk) boyanma, epidermal derece 2(orta şiddette) boyanma ( $\times 100$ )



**Resim 12:** IL-23 dermal derece 1 (hafif soluk) boyanma, epidermal boyanma yok ( $\times 100$ )

## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda palmoplantar bölge ve vücutta psöriazisi olan hastalarda akral lezyonların non-akral lezyonlara göre immünohistokimyasal olarak ölçülen IL-17 ve IL-36'yı daha az eksprese ettiği ve bu durumun palmoplantar bölgede bu sitokinleri hedefleyen ajanlara karşı yanıtın daha az olmasına sebep olabileceği bulundu. IL-23 ekspresyonu ise bölgeler arasında anlamlı farklılık göstermedi. PPE hastalarının PPP hastalarına göre IL-17 ve IL-23 'ü daha fazla eksprese ettiği ve bu interlökinlerin psöriazise özgü olmayıp ekzemada da artmış olabileceği gösterildi. IL-36 ekspresyonu hastalıklar arasında anlamlı farklılık göstermedi ve bu sitokinin psöriazis ve ekzema hastalarında ayırıcı kullanılabileceği görüşünü desteklemedi. PPP ve PPE ayrımında konfluent parakeratoz, hipogranüloz, regüler epidermal hiperplazi, rete sırtlarında anastomoz, suprapapiller incelme, papiller dermiste dilate ve tortuöz kapillerlerin bulunması ve kronik infiltrat içeriği gibi histopatolojik bulgular literatürle uyumlu şekilde PPP de daha sık görülen önemli bulgular olarak öne çıkmaktadır. Ancak bu bulguların kesin ayırıcı tanı kriterleri olmadığı ve her hastada aynı şekilde gözlenemeyebileceği akılda tutulmalıdır.

Psöriaziste palmoplantar bölge tutulumu vücut yüzey alanı olarak bakıldığında kısıtlı bir alan gibi görünmesine rağmen hastaların günlük yaşamını ciddi şekilde etkilemesi dolayısıyla fonksiyonel açıdan ciddi bir tutulumu işaret eder. PPP her yaşta görülebmesine rağmen yapılan çalışmalarda 20-50 yaş grubunda yoğunlaştığı ve ortalama görülme yaşının  $45 \pm 18$  yıl olduğu saptanmıştır (77, 78). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde izole PPP grubunda yaş ortalaması  $42,32 \pm 13,3$ , palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan gruptaki hastaların yaş ortalaması  $42,73 \pm 12,09$  olarak bulunmuştur. Kadın ve erkekler arasında hastalığın görülme sıklığı açısından literatürde erkek hakimiyetinin olduğu veya eşit sıklıkta görüldüğü şeklinde farklı görüşler vardır (69, 78). Bizim çalışmamızda literatürün aksine izole PPP'si olan hasta grubunda kadın hakimiyeti mevcuttu ve kadın/erkek oranı 3,8 idi. Bu bulgu çalışmamızdaki kadın katılımcı sayısının erkeklerden daha fazla olmasından kaynaklanabilir. Kadın hastaların daha fazla başvuru yapmasının altında yatan sosyokültürel faktörlerin araştırılması gerekmektedir. Palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan grupta kadın/erkek oranı literatürle benzer şekilde 1,09 idi. Yapılan çalışmalarda PPE'nin görülme yaşı ortalama  $40,6 \pm 14,9$  ve kadın/erkek oranı 1,3 olarak bulunmuştur (59). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde PPE grubunda ortalama görülme yaşı  $42,88 \pm 15,64$  iken kadın/erkek oranı literatürden farklı olarak 2,1 bulunmuştur. Buradaki kadın hakimiyeti de

yine kadın katılımcı sayısının yüksek olması ve ülkemize özgü sosyokültürel sebeplerden kaynaklı olabilir.

Palmoplantar dermatozların görülme sıklığının, sürtünme ve travmanın fazla olması sebebiyle çiftçilik gibi ağır fiziksel işlerde çalışanlarda ve deterjan ve su maruziyetinin fazla olması dolayısıyla ev hanımlarında arttığı literatürdeki çalışmalarda gözlenmiştir (79). Bizim çalışmamızda da her üç gruptaki hastaların %50'ye yakınını ev hanımları oluştururken erkekler arasında da işçi ve çiftçi gibi ağır fiziksel işlerle uğraşanlar çoğunlukta idi.

Psöriazis vulgariste olduğu gibi palmoplantar psöriaziste de komorbidite sıklığı artmıştır. Brunasso ve ark. PPP'de komorbidite görülme sıklığını %31,4 olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada en sık eşlik eden hastalıkların hipertansiyon, kolesterol yüksekliği, diyabetes mellitus ve obezite gibi metabolik hastalıklar olduğu tespit edilmiştir (80). Bizim çalışmamızda literatüre benzer şekilde izole PPP grubunda %40, palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan grupta %56 oranında komorbid hastalık bulunmaktaydı. En çok eşlik eden komorbiditeler diyabetes mellitus ve hipertansiyondu.

Palmoplantar psöriazis hastalarında sigara içme oranı %36 olarak bulunmuştur (78). Çalışmamızda sigara içme oranları literatür ile benzer bulunmuştur. İzole PPP grubunda %52, vücutta plak psöriazis eşlik eden grupta %43,4 oranında sigara içme alışkanlığı gözlenmiştir. PPE hastalarında sigara içme oranı %64 saptanmıştır (81). Bizim çalışmamızda PPE grubunda sigara içme oranı literatüre benzer şekilde %44 bulunmuştur. Psöriazis ve ekzema gibi inflamatuvar hastalıklarda sigaranın hastalık seyrine etkisinin daha ayrıntılı incelenmesi gerekmektedir.

Psöriazis hastalarında metabolik sendromun değerlendirildiği bir çalışmada vücut kitle indeksine(VKİ) bakılmış ve ortalama  $26,92 \pm 4,11$  olarak bulunmuştur (82). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde psöriazis hastalarında VKİ ortalama  $28,39 \pm 5,28$  olarak bulunmuştur.

Palmoplantar psöriaziste toplam hastalık süresi yapılan çalışmalarda Brunasso ve ark. tarafından ortalama 120 ay, Erdem ve ark. tarafından ortalama  $96,7 \pm 132$  ay olarak saptanmıştır (80, 83). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde izole PPP grubunda ortalama hastalık süresi  $85,6 \pm 93,67$  ay, palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan grupta  $97,56 \pm 109,28$  ay olarak bulunmuştur. Palmoplantar ekzema ile ilgili yapılan bir çalışmada ortalama hastalık süresi  $73,2 \pm 105,6$  ay olarak bulunmuştur (59).

Bizim çalışmamızda PPE grubunda ortalama hastalık süresi  $55,88 \pm 59,29$  ay olarak bulunmuştur.

Greenberg ve ark. palmoplantar psöriaziste psoriatik artrit görülme sıklığını %19,6, ailede psöriazis öyküsünü ise %30 olarak bulmuşlardır (84). Bizim çalışmamızda da izole PPP grubunda psöriatik artrit oranı %16, psöriazis aile öyküsü ise %24 hastada pozitif saptanmıştır. Palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan grupta psöriatik artrit ve ailede psöriazis öyküsü %34 hastada pozitif bulunmuştur.

Khandpur ve ark. yapmış oldukları çalışmada palmoplantar psöriazisli hastalarda tırnak tutulumunu %41 olarak bulunmuştur (77). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde izole PPP grubunda %40, palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan grupta %47,8 olarak bulunmuştur. Palmoplantar ekzema olgularında tırnak tutulumunun araştırıldığı bir çalışmada %32,3 oranında pozitiflik saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda PPE grubunda tırnak tutulumu %12 olarak bulunmuştur bunun sebebi çalışma gruplarındaki hastaların ekzema şiddetinin farklı olması olabilir.

Yapılan bir metaanalizde palmoplantar psöriaziste yalnızca palmar tutulumun %21, yalnızca plantar tutulumun %20 ve palmoplantar tutulumun %59 oranında görüldüğü tespit edilmiştir (86). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde PPP grubunda palmar tutulum %24, plantar tutulum %8, palmoplantar tutulum ise %68 oranında görülmüştür. Palmoplantar psöriazis yanında vücutta eşlik eden plak psöriazis olan grupta palmar tutulum %34,8, plantar tutulum %0, palmoplantar tutulum ise %65,2 oranında görülmüştür.

Agner ve ark. yaptıkları bir çalışmada palmar bölgede ekzeması olan hastaların %29'unun plantar bölgede de ekzemasının olduğunu ayrıca hastaların %25'inde atopi öyküsünün olduğunu bulmuşlardır. Brans ve ark. ise palmar ekzemaya eşlik eden plantar tutulumu % 27,8, atopi öyküsünü ise %40 hastada pozitif olarak bulmuşlardır (62, 81). Bizim çalışmamızda ise PPE grubunda hem palmar hem plantar tutulumun görülme oranı ve atopi öyküsü pozitif hasta oranı %48 olarak bulunmuştur. Bu oranların literatüre göre yüksek olmasının sebebi yapılan çalışmalarda ekzema grubuna alınan hastaların etiyojilerinin farklı olması olabilir.

Palmoplantar psöriazis ve ekzemanın klinik görünüşleri birbirine oldukça benzer. Klinik ayırıcı tanıda vücudun diğer bölgelerinde psöriazis ya da ekzema plağı olması, tırnak tutulumu, aile öyküsü gibi faktörler yardımcı olsa da ayırıcı tanı çoğu zaman mümkün olmamaktadır. Bu durum bu iki hastalığın ayırıcı tanısı için pek çok histopatolojik ve

immünolojik çalışma yapılmasına sebep olmuştur. Her ne kadar bu çalışmalarda karakteristik bazı özellikler tanımlanmış olsa da henüz bu iki hastalığı histopatolojik olarak ayıracak kesin tanı kriterleri belirlenememiştir.

Heasari ve ark. 36 palmoplantar psöriazis ve 16 palmoplantar ekzema hastasında görülen histopatolojik bulguları kıyaslamış oldukları çalışmalarında konfluent parakeratoz paterninin palmoplantar psöriazis hastalarında ekzema hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır (87). Bizim çalışmamızda da konfluent parakeratoz psöriazis gruplarında ekzema grubundan daha sık görülen bir bulguydu ve istatistiksel olarak anlamlıydı.

Aydın ve ark.'nın çalışmasında parakeratotik odak içerisinde plazma ve nötrofillerin bulunmasını hem palmoplantar psöriazis hem de palmoplantar ekzema hastalarında oldukça sık görülen bir bulgu olduğunu ve bunun ayırıcı tanıda kullanılamayacağını savunmuşlardır (4). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde tüm gruplarda parakeratotik odak içerisinde plazma ve nötrofillerin birlikte görülmesi oldukça sık rastlanan bir bulguydu.

Cesinaro ve ark. yaptıkları çalışmalarında stratum korneumda nötrofil bulunma oranını palmoplantar psöriazis hastalarında %45, AKD hastalarında %35 oranında olduğunu ve gruplar arasında fark olmadığını saptamışlardır (88). Bizim çalışmamızda da tüm gruplarda stratum korneumdaki nötrofil bulunma oranı benzer şekildeydi.

An ve ark. palmoplantar psöriazis, kronik el ekzeması ve hiperkeratotik ekzemanın histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada granüler tabaka kaybının psöriaziste kronik el ekzemasına göre daha yüksek oranda görüldüğünü bulmuşlardır (3). Bizim çalışmamızda da hipogranüloz palmoplantar psöriazis hastalarının %88 ve %82'sinde görülürken palmoplantar ekzema hastalarının yalnızca %44'ünde görülmüştür ( $p=0,002$ ).

Das ve ark. palmoplantar psöriaziste klinikopatolojik korelasyonu değerlendirdikleri çalışmalarında stratum spinosumda nötrofil görülme oranının % 1.9 gibi beklenenden çok daha düşük bir oran olduğunu saptamışlardır (89). Bu durumu palmoplantar bölge lezyonlarında klasik psöriazis histopatolojik özelliklerinin her zaman görülemeyebileceğine bağlamışlardır. Çalışmamızda da stratum spinosumda nötrofil PPP grubunda %16, PPE grubunda %4 ve PP+VÜCUT grubunun akral ve non-akral örneklerinde sırasıyla %4 ve %8 oranında bulunmuştur.

Cesinaro ve ark. PPP ve AKD vakalarının histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini inceledikleri çalışmalarında regüler epidermal hiperplazinin psöriazis ve ekzema hastalarını ayırt etmede önemli bir bulgu olabileceğini bulmuşlardır (88). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda psöriaziform epidermal hiperplazi mevcuttu ve literatüre benzer şekilde palmoplantar psöriazis grubunda %88 oranında regülerken, ekzema grubunda yalnızca %48 hastada regüler paterndeydi ( $p=0,006$ ).

Khandpur ve ark. 31 palmoplantar psöriazis 24 palmoplantar hiperkeratotik dermatit vakasının histopatolojik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında suprapapiller incelmelerin psöriazis hastalarında daha yüksek oranda görüldüğünü tespit etmişlerdir (77). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde suprapapiller incelmelerin palmoplantar psöriazis gruplarında ekzemaya göre oldukça yüksek oranda bulunmuştur ( $p < 0,001$ ).

Park ve ark. palmoplantar psöriazis ile çeşitli ekzema tiplerinin histopatolojik özelliklerini karşılaştırdıkları çalışmada, ekzemayı hiperkeratotik ekzema ve atopik dermatit veya numuler dermatit ile birlikte olan veya olmayan ekzema olarak ayırmışlardır. Palmoplantar psöriaziste atopik dermatit veya numuler dermatit ile birlikte olan el ekzeması grubuna göre rete sırtlarında anastomozun daha sık görüldüğünü bulmuşlardır (90). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde psöriazis gruplarında ekzema grubuna göre daha yüksek oranda rete sırtlarında anastomoz görülmekteydi ( $p < 0,001$ ).

Das ve ark. palmoplantar psöriazisin klinikopatolojik korelasyonunu tespit etmek amacıyla 52 palmoplantar psöriazis hastasının histopatolojik özelliklerini tanımlamışlar ve papiller dermiste dilate ve tortuöz kapillerlerin %78 oranında görülen bir bulgu olduğunu bulmuşlardır (89). Kim ve ark. hiperkeratotik palmoplantar ekzema, palmoplantar psöriazis ve mikozis fungoides hastalarının histopatolojik özelliklerini inceledikleri çalışmalarında papiller dermiste dilate kapillerlerin palmoplantar psöriaziste %100 oranında görülürken ekzemada hiç görmediklerini bildirmişlerdir (91). Bizim çalışmamızda da palmoplantar psöriazis grubunda %68 oranında görülürken ekzema grubunda %8 oranında görüldü ( $p < 0,001$ ).

Aydın ve ark. yaptıkları çalışmada papiller dermal ödemin palmoplantar psöriazis ve ekzemada aynı oranlarda görüldüğünü tespit etmişlerdir (4). Hesari ve ark da hem palmoplantar psöriazis hem de palmoplantar ekzema hastalarında benzer oranda papiller dermal ödem saptamışlar ve bu bulgunun iki hastalığın ortak bulgusu olabileceğini

söylemişlerdir (87). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde papiller dermal ödem tüm gruplarda benzer oranlarda görülmüştür.

Khandpur ve ark. dermal infiltrasyonun özelliklerini palmoplantar psöriazis ve ekzema arasında karşılaştırdıkları çalışmalarında, her iki hastalıkta da benzer şekilde, inflamasyonun perivasküler olduğu ve içeriğinin kronik olduğunu bu durumun gruplar arasında anlamlı olmadığını bulmuşlardır (77). Hesari ve ark. da benzer şekilde perivasküler lenfositik infiltrasyonun palmoplantar psöriazis ve ekzemada benzer oranlarda görüldüğünü bulmuşlardır (87). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde dermal inflamasyon daha çok perivasküler karakterdeydi ancak inflamasyon içeriği her iki grupta da en sık lenfositik olmakla birlikte ekzema grubunda anlamlı şekilde yüksek eozinofil infiltrasyonu da eşlik etmekteydi ( $p<0,001$ ). Çalışmamızdaki ekzema grubunda gözlenen yüksek eozinofil infiltrasyonu, hastalık süresi ve ekzema alt gruplarının literatürdeki çalışmalara göre farklılık göstermesi gibi değişkenlere bağlı olabilir.

Cesinaro ve ark. spongiöz palmoplantar psöriazis ve alerjik kontakt dermatit gruplarında benzer oranlarda olduğunu bildirmişlerdir (88). Aydın ve ark. spongiotik vezikül oranını palmoplantar psöriazis ve hiperkeratotik palmoplantar ekzema gruplarında benzer oranlarda bulmuşlardır (4). Erdem ve ark. palmoplantar psöriazis ve ekzemanın histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini inceledikleri çalışmalarında spongiöz ve spongiotik vezikülün her iki grupta da benzer oranlarda görüldüğünü saptamışlardır (83). Literatüre benzer şekilde çalışmamızda psöriazis ve ekzema gruplarındaki hastalarda spongiöz ve spongiotik vezikülün benzer oranlarda görüldüğünü bulduk.

Cesinaro ve ark. çalışmalarında üst dermiste eozinofili PPP grubunda %86 AKD grubunda %90 oranında bulmuşlardır (88). Aydın ve ark. ise palmoplantar psöriazis ve ekzemayı karşılaştırdıkları çalışmalarında üst dermiste eozinofili sırasıyla %11 ve %12 oranlarında görmüşlerdir (4). Bizim çalışmamızda da PPP grubunda %16 PPE grubunda %32 oranında eozinofil görülmüştür.

Psöriaziste ve atopik dermatit gibi ekzematöz hastalıklarda histopatolojik bulgular lezyon yaşına göre farklılık göstermektedir (70, 92). Akut dönemdeki lezyonlarda perivasküler lenfositik ve nötrofilik inflamasyon şiddetli iken lezyon kronikleştikçe inflamasyon azalmaktadır. Çalışmamızda görülen psöriazis hastalarında inflamasyonun daha çok hafif düzeyde, ekzema hastalarında ise şiddetli düzeyde olmasının sebebinin

psöriazis hastalarımızın hastalık süresinin ekzema hastalarımızın hastalık süresine göre daha uzun olmasından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Psöriazis ve ekzemada vücuttaki plakların immünolojik profili hakkında çok fazla çalışma olmasına rağmen bu dermatozların akral tutulumunda görülen immünolojik değişikliklerle ilgili kısıtlı çalışma bulunmaktadır ve hedefe yönelik tedavilerin bu bölgelerdeki etkinliği sınırlıdır. Çalışmamızda aynı hastanın hem akral hem non-akral bölgelerindeki psoriatik plaklardan aynı anda alınan biyopsi materyallerinde IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonları incelenerek psöriaziste tutulan bölgeye göre inflamatuvar yanıtın değişip değişmediği sorusuna yanıt arandı.

Chen ve ark. palmoplantar psöriazis, hiperkeratotik el ekzeması, mikozis fungoides et palmaris, non-akral ekzema ve non-akral psöriazis hastalarını dahil ettikleri, akral dermatozların spesifik immünprofilini ve bunların akral ve non-akral bölge tutulumlarında farklılık olup olmadığını belirlemek için dizayn ettikleri çalışmalarında, RNA in situ hibridizasyonunu (RISH) kullanarak IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17A, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\gamma$  ve nitrik oksit sentaz ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Non-akral psöriazis lezyonlarında akral psöriazis lezyonlarına göre IL-17A ekspresyonunun daha yüksek olduğunu bulmuşlardır ancak bu yükseklik istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Yine aynı çalışmada akral psöriazis vulgaris lezyonlarının Th1, Th17 ve Th2 yolaklarının bileşik ekspresyonunu gösterirken, non-akral psöriazis lezyonlarının yalnızca Th1 ve Th17 ekspresyonu gösterdiği bulunmuştur (2). Buradan yola çıkarak akral bölgelerde görülen birden fazla yolağın eş zamanlı aktivasyonunun yalnızca tek sitokin yolağını hedefleyen biyolojik ajanlara verilen zayıf yanıtı ve palmoplantar psöriazis ve ekzemada genellikle örtüşen klinik ve histopatolojik özelliklerin görülmesini açıklayabileceğini öne sürmüşlerdir (2).

Yine Bissonnette ve ark palmoplantar psöriazis, saçlı deri psöriazis, vücutta plak psöriazis ve palmoplantar püstüler psöriazis hastalarını dahil ettikleri çalışmalarında PPP'de Th17, Th1 ve beklenmedik şekilde Th2 aracılı inflamasyonun birleşik aktivasyonunu saptamışlardır. Aynı çalışmada bu gruplardan alınan biyopsilerde IL-23 mRNA düzeylerini ölçmüşler ve palmoplantar psöriazis ile vücuttan alınan örneklerde aynı düzeyde IL-23 mRNA bulunduğunu saptamışlardır (93).

Merleev ve ark vücudun farklı anatomik bölgelerindeki epidermal lipid profillerini karşılaştırdıkları çalışmalarında diğer vücut bölgelerine kıyasla akral cildin 18 karbonlu sfingozid baz içeren seramidleri daha fazla barındırdığını bulmuşlardır (94). Keratinositlerin

lipit bileşimi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu etkileyebileceğinden psöriazis gibi inflamatuvar hastalıklarda vücut bölgelerine özgü sitokin değişikliklerinin olabileceğini savunmuşlardır (94).

Wiedemann ve ark. cilt yapısı ve işlevinde bölgeye özgü farklılıkları tespit etmek yanında akril ve non-akrill bölgedeki immünolojik çevre farklılıklarını belirlemek için yaptıkları çalışmalarında sağlıklı 10 hastadan palmar ve kalça, 5 hastadan ise plantar ve kalça derisi örneği alıp bu bölgelerdeki gen ifadelerini RNA dizilimi yoluyla analiz etmişlerdir. Kalça derisinde CD3D ve CD79A gibi bağışıklık hücresine özgü biyobelirteç genlerinin palmoplantar cilde kıyasla oldukça yüksek oranda ifade edildiğini ve kalça derisinde inflamatuvar hücrelerin fazla olduğunu bulmuşlardır (95).

Kelsey ve ark. palmoplantar psöriazis, dishidrotik ekzema ve püstüler palmoplantar psöriazis hastaları ile sağlıklı akril ve non-akrill ciltten aldıkları örneklerde immünolojik hücre ve sitokin ortamını karşılaştırdıkları çalışmalarında sağlıklı non-akrill cildin sağlıklı akril cilde göre T hücre oluşumu ve sitokin üretimi ile ilgili genleri daha fazla barındırdığını bulmuşlardır (96).

Ahn ve ark. konvansiyonel plak psöriazis, saçlı deri psöriazis ve palmoplantar psöriazis hastalarının biyopsilerindeki immünolojik hücre ve sitokin profilini inceledikleri çalışmalarında konvansiyonel plak psöriaziste CD8 T hücreleri tarafından üretilen IL-17A ve TNF- $\alpha$ 'nın palmoplantar psöriazise göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır (97).

Lillis ve ark. plak psöriazis, palmoplantar psöriazis ve hiperkeratotik el ekzemasında IL-23 ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak değerlendirdikleri çalışmalarında plak psöriazis ve palmoplantar psöriazis arasında IL-23 boyanan hücre sayısı açısından fark olmadığını göstermişlerdir (98).

Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak aynı anda hem vücutta hem palmoplantar bölgede psöriazisi olan hastalardan alınan biyopsi örneklerinin immünohistokimyasal incelemesinde IL-17 ve IL-36 seviyelerinin vücuttaki plaklarda palmoplantar bölgedeki plaklara kıyasla daha yüksek olduğunu saptadık. IL-23 ekspresyonu ise yine palmoplantar bölgede düşük olmakla birlikte vücuttaki plaklara yakın seviyedeydi. Bu sitokinler ve reseptörleri günümüzde psöriazis tedavisinde sıkça kullanılan biyolojik ajanların doğrudan hedefi olduğundan palmoplantar bölgedeki bu düşük ekspresyon hedefe yönelik biyolojik ajanların bu bölgedeki sınırlı etkinliğini açıklamaya katkı sağlayabilir. Çünkü biyolojik ajan

tedavileri sonrası bu sitokinlerin ekspresyonlarının normal doku seviyesine geldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (99, 100). Ancak, bu hipotezin desteklenmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

Klinikte palmoplantar bölgede hiperkeratotik plaklar bulunduğunda psöriazis ve ekzema arasında klinik ve histopatolojik ayırıcı tanı zor olabilmektedir. Hedefe yönelik tedavilerin oldukça popüler olduğu bu günlerde ortak klinik ve histopatolojik özellikleri olan bu dermatozların altında yatan spesifik immünofenotipi saptamak oldukça önemlidir. Bu amaçla çalışmamızda klinik ve histopatolojik olarak palmoplantar psöriazis ya da ekzema tanısı almış hastalarda IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirdik.

IL-17, Th17 hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir. Keratinositlerdeki adezyon molekülleri ve kemokinlerin ekspresyonunu düzenler. Th17 hücrelerinin yanı sıra az miktarda CD8 T hücresi ve NK hücreleri tarafından da salgılanır. IL-17 keratinosit proliferasyonunu doğrudan uyarmasının yanında IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  gibi sitokinleri ve CXCL1, CXCL2, CXCL8 gibi kemokinleri de artırarak psöriazisteki kronik inflamasyonun devamlılığını sağlar (101). Psöriazis patogenezinde IL-17'nin rolü çok iyi bilinmektedir ama son zamanlarda bu sitokinin alerjik kontakt dermatit, atopik dermatit ve diğer ekzema tiplerinde de önemli rol oynadığı gösterilmiştir (102).

Andersen ve ark. nikel karşı pozitif yama testi olan hastalar ve kontrollerle yaptıkları çalışmalarında her iki gruba da nikel ve taşıyıcı için yama testi uygulamışlar ve bu alanlardan biyopsi almışlardır. AKD grubunda IL-17 üreten CD4 T hücre sayılarının nikel yama testi uygulanan alanda belirgin artmış olduğunu bulmuşlardır (103).

Hoffman ve ark. inflamatuvar ve alerjik cilt hastalıklarında IL-17'nin rolünü araştırmak için yaptıkları meta-analizde atopik dermatit, astım, alerjik rinit gibi hastalıklarda IL-17'nin önemli rol oynadığını bulmuşlardır (104).

Chen ve ark. palmoplantar psöriazis, hiperkeratotik el ekzeması, mikozis fungoides et palmaris, non-akral ekzema ve non-akral psöriazis hastalarını dahil ettikleri, akral dermatozların spesifik immünprofilini ve bunların akral ve non-akral bölge tutulumlarında farklılık olup olmadığını belirlemek için dizayn ettikleri çalışmalarında, RİSH ile IFN- $\gamma$ , IL-13, IL-17A, IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\gamma$  ve nitrik oksit sentaz ekspresyonunu değerlendirmişlerdir. Palmoplantar psöriaziste IL17A ekspresyonunun çalışmadaki diğer tüm gruplara göre daha

yüksek olduğunu ve bunun psöriazisin spesifik bir belirteci olarak kullanılabileceğini söylemişlerdir (2).

Kolesnik ve ark. palmoplantar psöriazis, palmoplantar AKD ve 'eczema in psoriatico' olarak tanımladıkları psöriazis ve ekzema ortak histopatolojik özelliklerini gösteren 3 grupta IL-17 ve IL-23 pozitif hücre sayısının psöriazis ve eczema in psoriatico grubunda AKD grubundan anlamlı yüksek olduğunu bulmuşlardır (105).

Pennino ve ark. AKD'de IL-17 ekspresyonunu araştırmak amacıyla yaptıkları çalışmalarında IL-17'nin duyarlanmış deride 48-96 saatte kademeli olarak arttığını tespit etmişlerdir ve bu durumun hastanın semptomları ile paralellik gösterdiğini saptamışlardır (106).

IL-23 kendine özgü bir p19 alt birimi ve IL-12 ile ortak bir p40 alt birimi olan heterodimerik bir sitokindir ve dentritik hücreler ve makrofajlar gibi antijen sunan hücreler tarafından üretilir. IL-23 Th17 hücrelerinin farklılaşmasını ve lezyonlu dokuda çoğalmasını uyarmasının yanı sıra hayatta kalımlarını da artırır. IL-23 uyarısıyla IL-17A, IL-17F ve IL-22 gibi sitokinler Th17 hücresinden salınır ve psöriazisteki inflamatuvar süreci başlatırlar (101). Psöriazisteki etkinliği iyi bilinen IL-23'ün AKD ve atopik dermatit gibi ekzematöz hastalıkların patogenezinde de etkili olduğu gösterilmiştir (7).

Kelsey ve ark. palmoplantar psöriazis, dishidrotik ekzema ve püstüler palmoplantar psöriazis hastaları ile sağlıklı akral ve non-akral ciltten aldıkları örneklerde immünojenik hücre ve sitokin ortamını karşılaştırdıkları çalışmalarında palmoplantar psöriaziste dishidrotik ekzemaya göre daha yüksek IL-23 ve IL-36 seviyeleri saptamışlardır (96).

Larsen ve ark. AKD'li hastaların periferik kan ve biyopsi örneklerinde nikel spesifik Th17 hücre popülasyonu ve ilişkili sitokinleri değerlendirdikleri çalışmalarında nikel ile uyarılmış keratinositlerin IL-23 ürettiğini ve bu sitokinin Th17 hücre popülasyonunun arttığını uyardığını göstermişlerdir (107).

Lillis ve ark. plak psöriazis, palmoplantar psöriazis ve hiperkeratotik el ekzemasında IL-23 ekspresyonunu immünohistokimyasal olarak değerlendirdikleri çalışmalarında hiperkeratotik ekzemada psöriazis grubuna benzer oranlarda IL-23 boyanması saptamışlardır (98).

Silvestre ve ark. nikel karşı bilinen AKD'i olan 20 hastanın kronik lezyonlarından ve nikel ile yama testi sonrası oluşan akut ekzema bölgesinden iki adet biyopsi alarak gerçekleştirdikleri çalışmalarında immünohistokimyasal olarak TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13,

IL-17, IL-2, IL-23 ve IL-10 düzeylerini ölçmüşler ve istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da akut ekzemada IL-2 ve IL23 yüksekken, kronik ekzemada TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-13 ve IL-17 yüksekliğinin olduğunu saptamışlardır (7).

Bernardini ve ark. bilinen plak psöriazis yanında bilateral tibial bölgede ekzematize lezyonu olan ve biyopsisi subakut spongiotik dermatit olarak gelen bir olguya anti-interlökin -23p19 monoklonal antikoru olan tildrakizumab tedavisi başlamışlar ve psoriatik plaklarla beraber ekzema lezyonlarının da gerilediğini gözlemlemişlerdir (108). Noda ve ark. asyalı atopik dermatitli bireylerde intrinsek tip atopik dermatiti olanların psöriazise benzer şekilde TH17/IL-23 ve TH22 yolağı gen ekspresyonlarının önemli ölçüde artmış olduğunu bulmuşlardır (109).

IL-36 $\alpha$  diğer ismi IL-1F6 olan ve IL-1 ailesine ait 11 üyeden biridir. IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  ve IL-36R üzerine antagonist etki gösteren IL-36 reseptör antagonisti (IL-36Ra) ailenin diğer üyeleridir. IL-1 ailesi inflamatuvar süreçlerin düzenlenmesinde rol oynayan ve giderek büyüyen bir sitokin ailesidir. Keratinositler tarafından üretilirler, Th1 ve Th17 hücre çoğalmasını artırmalarının yanında IL-12, IL-23 ve TNF- $\alpha$  gibi psöriazisin majör sitokinlerinin üretiminde rol oynarlar (110, 111). Çalışmalarda IL-36'nın psöriazisde ve AKD, AD gibi ekzema çeşitlerinin patogeneğinde rol oynayan bir sitokin olduğu gösterilmiştir (112, 113).

Mattii ve ark. en az bir maddeye karşı pozitif yama testi olan 25 AKD hastası ve sağlıklı kontroller ile yaptıkları çalışmalarında immünohistokimyasal olarak ölçülen IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$ , IL-36 $\gamma$  ekspresyonlarının AKD cildinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik tespit etmişlerdir (66).

An ve ark. klinik ve histopatolojik olarak palmoplantar psöriazis, hiperkeratotik el ekzeması ve kronik el ekzeması tanısı alan hastaların histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini değerlendirdikleri çalışmalarında IL-36 $\gamma$  ekspresyonunun palmoplantar psöriazis ve hiperkeratotik el ekzeması grubunda benzer; kronik el ekzeması grubunda düşük olduğunu bulmuşlardır (3).

Cohen ve ark psöriazis, ekzema, sebopsöriazis ve psöriaziform spongiotik dermatit tanısı almış hastaların biyopsi örneklerinde IL-36 ve Beta Defensin-2 (BD-2)'yi immünohistokimyasal olarak değerlendirdikleri çalışmalarında Th2 hücrelerinin ekzemada Th17 hücrelerinin ise psöriaziste yoğunlukta olduğunu ancak bu farkın istatistiksel anlamlı olmadığını ve her iki hastalıkta da her iki tip hücrenin mevcut olabileceğini göstermişlerdir.

Aynı çalışmada IL-36 ve BD-2'nin psöriazis vakalarında üst epidermiste yaygın güçlü ekspresyon, ekzema vakalarında ise fokal zayıf ekspresyon gösterdiğini bulmuşlardır (114).

Braegelmann ve ark. 46 eritrodermik hastada altta yatan etiyolojiyi saptamada IL-36 $\gamma$  ekspresyonunun önemini saptamak için yaptıkları çalışmalarında psöriazis vulgaris etiyolojisine sahip hastalarda diğer hasta gruplarına oranla ekspresyonun oldukça yüksek olduğunu saptamışlar (115).

Quaranta ve ark. aynı anda hem psöriazis vulgaris hem ekzeması olan hastaların bu lezyonlarından biyopsi yaparak RNA dizilemesi yoluyla yaptıkları gen analizinde psöriazis lezyonlarında IL-36 $\alpha$  ve IL-36 $\gamma$ 'nın oldukça yüksek olduğunu saptamışlardır (116).

Berekmeri ve ark. klinik olarak tipik lezyonlu psöriazis ve atopik dermatit tanımlı hastalardan bant sıyırma yöntemi ile epidermisten elde edilen örneklerde ELİSA ile ölçülen IL-36 $\gamma$  düzeyinin psöriazis hastalarında atopik dermatite göre oldukça yüksek olduğunu tespit etmişlerdir ardından klinik olarak palmoplantar ekzema tanısı almış bir hastanın aynı yöntemle psöriazis vulgaris hastası olabileceğini öngörmüşler ve devamında yapılan histopatolojik inceleme ile bu öngörülerinin doğru olduğunu göstermişlerdir (117).

Erdem ve ark. palmoplantar psöriazis, palmoplantar ekzema ve palmoplantar püstüler psöriazis hastalarında immünohistokimyasal IL-36 $\alpha$  ve IL-36 $\gamma$  düzeylerini ölçmüşler ve palmoplantar psöriazis grubunda ekzema grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır (83).

D'Erme ve ark psöriazis vulgaris, atopik dermatit, liken planus ve kontakt dermatitli hastalardan alınan biyopsi örneklerinde gen analizi, kan seviyesi ve immünohistokimyasal analiz yoluyla gerçekleştirdikleri çalışmalarında IL-36 $\gamma$ 'nın gen analizlerinde ve immünohistokimyasal incelemede psöriazis hastalarında diğer hasta gruplarına oranla oldukça yüksek olduğunu, psöriazis vulgaris hastalarında hastalık şiddeti arttıkça IL-36 $\gamma$  kan seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada anti-TNF tedavi alan psöriazis hastalarında tedavi sonrası IL-36 $\gamma$  kan seviyelerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Son olarak aynı çalışmada ilk biyopsileri psöriazis ve ekzema açısından belirsiz gelen ancak takiplerde psöriazis ve ekzema olarak sınıflandırılan 21 hastaya ait biyopsi materyalinde immünohistokimyasal IL-36 $\gamma$  ekspresyonunu değerlendirmişler ve 15 vakaya yalnızca IL-36 $\gamma$  ekspresyonuna bakarak tanı koyabildiklerini bildirmişlerdir. Tüm bu sonuçlardan yola çıkarak IL-36 $\gamma$ 'nın psöriazise özgü bir biyobelirteç olabileceğini bildirmişlerdir (118).

Balato ve ark. D'Erme ve ark tarafından bildirilen 'IL-36 $\gamma$  (IL-1F9) psöriazis vulgaris cilt lezyonları için bir biyobelirteçtir' konulu makaleye atıfta bulunarak yaptıkları çalışmalarında psöriazis vulgaris ve AKD hastalarında IL-36 $\gamma$ 'nın gen ekspresyon düzeyini ve immünohistokimyasal ekspresyonunu değerlendirmişler ve hem psöriazis hem AKD hastalarında yüksek düzeyde eksprese edildiğini saptamışlardır (112). Buradan yola çıkarak da IL-36 $\gamma$ 'nın psöriazise spesifik bir belirteç değil inflamasyon belirteci olduğu hipotezini öne sürmüşlerdir (112).

Chen ve ark. palmoplantar psöriazisi hiperkeratotik ekzema ve mikozis fungoides et palmaristen ayırt edici immünohistokimyasal belirteçleri saptamak amacıyla yaptıkları RİSH çalışmasında IL-36 alfa ve gamanın her iki hastalıkta da ifade edildiğini ve psöriazise özgü olmadığını saptamışlardır (2).

Schiattarelle ve ark. 30 klinik olarak kronik el ekzeması tanısı alan hasta ve 20 sağlıklı kontrolden biyopsi alarak gerçekleştirdikleri ve bu gruptaki histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklere baktıkları çalışmalarında kronik el dermatiti hastalarının %30'unun histopatolojik özelliklerine aslında psöriazis olduğunu saptamışlardır. Ayrıca aynı çalışmada IL-36 $\alpha$ 'nın kronik el ekzeması için spesifik bir biyobelirteç olabileceğini söylemişlerdir (119).

Numata ve ark. IL-36'nın AKD patogenezindeki rolünü göstermek amacıyla tasarladıkları ve fareler üzerinde gerçekleştirdikleri hayvan deneyi çalışmasında IL-36 $\alpha$ 'nın AKD patogenezinde duyarlanma fazında haptan spesifik T hücrelerinin oluşması için gerekli olduğunu ancak uyarılma fazındaki lokal inflamasyonda daha çok IL-36 $\beta$  ve/veya IL-36 $\gamma$ 'nın rol oynayabileceğini göstermişlerdir (120).

Otobe ve ark. AD ve mikozis fungoides hastalarında doku ve serum IL-36 $\gamma$  düzeyini inceledikleri çalışmalarında sağlıklı kontrollere kıyasla AD hastalarında IL-36 $\gamma$  serum ve doku seviyelerinin artmış olduğunu ayrıca AD hastalarında hastalık şiddeti arttıkça serum IL-36 $\gamma$  seviyelerinin artmış olduğunu gözlemlemişlerdir (121). Buradan yola çıkarak IL-36 $\gamma$ 'nın psöriazise spesifik bir biyobelirteç olmadığını diğer inflamatuvar cilt hastalıklarında da artmış olabileceğini söylemişlerdir.

Çalışmamızda IL-17 ve IL-23 immünohistokimyasal ekspresyonunun palmoplantar ekzema hastalarında palmoplantar psöriazis hastalarına göre daha yüksek olduğunu ve IL-36 ekspresyonunun her iki hastalıkta benzer olduğunu bulduk. Literatürde bu sitokinlerinin ekspresyonlarının lezyon kronikliğine, psoriatik plak kalınlığına, hastalık şiddetine ve hatta

AKD'de maruz kalınan alerjene göre değişip değişmediği ile ilgili pek çok yayın mevcuttur (122-124). Buradan hareketle bu sitokinlerin her iki hastalığın patogeneğinde ortak rol oynayan sitokinler olduğu ve PPE PPP ayrımı için diğer immünohistokimyasal belirteçlerin değerlendirileceği ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna ulaştık.

Çalışmamız tedaviye dirençli alanlardan olan palmoplantar psöriazis patogeneğinin vücuttaki plaklardan farklı olup olmadığını değerlendirmek için aynı hastadaki akral ve non-akral lezyonlardan biyopsi alınarak IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonunun değerlendirildiği ilk çalışma olması açasından kıymetlidir.

### **Kısıtlılıklar**

Retrospektif tasarımı nedeniyle hastaların klinik, demografik ve hastalık şiddeti ile ilgili bilgilerine olan kısıtlı ulaşımımız, immünohistokimyasal analiz için görüntüleme yazılımı kullanılmamış olması, histopatoloji ve immünohistokimya değerlendirmelerinin tek patolog tarafından yapılmış olması ve immünohistokimyasal boyamada psöriazise daha spesifik olduğu çalışmalarda gösterilen IL-36γ yerine IL-36α'nın kullanılmış olması çalışmamızın sınırlılıklarıdır. Palmoplantar psöriazis ve ekzema ayrımında daha fazla sitokinin değerlendirileceği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.SONUÇLAR

1. Çalışmamız hem palmoplantar bölge hem de vücutta psöriazis vulgarisi olan hastaların akral ve non-akral bölgelerinden aynı anda alınan biyopsi örneklerinde immünohistokimyasal olarak IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonlarını değerlendiren literatürdeki ilk çalışmadır.
2. Tüm hasta gruplarında IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonları, boyanan hücre sayısı ve boyanma yoğunluğuna göre epidermal ve dermal alanlarda ayrı ayrı puanlanarak hesaplandı. Epidermal alanlardaki IL-17, IL-23 ve IL-36 ekspresyonları açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmazken dermal alanlarda saptandı.
3. Akral bölgedeki psöriatik plaklarda non-akral bölgelere göre dermal IL-17 ve IL-36 boyanma skorları daha düşüktü ve istatistiksel anlamlılık mevcuttu. IL-23 ekspresyonu da akral bölgede daha düşüktü ancak istatistiksel anlamlılık saptanmadı. Bu durumun hedefe yönelik biyolojik ajan tedavisinde palmoplantar bölgedeki zayıf yanıtı açıklayan parametrelerden biri olabileceğini düşünmekteyiz.
4. PPE hastalarında PPP hastalarına göre daha yüksek dermal IL-17 ve IL-23 ekspresyonu saptandı. Literatürde bu sitokinlerin hem ekzema hem psöriazis patogeneğinde rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur (101, 102). Ayrıca bu sitokinlerin ekspresyonlarının hastalık şiddeti, süresi, maruz kalınan alerjen türü gibi çeşitli parametrelerden etkilendiğine dair çalışmalar da mevcuttur (122, 124). Bu iki hastalığın ayırıcı tanısında kullanılacak farklı immünohistokimyasal belirteçler belirlenmesi için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
5. PPE ve PPP hastalarında dermal IL-36 ekspresyonu açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Bu durum IL-36'nın psöriazise özgü bir belirteç değil cilt inflamasyonunu yansıtan bir belirteç olabileceği fikrini desteklemektedir (112).
6. PPP ve PPE histopatolojik ayırıcı tanısında konfluen parakeratoz, hipogranüloz, regüler psöriaziform hiperplazi, rete sirtlarında anastomoz, suprapapiller incelme, papiller dermiste dilate ve tortuöz kapillerler gibi bulguların PPP'de daha fazla görüldüğünü ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptadık.
7. Spongioz ve spongiotik vezikülün vücuttaki diğer bölgelerden farklı olarak akral bölgede hem psöriaziste hem ekzemada yüksek oranda görüldüğünü ve hastalıklar arasında ayırıcı tanıda yardımcı olamayacağını düşünmekteyiz.

## 7.KAYNAKLAR

1. Chung J, Duffin KC, Takeshita J, Shin DB, Krueger GG, Robertson AD, et al. Palmoplantar psoriasis is associated with greater impairment of health-related quality of life compared with moderate to severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;71(4):623-32.
2. Chen JS, Murphy MJ, Singh K, Wang A, Chow RD, Kim SR, et al. IL17A mRNA Staining Distinguishes Palmoplantar Psoriasis from Hyperkeratotic Palmoplantar Eczema in Diagnostic Skin Biopsies. *JID Innovations*. 2023;3(4):100189.
3. An MK, Yoon JH, Park EJ, Park HR, Kim KJ, Kim KH. Differential histopathological and immunohistochemical findings between palmar psoriasis and chronic hand eczema. *European Journal of Dermatology*. 2020;30:710-5.
4. Aydin O, Engin B, Oğuz O, İlvan Ş, Demirkesen C. Non-pustular palmoplantar psoriasis: is histologic differentiation from eczematous dermatitis possible? *Journal of cutaneous pathology*. 2008;35(2):169-73.
5. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2015;33(1):13-23.
6. Mansouri Y, Guttman-Yassky E. Immune pathways in atopic dermatitis, and definition of biomarkers through broad and targeted therapeutics. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4(5):858-73.
7. Silvestre MC, Reis VMSd. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2018;93(6):829-35.
8. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-94.
9. Stokar E, Goldenberg G, editors. The history of psoriasis. *Psoriasis Forum*; 2014: SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
10. Michalek I, Loring B, John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(2):205-12.
11. Parisi R, Iskandar IY, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CE, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *bmj*. 2020;369.
12. López-Estebanz JL, Sánchez-Carazo JL, Sulleiro S. Effect of a family history of psoriasis and age on comorbidities and quality of life in patients with moderate to severe psoriasis: Results from the ARIZONA study. *The Journal of dermatology*. 2016;43(4):395-401.
13. Duffy D, Spelman L, Martin N. Psoriasis in Australian twins. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1993;29(3):428-34.
14. Bologna JL. *Dermatology: 2-volume set*. Bologna JL JJ, Rapini RP, editor: Elsevier; 2017.
15. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2018;178(4):854-62.
16. Branisteanu DE, Cojocaru C, Diaconu R, Porumb EA, Alexa AI, Nicolescu AC, et al. Update on the etiopathogenesis of psoriasis. *Experimental and therapeutic medicine*. 2022;23(3):1-13.
17. Benhadou F, Mintoff D, Del Marmol V. Psoriasis: keratinocytes or immune cells—which is the trigger? *Dermatology*. 2019;235(2):91-100.
18. Hernandez-Nicols BF, Robledo-Pulido JJ, Alvarado-Navarro A. Etiopathogenesis of Psoriasis: Integration of Proposed Theories. *Immunological Investigations*. 2024;53(3):348-415.
19. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2017;140(3):645-53.
20. Wu M, Dai C, Zeng F. Cellular mechanisms of psoriasis pathogenesis: a systemic review. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2023;2503-15.
21. Chen Y, Tai Z, Zhu C, Yu Q, Zhu Q, Chen Z. Vascular Endothelial Growth Factor A VEGFA Inhibition: An Effective Treatment Strategy for Psoriasis. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;25(1):59.

22. Madonna S, Girolomoni G, Dinarello CA, Albanesi C. The significance of IL-36 hyperactivation and IL-36R targeting in psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(13):3318.
23. Tomar Y, Gorantla S, Singhvi G. Insight into the pivotal role of signaling pathways in psoriasis pathogenesis, potential therapeutic molecules and drug delivery approaches. *Drug discovery today*. 2023;28(2):103465.
24. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):510-8.
25. KO HC, JWA SW, Song M, KIM MB, KWON KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *The Journal of dermatology*. 2010;37(10):894-9.
26. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016:93-104.
27. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2017;35(1):19-27.
28. William A, Clay C, Lisa C S, Adrian M G, Torsten E, Alan M. PsEma—a hitherto unnamed dermatologic entity with clinical features of both psoriasis and eczema. *SKINmed: Dermatology for the Clinician*. 2005;4(5):275-81.
29. Farley E, Masrour S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(6):1024-31.
30. Hagforsen E, Hedstrand H, Rönnelid J, Nilsson B, Michaëlsson G. Sera from patients with palmoplantar pustulosis show immunoreactivity against endothelial cells. *Acta dermatovenereologica*. 2007;87(3):261-3.
31. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(11):1792-9.
32. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):524-8.
33. Gordon M, Johnson WC. Histopathology and histochemistry of psoriasis: I. The active lesion and clinically normal skin. *Archives of dermatology*. 1967;95(4):402-7.
34. DE E. *Lever's Histopathology of the Skin. Noninfectious Erythematous, Papular, and Squamous Diseases*. 2005:198-9.
35. Ürün YG, Karakalem G, Can N, Mercan MA. Differences in the classical/non-classical histopathological findings of psoriasis patients according to psoriasis subtype, disease duration and severity, anatomical region, and clinical presentation. *Acta Medica Nicomedia*. 7(1):98-111.
36. Balato N, Di Costanzo L, Balato A. Differential diagnosis of psoriasis. *The Journal of Rheumatology Supplement*. 2009;83:24-5.
37. Ashcroft D, Li Wan Po A, Williams H, Griffiths C. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *British Journal of Dermatology*. 1999;141(2):185-91.
38. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter-and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *British Journal of Dermatology*. 2006;155(4):707-13.
39. Both H, Essink-Bot M-L, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *Journal of Investigative Dermatology*. 2007;127(12):2726-39.
40. Nagendran A, Hanumanthu V, Dogra S, Narang T, Pinnaka LVM. Validation and usability of modified palmoplantar psoriasis area and severity index in patients with palmoplantar psoriasis: a prospective longitudinal cohort study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2024;90(3):275-82.
41. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and

- alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(2):432-70.
42. Ladizinski B, Lee KC, Wilmer E, Alavi A, Mistry N, Sibbald RG. A review of the clinical variants and the management of psoriasis. *Advances in skin & wound care*. 2013;26(6):271-84.
  43. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011;25:15-20.
  44. Raposo I, Torres T. Palmoplantar psoriasis and palmoplantar pustulosis: current treatment and future prospects. *American journal of clinical dermatology*. 2016;17:349-58.
  45. Nakamura M, Farahnik B, Bhutani T. Recent advances in phototherapy for psoriasis. *F1000Research*. 2016;5.
  46. Sezer E, Erbil AH, Kurumlu Z, Taştan HB, Etikan I. Comparison of the efficacy of local narrowband ultraviolet B (NB-UVB) phototherapy versus psoralen plus ultraviolet A (PUVA) paint for palmoplantar psoriasis. *The Journal of dermatology*. 2007;34(7):435-40.
  47. Akyol M, Alper S, Atakan N, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E, et al. Turkey Psoriasis Treatment Guide-2016. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2016;50(0):1-.
  48. Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *science*. 2007;317(5835):256-60.
  49. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 national psoriasis foundation consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;62(5):838-53.
  50. Afra T, Razmi TM, Dogra S. Apremilast in psoriasis and beyond: big hopes on a small molecule. *Indian dermatology online journal*. 2019;10(1):1-12.
  51. UZUNÇAKMAK TK, AKDENİZ N. Biyolojik Tedavi Ajanları: Etanersept, İnfliksimab, Adalimumab. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics*. 2014;7(2):90-101.
  52. Rademaker M, Agnew K, Andrews M, Armour K, Baker C, Foley P, et al. Psoriasis in those planning a family, pregnant or breast-feeding. *The Australasian Psoriasis Collaboration. Australasian Journal of Dermatology*. 2018;59(2):86-100.
  53. Notario J, Deza G, Vilarrasa E, Valentí F, Muñoz C, Mollet J, et al. Treatment of patients with plaque psoriasis with secukinumab in a real-life setting: a 52-week, multicenter, retrospective study in Spain. *Journal of Dermatological Treatment*. 2019;30(5):424-9.
  54. Syed YY. Ixekizumab: a review in moderate to severe plaque psoriasis. *American journal of clinical dermatology*. 2017;18:147-58.
  55. Puig L, Lebwohl M, Bachelez H, Sobell J, Jacobson AA. Long-term efficacy and safety of brodalumab in the treatment of psoriasis: 120-week results from the randomized, double-blind, placebo-and active comparator-controlled phase 3 AMAGINE-2 trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(2):352-9.
  56. Pathak GN, Wang E, Dhillon J, Parikh PN, Esseghir R, Rao BK, et al. Spesolimab: A Review of the First IL-36 Blocker Approved for Generalized Pustular Psoriasis. *Annals of Pharmacotherapy*. 2024;10600280241252688.
  57. Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. *Journal of investigative dermatology*. 2009;129(2):320-2.
  58. Taşlı M, Ergin Ş, Erdoğan BŞ. Ekzema. *Klinik Gelişim*. 2009;22(2):59-64.
  59. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen K, Foti C, Giménez-Arnau A, Goncalo M, et al. Classification of hand eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015;29(12):2417-22.
  60. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population—prevalence and main findings. *Contact dermatitis*. 2010;62(2):75-87.
  61. Montnémy P, Nihlén U, Löfdahl CG, Nyberg P, Svensson Å. Prevalence of hand eczema in an adult Swedish population and the relationship to risk occupation and smoking. *Acta dermato-venereologica*. 2005;85(5).

62. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Giménez-Arnau A, Goncalo M, et al. Factors associated with combined hand and foot eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017;31(5):828-32.
63. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, et al. Management of chronic hand eczema. *Contact dermatitis*. 2007;57(4):203-10.
64. Bains SN, Nash P, Fonacier L. Irritant contact dermatitis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2019;56(1):99-109.
65. Rustemeyer T, Van Hoogstraten IM, Von Blomberg BME, Scheper RJ. Mechanisms of allergic contact dermatitis. *Kanerva's occupational dermatology*. 2020:151-90.
66. Mattii M, Ayala F, Balato N, Filotico R, Lembo S, Schiattarella M, et al. The balance between pro-and anti-inflammatory cytokines is crucial in human allergic contact dermatitis pathogenesis: the role of IL-1 family members. *Experimental dermatology*. 2013;22(12):813-9.
67. Feldman SR, Taheri A. Hyperkeratotic Eczema (Psoriasis) of the Palms. *Textbook of Hand Eczema: Springer*; 2014. p. 139-47.
68. Sehgal VN, Srivastava G, Aggarwal AK, Sharma AD. Hand dermatitis/eczema: current management strategy. *The Journal of dermatology*. 2010;37(7):593-610.
69. Saraswat A. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. *Acta Derm Venereol*. 2002;82:192-5.
70. Alper S, Türk BG. Atopik Dermatit. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2011;45(4).
71. English J, Aldridge R, Gawkrödger D, Kownacki S, Statham B, White J, et al. Consensus statement on the management of chronic hand eczema. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(7):761-9.
72. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2015;13(1):e1-e22.
73. Held E, Lund H, Agner T. Effect of different moisturizers on SLS-irritated human skin. *Contact dermatitis*. 2001;44(4):229-34.
74. Groves R. Development of calcineurin blocking non-steroid topical immunosuppressants for effective management of eczema. *J Dermatolog Treat*. 2003;14:135.
75. Lynde C, Guenther L, Diepgen TL, Sasseville D, Poulin Y, Gulliver W, et al. Canadian hand dermatitis management guidelines. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2010;14(6):267-84.
76. Morar I-I, Tabăran F-A, Mocan T, Jianu E-M, Orăsan M-S, Pop A-D, et al. Immunohistochemical study of psoriatic plaques and perilesional skin in psoriasis vulgaris patients: A pilot study. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;18(2):888-94.
77. Khandpur S, Singhal V, Sharma VK. Palmoplantar involvement in psoriasis: a clinical study. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*. 2011;77:625.
78. Elinkichari D, Rabhi F, Jaber K, Dhaoui R. Palmoplantar Psoriasis: Epidemiological and Clinical Features and Impact on Quality of Life. *Dermatology Practical & Conceptual*. 2024;14(3).
79. Nair PA, Diwan NG, Singhal R, Vora RV. A Prospective Study of Clinical Profile in Patients of Palmoplantar Dermatoses. *Indian Dermatology Online Journal*. 2017;8(5):331-5.
80. Brunasso A, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(6):1243-51.
81. Brans R, Hübner A, Gediga G, John SM. Prevalence of foot eczema and associated occupational and non-occupational factors in patients with hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2015;73(2):100-7.
82. Akcali C, Buyukcelik B, Kirtak N, Inaloz S. Clinical and laboratory parameters associated with metabolic syndrome in Turkish patients with psoriasis. *Journal of International Medical Research*. 2014;42(2):386-94.
83. Erdem O, Leblebici C, Koku Aksu AE, Erdil D, Kara Polat A, Gürel MS. IL-36 $\alpha$  and IL-36 $\gamma$  expressions in the differential diagnosis of palmoplantar psoriasis and palmoplantar eczema: A

- retrospective histopathologic and immunohistochemical study. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2022;49(1):42-8.
84. Greenberg R, Goldsmith T, Zeltser D, Shapira I, Berliner S, Rogowski O, et al. Comorbidities in patients with palmoplantar plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;84(3):639-43.
85. Yu M, Kim SW, Kim MS, Han TY, Lee JH, Son Sj. Clinical study of patients with hand eczema accompanied by nail dystrophy. *The Journal of Dermatology*. 2013;40(5):406-7.
86. Timotijević Z, Trajković G, Jankovic J, Relić M, Đorić D, Vukićević D, et al. How frequently does palmoplantar psoriasis affect the palms and/or soles? A systematic review and meta-analysis. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii*. 2019;36(5):595-603.
87. Kamyab-Hesari K, Safaei-Naraghi Z, Ghanadan A, Nikoo A, Sabaghi M. Palmoplantar psoriasis versus eczema: Major histopathologic clues for diagnosis. *Iranian Journal of Pathology*. 2014;9(4):251-6.
88. Cesinaro AM, Nannini N, Migaldi M, Pepe P, Maiorana A. Psoriasis vs allergic contact dermatitis in palms and soles: a quantitative histologic and immunohistochemical study. *Apmis*. 2009;117(8):629-34.
89. Das G, Mathur M, Shrestha A, Jaiswal S, Maharjan S. Palmoplantar psoriasis: A clinicopathological correlation in a tertiary care hospital. *Skin Research and Technology*. 2024;30(8):e13882.
90. Park JY, Cho EB, Park EJ, Park HR, Kim KH, Kim KJ. The histopathological differentiation between palmar psoriasis and hand eczema: a retrospective review of 96 cases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;77(1):130-5.
91. Kim SR, McNiff JM, Ko CJ. Clustered intraepidermal lymphocytes and Langerhans cell microgranulomas are consistently observed in hyperkeratotic palmoplantar eczema compared with palmoplantar psoriasis and mycosis fungoides palmaris et plantaris. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022;87(4):884-6.
92. Johnson MAN, Armstrong AW. Clinical and histologic diagnostic guidelines for psoriasis: a critical review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;44:166-72.
93. Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, Li X, Bonifacio KM, Cueto I, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. *Journal of Dermatological Science*. 2017;85(1):20-6.
94. Merleev AA, Le ST, Alexanian C, Toussi A, Xie Y, Marusina AI, et al. Biogeographic and disease-specific alterations in epidermal lipid composition and single-cell analysis of acral keratinocytes. *JCI insight*. 2022;7(16).
95. Wiedemann J, Billi AC, Bocci F, Kashgari G, Xing E, Tsoi LC, et al. Differential cell composition and split epidermal differentiation in human palm, sole, and hip skin. *Cell reports*. 2023;42(1).
96. van Straalen KR, Kirma J, Yee CM, Bugada LF, Rizvi SM, Wen F, et al. Disease heterogeneity and molecular classification of inflammatory palmoplantar diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2024.
97. Ahn R, Yan D, Chang H-W, Lee K, Bhattarai S, Huang Z-M, et al. RNA-seq and flow-cytometry of conventional, scalp, and palmoplantar psoriasis reveal shared and distinct molecular pathways. *Scientific reports*. 2018;8(1):11368.
98. Lillis JV, Guo C-S, Lee JJ, Blauvelt A. Increased IL-23 expression in palmoplantar psoriasis and hyperkeratotic hand dermatitis. *Archives of dermatology*. 2010;146(8):918-35.
99. Tollenaere M, Hebsgaard J, Ewald D, 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;185(3):585-94.
100. Visvanathan S, Baum P, Vinisko R, Schmid R, Flack M, Lalovic B, et al. Psoriatic skin molecular and histopathologic profiles after treatment with risankizumab versus ustekinumab. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;143(6):2158-69.
101. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *The Journal of dermatology*. 2018;45(3):264-72.

102. Souwer Y, Szegedi K, Kapsenberg ML, de Jong EC. IL-17 and IL-22 in atopic allergic disease. *Current opinion in immunology*. 2010;22(6):821-6.
103. Dyring-Andersen B, Skov L, Løvendorf MB, Bzorek M, Søndergaard K, Lauritsen JPH, et al. CD4+ T cells producing interleukin (IL)-17, IL-22 and interferon- $\gamma$  are major effector T cells in nickel allergy. *Contact Dermatitis*. 2013;68(6):339-47.
104. Hofmann MA, Kiecker F, Zuberbier T. A systematic review of the role of interleukin-17 and the interleukin-20 family in inflammatory allergic skin diseases. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2016;16(5):451-7.
105. Kolesnik M, Franke I, Lux A, Quist SR, Gollnick HP. Eczema in Psoriatico: An Important Differential Diagnosis Between Chronic Allergic Contact Dermatitis and Psoriasis in Palmoplantar Localization. *Acta Dermato-Venereologica*. 2018;98(1).
106. Pennino D, Eyerich K, Scarponi C, Carbone T, Eyerich S, Nasorri F, et al. IL-17 amplifies human contact hypersensitivity by licensing hapten nonspecific Th1 cells to kill autologous keratinocytes. *The Journal of Immunology*. 2010;184(9):4880-8.
107. Larsen JM, Bonefeld CM, Poulsen SS, Geisler C, Skov L. IL-23 and TH17-mediated inflammation in human allergic contact dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(2):486-92. e1.
108. Bernardini N, Skroza N, Rossi G, Mambrin A, Tolino E, Marraffa F, et al. Long term efficacy, safety, and tolerability of tildrakizumab in epileptic patient with psoriasis and eczema. *Dermatology Reports*. 2022;14(4).
109. Noda S, Suárez-Fariñas M, Ungar B, Kim SJ, de Guzman Strong C, Xu H, et al. The Asian atopic dermatitis phenotype combines features of atopic dermatitis and psoriasis with increased TH17 polarization. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;136(5):1254-64.
110. Johnston A, Xing X, Guzman AM, Riblett M, Loyd CM, Ward NL, et al. IL-1F5,-F6,-F8, and-F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. *The Journal of Immunology*. 2011;186(4):2613-22.
111. Vigne S, Palmer G, Martin P, Lamacchia C, Strebel D, Rodriguez E, et al. IL-36 signaling amplifies Th1 responses by enhancing proliferation and Th1 polarization of naive CD4+ T cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2012;120(17):3478-87.
112. Balato A, Mattii M, Caiazza G, Raimondo A, Patruno C, Balato N, et al. IL-36 $\gamma$  is involved in psoriasis and allergic contact dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(7):1520-3.
113. Suárez-Fariñas M, Ungar B, da Rosa JC, Ewald DA, Rozenblit M, Gonzalez J, et al. RNA sequencing atopic dermatitis transcriptome profiling provides insights into novel disease mechanisms with potential therapeutic implications. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015;135(5):1218-27.
114. Cohen JN, Bowman S, Laszik ZG, North JP. Clinicopathologic overlap of psoriasis, eczema, and psoriasiform dermatoses: A retrospective study of T helper type 2 and 17 subsets, interleukin 36, and  $\beta$ -defensin 2 in spongiotic psoriasiform dermatitis, sebopsoriasis, and tumor necrosis factor  $\alpha$  inhibitor-associated dermatitis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2020;82(2):430-9.
115. Braegelmann J, D'Erme AM, Akmal S, Maier J, Braegelmann C, Wenzel J. Interleukin-36 $\gamma$  (IL-1F9) identifies psoriasis among patients with erythroderma. *Acta Derm Venereol*. 2016;96(3):386-7.
116. Quaranta M, Knapp B, Garzorz N, Mattii M, Pullabhatla V, Pennino D, et al. Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. *Science translational medicine*. 2014;6(244):244ra90-ra90.
117. Berekméri A, Latzko A, Alase A, Macleod T, Ainscough JS, Laws P, et al. Detection of IL-36 $\gamma$  through noninvasive tape stripping reliably discriminates psoriasis from atopic eczema. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2018;142(3):988-91. e4.
118. D'Erme AM, Wilsman-Theis D, Wagenpfeil J, Hölzel M, Ferring-Schmitt S, Sternberg S, et al. IL-36 $\gamma$  (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(4):1025-32.

119. Schiattarella M, Patruno C, Balato N, Canta L, Caiazza G, Lembo S, et al. Chronic hand eczema: is IL-36 $\alpha$  helpful in diagnosis and classification? *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia: Organo Ufficiale, Societa Italiana di Dermatologia e Sifilografia*. 2016;152(6):578-85.
120. Numata T, Yoshizaki T, Yamaguchi S, Shimura E, Iwakura Y, Harada K, et al. IL-36 $\alpha$  is involved in hapten-specific T-cell induction, but not local inflammation, during contact hypersensitivity. *Biochemical and biophysical research communications*. 2018;506(3):429-36.
121. Otobe S, Sugaya M, Nakajima R, Oka T, Takahashi N, Kabasawa M, et al. Increased interleukin-36 $\gamma$  expression in skin and sera of patients with atopic dermatitis and mycosis fungoides/Sézary syndrome. *The Journal of Dermatology*. 2018;45(4):468-71.
122. Dhingra N, Shemer A, Da Rosa JC, Rozenblit M, Fuentes-Duculan J, Gittler JK, et al. Molecular profiling of contact dermatitis skin identifies allergen-dependent differences in immune response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;134(2):362-72.
123. Kim J, Nadella P, Kim DJ, Brodmerkel C, Correa da Rosa J, Krueger JG, et al. Histological stratification of thick and thin plaque psoriasis explores molecular phenotypes with clinical implications. *PloS one*. 2015;10(7):e0132454.
124. Kim J, Bissonnette R, Lee J, da Rosa JC, Suárez-Fariñas M, Lowes MA, et al. The spectrum of mild to severe psoriasis vulgaris is defined by a common activation of IL-17 pathway genes, but with key differences in immune regulatory genes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2016;136(11):2173-82.