

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİASİS HASTALARINDA *HELICOBACTER PYLORI*
ENFEKSİYONUNUN ROLÜ**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Dursun TÜRKMEN
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hamdi ÖZCAN**

MALATYA – 2010

T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSORİASİS HASTALARINDA *HELICOBACTER PYLORI*
ENFEKSİYONUNUN ROLÜ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Dursun TÜRKMEN
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Doç.Dr. Hamdi ÖZCAN

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve becerilerimin gelişmesinde büyük katkıları bulunan ve tezimi yöneten değerli hocam Sayın Doç. Dr. Hamdi Özcan'a, bu süre içerisinde tecrübe ve bilgileri ile yetişmemde emeği geçen anabilim dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Mustafa Şenol ile Sayın Doç. Dr. Yelda Karıncaoğlu'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Serpil Şener'e ve kliniğimizden ayrılan veya emekli olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Muammer Seyhan'a, Sayın Doç. Dr. Gürsoy Doğan'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Atilla Özcan'a teşekkürü borç bilirim.

Tezimin istatistiksel analizlerini yapan Sayın Prof. Dr. Saim Yoloğlu'na, tezime katkılarından dolayı Sayın Yrd. Doç. Dr. Ersoy Kekilli'ye, değerli asistan arkadaşlarım Dr. Ertuğrul Kurtoğlu'na, Dr. Egemen Kızılay'a ve Dermatoloji Anabilim Dalı'nda birlikte çalıştığım ve aynı servisi paylaştığımız FTR bölümündeki tüm araştırma görevlisi, hemşire ve personel arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak; hayatımın her döneminde olduğu gibi asistanlık dönemimde ve en zor zamanlarımda desteklerini ve sevgilerini benden esirgemeyen sevgili aileme sonsuz teşekkürler ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psöriasis hastalığı	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji ve patogeneZ	2
2.1.4. Etyoloji	4
2.1.4.1. Genetik yatkınlık	4
2.1.4.2. Tetikleyici faktörler	5
2.1.4.2.1. Travma	5
2.1.4.2.2. Enfeksiyonlar	5
2.1.4.2.3. İlaçlar	5
2.1.4.2.4. Alkol	6
2.1.4.2.5. Sigara	6
2.1.4.2.6. Emosyonel stres	6
2.1.4.2.7. Hipokalsemi	6
2.1.4.2.8. Mevsimsel değişiklikler	6
2.1.4.2.9. Endokrin değişiklikler	6
2.1.5. Klinik özellikler	7
2.1.5.1. Psoriasis vulgaris	7
2.1.5.2. Guttat psoriasis	8
2.1.5.3. Psoriyatik eritroderma	8
2.1.5.4. Küçük plak psoriasis	8
2.1.5.5. İnvers psoriasis	8
2.1.5.6. Saçlı deri psoriasis	9
2.1.5.7. Palmoplantar psoriasis	9

2.1.5.8. Generalize püstüler psoriasis (Von Zumbusch tipi)	9
2.1.5.9. Annüler püstüler psoriasis	10
2.1.5.10. İmpetigo herpetiformis	10
2.1.5.11. Lokalize püstüler psoriasis	10
2.1.5.12. Psoriasisde tırnak değışiklikleri	11
2.1.5.13. Psoriyatik artrit (PsA)	12
2.1.5.14. Psoriasis ve komorbidite	12
2.1.6. Prognoz	13
2.1.7. Histopatoloji	13
2.1.8. Klinik skora	14
2.1.9. Tanı ve ayırıcı tanı	15
2.1.10. Tedavi	16
2.1.10.1. Topikal tedaviler	16
2.1.10.1.1. Kortikosteroidler	16
2.1.10.1.2. Kalsipotriol	16
2.1.10.1.3. Antralin	17
2.1.10.1.4. Katran	17
2.1.10.1.5. Tazaroten	17
2.1.10.1.6. Nemlendiriciler	17
2.1.10.1.7. Salisilik asit ve diğerkaratolitikler	17
2.1.10.1.8. Kalsinörin inhibitörleri	18
2.1.10.2. Fototerapi	18
2.1.10.3. Sistemik tedaviler	19
2.1.10.3.1. Geleneksel sistemik tedaviler	19
2.1.10.3.1.1. Metotreksat	20
2.1.10.3.1.1. Siklosporin	20
2.1.10.3.1.1. Retinoidler	21
2.1.10.3.2. Biyolojik ajanlar	21
2.1.10.3.2.1. Alefacept	21
2.1.10.3.2.1. Etanercept	22
2.1.10.3.2.1. İnfliximab	22
2.1.10.3.2.1. Adalimumab	22
2.1.10.3.2.1. Ustekinumab	23
2.2. <i>Helicobacter pylori</i>	23
2.2.1. Tanım	23

2.2.2. Epidemiyoloji ve patogenezi	23
2.2.3. Klinik	24
2.2.4. Tanı	24
2.1.5. Tedavi	26
2.1.6. <i>H.pylori</i> enfeksiyonunun dermatolojik hastalıklarla ilişkisi	26
2.1.7. <i>H.pylori</i> enfeksiyonunun psoriasisteki yeri	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
4. BULGULAR	30
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	45
7. ÖZET	46
8. SUMMARY	48
9. KAYNAKLAR	50

KISALTMALAR DİZİNİ

Th 1	: T helper 1
TNF	: Tümör nekroz faktörü (Tumor necrosis factor)
IFN	: İnterferon (Interferon)
IL	: İnterlökin (Interleukin)
HLA	: İnsan lökosit antijeni (Human leukocyte antigen)
HIV	: İnsan immün yetmezlik virüsü (Human immun deficiency virus)
NSAİİ	: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar
VİP	: Vazoaktif intestinal peptit
SAPHO	: (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteitis)
PsA	: Psoriatik artrit
RF	: Romatoid faktör
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI: Psoriasis Area severity Index)
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
dbUVB	: darbant UVB
PUVA	: Psoralen + UVA
MOP	: Metoksipsoralen
MED	: Minimal eritem dozu
FDA	: Food and Drug Administration
LFA	: Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (Lymphocyte function associated antigen)
<i>H.pylori</i>	: <i>Helicobacter pylori</i>

PPI	: Proton pompa inhibitörü
EIA	: Enzyme immunoassay
ÜNT	: Üre nefes testi
PP	: Palmopantar
GİS	: Gastrointestinal sistem
MHC	: Major hystocompatibility complex
MALT	: Mujoza ile ilişkili lenfoïd doku (Mukoza associated lenfoïd tissue)
PPP	: Palmopantar püstülozis
ELİSA	: Enzym linked immunosorbent assay

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1. Psoriasis hastaları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı	31
Şekil 2. Klinik tiplerine göre psoriasis hastalarının dağılımı	31
Şekil 3. Psoriasis hastalarının PASI skoruna göre dağılımları	32
Şekil 4. Cinsiyete göre ÜNT pozitiflik oranları	34

TABLULAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Tablo 1. PASI skorunun hesaplanması	15
Tablo 2. <i>H. Pylori</i> tanısında kullanılan yöntemlerin sensitivite ve spesifiteleri	25
Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı	30
Tablo 4. Psoriasis ve kontrol grubunda GİS semptomlarının karşılaştırılma	33
Tablo 5. Psoriasis hastalarının sistemik tedavi, şimdi tedavi alanlar, tırnak ve eklem tutulumları sayı ve yüzdeleri	34
Tablo 6. Psoriasis ve kontrol grubunda ÜNT pozitifliğinin karşılaştırılması	34
Tablo 7. Psoriasisli hastalarda cinsiyete ve yaş grubuna göre ÜNT pozitifliğinin karşılaştırılması	35
Tablo 8. Kontrol grubunda cinsiyete ve yaş grubuna göre ÜNT pozitifliğinin karşılaştırılması	35
Tablo 9. Tırnak ve eklem tutulumu ile ÜNT ilişkisi	36
Tablo 10. GİS şikayetleri ile ÜNT arasındaki ilişki	37
Tablo 11. Psoriasis tiplerine göre ÜNT sonuçları	37
Tablo 12. PASI gruplarına göre ÜNT pozitifliği	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli papül veya plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, kalıtsal bir predispozisyonun olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerin etkisiyle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Tetikleyici faktör olarak fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok etken suçlanmıştır (2,3). Hastalığın patogenezinde çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Keratinosit proliferasyonunda artış, immün sistem aktivasyonu ve dermiste damarlarda genişleme ve tortiosite artışı patogenezde en çok üzerinde durulan mekanizmalardır (4).

Helicobakter pylori gram negatif mikroaerofilik spiral bir bakteri olup mide mukozasında yerleşmektedir. Gastrit ve peptik ülser patogenezinde rol aldığı bilinmektedir. Enfeksiyon oldukça yaygın olup dünya nüfusunun neredeyse %50'sini etkilemektedir. Sıklığı yaş ve sosyoekonomik düzeye bağlı olarak değişmektedir. *H. pylori* enfeksiyonu ile kronik ürtiker, liken planus, rozase, nümüler dermatit, nodüler prurigo, dermatitis herpetiformis, sistemik skleroz, Behçet hastalığı, atopik dermatit, Sweet sendromu ve psoriasis gibi birçok deri hastalığının birlikte görüldüğünü bildiren çalışmalar vardır (5). *H. pylori* enfeksiyonunun psoriasis tetikleyen faktörlerden biri olabileceği öne sürülmektedir (6).

Psoriasis hastalarında *H.pylori* sıklığını araştıran çalışmalar sınırlıdır ve psoriasis hastalığının etiyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmada *H.pylori* enfeksiyonunun psoriasis tetikleyen faktörler arasında olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS HASTALIĞI

2.1.1. Tanım

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli papül veya plaklarla karakterize, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı, halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (1). Son zamanlarda kronik, immün aracılı inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (7).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis, eski çağlardan beri bilinmekle birlikte, deri bulguları sıklıkla başka hastalıklarla karıştırılmıştır. Yunanca'da 'psora' terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır (8). Hastalığa ilişkin ilk bilgiler Hippocrates'e (MÖ 416-377) aittir. Celsus (MÖ 25-MS 45), psoriasisin kliniğini ve austpitz fenomenini tanımlamıştır (1). Robert Willian 1798'de psoriasisin klasik klinik özelliklerini tanımlayarak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (3,8). Ferdinand von Hebra 1841'de hastalığın ayrıntılarını ortaya koyarak 'psoriasis' ismini veren ilk kişi olmuştur (8).

2.1.3. Epidemiyoloji ve patogenezi

Etyopatogenezi en çok çalışılan hastalıklardan olmasına rağmen henüz tam açıklık kazanmamıştır. Kalıtsal bir predispozisyon olduğu ve yaşamın herhangi bir

zamanında tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). Psoriasisın bir otoimmün hastalık mı, yoksa T-helper 1 (Th1) immündefeksiyonu mu olduğu konusu tartışmalıdır. Fiziksel travma, inflamasyon, bakteri, virüs veya kortikosteroidlerin ani kesilmesi gibi tetikleyici faktörlere cevaben T hücreleri aktive olmakta, TNF- α (tümör nekrozis faktör- α) ve dentritik hücreler uyarılmaktadır. Psoriasisdeki lenfositik infiltrat predominant olarak CD4 ve CD8 T hücrelerden oluşmaktadır. Lökosit adhezensini arttıran adhezyon molekülleri psoriatik lezyonlarda oldukça artmıştır. Psoriatik plaklarda İFN-gama (interferon-gama), İL-2 (interlökin) ve İL-12 gibi Th1 sitokinlerin artmış olmasından dolayı, psoriasis Th1 dominant bir hastalık olarak kabul edilmektedir (9).

Dünyanın her yerinde görülebilen psoriasisın görülme sıklığı ırksal, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (10). Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6.8'ini oluşturur (1). Türkiye'de yapılan bir çalışmada psoriasis insidansı %1,3 olarak bildirilmiştir (11). Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha siktir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermiştir. Zenciler ve sarı ırkta daha nadir görülmektedir (12,13). Psoriasis insidansı Güney Amerika'da %0.97, Almanya'da %1.3, Büyük Britanya'da %1.6, Hollanda'da %1.7 ve İsveç'te %2.3 tür. Batı Afrika ve Kuzey Amerika zencilerinde psoriasis nadir olarak görülür. Japonlarda ve eskimolarda hastalık insidansı yine düşüktür (2). Psoriasis insidansı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında %0.5-%4.6 arasında değişmektedir (8).

Hastalık hayatın herhangi bir döneminde başlayabilir (2). Bununla birlikte yaşamın iki döneminde pik yaptığı gözlenmiştir. Birinci pik ortalama 22,5 yaşında görülürken, ikinci pikin başlangıcı ortalama 55 yaş olarak saptanmıştır (14). Kadın ve erkeklerdeki prevalansı eşittir. Birçok çalışmada kadınlarda daha erken başlangıç yaşından bahsedilse de, bu konuda kesinleşmiş bir bilgi yoktur (10,14). Çocuklardaki başlangıç yaşı ortalaması 8,1'dir (2). Çocuklarda en sık görülen psoriasis tipi guttat psoriasisdir ve streptokokal infeksiyonlar ile ilişkilidir. Altta yatan infeksiyonun tedavisi sırasında lezyonlar tam olarak iyileşebilir (2). Psoriasis hastalarının yaklaşık 1/3'ünde 1-50 yıl arasında değişen spontan remisyonlar gözlenebilir (1).

Başlangıç yaşı ve HLA tipine göre iki alt tip tanımlanmıştır:

1. **Erken başlangıçlı tip (tip 1):** Başlangıç yaşı 40'ın altındadır, HLA-Cw6, -B57 ve -DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır. Hastalıktan sorumlu olan genler 4q6p, 16q, 17q ve 20p kromozomları üzerinde yer alır.
2. **Geç başlangıçlı tip (tip 2):** Başlangıç yaşı 40 ve üzeridir, HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel kalıtım yoktur. Eklem ve tırnak tutulumu daha belirgindir (3, 8). Erken yaşta başlangıç ve aile öyküsünün bulunması durumunda hastalığın prognozu daha kötü seyretmektedir (14). Kundakçı ve ark (11). Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada hastalığın kadınlarda erken başladığını ve 1.5 kat daha sık olduğunu belirtmişlerdir. Aile öyküsü ise yaklaşık %30 olguda belirlenmiştir (8).

2.1.4. Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli endojen ve ekzojen faktörlerin etkisiyle hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (1,15).

2.1.4.1. Genetik Faktörler

Psoriasis oluşumunda genetik faktörler önemli rol oynamaktadır. Aile bireylerinde psoriasis hikâyesi olmayan birinde psoriasis gelişme riski %1-2 iken, ebeveynlerden birinde psoriasis varsa bu oran %14, ikisinde de varsa %41'nin üzerine çıkabilmektedir. Monozigot ikizlerde %70, dizigot ikizlerde %30 oranında görülür (2).

Psoriasis ve insan doku uygunluk antijenleri (HLA) arasındaki ilişki ilk defa 1972'de saptanmıştır. Çeşitli psoriatik toplumlarda HLA antijenleri çalışılmış ve HLA-A2, -B13, -B17, -B27, -B39, -B57, -Bw57, -Cw2, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7 yüksek oranlarda belirlenmiştir (1,2,8,16-18). Bunlardan en yüksek relatif riski, %70 oranıyla HLA-Cw6'nın taşıdığı bildirilmektedir (4,5,16,19,20).

HLA-B27, HLA-B38 ve HLA-B39 pozitif olanlarda psoriatik artrit daha sık görülmektedir. Guttat psoriasis HLA-A2, -B13, -B17 ve -Cw6 ile, püstüler psoriasis HLA-B17 ve -B27 ile eritrodermik psoriasis HLA-B13 ve -B17 ile daha sık birliktelik gösterir (8,20-23).

İnsan genom çalışmalarında psoriasis duyarlı en az dokuz farklı lokus ortaya çıkartılmıştır (PSORS1-9). PSORS1 kromozom 6p2 üzerinde yer alan bir major histokompatibilite bölgesi olup, psoriasisın major genetik belirteçidir ve hastalıktaki genetik duyarlılığın % 50'den fazlasından sorumludur (24).

2.1.4.2. Tetikleyici faktörler

2.1.4.2.1. Travma: Epiderminin zedelenmesine yol açan fiziksel travmalar sonucunda lezyonsuz deri bölgelerinde psoriatik lezyonların ortaya çıkması Koebner fenomeni (izomorfik reaksiyon) olarak adlandırılır. Hastaların yaklaşık %25'inde gözlenmektedir. Psoriatik lezyonlar radyasyon, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, aşı, dövme (tatuaj), böcek sokması, cerrahi müdahaleler, güneş yanığı, morbiliform ilaç erüpsiyonları veya viral ekzantemler gibi diğer kutanöz travma çeşitleriyle de ortaya çıkabilmektedir (3,23). Travma sonrasında deri lezyonları yaklaşık 7-14 gün sonra oluşur (2).

2.1.4.2.2. Enfeksiyonlar: Bakteriler: Özellikle çocuklarda *Beta hemolitik streptokok* enfeksiyonları guttat psoriasis gelişimine neden olmaktadır (1,2,25,26). Normal sağlıklı deride %5-30 arasında olan *Stafilokokus aureus* kolonizasyonu, psoriatik deride %60 oranında görülür (27). Bakteriyel endotoksinler süperantijen gibi rol oynayarak T lenfosit, makrofaj, Langerhans hücresi ve keratinositleri aktive ederek psoriatik değişikliklere yol açabilirler. Bu etkinin streptokokal M proteini ile tip 1 keratin arasındaki benzerlik sonucu oluştuğu düşünülmektedir (28,29). **Virüsler:** Viral enfeksiyonların rolüne işaret eden çalışmalar giderek önemini yitirmekle beraber, insan immünyetmezlik Tip 1 virüs (HIV-1) enfeksiyonun diğer bir önemli tetikleyici faktör olduğu belirtilmektedir. HIV pozitif hastalarda psoriasis sıklığının artmadığı, ancak daha şiddetli seyrettiği belirtilmektedir (2,27). **Mantarlar:** Kutanöz *Candida albicans* enfeksiyonu, psoriasis deri lezyonlarında alevlenmeyle ilişkilidir. Psoriasisli hastaların oral antifungal ilaçlarla, özellikle ketakonazole tedavisi, saçlı deri lezyonlarında belirgin düzelme ile sonuçlanmıştır (27).

2.1.4.2.3. İlaçlar: Lityum, antimalaryal ilaçlar, beta blokerler, iyot, progesteron, nistatin, nonsteroidal anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), anjiyotensin-konverting enzim inhibitörleri, antibiyotikler (doksisisiklin, penisilin, amoksisilin ve ampisilin), α - and β -

interferon, imiquimod, simetidin, gemfibrozil gibi ilaçlar psoriasis tetiklemektedir (1,27). Sistemik kortikosteroid tedavisinin kesilmesi de psoriasis tetikleyen bir faktördür (1).

2.1.4.2.4. Alkol; Alkolik sirozlarda psoriasis daha sık iken diğer nedenlere bağlı sirozlarda sık değildir. Psoriasis alkolizm tedavisi alanlarda 3 kat daha fazla görülmektedir (30).

2.1.4.2.5. Sigara; En belirgin ilişki palmoplantar püstülozide kurulmuştur. Kontrollere göre psoriasis hastalarının 2 kat daha fazla sigara içtikleri tespit edilmiştir (1,10,30,31).

2.1.4.2.6. Emosyonel stres; Hastalığın başlangıcında veya alevlenmelerde ruhsal travmaların önemli bir rol oynadığı, psoriatik olguların genellikle içine kapanık, duygusal gereksinimlerini yansıtamayan, kendine güvensiz ve sosyal ilişkilerde başarısız kişilik yapılarına sahip olduğu bilinmekte, bu nedenle psoriasis psikosomatik hastalıklar içerisinde yer almaktadır (1). Stresin, substans P ve vazoaaktif intestinal peptit (VIP) gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyararak etkili olduğu bildirilmektedir (32).

2.1.4.2.7. Hipokalsemi; Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psoriasisde iyileştirici etki göstermelerine rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri hastalığı kötüleştirebilir. Gebelikte generalize püstüler psoriasis gelişebilir (2).

2.1.4.2.8. Mevsimsel değişiklikler; Yaz mevsiminde ultraviyolenin etkisiyle psoriasis azalmakta, uzun süreli düşük nem ise hastalığı alevlendirebilmektedir (1,2).

2.1.4.2.9. Endokrin değişiklikler; Psoriasisın şiddeti hormonal değişikliklerle dalgalanmalar gösterir. Gebelik döneminde genellikle düzelmeler olabilir, ancak püstüler psoriasis gelişimi bazen hipokalsemi ile ilişkili olarak bu dönemde artabilir. Menapoz ve puberte dönemlerinde artış görülür (3,23).

2.1.5. Klinik özellikler

Psoriasis klinik olarak nonpüstüler ve püstüler psoriasis olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Nonpüstüler grupta, psoriasis vulgaris (plak tip psoriasis), guttat psoriasis, küçük plak psoriasis, invers psoriasis, eritrodermik psoriasis yer alır. Püstüler psoriasisin birçok klinik varyantı vardır: generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch tipi), annüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis ve lokalize püstüler psoriasisin iki varyantı; Barber'in palmoplantar püstülozisi ve Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuasıdır.

2.1.5.1. Psoriasis Vulgaris

En sık görülen klinik tiptir. Diz, dirsek, saçlı deri ve lumbosakral bölgede keskin sınırlı, eritemli, skuamli papül ve plaklar vardır. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma gibi subjektif şikayetler olabilir. Skuamlar künt bir cisimle kazınırsa kuru-beyaz lameller halinde dökülür. Bu dökülme kurumuş mum damlasının kazınmasındaki beyazlaşmaya benzetilerek **mum lekesi fenomeni** adını alır. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir göstergesidir. Psoriasis plağında skuamların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyonda yapışık, nemli, bir tabaka görülür. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve **son zar fenomeni** olarak bilinir. Kazımanın devam etmesiyle kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür ki buna **Auspitz belirtisi** denilir. Bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır. İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde hipopigmente bir bölge gelişir. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanan bu belirti, **Woronoff halkası** olarak bilinmektedir (2,3,33). Lezyonsuz deriye travma sonucu 7-14 gün içinde yeni lezyonların oluşması ise **koebner fenomeni** olarak isimlendirilir (2). Mum lekesi, son zar ve auspitz fenomenleri tanıda yardımcı olurken köbner fenomeni hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir (1). Ayrı ayrı duran küçük lezyonlar birleşerek büyük plaklar oluştururken kenarları bir haritaya benzeyebilir (coğrafik psoriasis). Lezyonlar laterale doğru genişlerken başka plaklarla birleşerek sirsine görünüm alabilir (girat psoriasis). Bazen parsiyal santral iyileşme halka benzeri lezyonlara neden olabilir (anüler psoriasis) (2). Eski lezyonlar, istiridye kabuğuna benzer şekilde kalın ve kaba lameller skuamlarla kaplı olabilir (psoriasis ostracea) (12).

2.1.5.2. Guttat psoriasis

Gövde üst kısmı ve ekstremitelerin proksimalinde 0.5-1.5 cm çapında lezyonlar izlenir. Bu tip erken çocukluk çağında ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Sıklıkla geçirilen streptokoksik boğaz enfeksiyonu lezyonları tetikler. Çocuklarda haftalar ve aylar içinde kendiliğinden geriyebilirken erişkinlerde kronikleşebilir (2,3,23). HLA-Cw6 ile en güçlü birliktelik gösteren psoriasis formudur. Streptokokkal boğaz enfeksiyonları hastalığın başlamasında veya kötüleşmesinde etkilidir (2).

2.1.5.3. Psoriyatik eritroderma

Psoriyatik eritrodermi, hastalığın yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteler olmak üzere vücudun %80'inden fazlasını tutan yaygın formudur (1,2). Psoriasisin tüm bulguları görülmesine karşın eritem en baskın özelliğidir ve skuam, psoriasis vulgaristen daha az görülür. Psoriyatik eritrodermi, birdenbire başlayabileceği gibi, dereceli olarak kronik plak psoriasisden de gelişebilir. Generalize eksfoliyatif fazda genellikle etkilenmemiş deri alanları bulunur. Eritrodermik psoriasisli hastalarda vazodilatasyon nedeniyle aşırı sıvı kaybı olabilir ve bu da hipotermiye neden olabilir. Psoriasis vulgarisli hastalarda, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, psoriasis vulgaris lezyonları gözlenmeden de aniden başlayabilir. Tedaviye dirençli, ölümcül seyredabilen, ağır bir klinik tablodur (2).

2.1.5.4. Küçük plak psoriasis

Klinik olarak guttat psoriasisine benzer, fakat daha çok erişkinlerde başlaması, kronik seyri ve guttat psoriasisdeki lezyonlardan daha kalın ve daha skuamlı olan, daha büyük (tipik olarak 1-2 cm) lezyonların görülebilmesiyle ayrılabilir (2).

2.1.5.5. İnvers psoriasis

İnvers psoriasis deri kıvrımlarında kırmızı parlak ve çoğunlukla skuamsız plaklar şeklinde görülür (9). Bu bölgelerin nemli oluşu nedeni ile skuam çok azdır veya yoktur. En sık aksilla, perine, intergluteal bölge ve meme altında yerleşir. Antekubital fossa gibi

fleksural alanlar da tutulabilir (23). Lezyonlar canlı kırmızı, keskin sınırlı, simetrik yerleşimli, infiltratif plaklar şeklindedir. Obezlerde ve seboreik bünyeli kişilerde daha sıktır (1).

2.1.5.6. Saçlı deri psoriasis

Psoriasisın en sık yerleştiği alanlardan biri saçlı deridir. Saçlı deri sınırında aniden kesilen, lokalize veya yaygın eritemli, sedefi skuamli plaklar bulunur. Sıklıkla oksipital bölgede yerleşir. Saç kaybına sebep olmaz (2,23).

Sebopsoriasis sıklıkla nasolabial sulkus, kaşlar, kulak arkaları ve presternal bölgede yağlı skuamli plaklar şeklinde görülür ve seboreik dermatitle karışır (9).

2.1.5.7. Palmoplantar psoriasis

El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşim gösteren, keskin sınırlı, eritemli ve kalın yapışık skuamli plaklarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psoriasis eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir (2,3). Şiddetli seyrettiğinde el hareketlerini kısıtlayabilir. Fenomenler genellikle negatiftir (1).

2.1.5.8. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch tipi)

Püstüler psoriasisın von Zumbusch tipi; psoriasisın akut varyantı şeklinde görülür (2). Psoriasisın, yaygın eritemli zeminde püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur (34, 35). Her iki cinsi de eşit olarak etkilemekte olup, 3-72 yaşlar arasında görülmektedir. Ani olarak başlayan hastalıkta, tüm vücudu kaplayabilen eritemli parlak zeminde nonfoliküler yerleşimli 2-3 mm çaplarında steril püstüller görülür (34). Püstüler psoriasis atağı günlerce süren ateş ile karakterizedir. Püstüller gövde ve ekstremitelerde dağılır. Hatta el içi, ayak tabanı ve tırnak yatağını da içerir. Uzun dönemde tırnak matriksinde püstül oluşumu ile parmak uçları atrofik olabilir. Psoriasisın diğer formlarında olduğu gibi yüz genellikle korunur. Püstül etrafındaki eritem genellikle yayılma eğilimindedir ve birleşerek eritrodermiye yol açar. Karakteristik olarak hastalık püstül ve ateş dalgalanmalarıyla seyrederek. Çocuklarda püstüler psoriasis kemiklerin steril litik lezyonlarıyla komplike olabilir ve

SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis ve osteitis) sendromunun bir bulgusu olabilir (2).

2.1.5.9. Anüler Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisın nadir bir varyantı olup anüler ya da sirsine görünümündedir. Püstüler psoriasisın başlangıcında, lezyonların dağılıp halka oluşturmak üzere genişlemesi ile veya generalize püstüler psoriasis seyri esnasında gelişebilir. Eritema annulare sentrifiguma benzeyen halka gibi eritemli alanlar üzerinde püstüllerin varlığı ile karakterizedir (2).

2.1.5.10. İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin generalize püstüler psoriasisı olarak kabul edilir ve sıklıkla flexural bölgelerde başlayıp yayılan, gruplaşma eğilimli, simetrik yerleşim gösteren lezyonlarla karakterize çok nadir görülen bir hastalıktır. İlk kez 1872 yılında Hebra tarafından bildirilmiştir (1,34). Eritemli zeminde gelişen yüzeysel püstüller, kıvrım yerlerinde vejetatif karakter kazanabilir. Seyri sırasında mukoz membran tutulumu, subungual püstüllere bağlı onikoliz görülebilir. Genellikle gebeliğin son trimesterinde, bazen de lohusalık döneminde görülür. Daha sonraki gebeliklerde nüksedebilir. Hipokalsemi ve hipoalbuminemi tabloya eşlik edebilir (1).

2.1.5.11. Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmoplantar püstülozis (Barber'in püstüllü psoriasisı) ve akrodermatitis continua Hallopeau hastalığı) olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (1).

Barber'in lokalize püstüler psoriasisı özellikle el içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında bilateral ve simetrik yerleşimli, eritemli zemin üzerinde 2-4 mm'lik steril püstüllerle karakterizedir. Kural olarak bu püstüller yırtılmaz, ancak bir veya iki hafta içinde kuruyarak kahverengi skuam yapar (1,36). Nadiren el-ayak sırtı kol ve bacağı yayılabilir. Püstüller yanma ve kaşıntıya neden olabilir, yaklaşık bir haftada kuruyarak, deskuamasyonla iyileşir. Tırnak tutulumu sık olmamakla beraber subungual püstüller görülebilir. Histopatolojik olarak epidermiste spongiotik değişiklikler ve nötrofil lökosit

birikimleri görülür (1). Psoriasisın bir alt formu yerine komorbid bir durum olarak kabul edenler de vardır (9).

Akrodermatitis continua Hallopeau hastalığının psoriasisın bir formu olduğu tartışmalıdır. Nadir görülen, genellikle el ve ayak parmaklarının distal falankslarından başlayıp proximale doğru yayılma eğilimi gösteren, eritemli zeminde steril püstüllerle karakterize, kronik seyirli ve inatçı bir tablodur. Püstüller en sık tırnak kenarlarından başlar ve hızla çoğalıp birleşerek polisiklik birikintiler oluşturur. Püstül kenarlarında epidermis parlak kırmızı nemli bir zemin bırakarak deskuame olur. Lezyonlar sürekli yenilenerik proximale doğru ilerler. Nadiren generalize püstüller psoriasisine dönebilir. Hastalık tek parmağa sınırlı kaldığında dermatitis repens terimi kullanılır. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller, tırnak plağı kaybına, onikodistrofiye neden olabilir. Kemik rezorbsiyonları görülebilir (1,2).

2.1.5.12. Psoriasisde tırnak değişiklikleri

Psoriasisli olan hastaların %50 kadarında el tırnaklarında tutulum, %35 kadarında ayak tırnaklarında tutulum görülür (37,38). Psoriatik artritli olan hastaların ise %80'inde hem ayak hem el tırnaklarının tutulduğu görülmüştür (38). Tırnak psoriasisli çocuklarda sık görülmemektedir (%17). Deri hastalığı olmadan tek başına tırnak tutulumu nadirdir. Tırnak tutulumu yaş, hastalığın süresi, şiddeti ve psoriatik artritli varlığı ile artmaktadır. Pitting en yaygın değişiklik olup el tırnaklarında ayak tırnaklarına göre daha sık görülmektedir. Proximal tırnak matriksi tırnak plağının dorsal (süperfisyal) kısmını oluşturmaktadır ve bu bölgenin psoriatik tutulumu, defektif keratinizasyon ile pittinge neden olmaktadır. Subungual hiperkeratoz tırnak yatağının hiperkeratozuna bağlı oluşur, sıklıkla tırnağın distalini tutan onikolizle beraber görülür (2).

El tırnak tutulumunda görülen tırnak değişiklikleri sıklık sırasına göre; yüksek tırnak (pitting), somon rengi-yağlı lekeler (salmon lekeleri), onikoliz, subungual hiperkeratoz, şiddetli tırnak distrofileri ve splinter hemorajiler'dir. Ayak tırnak tutulumunda genellikle subungual hiperkeratoz ve tırnak plağında diffüz sarı-kahverengi renk değişikliği birlikte bulunur. Onikolizis, şiddetli tırnak plağı yüzey bozuklukları ve splinter hemorajiler de olabilir (39). Sarı yağ lekeleri psoriasis için patognomik sayılan tırnak bulgusudur (2,39).

2.1.5.13. Psoriatik artrit (PsA)

Psoriasis hastalarındaki inflamatuvar artrit prevalansı %6 ile %42 gibi geniş bir aralıkta bildirilmektedir (40). Artrit %75 olguda deri tutulumundan sonra, %10 ilk belirti şeklinde, %15 olguda ise deri tutulumu ile birlikte görülür (1). PsA’i olan hastaların yaklaşık yarısında HLA B27 pozitifdir. 5 klinik tipi tanımlanmıştır (12);

1. Tırnak hasarının da eşlik ettiği asimetrik distal interfalangeal eklem tutulumu (%16).
2. Falanks ve metakarpal kemiklerde osteoliz ile seyreden artrit mutilans (%5)
3. Romatoid artrit benzeri simetrik poliartrit, pençe el deformitesine neden olabilir (%15)
4. Bir ya da birkaç el eklemine tutan, şişlik ve tenosinovit ile seyreden oligoartrit (%70)
5. Ankilozan spondilit. Periferik artrit ile beraber veya tek başına olabilir (%5)

Tamamında RF (Romatoid faktör) negatifliği önemlidir, ancak %5-15 olguda düşük titrede pozitiflik olabilir. %20 olguda hiperürisemi vardır (1).

2.1.5.14. Psoriasis ve komorbidite

Literatürde psoriasis eşlik eden bir çok sistemik hastalık tanımlanmıştır. Psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişki çeşitli araştırmalarda gösterilmiştir. Özellikle ailesel psoriasis olgularında Crohn hastalığı riski yüksek tesbit edilmiştir (41). 5 ayrı vaka-kontrol çalışmasında Crohn hastalığı olanlarda psoriasis prevalansının ortalama %8.9 olduğu, kontrol grubunda ise psoriasis prevalansının %1.4 olduğu tespit edilmiştir (42).

Psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık riski de artmıştır (9,43). Yapılan bir çalışmada; total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, lipoprotein a, apolipoprotein A1, apolipoprotein B düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, HDL düzeyi ise düşük bulunmuş ve psoriasisli hastaların kardiyovasküler hastalıklar için risk grubunda oldukları ve düzenli olarak kontrol edilmeleri gerektiği, A ve E vitamini gibi antioksidanlardan zengin beslenmeleri gerektiği bildirilmiştir (44). Diğer bir çalışmada

uzun yıllardır psoriasis tanısı olan hastaların ekokardiyografik incelemelerinde hafif diastolik disfonksiyon tespit edilmiştir (45).

Psoriasisde tip 2 diyabet hastalığı, depresyon ve metabolik sendrom (insülin direncine bağlı; obezite, diyabet, dislipemi, hipertansiyon) yüksek bulunmuştur ve yaşam kalitesi de normal topluma göre azalmıştır (46). Psoriatik artrit de bir komorbidite olarak kabul edilmektedir. Kanserlerin, özellikle de deri kanserleri ve lenfomaların psoriasisin kendisinden mi, yoksa tedaviden mi kaynaklandığı, hala kesinleşmiş değildir. Örneğin fotokemoterapi tedavisi non-melanom deri kanseri riskini arttırmaktadır (9).

Otoimmün büllöz hastalıkların da psoriasisle birlikte görülme sıklığı yüksektir. En sık görülen büllöz pemfigoiddir. Psoriasis tedavilerinin, özellikle de fototerapinin büllöz hastalıkları tetiklediği düşünülmektedir (47).

2.1.6. Prognoz

Psoriasisin seyri değişkendir. Bir ile 50 yıl arasında remisyonlar bildirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların yaygınlığı, lezyonların lokalizasyonu, hastaların tedaviye uyumu, psoriasisin tipi prognozu etkileyen faktörlerdir. Erken başlangıçlı, aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde prognoz kötüdür. Sekonder enfeksiyonlar, tedaviye bağlı komplikasyonlar, metabolik sorunlar yaşamı tehdit edebilir (1,2). İnvers tipteki lezyonlarda sekonder bakteriyel ve kandidal enfeksiyonlar eklenerek prognozu olumsuz yönde etkileyebilir (1).

2.1.7. Histopatoloji

Histolojik olarak tüm psoriasis olguları püstüler karakterdedir. Mikroskobik püstüller, spongioform intraepidermal püstüller (Kogoj) ve startum korneumdaki Munro mikroapselerini içerir. Erken guttat lezyonlarda, stratum korneumda bölgesel parakeratoz görülür. Parakeratoz alanının tam üstünde nötrofiller izlenir, ancak bazen örnekleme hatası nedeniyle nötrofiller görülemeyebilir. Nötrofilik mikroapseler, sıklıkla stratum korneumun birçok bölgesinde ve küçük parakeratoz odaklarının tam üzerinde

izlenir. Parakeratoz alanlarına uyacak şekilde granüler tabaka odaklar halinde kaybolmuştur. Psoriasisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları da izlenmeyebilir (2,3,12,48). Tam gelişmiş plaklarda, uzun şişkin rete ridgeler ile düzenli epidermal akantoz, dermal papillaların üzerinde incelme, yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillalarda dilate ve kıvrıntılı kapillerler izlenir. Stratum korneum tamamen parakeratotik olabilir, ancak gene de farklı seviyelerde çok sayıda küçük nötrofilik mikroapseler (Munro mikroapseleri) görülür (12). Lezyonlar eskidikçe Munro mikroapselerinin sayıları azalır veya tamamen kaybolabilir (49). Epidermal hiperplazi bu dönemde oldukça belirgindir. Nötrofil topluluklarını saran alanlar dışında, spongiöz kaybolmuştur (2,12,48).

Akral lezyonlar genellikle histolojik olarak tanısal bulgular taşımaz. Bu lezyonlarda spongiöz tipik olarak baskındır ve psoriasis ile kronik psoriasiform spongiotik dermatit arasında ayırıcı tanıya götürür. Nötrofil odakları sıklıkla, impetijinizasyon düşündürecek şekilde serum içerir (12).

Psoriasis dermatitlerden; ödemin azlığı, rölatif spongiözün göreceli yokluğu, kapiller kıvrıntılar ve parakeratoz odaklarının üzerinde nötrofil varlığı gibi özelliklerle ayrılır (12).

2.1.8. Klinik skorlama

Sistemik hastalıklarda tedavi rejimlerinin etkinliğini değerlendirmek için standardize edilmiş yöntemler kullanılmaktadır. Psoriasisde sıklıkla kullanılan skorlama yöntemi Psoriasis Area Severity Indeks (PASI)'dır (Tablo-1). Mevcut lezyonlardaki eritem, indurasyon ve deskuamasyon dört anatomik alana göre (baş, kollar, gövde ve bacaklar) skorlanır (3). Tüm vücut alanlarında %90'dan fazla ve çok belirgin tutulum olduğunda verilebilen maksimum puan 72.0'dır.

Tablo 1. PASI skorunun hesaplanması

Etkilenen yüzey alanı (A):	0: yok 1: <%10 2: %10-29 3: %30-49 4: %50-69 5: %70-89 6: %90-100	E, İ, D: 0: yok 1: hafif 2: orta derecede 3: belirgin 4: çok belirgin
$PASI=0,1Ab(Eb+\dot{I}b+Db)+0,2A\ddot{u}(E\ddot{u}+\dot{I}\ddot{u}+D\ddot{u})+0,3Ag(Eg+\dot{I}g+Dg)+0,4Aa(Ea+\dot{I}a+Da)$		

(E: eritem, İ: indürasyon, D: deskuamasyon, b: baş, ü: üst ekstremiteler, g: gövde, a: alt ekstremiteler)

2.1.9. Tanı ve ayırıcı tanı

Tipik laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı klinik görünüm ve histolojik incelemeyle konur. Ayırıcı tanıda lezyonların yerleşimi önemlidir.

Gövde ve ekstremitte yerleşiminde; liken planus, seboreik dermatit, nummuler dermatit, mikozis fungoides, pitiriazis rozea, sifiliz, parapsoriasis, pitiriasis rubra pilaris ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. *Saçlı deri lezyonlarında;* seboreik dermatit, kontakt dermatit, pemfigus foliaceus, çocuklarda tinea kapitis süperfisyalis ayırıcı tanıda düşünülmelidir. *Tırnak tutulumu;* olan olgularda onikomikoz, liken planus, egzamalar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. *Flexural psoriasisiste,* intertrigolar, seboreik dermatit, kontakt dermatit, inguinal bölgede ise tinea inguinalis ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (1,2). *Palmoplantar psoriasisiste;* mantar enfeksiyonları, kontakt dermatit, sifiliz ikinci dönemin psoriasiform papülleri, keratodermalar ve Reiter hastalığı, mikozis fungoides, pitiriasis rubra pilaris ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2,50). *Generalize püstüler psoriasisinin* ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erupsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus, *psoriatik artropatinin* ayırıcı tanısında ise; romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut düşünülmelidir (2,50).

2.1.10. Tedavi

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasis yaygınlığı, süresi ve tipi, daha önce uygulanan tedaviler, sosyoekonomik ve psişik durum, eşlik eden hastalıklar göz önüne alınmalıdır (1).

Tedavide temel amaç DNA (deoksiribonükleik asit) sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal yenilenme zamanını normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır. Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olarak üç grupta incelenebilir (1).

2.1.10.1. Topikal tedaviler:

2.1.10.1.1. Kortikosteroidler: Her yaş grubu psoriasis hastalarında kortikosteroidler hala ilk tedavi ajanıdır. Etkilerini antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri ile gösterirler. Oklüzyon şeklinde daha etkili olup sınırlı lezyonlarda ve kısa süreli uygulanmalıdır. Topikal steroidin potansi lezyonların infiltrasyonuna göre belirlenir. Palmoplantar psoriasisde yüksek potens topikal kortikosteroid tercih edilir (51-53). Uzun süreli kullanımlarda lokal yan etkiler, yaygın alanlarda kullanımda ise sistemik yan etkiler ortaya çıkar. Çocuklarda mümkün olduğu kadar çok yüksek potensli ajanlardan kaçınılmalıdır veya katran, antralin, kalsipotrien ve topikal kalsinörin inhibitörleri gibi alternatiflerle dönüşümlü olarak kullanılmalıdır (51).

2.1.10.1.2. Kalsipotriol: Son yıllarda vit D3 analogları orta ve şiddetli kronik plak tip psoriasisde en çok kullanılan topikal ajanlardan biri haline gelmiştir. Bu moleküller etkili ve güvenilirdir, fakat etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir (54). İn vitro çalışmalarda vitamin D3 analoglarının proliferasyonu azalttığı, keratinosit diferansiasyonunu indüklediği ve güçlü bir immün modilatuar etkisinin olduğu ortaya konmuştur (55). Toplam deri yüzeyinin %30-40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılır. Topikal kortikosteroidler ile kombine kullanılabilir (52). Topikal kortikosteroidler ile birlikte kullanıldıklarında ilaçların tek başına kullanımlarına göre daha etkili olduğu bildirilmiştir (3,56,57). Kalsipotriol salisilik asit ile inaktive

olduğundan beraber kullanılmamalıdır. Ultraviyole absorbe edici özelliği olduğundan, ultraviyole tedavisi ile birlikte kullanılacaksa ışığa maruziyetten sonra kullanılmalıdır (2).

2.1.10.1.3. Antralin: Antipsoriatik-antimitotik etkili bir ajan olup irritasyon ve boyanma yaptığı için kullanımı oldukça azalmıştır (52). Stabil olmayan eritrodermik ve püstüler psoriasiste, yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde irritasyon yan etkisi sebebiyle kullanılmamalıdır (9,58,59).

2.1.10.1.4. Katran: Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. Genelde kömür katranı kullanılır. En sık görülen yan etkisi folikülittir. Goeckerman yönteminde UVB (Ultraviyole B) tedavisinden önce lezyonlara uygulanır. Bu rejimle başarı oranı yüksek olmakla beraber, zahmetli bir uygulama olması nedeniyle günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir. Katran UVA (Ultraviyole A) ile fotosensitizasyona sebep olduğu için kombine edilmez (58,60,61). Şampuan formunda %5-20 konsantrasyonlarında saçlı deri psoriasis için kullanılır (56).

2.1.10.1.5. Tazaroten: Keratinosit proliferasyonunu azaltıp diferansiyasyonunu düzenleyen topikal bir retinoiddir. İritasyon en önemli yan etkisidir. Vücut yüzeyinin %10'undan azının tutulduğu vakalarda etkilidir (23,52). Topikal kortikosteroidlerle beraber kullanıldığında etkinliği artar (61).

2.1.10.1.6. Nemlendiriciler: Hafif psoriasis vakaları sadece nemlendiriciler ile tedavi edilebilir. Nemlendiricilerin tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir (3,62). %10'luk üre içeren nemlendiriciler, stratum korneum tabakasını hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır ve relaps gelişimini geciktirirler (56).

2.1.10.1.7. Salisilik asit ve diğer keratolitikler: Diğer topikal ajanların penetre olması için kalın skuamları olan psoriasis plaklarında önce keratolitik ajanlar kullanılmalıdır. Bu amaçla salisilik asit, sıklıkla %2-6 oranlarında kullanılmaktadır. Salisilik asidin kortikosteroidlerle birleştirilmesi, kortikosteroidin penetrasyonunu, buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etkilerini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda

kullanılırsa iritran etkilidir. Geniş alanlara uygulandıklarında salisilat toksisitesine sebep olabileceği akılda tutulmalı (56).

2.1.10.1.8. Kalsinörin inhibitörleri: takrolimus ve pimekrolimus nonsteroidal immünmodülatuar makrolaktamlar olup kalsinörin enzimini bloke ederek etki ederler. Sonuçta IL-2 üretimi ile T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu bloke ederler. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımında, yan etkilerinin görüldüğü yüz, flexural alanlar ve anogenital bölge gibi yerlerde psoriasis için etkili, güvenli ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır (51,63,64).

2.1.10.2. Fototerapi:

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu olgularda fototerapi ilk seçenek olmalıdır. Fototerapide UVB (ultraviyole B), db UVB (darbant UVB) ve PUVA kullanılabilir.

Fototerapi generalize plak, guttat, püstüler, eritrodermik ve palmoplantar tip psoriasisde, yeterli topikal tedaviye yanıt vermeyen ve vücudunun %20'sinden fazlası tutulan vakalarda tercih edilmektedir (65,66).

UVB T hücre çoğalması ve aktivasyonunu baskılar, langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını etkiler, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptoza neden olur. Yapılan çalışmalarda psoriasisde en etkili UV spektrumunun 311 nm dalga boyundaki db UVB olduğu gösterilmiştir (1).

Db-UVB tedavisi çocuk ve gebelerde güvenli olması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonunda göz korunması gerektirmemesi ve maliyetinin daha düşük olması gibi nedenlerle, PUVA'dan daha avantajlıdır. Ayrıca tedavi için herhangi bir laboratuvar incelemesine gerek yoktur (66).

PUVA; 8-metoksipsoralen (8-MOP) gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral olarak alımından yaklaşık 2 saat sonra ultraviyole A (UVA) veren kabinlerde uygulanır. Psoralen ultraviyole varlığında epidermal hücre DNA'sına sitotoksik etki gösterir, DNA

replikasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltır (1,67). Psoralen 0.6-0.8 mg/kg dozda oral veya topikal olarak uygulanır. Başlangıç dozu minimal eritem dozuna (MED) göre veya deri tipine göre belirlenir. MED baz alındığında bireyin MED'nun %70'i ile tedaviye başlayıp, her seansta %20'lik artışlar yapılmaktadır. Diğer yöntemde ise 1 j/cm² ile tedaviye başlanıp deri tipine göre 0.5-1.5 j/cm² artışlarla tedaviye devam edilir. PUVA'ya bağlı eritem, kaşıntı, fototoksik reaksiyonlar gibi erken yan etkiler, kronik aktinik hasar, oküler hasar, immünolojik değişiklikler, karsinogenezis gibi geç yan etkiler görülebilir (1,65,66).

Banyo PUVA; 8-MOP veya 5-MOP gibi fotoduyarlandırıncıların banyo suyuna katılmasıyla yapılır. UV'ye maruziyet konvansiyonal PUVA'dakinin dörtte biri kadardır ve melanom dışı deri kanseri gelişme riski azalır. Eritem daha az görülür ve tedaviden sonra göz korunmasına ihtiyaç yoktur (2).

Balneofototerapi; Tuzlu su ve güneş ışığının psoriasise faydalı olduğu belirtilmektedir. Ölü Deniz'de yapılan çalışmalarda, konsantre tuzlu su ve UVB ışığının psoriasis tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur. Günümüzde tuzlu su banyoları ve suni UVB ile tedavi bazı merkezlerde yapılmaktadır (2).

2.1.10.3. Sistemik tedavi

Sistemik tedaviler 3 gruptur (1);

Geleneksel sistemik tedaviler: metotreksat, siklosporin, oral retinoidler

İkincil ajanlar: Mikofenolat mofetil, hidroksiüre, 6-tyoguanin, fumarik asit esterleri, sulfasalazin

Biyolojik ajanlar: Etanersept, infliksimab, adalimumab, alefasept, ustekinumab

Sistemik tedavi uygulamak için gerekli olan kriterler aşağıdaki gibidir (1);

1-Psoriatik eritroderma

2-Generalize püstüler psoriasis

3-Psoriatik artrit

4-Şiddetli psoriasis vulgaris (PASI skoru 10 ve üzeri ve/veya vücut yüzey alanının %10'dan fazla tutulumu)

5-Orta şiddette psoriasis vulgaris (topikal tedavilere yanıtız/uyumsuz, fototerapiye yanıtız veya kontrendike, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalma, hasta tercihi).

2.1.10.3.1.1. Metotreksat: Metotreksat dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir (3,23,41). Epidermisde antimitotik aktiviteye sahiptir. Psoriasisde ayrıca polimorfonükleer lökosit kemotaksisini ve epidermal hücrelerin proliferasyonunu engeller (3,41). Özellikle psoriatik artrit, eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasis ve yaygın psoriasis vulgariste kullanılır (1). Nadir de olsa karaciğer fibrozisi ve siroz ihtimali nedeniyle karaciğer biyopsisi gerektirir. Son zamanlarda, serum prokollagen 3'ün tedavi süresince her üç ayda bir ölçümünün karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği belirtilmektedir (24). Hepatik toksisite, böbrek hasarı ve kemik iliği baskılaması açısından da dikkatli olunmalıdır. Bulantı, kusma, ülseratif stomatit, fototoksisite, pulmoner fibrozis, teratojenite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkiler de görülebilir (23,68). Metotreksatın önerilen dozu, haftada 10-25 mg'dır. Oral, intravenöz veya intramüsküler şekilde uygulanabilir (2).

2.1.10.3.1.2. Siklosporin: Siklosporin, immunsupresif bir ilaç olup, T hücre aktivasyonunu inhibe eder ve IL-2 ile psoriasis patogeneğinde önemli diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder (69). Kutanoöz psoriasisde oldukça etkilidir ve aynı zamanda tırnak psoriasisinde de etkili olabilir. Siklosporin özellikle yaygın, şiddetli inflamatuvar veya eritrodermik psoriasisde yararlıdır. 2-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır. En önemli ve en sık görülen yan etkisi nefrotoksisitedir. Siklosporinin nefrotoksitesi çoğunlukla irreversible olduğu için böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya hipertansiyon tesbit edildiğinde tedavi kesilmelidir (2). Siklosporini kısa süreli kullanan hastalarda bildirilen yan etkiler; tremor, başağrısı, parestezi ve/veya hiperestezi gibi nörolojik yan etkilerdir (2). Ayrıca, serum kolesterol ve trigliseridlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, yorgunluk, bulantı, diyare, immün süpresyon oluşabilir (62,68,70,71). Özellikle fototerapi hikayesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmemektedir (70,71).

2.1.10.3.1.3. Retinoidler: A vitamini türevidir ve psoriasis için genellikle asitretin formu kullanılır. Retinoidler keratinositlerin büyümesini düzenler, terminal differansiyasyonunu sağlar ve böylece psoriasisde görülen hiperproliferasyonu normale getirir. Retinoidler nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek antiinflamatuvar etki de gösterirler. Asitretinin püstüler veya eritrodermik psoriasisde plak psoriasis göre daha etkili olduğu gösterilmiştir (72). Monoterapide 10-50 mg/gün, fototerapi ile kombine tedavide ise 10-25 mg/gün dozda kullanılır. Hiperlipidemi, teratojenite, hepatotoksisite ve depresyon görülebilen yan etkilerdir (1,2). Ayrıca yüksek dozlarda (50 mg/gün) kullanılırsa konjunktivit, keilitis, saç kaybı, deri kuruluğu, tırnak kenarında piyojenik granülom gibi yan etkiler gelişebilir (73). Asitretin, FDA (Food and Drug Administration)'nın gebelikte X kategorisinde olup, gebelikte kontrendikedir. Tedavi bitiminde, ilaç kesildikten 2 yıl sonra kadar da gebe kalınmamalıdır (2).

Mikofenolat mofetil, hidroksiüre, 6-Thioguanin, fumarik asit esterleri ve Sülfasalazin psoriasis tedavisinde sınırlı ve az olarak kullanılmış ilaçlardır ve rutin kullanım için etkin olduklarını gösteren yeterli çalışma yoktur.

2.1.10.3.2. Biyolojik ajanlar: Son yıllarda psoriasis patogenezinde moleküler biyolojik yöntemlerle edinilen bilgiler sonucunda, çeşitli sitokinlere karşı etki gösteren ajanların kullanımı giderek artmakta ve daha popüler hale gelmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanlar arasında alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab yer almaktadır. Efalizumab oluşan yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

2.1.10.3.2.1. Alefacept: İnsan lökosit fonksiyon antijen-3 (LFA-3)/IgG 1 rekombinan füzyon proteindir. Hafıza T hücrelerdeki CD2 reseptörüne bağlanıp, selektif olarak antijen sunan hücre fonksiyonlarını ve T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder ve bellek T hücrelerinin (CD45RO+) selektif apoptozisini indükler. Kronik plak psoriasis için ilk FDA onayı alan biyolojik ajandır (74). İntramusküler enjeksiyon şeklinde 12 hafta boyunca 15 mg/hafta şeklinde uygulanır. Klinik iyileşme 8–10. haftalarda görülür. Diğer biyolojik tedavilere göre daha yavaş cevap verir. Bununla birlikte en uzun remisyon (yaklaşık 7 ay) sağlayan ajandır (75). Alefacept iyi tolere edilen, güvenilir bir tedavi ajanıdır (76,77). Başağrısı, enjeksiyon yerinde

reaksiyon ve hafif enfeksiyon gibi yan etkileri vardır. T lenfosit sayısında belirgin azalmaya sebep olabilir. Tedavi süresi boyunca CD4⁺ T lenfosit düzeyi takibi yapılmalıdır (75).

2.1.10.3.2.2. Etanercept: Etanercept soluble TNF- α 'yı ve lenfotoksini (TNF- β) bağlayan bir füzyon proteinidir. 2002'de psoriatik artrit için, 2004'te ise orta ve şiddetli plak psoriasis için FDA onayı almıştır (74). Subkutan olarak haftada 2 kez 25 veya 50 mg uygulanır. Klinik etkinlik kullanılan doza bağımlıdır. Çift kör, randomize ve plasebo kontrollü bir çalışmada haftada iki kez 25 mg alan grupta %34 hastada, haftada iki kez 50 mg alan grupta %49 hastada PASI skorunda %75'lik azalma, 12 hafta sonunda saptanmıştır (78). Etanercept ile ilgili olarak gözlenen en sık yan etki, enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Etanercept ile tedavi gören hastalarda plaseboya oranla enfeksiyon riski açısından belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Tedaviye bağlı düşük de olsa artmış tüberküloz görülme olasılığı bulunduğundan, tedavi öncesi tüberkülin deri testi yapılması önerilmektedir (79).

2.1.10.3.2.3. İnfliximab: İnfliximab, hem soluble hemde membrana bağlı TNF- α 'yı bağlayan, bir şimerik monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli psoriasis tedavisi için 2006'da FDA onayı almıştır. Önerilen tedavi dozu 0, 2, 6. haftalarda ve daha sonra ise her 8 haftada bir 5 mg/kg İV infüzyon şeklindedir (74,80). Yapılan randomize, kontrollü bir çalışmada, siklosporine benzer şekilde infliximaba hızlı ve yüksek oranda cevap olduğu bildirilmiştir (81). Zaman içinde etkinlikte oluşan azalma infliximaba karşı oluşan antikorlara bağlanmıştır (74,75,82).

İnfüzyon reaksiyonu, bulantı, artralji ve halsizlik gibi yan etkiler görülebilir. Tedavi boyunca antinükleer antikor pozitifleşebilir ve sistemik lupus eritematozus benzeri semptomlar ortaya çıkabilir, ancak bu bulgular tedavinin kesilmesi ile geriler (83).

2.1.10.3.2.4. Adalimumab: Adalimumab rekombinant insan monoklonal IgG1 antikoru olup, yüksek affinite ve spesifite ile TNF- α 'ya bağlanır (74). TNF- α 'nın spesifik monoklonal antikorlar aracılığıyla nötralizasyonu psoriasisin hem deri hem de eklem bulgularını düzeltmektedir. PASI skoru minimum 10 olan 147 hastadan oluşan Faz 2, çift-kör, plasebo kontrollü, randomize bir çalışmada, başlangıçta 80 mg sonrasında ise 2

haftada bir 40 mg tedavi alan (düşük doz grubu) hastalarda, 60 hafta sonra hastaların %56'sında PASI 75'e, %16'sında ise PASI 100'e ulaşılmış. 2 hafta ardarda 80 mg dozdan sonra 2 hafta aralarla 40 mg tedavi alan (yüksek doz grubu) hastalarda ise 60 hafta sonra hastaların %26'sında PASI 100'e ulaşılmış (84).

2.1.10.3.2.5. Ustekinumab: İnterlökin-12 (IL-12) ve IL-23'ü hedef alan, tam insan monoklonal antikorudur. Psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17'nin etkisini engellemektedir. Bu ajan henüz psoriasis için FDA onayı almamış olmasına rağmen, iki ayrı faz 3 çalışmada, 76 haftaya kadar hastalık şiddetinde belirgin gerileme izlenmiş, ilaç bırakıldıktan ortalama 15 hafta sonra PASI 75'te azalma görülmüştür (74).

2.2. *Helicobacter pylori*

2.2.1. Tanım

Gram negatif, eğri veya spiral bir bakteri olup, ilk tanımlandığında *Campilobacter pyloridis* olarak isimlendirilmiş. Daha sonra ilk kez 1982 yılında *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) adı kullanılmıştır (85). *H.pylori* mide epitelinin üzerindeki mukozal tabaka içerisinde yerleşmektedir (86).

Bakteri enfekte insanların feçes, tükürük ve dental plaklarında izole edilmiştir. Bu da fekal oral yolla bulaşmasının muhtemel geçiş şekli olduğunu göstermektedir. Üreaz ve flagella gibi virulans faktörleri bakterinin mide mukozasına yerleşmesi için gereklidir. Flagellaları sayesinde bakteri gastrik lümen içerisinde hareket etmekte ve gastrik mukozal tabakayı delmektedir. Flagellalarının varlığı ve ek olarak hareketliliği persistan gastrik kolonizasyon için gereklidir (85).

2.2.2. Epidemiyoloji ve patogenezi

H.pylori mide mukozasına yerleşerek kronik, aktif gastriti indükler (87). Enfekte insanların yaklaşık %30'unda semptomatik gastrit gelişmektedir. Gastrik ve duodenal ülserler kadar, kronik gastritin de major sebebi olduğuna inanılmaktadır (88).

Helicobacter pylori dünya nüfusunun %40-60'ını etkilemektedir. Bir çok raporda *H.pylori* gastrik kanser, çeşitli deri hastalıkları ve immün aracılıklı hastalıklar gibi birçok hastalıkla ilişkilendirilmektedir (89). Yaşam standartları yükseldikçe bu enfeksiyonun insidansı azalmaktadır (90). Hindistan gibi gelişmekte olan ülkelerde 20 yaşında enfeksiyon insidansı %80'in üzerindedir (91). Amerika ve diğer batı ülkelerinde en yüksek insidans, doğum tarihi 1940'tan daha önce olanlardadır ve %50-60 arasındadır (88). *H.pylori* varlığı yaşa ve sosyoekonomik duruma bağlı olarak artış göstermektedir (5).

Nazlıgül ve ark. (92)'nin ülkemizde yaptığı bir çalışmada, gastrointestinal şikayetlerle başvuran 243 hastaya endoskopi yapılmış ve hızlı üreaz testi ile *H.pylori* enfeksiyonu araştırılmış ve *H.pylori* prevalansının %67.9 olduğunu bildirmişlerdir.

2.2.3. Klinik

Otoimmün tip korpus gastriti, eskiden tip A gastrit olarak adlandırılmış olan, hipoklorhidriye eşlik eden gastrik korpusun şiddetli atrofisidir. Hatta total gastrik atrofi olmadan bu hastaların çoğunda B12 vitamini emiliminde yetersizlik vardır. *H.pylori* enfeksiyonu olan süperfizyal gastritli hastaların yarısında atrofik gastrit gelişmektedir. Atrofik gastritte intestinal metaplazi vardır ve başlıca antrumu içerir. Korpus kısmına ilerleyebilir veya mukozayı fokal olarak etkileyerek multifokal atrofik gastrite neden olabilir (93).

H.pylori'nin postprandial gastrin ve antral somatostatin düzeyini arttırarak mide asit sekresyonunu uyardığı gösterilmiştir. Duodenum mukozasına devamlı olarak fazla asit salgılanması mukozal metaplaziye neden olmakta ve bu da midedeki *H.pylori*'nin duodenuma geçerek kolonize olmasına ve duodenit oluşturmasına neden olmaktadır. Sonuç olarak ülser oluşumu kolaylaşmaktadır (94).

2.2.4. Tanı

H.pylori enfeksiyonunun tanısı hem direkt (organizmanın veya bir parçasının tespiti) hem de indirekt (üreaz aktivitesi ölçümü, antikor tayini) olarak konulabilir. Tanıda invaziv ve noninvaziv tanısal tetkikler kullanılabilir. Bütün invaziv

metotlar endoskopi ve biyopsi örneği alınarak yapılmaktadır. Bir çok test yüksek sensitivite ve spesifite ile kullanılmaktadır (Tablo 2). Fakat yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuç alma olasılığı vardır (87).

Tablo 2. <i>H. Pylori</i> tanısında kullanılan yöntemlerin sensitivite ve spesifiteleri			
		Sensitivite (%)	Spesifite (%)
İnvaziv metotlar	Kültür	70-90	100
	Histoloji	80-98	90-98
	Hızlı üreaz testi	90-95	90-95
	PCR	90-95	90-95
Non-invaziv metotlar	Üre nefes testi	85-95	85-95
	Monoklonal antikor bazlı dışkı antijen testi	85-95	85-95
	Serum IgG antikor tesbiti	70-90	70-90

Karbon-14 üre nefes testi midede üreaz pozitif *H.pylori* enfeksiyonu saptanmasında kullanılan noninvaziv, kolay ve duyarlılığı yüksek bir testtir. Test öncesinde sukralfat ve PPI'leri iki hafta önceden, antibiyotik ve bizmut bileşikleri ise dört hafta önceden kesilmelidir. Midede *H.pylori* dışında üreaz pozitif bakteriler kolonizasyon yapmaz. Eğer *H.pylori* kolonizasyonu mevcutsa verilen C-14 üre midede hidroize edilerek amonyak ve CO₂ oluşacaktır. CO₂ üst bağırsaklardan hızla emilerek solunumla atılacaktır (95).

Altı saat açlıktan sonra 1 µCi (37 kBq) karbon 14 işaretli üre (1 mg) içeren kapsül oral yoldan içirilir. Hasta 15-20 dk sonra solunumla atılan CO₂'i tutan filtre içine üfürür. CO₂ tuzaklayan filtre Geiger Müller sayacında veya Likit sintilasyon dedektöründe sayılır. Dedektöre belli oran üzerinde radyasyon ulaşıyorsa *H.pylori* pozitifdir. Kapsül formunun oral alımı küçük çocuklarda çok mümkün olmadığından, kapsül içeriği geniş volümde su veya asitli meyve suyunda karıştırılarak içirilebilir. Ağızda kalma süresi çok kısa da olsa, oral üreaz pozitif bakterilere bağlı olarak, testin duyarlılığının düşebileceği bilinmelidir (95).

2.2.5. Tedavi

H.pylori enfeksiyonunun başlangıç tedavisi, proton pompa inhibitörü (PPI) ile beraber klaritromisin ve metranidazol veya amoxisilin üçlü tedavisinin en az bir hafta kullanımından oluşmalıdır. Ardışık tedavi (PPI ve amoxisilin beş gün, sonrasında PPI, klaritromisin ve bir imidazol derivesi beş gün) veya diğer dörtlü tedavi tipleri alternatif seçeneklerdir (87).

Son birkaç yılda *H.pylori* 'nin antibiyotik direnci artmıştır. Metranidazole primer direnç insidansı %50'den fazladır ve klaritromisine karşı direnç ise yaklaşık %18'dir. Antibiyotik direnci üçlü tedavilerin eradikasyon oranlarını önemli derecede azaltmaktadır. Ayrıca üçlü tedavide antibiyotiklerin yüksek oranlarda kullanılması ilaç yan etki insidansını da yaklaşık %16-29'lara çıkarmıştır. Daha etkili ve güvenli tedaviler araştırılmaktadır (96)

2.2.6. *H.pylori* enfeksiyonunun dermatolojik hastalıklarla ilişkisi

Son yıllarda yapılan çalışmalar *H.pylori* enfeksiyonunun birçok deri hastalığının patogenezinde rol oynayabileceğini göstermektedir. *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkisi en iyi tanımlanan hastalıklar kronik ürtiker ve immün trombositopenik purpuradır. *H.pylori*'nin patogenezlerinde rol oynayabileceği öne sürülen ancak, henüz tam ispatlanmamış olan hastalıklar ise; kutanöz pruritus, Behçet hastalığı, nodüler prurigo ve liken planustur. Ayrıca *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olabileceği sadece olgu sunumları veya küçük vaka grupları şeklinde bildirilen diğer deri hastalıkları ise; rozase, aftöz stomatit, atopik dermatit, alopesi areata, Henoch-Schoenlein purpurası ve Sjögren sendromudur (85).

2.2.7. *H.pylori* enfeksiyonunun psoriasisteki yeri

Gastrik mukozayı enfekte eden *H.pyori* enfeksiyonunun psoriasis tetikleyen organizmalardan biri olduğu öne sürülmektedir, fakat günümüze kadar bu konu halen tartışmalıdır (85).

Ali ve Whitehead (5), 48 yaşında, 15 yıldır şiddetli psoriasis olan bir vakada psoriasis'e yönelik tedavi almadığı halde, *H.pylori* eradikasyonundan 2 hafta sonra, psoriasis lezyonlarının hiperpigmentasyon bırakarak büyük oranda iyileştiğini gözlemlemişlerdir.

Halasz (86) ise klinik olarak tipik psoriasis olan 33 hastada, enzyeme immunoassay (EİA) ile *H.pylori*'ye karşı oluşmuş IgG antikorları araştırmış ve antikor düzeylerini sağlıklı toplumda beklenen oranlardan farklı bulmamıştır. Bu nedenle psoriasis ile *H.pylori* enfeksiyonu arasında nedensel bir ilişki bulunmadığını belirtmiştir.

Erdoğan ve ark. (97) Türkiye'de bir üniversite hastanesinin Aile hekimliği polikliniğine dispepsik şikayetlerle başvuran hastalarda ÜNT ile *H.pylori* enfeksiyonu sıklığını araştırmışlar. 252 hastadan oluşan çalışmada *H.pylori* enfeksiyonu sıklığını kadınlarda %62.7, erkeklerde ise %66.3 olarak saptamışlardır.

Psoriasis hastalığı ile *H.pylori* arasında ilişkiyi konu edinen çalışmalar sınırlı ve tutarsızdır. Psoriasis hastalığının etyolojisi henüz tam olarak bilinmemektedir. Streptokok enfeksiyonlarının psoriasis tetikleme gibi gastrik *H.pylori* enfeksiyonunun da psoriasis tetikleyen bir faktör olabileceğinden yola çıkarak bu çalışmada; klinik olarak psoriasis tanısı konulan hastalarda, üre-nefes testi ile *H.pylori* sıklığının araştırılması, *H.Pylori* enfeksiyonunun psoriasis tetikleyen faktörler arasında olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran, 18 yaş üstü klinik olarak psoriasis tanısı konmuş 56 hasta ile, kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet açısından benzer özelliklerde, *H.pylori* ile ilişkisi olmayan psoriasis dışı dermatolojik hastalığı olan 57 hasta olmak üzere, toplam 113 hasta alındı.

Tüm hastalarda psoriasis tanısı klinik olarak konuldu. Psoriasisın klinik tipleri açısından ayırım gözetilmedi. Araştırma süresince katılmayı reddeden hastalar dışında tüm olgular çalışmaya alındı.

Psoriasis hastalarının yaş, cinsiyet, meslek, psoriasis hastalık süresi, eşlik eden sistemik hastalık, sigara ve alkol kullanımı, psoriasis için daha önce aldığı sistemik ve topikal tedaviler ve süresi, halen tedavi alıp almadığı, başka nedenlerle aldığı ve/veya almakta olduğu tedaviler ile gastrointestinal ve dispepsi şikayetlerine yönelik ayrıntılı anamnez alındı ve ayrıntılı dermatolojik muayenesi yapıldı. Olguların tamamı tırnak ve eklem tutulumu açısından değerlendirildi. Tırnak tutulumu dermatolojik muayene ile belirlenirken, eklem tutulumu hastanın hikayesine göre belirlendi.

Kontrol grubu için daha önce *H.Pylori* enfeksiyonu ile ilişkisi tanımlanmış; kronik ürtiker, liken planus, rosacea, nümmüler dermatit, nodüler prurigo, dermatitis herpetiformis, sistemik skleroz, Behçet hastalığı, atopik dermatit, Sweet sendromu gibi hastalıklar dışında diğer nedenlerle polikliniğimize başvuran hastalar alındı. Yaş, cinsiyet, meslek, eşlik eden sistemik hastalık, sigara ve alkol kullanımı, polikliniğe başvuru nedeni (tanısı), başka nedenlerle aldığı ve/veya almakta olduğu tedaviler ile

gastrointestinal ve dispepsi şikayetlerine yönelik ayrıntılı anamnez alındı. Kontrol ve çalışma grubu için, son 10 günde antibiyotik ve proton pompa inhibitörü (PPI) kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Psoriasis hastalarında, hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla, psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanıldı. Psoriasis hastalarında ve kontrol grubunda dispeptik şikayetlerinin olup olmadığına bakılmaksızın üre nefes testi yapıldı.

Üre nefes testi (ÜNT); 6 saat açlık sonrasında 37 kBq, C-14-üre kapsülü (Kimberly-Clark, GA, USA) 20 ml su ile oral yoldan verildikten 15-30 dk sonra, Headway (Shezhen Zhonghe Headway Bio-Sci & Tech Co. China) breath card'a 3 dakika civarında üfletilerek, üfleme kartı üzerindeki renk sıkalasının sarıdan tekrar portakal rengine dönmesi sonrasında üfleme kartları Headway Helikobacter Piloni Dedektöründe (model: HUBT 20A) kantitatif olarak okutuldu.

İstatistiksel analizler SPSS For Windows version 15.0 programı kullanılarak yapıldı. Ölçülebilir değişkenler ortalama \pm standart sapma, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile sunuldu. Ölçülebilir değişkenlerin dağılımının normal dağılım gösterdiği Shapiro-Wilk normallik testi ile saptandı ($p>0.05$). İstatistiksel değerlendirmelerde unpaired t testi, Pearson Ki-Kare testi ve Fisher'in kesin Ki-Kare testi kullanıldı. $P<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik kurulu izni: "Psoriasis hastalarında *Helicobacter pylori*" başlıklı bu tez çalışması Malatya Etik Kurulu'nun 27.10.2009 tarihli ve 2009-134 nolu izni alınarak yapılmıştır.

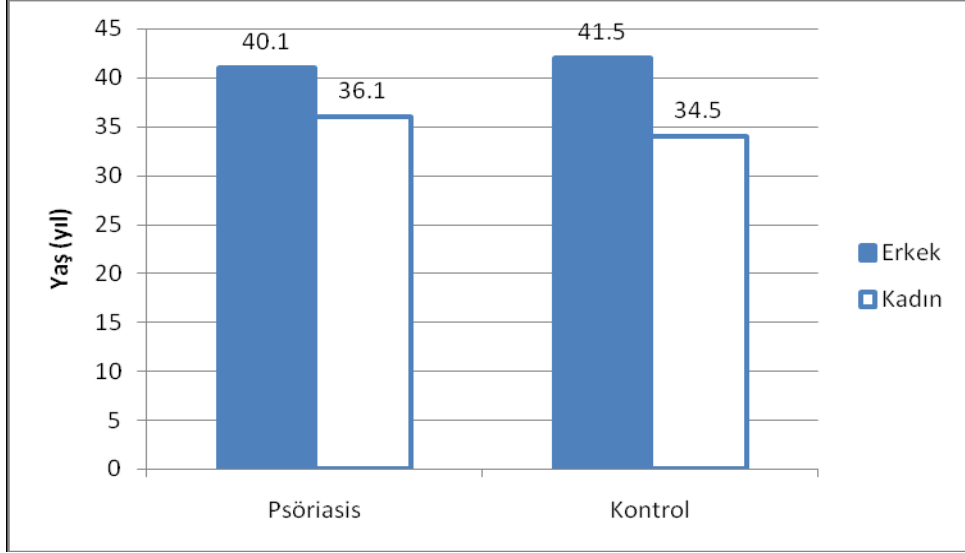
4. BULGULAR

Çalışmamızda klinik olarak psoriasis tanısı konulan 56 hasta ile polikliniğimize başvuran ve psoriasis veya *H.pylori* ile ilişkili hastalığı olmayan 57 kontrol hastası yer aldı. Psoriasisli hastaların yaş ortalaması 38.43 ± 14.08 (min: 18, max: 74), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 37.91 ± 13.73 (min: 18, max: 74) idi. Hasta grubunda 24 kadın (%42.9), 32 erkek (%57.1), kontrol grubunda ise 31 kadın (%54.4) 26 erkek (%45.6) yer aldı. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırası ile $p=0.84$, $p=0.22$)-(Tablo 3, Şekil 1).

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubunda yaş ve cinsiyet dağılımı.

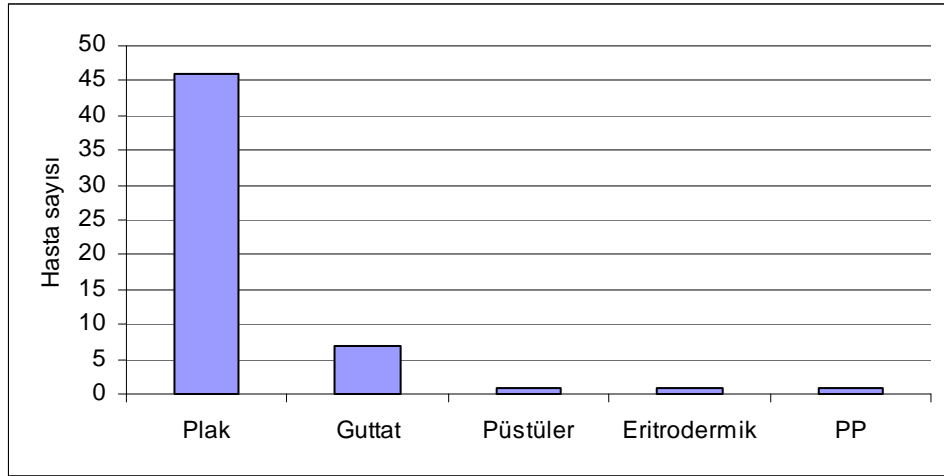
	Psoriasis	Kontrol	P değeri
Yaş ortalaması	38.43 ± 14.08	37.91 ± 13.73	0.844
Cinsiyet			0.220
K	24(%42.9)	31(%54.4)	
E	32(%57.1)	26(%45.6)	

(K: Kadın, E: Erkek)



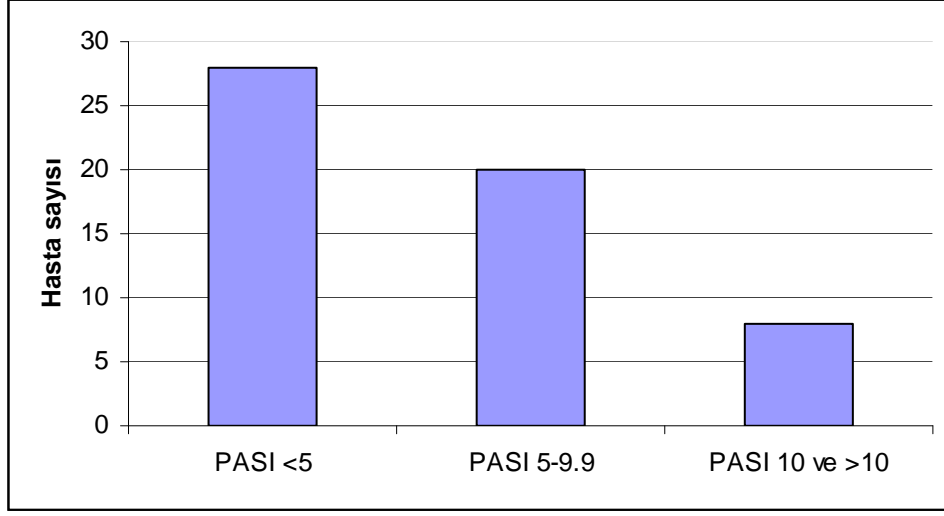
Şekil 1. Psoriasis hastaları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı.

Çalışmamızda 46 plak psoriasis, 7 guttat psoriasis ve birer eritrodermik, püstüler ve palmoplantar (PP) psoriasis hastası yer aldı (Şekil 2).



Şekil 2. Klinik tiplerine göre psoriasis hastalarının dağılımı.

Hastaların ortalama PASI skoru 5.89 (min: 0.1; max: 20.3) olup PASI skoru 5'in altında olan hasta sayısı 28 (%50.0), 5-9.9 arasında olanlar 20 (%35.7) ve 10 ve üzeri olan hasta sayısı ise 8 (%14.3) idi (Şekil 3).



Şekil 3. Psoriasis hastalarının PASI skoruna göre dağılımları.

Psoriasis hastaları ve kontrol grubunda GİS semptomları sayısı ve yüzdeleri tablo 4'te karşılaştırılmıştır. Her iki grup arasında yanma, ekşime, kazıntı, şişkinlik, geğirme, reflü, disfaji ve epigastrik ağrı gibi GİS belirtileri ve bu belirtilerden en az birini içeren total GİS semptomu yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$).

Tablo 4. Psoriasis ve kontrol grubunda GİS semptomlarının karşılaştırılması.

		Psoriasis n (%)	Kontrol n (%)	P değeri
Yanma	Var	19 (%33.9)	19 (%33.3)	0.947
	Yok	37 (%66.1)	38 (%66.7)	
Ekşime	Var	12 (%21.4)	13 (%22.8)	0.860
	Yok	44 (%78.6)	44 (%77.2)	
Kazıntı	Var	7 (%12.5)	10 (%17.5)	0.453
	Yok	49 (%87.5)	47 (%82.5)	
Şişkinlik	Var	18 (%32.1)	21 (%36.8)	0.599
	Yok	38 (%67.9)	36 (%63.2)	
Geğirme	Var	9 (%16.1)	17 (%29.8)	0.082
	Yok	47 (%83.9)	40 (%70.2)	
Reflü	Var	13 (%23.2)	17 (%29.8)	0.426
	Yok	43 (%76.8)	40 (%70.2)	
Disfaji	Var	0 (%0)	2 (%3.5)	0.157
	Yok	56 (%100)	55 (%96.5)	
Epigastrik ağrı	Var	12 (%21.4)	10 (%17.5)	0.602
	Yok	44 (%78.6)	47 (%82.5)	
GİS semptomu	Var	31 (%55.4)	35 (%61.4)	0.514
	Yok	25 (%44.6)	22 (%38.6)	

Psoriasis hastalarının 27 (%48.2)'si daha önceden sistemik tedavi almıştı ve 35 (%62.5)'i şu anda psoriasis için tedavi almakta idi. Tırnak tutulumu 33 (%58.9) hastada tespit edilirken, eklem tutulumu 14 (%25) olguda belirlendi (Tablo 5).

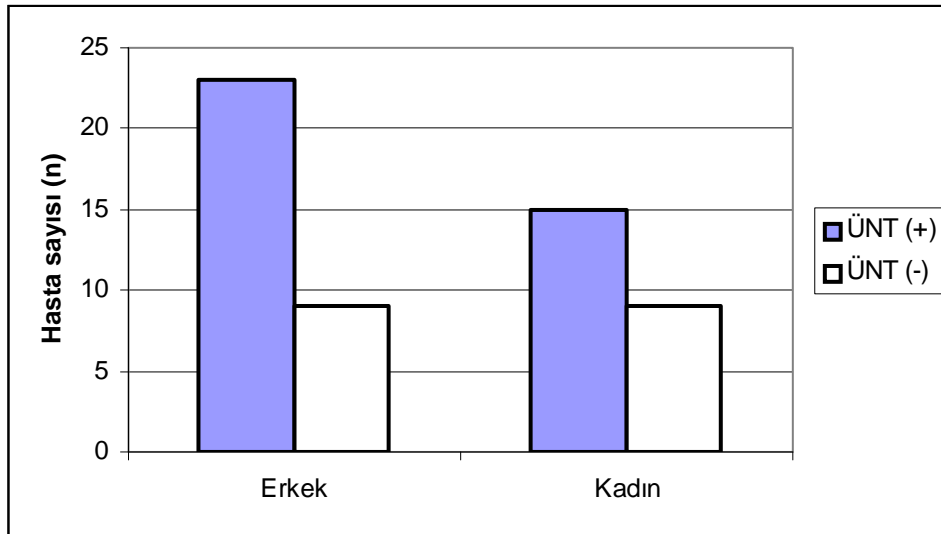
Tablo 5. Psoriasis hastalarının daha önce sistemik tedavi alanlar, şimdi tedavi alanlar, tırnak ve eklem tutulumları sayı ve yüzdeleri.

	Pozitif		Negatif	
	n	%	n	%
Daha önce sistemik tedavi alanlar	27	48.2	29	51.8
Şu anda tedavi alanlar	35	62.5	21	37.5
Tırnak tutulumu	33	58.9	23	41.1
Eklem tutulumu	14	25.0	42	75.0

Psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında, ÜNT pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. 56 psoriasis hastasının 38'inde (%67.9), 57 kontrol hastasının ise yine 38'inde (%66.7) ÜNT pozitif bulundu ($p=0.89$) (Tablo 6) (Şekil 4) .

Tablo 6. Psoriasis ve kontrol grubunda ÜNT pozitifliğinin karşılaştırılması.

	ÜNT (+)		ÜNT (-)		P değeri
	n	%	n	%	
Psoriasis hastaları	38	67.9	18	32.1	0.893
Kontrol grubu	38	66.7	19	33.3	



Şekil 4. Cinsiyete göre ÜNT pozitiflik oranları

Psoriasisli 32 erkek hastanın 23'ünde (%71.9) ÜNT pozitif iken, 24 kadın hastanın 15'inde (%62.5) ÜNT pozitif bulundu (P=0.45) (Şekil 4) (Tablo 7). Yaşı 50 ve üzerinde olan 13 hastanın 11'inde (%84.6) ÜNT pozitif iken, 50 yaşından küçük olan 43 hastanın 27'sinde (%62.8) ÜNT pozitif saptandı (p=0.18) (Tablo 7).

Tablo 7. Psoriasisli hastalarda cinsiyete ve yaş grubuna göre ÜNT pozitifliğinin karşılaştırılması.

Psoriasis hastaları	ÜNT (+)		ÜNT (-)		Toplam (n)	P değeri
	n	%	n	%		
Erkek	23	71.9	9	28.1	32	0.457
Kadın	15	62.5	9	37.5	24	
Yaş <50	27	62.8	16	32.2	43	0.186
Yaş 50 ve >50	11	84.6	2	11.1	13	

Kontrol grubunda cinsiyete ve yaş gruplarına göre ÜNT pozitiflik oranları tablo 8'de görülmektedir.

Tablo 8. Kontrol grubunda cinsiyete ve yaş grubuna göre ÜNT pozitifliğinin karşılaştırılması.

Kontrol grubu	ÜNT (+)		ÜNT (-)		Toplam (n)	P değeri
	n	%	n	%		
Erkek	17	65.4	9	34.6	26	0.457
Kadın	21	67.7	10	32.3	31	
Yaş <50	29	67.4	14	32.6	43	0.186
Yaş 50 ve >50	9	64.3	5	35.7	14	

Tırnak tutulumu olan 33 hastanın 24'ünde (%72.7) ÜNT pozitif iken, tırnak tutulumu olmayan 23 hastanın ise 14'ünde (% 60.9) ÜNT pozitif idi (p=0.35). Eklem tutulumu olan 14 hastanın 9'unda (%64.3) ÜNT pozitif olarak belirlenirken, eklem tutulumu olmayan 42 hastanın 29'unda (%69.0) ÜNT pozitif tespit edildi(p=0.75) (Tablo 9). Tırnak ve eklem tutulumu olan hastalarla tutulumu olmayanlar arasında ÜNT pozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark belirlenmedi (sırası ile, p=0.35, p=0.75).

Tablo 9. Tırnak ve eklem tutulumu ile ÜNT ilişkisi.

Psoriasis hastaları	ÜNT (+)		ÜNT (-)		Toplam (n)	P değeri
	n	%	n	%		
Tırnak tutulumu var	24	72.7	9	27.3	33	0.350
	14	60.9	9	39.1		
Eklem tutulumu var	9	64.3	5	35.7	14	0.751
	29	69.0	13	31.0		

Yanma, ekşime, kazıntı, şişkinlik, geğirme, disfaji ve epigastrik ağrı ve bunlardan en az birini içeren toplam GİS semptomları ile ÜNT pozitifliği yönünden ÜNT negatif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmedi (P>0.05). Reflü şikayeti olanlarda 13 hastanın tamamında ÜNT pozitif idi ve reflü şikayeti olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde fark tespit edildi (p=0.005), (Tablo 10).

Tablo 10. GİS şikayetleri ile ÜNT arasındaki ilişki.

		ÜNT (+) n (%)	ÜNT (-) n (%)	Toplam(n)	P değeri
Yanma	Var	13 (%68.4)	6 (%31.6)	19	0.948
	Yok	25 (%67.6)	12 (%32.4)	37	
Ekşime	Var	11 (%91.7)	1 (%8.3)	12	0.079
	Yok	27 (%61.4)	17 (%38.6)	44	
Kazıntı	Var	6 (%85.7)	1 (%14.3)	7	0.409
	Yok	32 (%65.3)	17 (%34.7)	49	
Şişkinlik	Var	14 (%77.8)	4 (%22.2)	18	0.274
	Yok	24 (%63.2)	14 (%36.8)	38	
Geğirme	Var	8 (%88.9)	1 (%11.1)	9	0.254
	Yok	30 (%63.8)	17 (%36.2)	47	
Reflü	Var	13 (%100.0)	0 (%0.0)	13	0.005
	Yok	25 (%76.8)	18 (%70.2)	43	
Disfaji	Var	0 (%)	0 (%)	0	-
	Yok	38 (%67.9)	18 (%32.1)	56	
Epigastrik ağrı	Var	10 (%83.3)	2 (%16.7)	12	0.300
	Yok	28 (%63.6)	16 (%36.4)	44	
GİS semptomu	Var	23 (%74.2)	8 (%25.8)	31	0.258
	Yok	15 (%60.0)	10 (%40.0)	25	

Psoriasis klinik tiplerine göre ÜNT sonuçları tablo 11’de görülmektedir.

Tablo 11. Psoriasis tiplerine göre ÜNT sonuçları.

	ÜNT (+)	ÜNT (-)	Toplam
Plak psoriasis	34 (%73.9)	12 (%26.1)	46 (%100)
Guttat psoriasis	4 (57.1)	3 (42.9)	7 (%100)
Püstüler psoriasis	0 (%0.0)	1 (%100.0)	1 (%100)
Eritrodermik psoriasis	0 (%0.0)	1 (%100.0)	1 (%100)
Palmoplantar psoriasis	0 (%0.0)	1 (%100.0)	1 (%100)

PASI skoruna göre hastalar 3 gruba ayrıldı ve ÜNT sonuçları karşılaştırıldı. ÜNT pozitifliği açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 12).

Tablo 12. PASI gruplarına göre ÜNT pozitifliği

PASI skoru	ÜNT (+)	ÜNT (-)	Toplam
<5	18 (%64.3)	10 (%35.7)	28 (%100)
5-9.9	14 (%70.0)	6 (%30.0)	20 (%100)
10 ve >10	6 (%75.0)	2 (%25.0)	8 (%100)

PASI skoru 10'un altında olan toplam 48 hastanın 32'sinde (%66.7) ÜNT pozitif, PASI skoru 10 ve üzeri olan toplam 8 hastanın 6'sında (%75.0) ÜNT pozitif saptandı (p=1.000).

5. TARTIŞMA

Psoriasis hastalığı poligenik bir hastalık olup, birçok tetikleyici faktör hastalığın ortaya çıkmasını sağlayabilir veya alevlendirebilir. Fokal enfeksiyonlar iyi tanımlanmış tetikleyici faktörlerdir. Karışık hasta serilerinde enfeksiyonun provake ettiği hastalara %44 civarında rastlanabilir. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları psoriasis tetikleyebilir. Psoriasisin fokal enfeksiyonlarla alevlenmesinin mekanizması süperantijenlere bağlanmıştır. Özellikle beta hemolitik streptokokların toksinleri süperantijen içerirler. Langerhans hücreleri bu süperantijenleri T hücre reseptörünün beta bölgesine sunarak T hücreleri aktive ederler (26).

Süperantijenler potent virulans faktörleri olup, birçok immunolojik olayı stimule ederler ve inflamasyonun sürdürülmesinde rol alırlar. Süperantijenlerin sistemik hastalıklarda olduğu kadar atopik dermatit, psoriasis, vaskülit, T hücreli lenfoma ve otoimmün hastalıklar gibi birçok inflamatuvar deri hastalığının da patogenezinde önemli rol üstlendiği gösterilmiştir. Süperantijenler bifonksiyonel moleküller olup, amino terminal kısmı yüksek affinite ile MHC (Major histokompatibility complex) klas 2 moleküllerinin alfa zincirini bağlarken karboksil terminal kısmı ise güçlü bir şekilde TCR (T hücre reseptörü)'yi bağlar (29).

Grup A beta hemolitik streptokok antijenlerinin guttat veya plak tip psoriasisin başlamasında ve alevlenmesinde etkili bir çok faktörden biri olduğu dermatoloji literatüründe iyi kabul görmüştür. Literatüre bakıldığında, üst solunum yolu enfeksiyonlarının olası bir etken olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (98). Az sayıda

vaka raporlarında, perianal *S. pyogenes* enfeksiyonu ile guttat psoriasisın indüklendiği bildirilmiştir (27).

Baker ve Ryan (99) 104 vakadan oluşan epidemiyolojik bir çalışmada, rekürren tonsillitin generalize püstüler psoriasisı tetikleyen bir faktör olduğunu ortaya koymuşlardır. Shelley ve ark. (100) *S. pyogenes* antijenlerinin intradermal enjeksiyonundan sonra lokal püstüler reaksiyonun geliştiğini rapor etmişlerdir.

S. pyogenes antijenleri ile psoriasisın gelişimi arasındaki immunolojik ilişki karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmış değildir. Bir çoğu psoriasisın T hücrelerinin oluşturduğu anormal keratinosit proliferasyonu ile karakterize bir hastalık olduğunu belirtmişlerdir (101). Yakın geçmişte *grup A beta hemolitik streptokokkus* 'un ürettiği eksotoksinlerin süperantijen olarak rol aldığı ve spesifik T hücrelerinin hem streptococcal M protein hemde bir deri belirleyicisi, muhtemelen de keratin varyantı, ile etkileşime girdiği ve böylece psoriasisın devamını sağladığı öne sürülmüştür. (102).

Tonsillerde yerleşen streptokoklar burada epitelial hücreler arasında yerleşirler ve persiste olma eğilimindedirler. Böylece potansiyel olarak hastalığı stimüle edecek bir rezervuar oluştururlar. Psoriasisli hastalarda peptidoglikan-polisakkarit hücre duvarı komplekslerine karşı artmış IgA antikorlarının varlığı ve tonsillektomi yapılan bazı guttat ve plak psoriasis hastalarında tam iyileşme olması bunu desteklemektedir (27). Mide antrumunda yerleşen ve persistan enfeksiyona neden olan *H.pylori* enfeksiyonu da bu yönüyle buna benzemektedir.

H.pylori enfeksiyonunun peptik ülser, distal gastrik adenokanser ve gastrik lenfomaya sebep olduğu bir çok raporda belirtilmiştir. Bu basille enfeksiyonun klinik bulguları kalabalık ortam ile çevresel ve bakteriyel faktörlere bağlıdır (85).

H.pylori enfeksiyonunun patogenetik potansiyelini ortaya çıkarmak için bir çok rapor yayınlanmıştır. Bu patojen sadece mide mukozasında lokal doku hasarına neden olmaz. GİS dışında, başka yerlerde de bazı hastalıklara sebep olmaktadır. Örneğin MALT (mukoza associated lenfoid tissue) lenfoma, koronerlerde inflamasyon, demir eksikliği anemisi, romatolojik durumlar gibi başka birçok hastalıklara sebep olmaktadır (85).

Martin Hübner ve Tenbaum (103), püstüllerin ve deskuamasyonların bulunduğu şiddetli palmoplantar psoriasis (PPP) nedeniyle başvuran 35 yaşında bir erkek hastayı sunmuşlardır. Hasta daha önce uzun yıllar çeşitli topikal tedaviler almış, ancak kalıcı iyileşme sağlanamamış. Dispepsi şikayetleri de olan hastada *H.pylori* enfeksiyonu tespit edilmiş, *H.pylori* enfeksiyonunun eradikasyonu ile psoriasis yönelik tedavi verilmediği halde kısa zamanda dispepsi şikayetleri ile beraber psoriasis lezyonlarının da gerilemeye başladığı ve bir yılda tamamen kaybolduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda sadece bir palmoplantar psoriasis hastası vardı, ancak hiperkeratotik ve deskuamatif tipteydi ve püstülleri yoktu. Bu hastamızda ÜNT negatif saptandı.

Ali ve Whitehead (5) , 48 yaşında şiddetli psoriasis nedeniyle başvuran bir kadın hastayı bildirmişlerdir. Hastanın psoriasis hastalığının 15 yıldır mevcut olduğu ve ek olarak kronik epigastrik ağrısının da olduğu belirtilmiş. PPI ve antibiyotiklerden oluşan üçlü tedavi ile *H.pylori* eradikasyonu sağlanmış. Psoriasis tedavisi verilmeyen hastada, iki hafta sonra psoriasis lezyonlarının büyük oranda iyileştiği görülmüştür.

Türkiyede okul çağındaki sağlıklı çocuklarda yapılan bir çalışmada EİA yöntemiyle *H.pylori*'ye karşı IgG antikorları bakılmış. 346 çocuk hastanın 152'sinde (%43.9) seroloji pozitif saptanmış (104).

Özdemir ve Baykan'ın Türkiyede yaptığı bir çalışmada (105) dispeptik hastalarda endoskopik inceleme ile *H.pylori* araştırılmış ve 103 hastanın 66'sında (%64) *H.pylori* pozitif saptanırken, 37 hastada (%36) *H.pylori* negatif saptanmıştır. Endoskopik olarak pozitif olan hastalardan 64'ünde (%97) gaytada *H.pylori*'ye karşı IgG antikorları pozitif saptanmış. Endoskopik olarak negatif olan hastaların ise 32'sinde (%86.5) seroloji pozitif saptanmıştır.

Erzin ve ark. (106) dispeptik hastalarda ELİSA yöntemiyle *H.pylori* enfeksiyonunu araştırmışlar. 152 hastanın 131'inde (%86) *H.pylori* pozitif bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda 56 psoriasisli hastanın 31'inde en az bir GİS şikayeti mevcuttu ve bu hastaların 23'ünde (%74.2) ÜNT pozitif saptandı. GİS şikayeti olmayan 25 hastanın ise 15'inde (%60) ÜNT pozitif saptandı (p=0.25).

Bizim çalışmamızda 46 plak psoriasis hastası yer aldı ve 34 hastada (%73.9) ÜNT pozitif saptandı. Bu pozitiflik kontrol grubundan farklı değildi. Hastalarımızın 12'sinde epigastrik ağrı mevcuttu ve 10'unda (%83.3) ÜNT pozitif idi. GİS semptomlarından özellikle reflü şikayetinin *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve reflü şikayeti olan tüm hastalarda ÜNT'nin pozitif olduğu görüldü (p=0.005).

Saez-Rodriguez ve ark. (107), palmoplantar püstülozisli 38 yaşında bir vaka yayınlamışlardır. Hasta daha önce 3 yıl süre ile psoriasis için çeşitli tedaviler almasına rağmen fayda görmemiştir. Olgunun dispeptik şikayetlerinin de olduğunu ve carbon 13 ÜNT ile tespit edilen *H.pylori*'nin eradikasyonu ile üç hafta içinde palmoplantar püstülozis (PPP) lezyonlarının gerilediğini belirtmişlerdir. Daha önce PPP tedavisinde antibiyotik tedavilerinin çokca denendiğini ancak PPP'in alevlenmelerinin engellenemediğini, buna karşılık kendi hastalarını 4 yıl süre ile takip ettiklerini ve lezyonlarda yenileme olmadığını bildirmişlerdir.

Qayoom ve Ahmad (108), 50 psoriasis hastası ve 50 kontrol grubunda Enzyme-linked immunosorbent assay (ELİSA) metoduyla *H.pylori*'ye karşı oluşan antikorlara bakmışlar ve psoriasis hastalarında %40, kontrol grubunda %10 seropozitivite tespit etmişler ve psoriasis ile *H.pylori* arasında sebepsel bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bu çalışmada psoriasisli hastaların yaş aralığının 5-60 arasında olduğu belirtilmiş, fakat kontrol grubunun yaş aralığı veya yaş ortalamasından bahsedilmemiştir. Dolayısıyla buradaki fark yaş farkından kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamızda psoriasis hastaları ve kontrol grubunun yaş ortalamaları istatistiksel olarak benzerdi. Ayrıca bu çalışmada gastrointestinal şikayetleri olanlar çalışmaya alınmamış. Bizim çalışmamızda GİS şikayetlerine bakılmadan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi ve GİS şikayetleri bakımından psoriasis ve kontrol grubu arasında fark görülmedi. Bu çalışmada kullanılan ELİSA yönteminin *H.pylori* enfeksiyonu için sensitivite ve spesifitesinin %70-90 aralığında olduğu belirtilmektedir. Oysa bizim çalışmamızda kullandığımız ÜNT'nin sensitivite ve spesifitesi %85-95 aralığındadır (87). Bizim çalışmamızda 56 psoriasis hastası ve 57 kontrol hastası yer aldı. ÜNT pozitifliği bakımından gruplar arasında fark görülmedi.

Dauden ve ark. (109), 81 psoriasisli, 61 liken planuslu, toplam 145 hastada carbon 13 ÜNT'ne bakmışlar ve bizim çalışmamızda olduğu gibi kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görmemişler. Ayrıca test pozitif olan 10 hastaya *H.pylori* eradikasyon tedavisi uygulamışlar ve 8 hastada *H.pylori* enfeksiyonunu eradike etmelerine rağmen, bu hastaların hiçbirinde psoriasis lezyonlarında düzelme görülmediğini rapor etmişlerdir.

Fabrizi ve ark. (6), yaşları 5-19 arasında değişen, 20 psoriasisli çocuk hastada ve deri hastalığı olmayan 29 kişilik kontrol grubunda, carbon 13 ÜNT ile *H.pylori* enfeksiyonunu araştırmışlar ve çocuk hastalarda *H.pylori* enfeksiyonu bakımından, psoriasisli hastalarla kontrol arasında fark bulunmadığını belirtmişlerdir. Mevcut çalışmaya çocuk yaş grubu olgular alınmamıştır.

Halasz'ın yayınladığı bir çalışmada (86); grup *A beta hemolitik streptokok*'lara benzer şekilde *H.pylori* enfeksiyonunun psoriasis tetikleyen bir enfeksiyon olabileceği belirtilerek, psoriasisli 33 hastada, enzyme immunoassay (EIA) ile *H.pylori*'ye karşı IgG antikorları araştırılmış ve sağlıklı toplumda beklenen oranlara benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ayrıca *H.pylori* serolojisi pozitif olan 3 hastaya standart üçlü eradikasyon tedavisi verilmiş. Bu hastalardan birinde eradikasyondan sonra psoriasis alevlenme görülürken, iki hastada ise psoriasis lezyonlarında bir değişiklik olmamıştır. Sonuç olarak, psoriasis hastalığı ile *H.pylori* enfeksiyonu arasında nedensel bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir.

Dauden ve ark. (110), psoriasisli hastalarda ve kontrol grubu olarak non-ülser dispepsili hastalarda, *H.pylori* enfeksiyonunu araştırmak için, serolojik olarak CagA (cytotoxin-associated gene A)'ya bakmışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı bir fark görmemişlerdir.

Biz 56 psoriasis hastası ve 57 kontrol grubu üzerinde yaptığımız çalışmada, psoriasis hastalığı ile *H.pylori* arasında ilişki belirleyemedik ($p=0.89$). Tırnak tutulumu olan hastalarda istatistiksel olarak anlamsız derecede ÜNT pozitifliğinin daha fazla olduğu görüldü ($p=0.35$). GİS semptomlarından özellikle reflü şikayetinin *H.pylori* enfeksiyonu ile ilişkili olduğu ve reflüsü olan tüm psoriasis hastalarında ÜNT'nin pozitif olduğu görüldü ($p=0.005$). Diğer GİS şikayetleri ile böyle bir ilişki yoktu. PASI

skoruna göre gruplandırıldığında da gruplar arasında ÜNT pozitifliği bakımından bir fark görülmedi (p=1.00).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun seçilirken GİS şikayetlerinin dikkate alınmaması, bir kısmı sistemik tedaviler de almış olan hastalar ile kontrol grubu arasında GİS şikayetleri bakımından da karşılaştırma yapma olanağını sağladı. Ayrıca tüm hastaların GİS şikayetleri, tırnak ve eklem tutulumu, sistemik tedavi almasının sorgulanması, PASI skorlarının ölçülmesi ve bu faktörler ile ÜNT pozitifliğinin karşılaştırılması çalışmamızın önceki çalışmalara göre daha kapsamlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızda ÜNT'ne ilaveten, endoskopik kültür ve histoloji gibi incelemeler yapılarak, sensitivite ve spesifite arttırılabilirdi, ancak bu tetkiklerin invaziv tetkikler olması, daha maliyetli olması ve hastaların istekli olmaması gibi nedenlerle yapılması uygun görülmedi. Hastalara eklem tutulumunun tespiti için herhangi bir tetkik yapılmadı. Maliyeti arttıracığından ve çalışmamızın amacına uygun olmadığı için ek tetkik yapmaya gerek duyulmadı. Hasta yoğunluğumuzun az olması ve dolayısıyla, plak psoriasis dışı farklı hasta gruplarının az sayıda olması da çalışmamızın zayıf yönleri olarak kabul edilebilir.

Daha önceki yayınlar çok az sayıda olmakla birlikte, yukarıda da değinildiği gibi özellikle palmoplantar psoriasisli ve *H.pylori* eradikasyonu ile iyileşen çok net vakalar mevcuttur. Sunulan çalışmada palmoplantar püstüler psoriasisli vaka yer almamaktaydı. Sonuç olarak, *H.pylori* enfeksiyonunun özellikle plak psoriasisli major bir tetikleyici olmadığı ifade edilebilir. Buna karşılık, palmoplantar psoriasisli olgularda *H.pylori*'nin rolünün olup olmadığının net olarak ortaya konabilmesi için, ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında, ÜNT pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmemiştir ($p=0.89$).
2. Psoriasisle bağı tırnak tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında, ÜNT pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmemiştir ($p=0.35$).
3. Psoriasisle ait eklem tutulumu olanlar ile olmayanlar arasında, ÜNT pozitifliği bakımından istatistiksel olarak anlamlı derecede fark görülmemiştir ($p=0.75$).
4. Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda 50 yaş üzerindeki hastalarda, 50 yaş altındakilere göre ÜNT pozitifliği daha fazlaydı, ancak 50 yaş üstü hasta sayısının azlığı nedeniyle fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.18$).
5. GİS belirtilerinden reflü ile *H.pylori* enfeksiyonu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir ($p=0.005$).

7. ÖZET

Amaç: Psoriasis, sık görülen, kronik, inflamatuvar ve hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Psoriasisin tetiklenmesinde enfeksiyon hastalıkları özellikle *beta hemolitik streptokoklar* önemli rol oynayabilmektedir. Bu bakımdan gram-negatif eğri veya spiral bir bakteri olan *H.pylori* 'nin psoriasisin oluşmasında rolü olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Temmuz 2009–Aralık 2009 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran klinik olarak psoriasis tanısı almış 56 hasta (ortalama yaş, 38.43±14.08 yıl; 32 erkek, 24 kadın) dahil edildi. Kontrol grubu olarak da, psoriasis hastalığı ve *H.pylori* ile ilişkili dermatolojik hastalığı olmayan 57 hasta (ortalama yaş, 37.9±13.73 yıl; 26 erkek, 31 kadın) çalışmaya dahil edildi. Tüm hastalar ve kontrol grubunda *H.pylori* araştırmak için ÜNT yapıldı.

Bulgular: 56 psoriasisli hastanın 38'inde (%67.9) ve 57 kontrol hastasının 38'inde (%66.7) ÜNT pozitif saptandı. Psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında ÜNT pozitifliği yönünden anlamlı bir fark yoktu (p=0.89). Tırnak psoriasisli olan 33 hastanın 24'ünde (%72.7) ÜNT pozitif saptanırken, tırnak tutulumu olmayan 23 hastanın 14'ünde (%60.9) ÜNT pozitif bulundu (p=0.35). GİS şikayetlerinden reflü şikayeti olan tüm psoriasis hastalarında ÜNT pozitif saptandı (p=0.005). Psoriasis tipine göre ÜNT pozitiflik oranları: plak, 34/46 (%73.9); guttat, 4/7 (%57.1); eritrodermik, 0/1 (%0); püstüler, 0/1 (%0); palmoplantar, 0/1 (%0) idi.

Sonuç: Plak psoriasisde *H.pylori* enfeksiyonunun tetikleyici bir faktör olduğu yönünde bulgu elde edilemedi. Çalışmalarda palmoplantar püstüler psoriasisde *H.pylori* enfeksiyonunun rol oynadığını bildiren yayınlar vardır. Bu nedenle *H.pylori* enfeksiyonunun psoriasisin tetiklenmesinde rolü olup olmadığını belirlemek için, duyarlılığı ve özgüllüğü daha yüksek olan yöntemlerle ve daha geniş serilerde çalışma yapılması uygun olabilir.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, *Helicobacter pylori*, C14 üre nefes testi

8. ABSTRACT

Aim: Psoriasis is a common, chronic, inflammatory and hyperproliferative skin disease. Infections especially *group A beta hemolytic streptococcus* may play a crucial role in triggering psoriasis. For this reason, it was aimed to detect the role of *H.pylori* that is a gram-negative curved or spiral bacterium in triggering psoriasis.

Materials and Methods: A total of clinically diagnosed 56 psoriatic patients (mean age 38.4 ± 14.08 years; 32 men, 24 women) who applied to Dermatology Outpatient Clinic, Medical Faculty, İnönü University between July 2009 and December 2009, were included in the study. As control group, 57 patients (mean age, 37.9 ± 13.73 years; 26 men, 31 women) that have not psoriasis and *H.pylori* associated dermatologic diseases were included in the study. All patients and control group were tested for *H.pylori* by urea breath test (UBT).

Results: 38 (%67.9) of 56 psoriasis patients and 38 (%66.7) of 57 control group were positive for *H.pylori*. There was no statistically significant difference between psoriasis patients and controls with respect to urea breath test ($p=0.89$). 24 of 33 psoriasis patients with nail involvement were positive for *H.pylori* (%72.7) and 14 of 23 psoriasis patient that not nail involvement were positive for *H.pylori* (%60.9). The UBT positivity rate which is related to the type of psoriasis was as follows: plaque, 34/46 (%73.9); guttate, 4/7 (%57.1); erythroderma, 0/1 (%0); pustular, 0/1 (%0); palmoplantar, 0/1 (%0).

Conclusion: We couldn't determined the role of *H.pylori* in the psoriasis. There have been some reports about the association of *H.pylori* and palmoplantar pustuler psoriasis. Therefore, we think that there is a need for newer studies in large psoriasis group with tests which have higher specifity and sensitivity.

Key words: Psoriasis, *Helicobacter pylori*, C14 urea breath test

KAYNAKLAR

1. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). Dermatoloji. (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;745-60.
2. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008:169-94.
3. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. 2. edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000;585-607.
4. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis, Int J Dermatol 1999;38:241-51.
5. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. JEADV 2008;22:753-4.
6. Fabrizi G, Carbone A, Lippi ME, Anti M, Gasbarrini G. Lack of evidence of relationship between *Helicobacter pylori* infection and psoriasis in childhood. Arch Dermatol 2001;137:1529.
7. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet 2007;21:263-271.
8. Güneş AT, Altiner D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin Dermatol 2005;13:1-4.
9. Traub M, Marshall K. Psoriasis-pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. Alternative Medicine 2007;12:319-30.
10. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: Epidemiology. Clin Dermatol 2007;25(6):535-46.
11. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol 2002;41(4):220-4.

12. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrew's Diseases of Skin Clinical Dermatology; 10th ed. Canada, Saunders Elsevier 2006;193-202.
13. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001;15(1):16-7.
14. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:321-25.
15. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *T Klin Dermatol* 2005;13:22-6.
16. Cordan Yazıcı A, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003;2:95-102.
17. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (Eds.). *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Publ, 1998.p.1589-649.
18. De Jong EM. The course of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997;15:687-92.
19. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:1-8.
20. Erdal E. Psoriasis etyopatogenezi. *T Klin Dermatol* 2004;14:11-4.
21. Chang YT, Chou CT, Yu CW, Lin MW, Shiao YM, Chen CH. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2007;156:899-905.
22. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, Pontes LF, Filgueira AL, Porto LCS. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:303-10.
23. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous And Eczematous Dermatoses: Psoriasis. In: *Dermatology*. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2th Ed. Edinburg: Mosby 2003;1:125-149.
24. Smith CH, Barker JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ* 2006;333:380-4.
25. Ergun T. Psoriasisin Etyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42(2):18-22
26. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, van de Kerkhof PC, Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004;14:259-61.
27. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606-15.
28. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140:1-7.
29. Jappe U. Superantigens and their association with dermatological inflammatory diseases: facts and hypotheses. *Acta Derma Venereol* 2000;80:321-8.
30. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10.

31. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580-4.
32. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:50-5.
33. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Dermatol* 2001;26:314-20.
34. Akın A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;13:27-31.
35. Lizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003;295:55-9.
36. Zachariae H, Overgaard Petersen H, Kissmeyer Nielsen F, Lamm L. HLA antigens in pustular psoriasis. *Dermatologica* 1977;154:73-7.
37. Menter A, Gottlieb A, Feldman S R, Voorhees A S V, Leonardi C L, Gordon K B et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
38. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:524-8.
39. Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;13:39-45.
40. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64:14-7.
41. Griffiths C, Camp R, Barker J. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds): *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th Ed. Oxford: Blackwell Publishing Company 2004; 35.1-35.51.
42. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:805-21.
43. Feldman SR, Melen BG, Housman TS, Fitzpatrick RE, Geronemus RG, Friedman PM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
44. Rocha Pereira P, Santos Silva A, Rebelo I, Figueiredo A. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001;303:33-9.
45. Sarıcaoğlu H, Güllülü S, Bülbül BE, Cordan J, Tunali Ş. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:414-7.

46. Gissondi P, Tessari G, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;1:68-73.
47. Aytekin S, Inalöz HS, Harman M, Akdeniz S, Deveci E, Inalöz SS. Coexistence of psoriasis vulgaris and bullous disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;12:185-7.
48. Anadolu FR. Non-püstüler psoriazis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:22-6.
49. Kirkham N. Psoriasis. In: *Lever's Histopathology of the Skin*. Elder D, Elenistas R, Jaworsky C, Johnson Jr B, 8th ed. Newyork: Lippincott-Raven 1997:156-63.
50. Akkaya BV, Ceyhan M. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;13:62-7.
51. Cordoro KM. Topical therapy for the management of childhood psoriasis: Part 1. *Skin Therapy Letter* 2008;13:1-3
52. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
53. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.
54. Tiberio R, Bozzo C, Pertusi G, Graziola F, Gattoni M, Griffanti P et al. Calcipotriol induces apoptosis in psoriatic keratinocytes. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:e972-4.
55. Takahashi H, Ibe M, Kinoushi M et al. Similar potent action of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogues, tacalcitol, calcipotriol, and maxacalcitol on normal human keratinocyte proliferation and diferantiation. *J Dermatol Sci* 2003;31:21-8.
56. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005;13:68-73.
57. Türel Ermertcan A, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. *Dermatose* 2004;2:64-71.
58. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs*. 2001;3:673-680.
59. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushings Syndrome. *Lancet* 1979;1:207.
60. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
61. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therapy* 2000;25:1-10.
62. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
63. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for

- tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* 2003;13:331-42.
64. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol*. 1999;141:103-7.
 65. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:78-86.
 66. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:80-3.
 67. Coven TR, Walters IB, Cardinale I, Krueger JG. PUVA-induced lymphocyte apoptosis: mechanism of action in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 1999;15:22-7.
 68. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis. Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:66-77.
 69. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, Sijbrands EJ, Neumann HA. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
 70. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004;150(S67):1-10.
 71. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC et al. Ciclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004;150(S 67):11-23.
 72. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:25-8.
 73. Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;13:74-9.
 74. Alwawi EA, Krulig A, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther* 2009;22:431-40.
 75. Baker B, Fry L. Immunotargeting: A biological approach to the treatment of psoriasis. *Drug Discover Today Ther Strateg* 2007;11:1-7.
 76. Lebowitz MG. Psoriasis. In: Lebowitz MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Corlson (eds). *Comprehensive therapeutic strategies. Treatment of Skin Disease* (1th ed). London, Mosby Co, 2002;533-43.
 77. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657-63.
 78. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349:2014-22.

79. Boehncke WH, Brasie RA, Barker J, Chimenti S, Dauden E, de Rie M et al; European Dermatology Expert Group. Recommendations for the use of etanercept in psoriasis: a European dermatology expert group consensus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:988-98.
80. Chong BF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *Clin Immunol* 2007;123: 129-38.
81. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet* 2001;357:1842-7.
82. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-84.
83. Poulalhon N, Begon E, Lebbe C, Liote F, Lahfa M, Bengoufa D, et al. A follow up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *Br J Dermatol* 2007;156:329-36.
84. Gordon KB, Langley RG, Leonardy C, Toth D, Menter MA, Kang S, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:598-606.
85. Hernando-Harder AC, Booken N, Goerdts S, Singer MV, Harder H. *Helicobacter pylori* infection and dermatologic diseases. *Eur J Dermatol* 2009;19(5):431-44.
86. Halasz CLG. *Helicobacter pylori* antibodies in patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1996;132(1):95-6.
87. Fischbach W, Malfertheiner P, Hoffman JC, Bolten W, Kist M, Koletzko S. *Helicobacter Pylori* and Gastroduodenal Ulcer Disease. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106(49):801-8.
88. Marshall BJ. *Helicobacter pylori*: a primer for 1994. *Gastroenterologist* 1993;1:241-7.
89. Wedi B, Kapp A. *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:273-82.
90. Megraud F. Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:73-88.
91. Graham DY, Adam E, Reddy GT, Agarwal JP, Agarwal R, Evans DJ et al. Seroepidemiology of *Helicobacter pylori* infection in India: comparison of developing and developed countries. *Dig Dis Sci* 1991;100:1084-8
92. Nazlıgül Y, Uslusoy H, Yılmaz N, Dalmaz M, Bitiren M. Şanlıurfa yöresinde üst gastrointestinal endoskopi bulguları ve *Helicobacter pylori* pozitifliği. *Van Tıp Dergisi* 1999;6:1-3.

93. Veijola LI, Oksanen AM, Sipponen PI, Rautelin HIK. Association of autoimmune type atrophic corpus gastritis with *Helicobacter pylori* infection. World J Gastroenterol 2010;16:83-8.
94. Topcu AW, Söyletir G, Doğanay M. İnfeksiyon hastalıkları. Nobel Tıp Kitap Evleri 1996:1005-9
95. Veldhuyzen van Zanten SJ, Tytgat KM, Hollingsworth J, Jalali S, Rshid FA, Bowen BM, et al. 14C-urea breath test for the detection of *Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol. 1990 Apr;85(4):399-403.
96. Lin J, Huang WW. A systematic review of treating *Helicobacter pylori* infection with Traditional Chinese Medicine. World J Gastroenterol 2009;15(37):4715-9.
97. Erdoğan AF, Turan İ, Gereklioğlu Ç, Abacı K. Aile hekimliği polikliniğinde dispeptik hastalarda *Helicobacter pylori* sıklığı. Türk Aile Hek Der 2008;12:198-202.
98. Cassandra M, Conte E, Cortez B. Childhood Pustular Psoriasis Elicited by the Streptococcal Antigen: A Case Report and Review of the Literature. Pediatr Dermatol 2003;20:506-10.
99. Baker H, Ryan T. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiologic study of 104 cases. Br J Dermatol 1968;80:771-91.
100. Shelley W, Wood Dermatol MG, Beerman H. Pustular psoriasis elicited by streptococcal antigen and localized to the sweat pore. J Invest Dermatol 1975;65:466-71.
101. Kalla G, Goyal AM. Juvenile generalized pustular psoriasis. Pediatr Dermatol 1996;13:45-56.
102. Valdimarsson H, Baker BS, Jonsdottir I, Powels A, Fry L. Psoriasis: a T-cell mediated autoimmune disease induced by streptococcal superantigens? Immunol Today 1995;16:145-9.
103. Hübner AM, Tenbaum SP. Complete remission of palmoplantar psoriasis through *Helicobacter pylori* eradication: a case report. Clin Exp Dermatol 2007;33:339-40.
104. Yılmaz E, Doğan Y, Gürgöze MK, Ünal S. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection among children and their parents in eastern Turkey. J Paediatr Child Health 2002;38:183-6
105. Özdemir M, Baykan M. Dispeptik hastalarda *H.pylori* infeksiyonu tanısında *H.pylori* gayta antijeninin tanı değerinin incelenmesi. Genel Tıp Derg 2005;15:65-70.
106. Erzin Y, Aslan M, Dobrucalı A, Altun S, Erdamar S, Dirican A ve ark. Dispeptik hastalarda anti-*Helicobacter pylori* IgG ELİSA kitinin *Helicobacter pylori* enfeksiyonunun birincil tanısındaki etkinliğinin değerlendirilmesi. Turkish Journal of Infection 2007;21:129-33.
107. Saez-Rodriguez M, Noda-Cabrera A, Garcia-Bustinduy M, Guimera-Martin-Neda F, Dorta-Alom S, Escoda-Garcia M et al. Palmoplantar pustulosis associated with

- gastric *Helicobacter pylori* infection. Clin Exp Dermatol 2002;27:720.
108. Qayoom S, Ahmad QM. Psoriasis and *Helicobacter pylori*. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2003;69:133-4.
109. Dauden E, Vazquez-Carrasco MA, Penas PF, Pajares JM, Garcia-Diez A. Association of *Helicobacter pylori* infection with psoriasis and lichen planus: prevalence and effect of eradication therapy. Arch Dermatol 2000;136:1275-6.
110. Dauden E, Cabrera MM, Onate MJ, Pajares JM, Garcia-Diez A. CagA seropositivity in *Helicobacter pylori* positive patient with psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venerol 2004;18:116-7.