**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ**

# PALMOPLANTAR PSORİAZİS VE PALMOPLANTAR EKZEMA HASTALARINDA DOKU IL-17, IL-23, IL-36α VE IL-36γ EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Ozan Erdem**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2020**

**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ**
**İSTANBUL SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ**

# PALMOPLANTAR PSORİAZİS VE PALMOPLANTAR EKZEMA HASTALARINDA DOKU IL-17, IL-23, IL-36α VE IL-36γ EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Dr. Ozan Erdem**

**Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL / 2020**

**Bu çalışma Türk Dermatoloji Derneği**
**"Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu"**
**tarafından desteklenmiştir.**

# TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin ilk gününden itibaren bana her konuda mentorluk yapan, dermatolojiyi sevdiren, olaylara yenilikçi ve bilimsel açıdan yaklaşmayı, analitik düşünme becerisini aşılayan, hoşgörülü, adaletli ve eğitici kişiliğiyle, mesleğine ve hastalarına duyduğu ilgi ve saygıyla her zaman örnek alacağım, asistanı olmaktan büyük onur duyduğum, çok değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e;

Uzmanlık eğitimim süresince çok değerli bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yüksek insani vasıflarına, bitmek tükenmez çalışma ve eğitim azmine, şefkatli ve adaletli kişiliğine, sorunlara çözüm odaklı yaklaşımına her zaman hayran olduğum, tezimin fikir aşamasından itibaren gerçekleştirilmesinde büyük emekleri olan ve her konuda desteğini esirgemeyen tez danışmanım ve hocam Doç. Dr. Ayşe Esra Koku Aksu'ya;

Akademik ve eğitici kişiliğini, hastalarına olan yaklaşımını ve özenini, pozitif düşünce yapısını meslek hayatım boyunca örnek alacağım, engin bilgilerinden her zaman yararlanacağım hocam Doç. Dr. Vefa Aslı Erdemir'e;

Tezimin gerçekleştirilmesinde büyük emekleri olan, hiçbir yardımı esirgemeyen, sabrı ve hoşgörüsüne minnettar olduğum, bana patolojiyi sevdiren Doç. Dr. Cem Leblebici'ye;

Mesleki tecrübesi ve sorunlara karşı geliştirdiği pratik çözümleriyle örnek bir hekim olan, bana her zaman anne şefkati ile yaklaşan Dr. Ümmühan Kiremitçi'ye;

Uzmanlık eğitimim boyunca farklı zamanlarda birlikte çalışma fırsatı bulduğum, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Uzm. Dr. Sevgi Erdoğan, Uzm. Dr. Füsun Bilgin Karahallı, Uzm. Dr. Mustafa Yıldırım, Uzm. Dr. Ebru Sarıkaya, Uzm. Dr. Ayşe Nigar Durmuş Uçar, Uzm. Dr. Asude Kara Polat, Uzm. Dr. Vildan Manav ve Uzm. Dr. Duygu Erdil'e;

Birlikte çalışmaktan büyük zevk aldığım, çalışma ortamımı huzurlu kılan sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Fatma Uzun, Dr. Sümeyre Seda Ertekin, Dr. Yasin Sarı, Dr. Müge Göre Karaali, Dr. Ecem Zeliha Ergün, Dr. Elif Bal Avcı, Dr. Cemre Büşra Türk, Dr. Dilara İlhan ve Dr. Buğra Burç Dağtaş'a;

Dermatoloji ve Patoloji Kliniği tüm hemşire, çalışan ve personellerine;

Bugünlere gelmemde büyük emeği olan, her verdiğim kararda arkamda durduklarını hissettiğim, haklarını asla ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşime;

Hayatıma girdiği günden itibaren her anımda yanımda olan sevgili eşim Dr. Begüm Yeni Erdem'e;

Sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ozan Erdem

İstanbul, 2020

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

**TEŞEKKÜR** ..... **ii**

**İÇİNDEKİLER** ..... **iv**

**SİMGELER VE KISALTMALAR** ..... **vii**

**TABLO LİSTESİ** ..... **viii**

**ŞEKİL LİSTESİ** ..... **ix**

**RESİM LİSTESİ** ..... **x**

**ÖZET** ..... **xii**

**ABSTRACT** ..... **xiv**

**1.GİRİŞ VE AMAÇ** ..... **1**

**2.GENEL BİLGİLER** ..... **3**

2.1. PSORİAZİS ..... 3

2.1.1 Tanım ve tarihçe ..... 3

2.1.2 Epidemiyoloji ..... 3

2.1.3 Etiyoloji ..... 3

2.1.3.1 Genetik faktörler ..... 3

2.1.3.2 Çevresel ve sistemik tetikleyici faktörler ..... 4

2.1.4 Patogenez ..... 5

2.1.4.1 Plak psoriazis immünopatogenezi ..... 5

2.1.4.2 Püstüler psoriazis immünopatogenezi ..... 6

2.1.5 Klinik özellikler ..... 7

2.1.5.1 Palmoplantar plak psoriazis ..... 7

2.1.5.1 Palmoplantar püstüler psoriazis ..... 8

2.1.6 İlişkili hastalıklar ..... 9

2.1.7 Histopatoloji ..... 9
2.2. EKZEMA ..... 10
2.2.1 Tanım ve tarihçe ..... 10
2.2.2 Epidemiyoloji ..... 10
2.2.3 Etiyopatogenez ..... 10
2.1.4 Klinik özellikler ..... 12
2.1.5 Histopatoloji ..... 12
**3. GEREÇ VE YÖNTEMLER ..... 14**
3.1. ETİK KURUL ..... 14
3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI ..... 14
3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI ..... 15
3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler ..... 15
3.3.3. Hastalık klinik şiddeti ile ilgili parametreler ..... 15
3.3.4. Laboratuvar ve yama testi ile ilgili parametreler ..... 16
3.3.5. Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi ..... 16
3.3.6. İmmünohistokimyasal çalışma ..... 17
3.3.6.1 IL-17 ve IL 23 ekspresyonunun değerlendirilmesi ..... 18
3.3.6.3 IL-36α ve IL-36γ ekspresyonunun değerlendirilmesi ..... 18
3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM ..... 19
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI ..... 19
**4. BULGULAR ..... 20**
4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR ..... 20
4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR ..... 24
4.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR ..... 29
**5. TARTIŞMA ..... 45**

**6. SONUÇLAR ..... 56**

**7. KAYNAKLAR..... 57**

**ÖZGEÇMİŞ..... 63**

**EKLER..... 67**

EK-1: Modifiye palmoplantar psoriazis alan ve şiddet indeksi (m-PPPASI) ..... 67

EK-2: Hekimin global değerlendirme el-ayak ölçeği (hfPGA)..... 67

EK-3: Palmoplanar püstüloz gözlemci global değerlendirme ölçeği (PPP-IGA) .. 68

# SİMGELER VE KISALTMALAR

**AKD** : Alerjik kontakt dermatit

**DH** : Dendritik hücreler

**ELİSA** : Enzyme linked immünoabsorbent assays

**GPP** : Generalize püstüler psoriazis

**hfPGA** : Hekimin global değerlendirme el-ayak ölçeği

**H&E** : Hematoksilen-Eozin

**IFN** : İnterferon

**IL** : İnterlökin

**İKD** : İrritan kontakt dermatit

**m-PPPASI** : Modifiye palmoplantar psoriazis alan ve şiddet indeksi (modified palmoplantar psoriasis area and severity index)

**PP** : Palmoplantar plak psoriazis

**PE** : Palmoplantar ekzema

**PPP** : Palmoplantar püstüler psoriazis

**PPP-IGA** : Palmoplantar püstüloz gözlemci global değerlendirme ölçeği (palmoplantar pustulosis investigator's global assessment)

**PsA** : Psoriatik artrit

**PSORS** : Psoriazis yatkınlık bölgeleri (psoriasis susceptibility loci)

**PV** : Psoriazis vulgaris

**ROC** : Alıcı işletim karakteristiği (Receiver Operating Characteristic)

**TNF** : Tümör nekrozis faktör

# TABLO LİSTESİ

**Sayfa No:**

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri ..... 21

Tablo 2. Hastaların klinik, laboratuvar ve yama testi özellikleri ..... 22

Tablo 3. Hastaların hastalık şiddeti özellikleri..... 23

Tablo 4. Hastaların histopatolojik özellikleri (yüzeyel değişiklikler)..... 24

Tablo 5. Hastaların histopatolojik özellikleri (epidermal değişiklikler) ..... 25

Tablo 6. Hastaların histopatolojik özellikleri (epidermal ve dermal değişiklikler) ... 27

Tablo 7. IL-17 ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi..... 31

Tablo 8. IL-23 ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi..... 34

Tablo 9. IL-36α ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi..... 37

Tablo 10. IL-36γ ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi ..... 41

Tablo 11. PP ve PE ayırıcı tanısında PP tanısı ile ilişkili histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi ..... 43

Tablo 12. m-PPPASI skoru ile hfPGA/PPP-IGA skoru korelasyonu..... 43

Tablo 13. PP, PE ve PPP hastalarının hastalık şiddetleri ile IL-36α ve IL-36γ ekspresyon şiddetlerinin korelasyonu ..... 44

# ŞEKİL LİSTESİ

**Sayfa No:**

Şekil 1. Yaygın granüler tabaka kaybı ve regüler psoriaziform epidermal hiperplazi ile PP tanısı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi ..... 29

Şekil 2. Hastalıklara göre IL-17 ekspresyonunun dağılımları ..... 30

Şekil 3. Hastalıklara göre IL-23 ekspresyonunun dağılımları ..... 32

Şekil 4. Hastalıklara göre IL-36α ekspresyonunun dağılımları ..... 35

Şekil 5. Hastalıklara göre IL-36γ ekspresyonunun dağılımları..... 38

Şekil 6. IL-36α ve IL-36γ'nın epidermis üst kısımda diffüz kuvvetli boyanması ile PP tanısı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi ..... 42

# RESİM LİSTESİ

**Sayfa No:**

Resim 1. PP hastasında keskin sınırlı, gümüş skuamlı, hiperkeratotik plaklar ..... 13

Resim 2. PPP hastasında eritemli deskuamatif zeminde milimetrik püstüller ve kahverenkli maküller ..... 13

Resim 3. PE hastasında sınırları daha az belirgin, fissüre hiperkeratotik plaklar ..... 13

Resim 4. Vertikal alternan parakeratoz ve ortokeratoz (x400, H&E) ..... 26

Resim 5. Yaygın parakeratoz, regüler psoriaziform epidermal hiperplazi, yaygın granüler tabaka kaybı, rete rigdelerde incelme, çomaklaşma, anastomoz (x200, H&E) ..... 26

Resim 6. Suprapapiller plakta incelme, papiller dermiste tortüöz, dilate damarlar, epidermis alt tabakalarına değen kapillerler (x200, H&E) ..... 28

Resim 7. IL 17 (a), IL 23 (b), IL-36α (c) ve IL-36γ (d) ile negatif boyanma (x200) 29

Resim 8. PP hastasında dermiste orta derecede IL-17 ekspresyonu (x400, IL-17 antikoru) ..... 31

Resim 9. PP hastasında dermiste diffüz IL-23 ekspresyonu (x400, IL-23 antikoru) 33

Resim 10. PPP hastasında peripüstüler fokal IL-23 ekspresyonu (x400, IL-23 antikoru) ..... 33

Resim 11. PP hastasında epidermis üst katmanlarında diffüz kuvvetli IL-36α ekspresyonu (x200, IL-36α antikoru) ..... 36

Resim 12. PE hastasında spongiotik vezikül çevresinde fokal zayıf IL-36α ekspresyonu (x200, IL-36α antikoru) ..... 36

Resim 13. PPP hastasında püstül çevresinde diffüz kuvvetli IL-36α ekspresyonu (x200, IL-36α antikoru) ..... 38

Resim 14. PP hastasında epidermis üst kısımda diffüz kuvvetli IL-36γ ekspresyonu (x100, IL-36γ antikoru) ..... 39

Resim 15. PE hastasında epidermis üst kısımda diffüz zayıf IL-36γ ekspresyonu (x100, IL-36γ antikoru) ..... 40

Resim 16. PPP hastasında peripüstüler diffüz kuvvetli IL-36γ ekspresyonu (x100, IL-36γ antikoru) ..... 40

Resim 17. PPP hastasında püstül çevresindeki ekrin bezlerde IL-36γ ekspresyonu (x200, IL-36γ antikoru) ..... 41

# ÖZET

# PALMOPLANTAR PSORİAZİS VE PALMOPLANTAR EKZEMA HASTALARINDA DOKU IL-17, IL-23, IL-36α VE IL-36γ EKSPRESYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

**Amaç:** Psoriazisin palmoplantar bölge tutulumu, hiperkeratotik plaklardan, saf püstüler lezyonlara kadar değişebilen geniş bir yelpazede ortaya çıkar. Hiperkeratotik plaklarla karakterize palmoplantar plak psoriazis (PP), klinik ve histopatolojik olarak palmoplantar ekzema (PE) ile birçok açıdan benzerlik gösterir. Palmoplantar püstüler psoriazis (PPP) ise kliniği ile PP'den farklılık göstermesine rağmen immünopatogenezi ile psoriazis spektrumunun doğal bağışık yanıtın ön planda olduğu bir ucunu temsil eder. Çalışmamız IL-17, IL-23, IL-36α ve IL-36γ'nın palmoplantar bölgeyi tutan PP, PE ve PPP hastalıklarında birlikte değerlendirileceği ilk çalışma olacaktır. Bu sayede farklı psoriazis tiplerindeki ve bu psoriazis tiplerinin ekzema grubu hastalıklar ile arasındaki ayırt ettirici histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguların ortaya konması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya Ocak 2010-Mayıs 2019 tarihleri arasında SBÜ İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvurmuş, klinik bulgular ile 30'u PP, 30'u PE ve 30'u PPP tanısı alan toplam 90 hasta dahil edildi. Hastaların demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri hasta dosyaları ve tanı anında çekilen hasta fotoğrafları taranarak kaydedildi. Histopatolojik değerlendirme ilk tanı anında alınmış biyopsi materyallerinin Hematoksilen-Eozin ile boyalı kesitleriyle yapıldı. İmmünohistokimyasal çalışma için formalinle fikse parafine gömülü doku blokları patoloji arşivinden çıkarıldı. Dört μm kalınlığındaki doku kesitleri IL-17, IL-23, IL-36α ve IL-36γ antikoları ile boyanarak ışık mikroskopu altında incelendi. IL-17 ve IL-23 epidermis ve dermiste boyanan inflamatuar hücre oranı, IL-36α ve IL-36γ epidermis alt ve üst katmanlarında boyanma yaygınlığı ve şiddeti açısından derecelendirilerek değerlendirildi.

**Bulgular:** PP hastalarında PE hastalarına kıyasla IL-36α ve IL-36γ ekspresyonu epidermis üst katmanlarında daha yaygın ve şiddetliydi. IL-17 ve IL-23 ekspresyonu PP ve PE hastalarında birbirine benzer oranlarda gözlendi. Edinsel bağışık yanıtta görev alan IL-17 ve IL-23 ekspresyonu PP hastalarında, doğal bağışık yanıtta görev alan IL-36α ve IL-36γ ekspresyonu PPP hastalarında ön plandaydı. IL-36α ve IL-36γ ile PPP hastalarında püstül çevresinde ve ekrin bezlerde yoğun boyanma saptandı. Histopatolojik olarak PP ile PE ayrımında en önemli bulgular ise yaygın granüler tabaka kaybı ve regüler psoriaziform epidermal hiperplaziydi.

**Sonuç:** PP ve PE ayırıcı tanısında IL-36α ve IL-36γ'nın immünohistokimyasal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği, PPP patogenezinde doğal bağışık yanıtta görev alan IL-36α ve IL-36γ'nın önemli rol oynadığı sonucuna varıldı.

**Anahtar kelimeler:** ekzema, IL-17, IL-23, IL-36, immünohistokimya, palmoplantar, psoriazis

# ABSTRACT

## EVALUATION OF TISSUE IL-17, IL-23, IL-36α AND IL-36γ EXPRESSION IN PALMOPLANTAR PSORIASIS AND PALMOPLANTAR ECZEMA

**Aim:** Palmoplantar involvement of psoriasis presents in a wide spectrum, ranging from hyperkeratotic plaques to pure pustular lesions. Palmoplantar plaque psoriasis (PP) characterized by hyperkeratotic plaques, is clinically and histopathologically similar to palmoplantar eczema (PE). Palmoplantar pustular psoriasis (PPP), on the other hand, represents with its own immunopathogenesis an end of the spectrum of psoriasis where the innate immun response is in the foreground, although it differs from PP with its clinic. Our study will be the first which IL-17, IL-23, IL-36α and IL-36γ will be evaluated together in PP, PE and PPP diseases involving the palmoplantar region. Hereby, it is aimed to reveal distinctive histopathological and immunohistochemical findings in different types of psoriasis and between these types of psoriasis and eczematous dermatoses.

**Materials and Methods:** Between January 2010 and May 2019, ninety clinically diagnosed patients were included in the study, 30 of whom were diagnosed with PP, 30 with PE and 30 with PPP. The demographic, clinical and laboratory features of the patients were evaluated retrospectively by patient charts and patient photographs taken at the time of diagnosis. Histopathological evaluation was performed with Hematoxylin-Eosin sections of biopsy materials taken at the time of initial diagnosis. Paraffin-embedded, formalin-fixed tissue blocks were retrieved form the pathology archive for the immunohistochemical study. Four-micrometer sections were stained with antibodies for IL-17, IL-23, IL-36α and IL-36γ then examined under a light microscope. IL-17 and IL-23 were evaluated for the proportion of inflammatory cells stained in the epidermis and dermis whereas IL-36α and IL-36γ for diffuseness and intensity of staining in the lower and upper layers of the epidermis.

**Results:** IL-36α and IL-36γ expression were stronger and more diffuse in PP compared with PE. IL-17 and IL-23 expression did not significantly differ between PP and PE. Expression of IL-17 and IL-23 involved in acquired immune response was evident in PP patients, and expression of IL-36α and IL-36γ involved in innate immune response in PPP patients. Intense staining was observed around the pustule and eccrine glands in PPP patients with IL-36α and IL-36γ. Histopathologically, the most important findings in the distinction of PP and PE were diffuse granular layer loss and regular psoriasiform epidermal hyperplasia.

**Conclusion:** It was concluded that IL-36α and IL-36γ may be used as an immunohistochemical biomarker in the differential diagnosis of PP and PE. IL-36α and IL-36γ, which are involved in the innate immune response, play an important role in the pathogenesis of PPP.

**Key words:** eczema, IL-17, IL-23, IL-36, immunohistochemistry, palmoplantar, psoriasis

# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriazis, genetik yatkınlığı olan bireylerde ortaya çıkan, keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklarla karakterize, sık görülen, kronik sistemik inflamatuar bir hastalıktır. Başlıca kronik plak, püstüler, guttat, eritrodermik gibi birçok tipi bulunmaktadır. Ekzema, ortak histopatolojik bulguları spongioz olan, irritan ya da alerjen teması sonrası gelişebilen bir grup inflamatuar deri hastalığını tanımlar. Palmoplantar bölge tutulumu her iki hastalıkta da sık görülebilen bir bulgudur.

Psoriazisin palmoplantar bölge tutulumu, hiperkeratotik plaklardan, saf püstüler lezyonlara kadar değişebilen geniş bir yelpazede ortaya çıkar. Hiperkeratotik plaklarla karakterize palmoplantar plak psoriazis (PP), klinik ve histopatolojik olarak palmoplantar ekzema (PE) ile birçok açıdan benzerlik gösterir. Bu iki hastalığı birbirinden histopatolojik olarak ayırt etme amacı ile yapılan çalışmalarda, birçok bulgunun her iki hastalıkta da sık görüldüğü ve birbiri ile çakıştığı hatta histopatolojik olarak ayrım yapmanın her zaman mümkün olmadığı ifade edilmektedir (1, 2).

Klinik ve histopatolojik olarak benzer bulgulara sahip olmalarına rağmen etiyopatogenezlerinin farklı olması, bu iki hastalığın ayrımında çeşitli immünhistokimyasal belirteçlerin tanımlanması yönünde çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Bu amaçla, PP ve PE hastalarının dahil edildiği bir çalışmada IL-8, IL-17 ve IL-23'ün psoriazis hastalarında, CD1a, CD4, CD8, MHC I ve MHC II moleküllerinin ise ekzema hastalarında daha fazla eksprese olduğu, ancak yine de yarıdan fazla hastada tüm bu moleküllerin ortak olarak eksprese edildiği saptanmıştır (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psoriazis için spesifik bir biyobelirteç arayışında IL-36 oldukça umut verici görünmektedir. (4). IL-36, keratinositler tarafından üretilen, doğal bağışık yanıtın oluşumunda görev alan, aynı zamanda doğal ve edinsel bağışıklık sistemleri arasında köprü görevi üstlendiği düşünülen, IL-1 süper ailesine ait bir sitokindir (5). Psoriazis ile diğer inflamatuar hastalıkların karşılaştırıldığı çalışmalarda, IL-36 sitokinlerinin psoriazis için oldukça spesifik bir biyobelirteç olabileceği öne sürülmüştür (6, 7).

Palmoplantar püstüler psoriazis (PPP), el ve ayak içlerinde görülen, steril püstüllerle karakterize kronik bir hastalıktır. Kronik plak psoriazis ile birçok ortak patogenetik özelliğe sahip olmasına rağmen, PPP'nin psoriazisten farklı bir hastalık olup olmadığı tartışmalıdır (8). Hastalığın ortaya çıkışında farklı immünolojik yolakların etkin olduğu, bu iki hastalığın doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin ayrı iki ucunu temsil ettiğini düşünen görüşler bulunmaktadır (9). Kronik plak psoriazis patogenezinde edinsel bağışıklık yanıtında görev alan TNF-α/IL-23/IL-17/IL-22 yolağının, püstüler psoriazis patogenezinde ise IL-36 yolağının merkezi rol oynadığı öne sürülmüştür (10).

Çalışmamızda palmoplantar psoriazis ve ekzema hastalarının klinik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikleri değerlendirilecektir. IL-17, IL-23, IL-36α ve IL-36γ'nın palmoplantar psoriazis ve ekzema hastalıklarında birlikte değerlendirileceği ilk çalışma olacaktır, doğal ve edinsel immünitede görev alan bu sitokinlerin bu patogenezdeki rolü aydınlatılmaya çalışılacaktır.

Çalışmamızın ana hipotezi IL-36α ve IL-36γ sitokinlerinin PP hastalarını PE hastalarından ayırmada bir immünohistokimyasal biyobelirteç olarak kullanılabileceğidir. İkincil hipotezi ise PPP hastalığının ortaya çıkışında doğal bağışık yanıtın, edinsel bağışık yanıttan daha ön planda olduğu, IL-36α ve IL-36γ sitokinlerinin nötrofil kemotakisisi ve püstül oluşumu ile ilişkili olduğudur.

# 2.GENEL BİLGİLER

## 2.1. PSORİAZİS

### 2.1.1 Tanım ve tarihçe

Psoriazis, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli tetkikleyici faktörlerle ortaya çıkabilen, alevlenme ve iyileşme dönemleri ile seyreden, fiziksel ve ruhsal olarak hastaların yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen kronik, sistemik inflamatuar bir hastalıktır (11-13).

Bilinen en eski deri hastalıklarından biri olan psoriazise dair ilk bilgiler Hipokrat'a (M.Ö. 460-377) aittir. Hipokrat, psoriazis ve lepranın da dahil olduğu bir grup kuru kepekli hastalığı "lopoi" olarak sınıflandırmıştır. Daha sonra Galen (M.Ö. 129-99), Yunanca'da kaşıntılı kepekli hastalık anlamına gelen "psora" sözcüğünü ilk kullanan kişi olmuştur. Robert Willan 1809'da psoriazisin klinik özelliklerini tam anlamıyla tanımlamış ve bundan yaklaşık otuz yıl sonra Hebra ise lepradan ayrı bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (14).

### 2.1.2 Epidemiyoloji

Psoriazis, toplumda görece sık görülen bir hastalıktır. Tüm dünyada genel prevalansı %1,5-2 civarında olup, farklı popülasyonlarda prevelansı erişkinlerde %0,5 ila %11,4, çocuklarda ise %0 ila 1,4 arasında değişmektedir (15). Psoriazis insidansının yılda 100.000'de 60-140 yeni vaka olduğu tahmin edilmektedir (16). Kadın ve erkek cinsiyetleri eşit sıklıkta etkilemektedir. Doğumdan itibaren her yaşta görülebileceği gibi, başlangıç yaşı 30-39 ve 50-69 olmak üzere iki yaş aralığında yoğunlaşmıştır (17). Yaklaşık %75 hastada hastalık 40 yaş öncesinde başlamaktadır (18).

### 2.1.3 Etiyoloji

Psoriazis, etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte günümüzde kompleks immün-aracılı poligenik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (19).

#### 2.1.3.1 Genetik faktörler

Psoriazisin genetik geçişli bir hastalık olduğuna dair epidemiyolojik bulguların başında, %35-90 arasında değişen oranlarda aile öyküsü varlığı, hastaların birinci ve

ikinci derece yakınlarında genel topluma göre psoriazis insidansının belirgin olarak artmış olması gelmektedir (20-22). İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda da monozigotik ikizlerde hastalık gelişim riski dizigotik ikizlere kıyasla 2-3 kat daha yüksek bulunmuştur (23).

Genom çaplı ilişkilendirme çalışmalarıyla birlikte birçoğu doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin düzenlenmesinde ve deri bariyer fonksiyonunda görev alan genleri içeren psoriazise özgü çok sayıda yatkınlık bölgeleri tanımlanmıştır (24). Bunlar psoriazis yatkınlık bölgeleri (PSORS) olarak isimlendirilmişlerdir ve bugüne kadar en az 9 bölge (PSORS1-9) bulunmuştur. Psoriazis ile en güçlü birlikteliğin 6. kromozomun kısa kolundaki (6p21) MHC bölgesinde bulunan PSORS1 ile olduğu gösterilmiştir (25). PSORS1, bir HLA antijeni olan HLA-Cw6 genini içermektedir. Bu allelin varlığı psoriazis gelişim riskini %50'ye kadar yükseltmektedir (26).

MHC genleri dışında, IL-23/Th17 yolağında rol oynayan genler içinde IL-12 ile IL-23'ün p40 alt birimini kodlayan IL12B geni ve IL-23 ile IL-39'un p19 alt birimini kodlayan IL23A geni (27), doğal bağışıklık sisteminde Tümör Nekrozis Faktör-α (TNF-α) aracılı NFkB sinyalinin düzenlenmesinde görev alan TNIP1 ve TNFAIP3 genleri (27), deri bariyer fonksiyonunda rol alan LCE3B ve LCE3C genleri (28) gibi çok sayıda psoriazisle ilişkili gen tanımlanmıştır. Püstüler psoriazisin ise NFkB yolağında aktivatör olarak görev alan CARD14 geni (29), NFkB yolağı ve otofajide görev alan AP1S3 geni (30, 31), IL-36 reseptör antagonistini (IL-36Ra) kodlayan IL36RN genindeki mutasyonla ilişkisi tanımlanmıştır (13, 32, 33).

#### 2.1.3.2 Çevresel ve sistemik tetikleyici faktörler

Psoriaziste immün sistemi uyaran yalnız tek bir faktör yoktur. Hem çevresel (doğrudan deriyle etkileşen) hem de sistemik faktörler genetik yatkınlığı olan bireylerde hastalık gelişimine veya hastalığın alevlenmesine neden olabilmektedir.

Çevresel faktörlerin başında fiziksel travma (minör travma, cerrahi işlemler, ultraviyole hasar) ve kimyasal hasar (kimyasal yanık, toksik maddeler, irritanlar) yer almaktadır (34, 35). Palmoplantar psoriazis hastalarında özellikle deri bariyerini bozan mesleksel risk faktörleri önem taşır (13).

Sistemik faktörler arasında ise enfeksiyonlar (örn. streptokok ve HIV), ilaçlar (örn. kortikosteroidler, lityum, beta-blokerler, anti-malaryal ilaçlar, TNF inhibitörleri),

hipokalsemi, gebelik, psikolojik stres, diyet ve yaşam tarzı (obezite, sigara, alkolizm) gibi çok çeşitli faktörler bulunur (36).

### 2.1.4 Patogenez

Uzun yıllar boyunca, psoriazisin primer olarak keratinosit kaynaklı epidermal bir hastalık olduğu düşünülmüştür. 1980'lerde bir T hücre baskılayıcı ilaç olan siklosporinin psoriazis lezyonlarını dramatik olarak iyileştirdiğinin keşfedilmesi ile birlikte patogenezden asıl sorumlu hücrelerin T hücreleri olduğu öne sürülmüştür. Günümüzde psoriazis, doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin disregülasyonu sonucu gelişen, tek bir hücre grubundan ziyade T hücreleri, dendritik hücreler (DH), keratinositler, nötrofiller, monosit-makrofajlar ile bu hücrelerden salgılanan sitokin ve kemokinlerin hep birlikte görev aldığı inflamatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (34). Psoriazisin klinik ve immünogenetik bulguları birlikte değerlendirildiğinde klinik tiplere göre farklılık gösterdiği saptanmıştır. Plak psoriazis patogenezinde edinsel bağışıklık sisteminin, püstülerde ise doğal bağışıklık sisteminin daha etkili olduğu öne sürülmektedir (9).

#### 2.1.4.1 Plak psoriazis immünopatogenezi

Psoriaziste inflamasyonu tam olarak neyin başlattığı bilinmemekle birlikte epidermal hasar sonrası keratinositlerden açığa çıkan LL-37 (katelisidin) ve konak DNA/RNA komplekslerinin ana tetikleyici olduğu düşünülmektedir (37). Bu kompleksler TLR-9 üzerinden plazmositoid DH'leri aktive eder ve tip 1 interferonlar (IFN) olan IFN-α ve IFN-β salgılatır. Salgılanan bu sitokinler de myeloid DH'lerin aktivasyonuna neden olur (38, 39). Keratinosit kaynaklı IL-1β, IL-6 ve TNF-α da bu sürece katkı sağlar. Aktive olan myeloid DH'lerden salgılanan IL-12 naif T hücrelerinin Th1 hücrelerine, IL-23 ise Th17 ve Th22 hücrelerine farklılaşmasını uyarır (40). IL-23, Th17 hücrelerinin proliferasyonunu ve sağ kalımını sağlayan anahtar sitokindir.

Th1 hücreleri, keratinositler ve dermal DH'ler üzerinde etkili olan inflamatuar kaskadı güçlendiren IFN-γ ve TNF-α salgılar. Th17 hücrelerinden salgılanan IL-17A ve IL-17F ise (ek olarak TNF-α, IFN-γ, IL-22 ile) keratinosit proliferasyonunu uyarır, keratinositlerden IL-36 gibi proinflamatuar sitokinlerin, β-defensin, S100A7/8/9 gibi anti-mikrobiyal peptidlerin ve CXCL1, CXCL-8 gibi nötrofil çağıran kemokinlerin

salgılanmasına neden olur. Böylece nötrofiller, stratum korneuma geçer, birçok kemokinle birlikte IL-17A salgılar, histopatolojideki tipik Munro mikroabselerinin oluşumuna neden olur ve inflamatuar kaskadı güçlendirir (41-43). Th22 hücreleri de IL-22 salgılayarak keratinosit diferansiasyonunu azaltır, proliferasyonunu uyarır (44). Ayrıca inflamatuar myeloid DH'ler IL-23, NO ve TNF-α üreterek, NK T hücreleri de TNF-α ve IFN-γ salgılayarak inflamatuar sürece katkıda bulunur (45, 46). Keratinositlerden salgılanan VEGF, bFGF ve anjiopoietin de neoangiogenezi uyarır (47). TNF-α/IL-23/IL-17/IL-22 yolağı olarak adlandırılan tüm bu inflamatuar süreç tipik psoriatik plakların oluşumu ile sonuçlanır.

#### 2.1.4.2 Püstüler psoriazis immünopatogenezi

Püstüler psoriazisin, immünogenetik özellikleri ve tedaviye yanıtındaki farklılıklar nedeniyle plak psoriazisten farklı bir patogenetik yolak izlediği düşünülmektedir. Asıl olarak IL-36R'deki fonksiyonel aktivasyonun generalize püstüler psoriazis (GPP), psoriazis vulgaristeki (PV) püstüler formasyon ve PPP gibi püstüler psoriazis varyantlarında anahtar rol oynadığı öne sürülmektedir. Bu varyantlar, immünogenetik olarak PV ile bazı ortak noktalar taşımakla birlikte, immün yanıt IL-1 ve IL-36 üretiminin baskın olduğu doğal bağışıklık yönüne kaymıştır (9).

Püstüler psoriazis patogenezinde de başlatıcı faktörün epidermal hasar sonrası oluşan LL-37 ve dsRNA kompleksleri olduğu öne sürülmektedir. Bu kompleksler çevre keratinositlerden IL-36 sitokinlerin salınımına neden olur. IL-36, IL-1 süper ailesine ait bir sitokin olup, IL-36R ve IL-1R/AcP heterodimer reseptörü üzerinde agonist etki gösteren IL-36α, IL-36β ve IL-36γ ile IL-36R üzerine antagonist etki gösteren IL-36 reseptör antagonisti (IL-36Ra) olmak üzere 4 izoforma sahiptir (5, 48). Keratinositlerden salgılanan IL-36 aktive olmamış haldedir. Nötrofilik elastaz ve katepsin S enzimleriyle aktif formlarına dönüştürülüp IL-36R ile etkileşir ve CXCL1-2-8, CCL20, defensin gibi kemokinlerin salgılanmasını uyararak bölgeye nötrofillerin göçünü ve inflamasyonun başlamasını sağlar (10). Aynı zamanda IL-36, DH'lerden IL-1β, IL-6 ve IL-23 salgılatarak Th17 hücrelerini uyarır ve IL-17 salınımına neden olarak keratinosit proliferasyonu ve nötrofil infiltrasyonuna katkı sağlar (9). IL-36 otokrin etki ile kendi üretimini ve keratinositlerden IL-1 ile TNF-α salınımını da arttırır. IL-36 sitokinlerin etkileri IL-36Ra ile kompetetif olarak antagonize edilebilir.

IL36RN mutasyonu, karşılanamayan abartılı IL-36 sinyalizasyonuna bağlı erken başlangıçlı, şiddetli GPP oluşumuna neden olur (32, 33).

TNF-α/IL-23/IL-17/IL-22 ile IL-36/IL-1 yolakları birbiri ile sürekli etkileşim halindedir ve bu etkileşim inflamasyonun devamı ve güçlendirilmesinde önem taşır (49, 50). IL-17, IL-36 üyesi sitokinlerin güçlü uyarıcısı iken, IL-36 sitokinler de TNF-α, IL-6, ve IL-8 üzerinden IL-17 üretimini uyarır ve T hücreleri ile keratinositler arasında köprü görevi görür. (51, 52). Sonuç olarak, hem plak hem de püstüler psoriazis patogenezinde ortak yolaklar bulunmakla birlikte, farklı fenotiplerin ortaya çıkışında doğal ve edinsel bağışıklık sisteminin değişen derecelerde aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir.

### 2.1.5 Klinik özellikler

Psoriazis kliniği, ortak bulgularının eritem, skuam ve deri kalınlaşmasının olduğu oldukça geniş bir yelpazede çeşitlilik gösterir. En sık görülen ve olguların büyük çoğunluğunu (yaklaşık %90'ını) oluşturan tipi, keskin sınırlı, oldukça değişen boyutlarda, gümüş renkte skuamla kaplı, eritemli papül ve plaklarla karakterize PV'dir. Diğer ana tipler arasında, makroskopik olarak belirgin püstüllerin izlendiği GPP, çok sayıda, küçük papül ve plaklarla karakterize guttat psoriazis ve neredeyse tüm vücut yüzey alanının tutulduğu eritrodermik psoriazis bulunmaktadır. Bununla birlikte palmoplantar psorazis, invers psoriazis, sebopsoriazis, skalp ve tırnak psoriazisi gibi özel bölge tutulumları ve GPP'nin lokalize varyantları izole şekilde görülebilir veya diğer psoriazis lezyonlarına eşlik edebilir. Bir hastada aynı anda farklı formlar bir arada bulanabileceği gibi hastalık süresince de bu klinik formlar arasında geçiş izlenebilir (8).

#### 2.1.5.1 Palmoplantar plak psoriazis

Palmoplantar plak psoriazis, vücudun başka yerinde eşlik eden psoriatik lezyonlar olsun ya da olmasın, palmar ve/veya plantar bölgede gelişen PV için kullanılan bir terimdir (53). Klinikte genellikle iyi sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterizedir (Resim 1). Bu plaklar bazen oldukça hiperkeratotiktir, ağrılı kanamalı fissürler bulunabilir ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde etkiler (54, 55). Lezyonlar ayrık papül ve plaklar şeklinde olabileceği gibi diffüz hiperkeratoz şeklinde de görülebilir (56). Birleşmiş plaklar palmoplantar bölgeyi aşarak dorsal bölgelere,

bileklere ve parmak aralarına uzanım gösterebilir (57). Bazı hastalarda eritemli, deskuamatif zemin üzerinde steril püstüller gelişebilir ve baskın klinik tabloyu bu püstüller oluşturabilir. Aynı anda hiperkeratotik ve püstüler lezyonlar da bir arada bulunabilir (53, 58, 59).

Lezyonlar genellikle simetriktir, çoğu hastada hem palmar hem de plantar bölge tutulumu izlenir (60). Lezyon gelişiminde travma ve irritanlar önemli rol oynar (61). İzole palmar bölge tutulmu (plantar tutulum olmadan) ev kadınlarında daha sık izlenirken, palmar bölgede baskı-basınç bölgeleri üzerinde görülen lezyonlar mekanik işlerle uğraşan erkek hastalarda daha sıktır (57). Bazen tanı koymada güçlüğe neden olan unilateral (öz. mekanik işlerle uğraşanların baskın ellerinde), lineer veya palmoplantar keratoderma benzeri lezyonlar görülebilir (57). Özellikle tek taraflı hiperkeratotik lezyonların ekzema ile ayırıcı tanısı oldukça zordur (62).

Palmoplantar psoriazisi olan hastaların %30 ila 82'sinde palmoplantar bölge dışında da psoriatik lezyonlar saptanır (53, 58). Bu hastaların %21 kadarında psoriazis ilk olarak palmoplantar bölgeden başlamıştır (57). Ek olarak yarıya yakın hastada tırnak tutulumu, yaklaşık ¼ hastada ise psoriatik artrit görülebilir (58).

#### 2.1.5.1 Palmoplantar püstüler psoriazis

Palmoplantar püstüler psoriazis veya palmoplantar püstüloz (PPP), 1930 yılında Baber tarafından püstüler psoriazisin lokalize bir varyantı olarak tanımlanmış olmasına rağmen günümüzde psoriazisten ayrı bir klinik tablo olup olmadığı halen tartışma konusudur (59). Epidemiyolojik ve immünogenetik olarak farklı özellikler taşıdığı düşünülmesine rağmen hastaların %14-61'inde palmoplantar bölge dışı psoriatik lezyonlar saptanır ve %10-43'ünde psoriazis aile öyküsü bulunur (58, 63). Palmoplantar bölge dışı lezyonlar, PV lezyonlarına göre genelde daha incedir ve sınırları daha az keskindir (64).

Hastalar genellikle 30-50 yaş arası, sigara içen, genç kadın hastalardır (65). Klinikte eritemli deskuamatif zeminde, 1-10 mm çaplı, steril püstüller ve kahverengi maküller şeklinde gerileyen lezyonlarla karakterizedir (53) (Resim 2). Püstül çevresinde hiperkeratoz, fissür ve krutlar görülebilir. Lezyonlarda kaşıntı, ağrı ve yanma hissi sıklıkla mevcuttur. Tekrarlayan alevlenme dönemleriyle kronik, tedaviye

dirençli bir seyir gösterir. Plak tip PP'ye benzer sıklıkta tırnak tutulumu ve psoriatik artrit gözlendiği bildirilmiştir (58).

### 2.1.6 İlişkili hastalıklar

Psoriazis, çok sayıda komorbid hastalıkla ilişkili kronik sistemik inflamatuar bir hastalıktır (12). Bu hastalıkların başında, eklemlerde katılık, şişlik, ağrı ve kızarıklıkla karakterize psoriatik artrit (PsA) gelmektedir. En sık asimetrik oligoartrit ve simetrik poliartrit şeklinde görülürken en spesifik tutulumu distal artrit ve artritis mutilans şeklindedir. Spondiloartrit, entesit, tenosinovit ve daktilit de değişen sıklıkta görülebilir. Pitting, onikoliz, yağ lekesi ve splinter hemoroji gibi bulgularla karakterize psoriatik tırnak tutulumu da PsA'lı psoriazis hastalarında daha sıktır (66).

Psoriazis ile ilişkisi kanıtlanmış başlıca diğer komorbid durumlar: Obezite, hipertansiyon, diyabet, metabolik sendrom, aterosklerotik, serebrovasküler, gastrointestinal ve psikiyatrik hastalıklar, maligniteler, alkol ve sigara bağımlılığıdır (12). Palmoplantar psoriazis hastalarında kontakt hipersensivitenin artmış olduğuna dair bulgular bulunmaktadır (67).

### 2.1.7 Histopatoloji

Psoriazisin histopatolojik bulguları erken veya gerileyen dönemde non-spesifik olabilmekle birlikte tam gelişmiş tipik lezyonların ana bulgusu psoriaziform tipte epidermal hiperplazi ile papiller dermal damarlarda tortuozite ve dilatasyondur. Rete ridgelerde uzama, çomaklaşma ve anastomoz ile suprapapiller plakta incelme karakteristiktir. Papiller dermisteki damarlar dermal papillanın uç kısımlarına uzanır. Keratinositlerin artmış döngüsüne bağlı konfluent parakeratoz, granüler tabakada incelme ya da kayıp olur. Epidermise göçen nötrofiller stratum korneumda Munro mikroabselerini, stratum spinosumda Kogoj'un spongioform püstüllerini oluşturur. Püstüler psoriaziste spongioform püstüller daha büyük ve belirgindir. Ayrıca epidermiste lenfosit ekzositozu ile dermiste değişen derecede miks tipte perivasküler iltihabi hücre infiltrasyonu saptanır (13, 68, 69).

## 2.2. EKZEMA

### 2.2.1 Tanım ve tarihçe

Ekzema, ortak histopatolojik bulguları spongioz olan, sınıflandırmaları ve etiyopatogenezleri karmaşık ve tartışmalı bir grup inflamatuar deri hastalığını tanımlamak için kullanılan bir terimdir (70). Antik çağlardan beri bilinegelen ekzema, kelime anlamı olarak Yunanca "kaynamak", "köpürmek" anlamına gelen "ekzein" kelimesinden türetilmiştir. Genellikle dermatit ile eş anlamlı olarak kullanılmaktadır (71). El ve ayak bölgesini tutan ekzemalar başlıca, alerjik kontakt dermatit (AKD), irritan kontakt dermatit (İKD), atopik dermatit, protein kontakt dermatit, veziküler dermatit ve hiperkeratotik dermatit (HD) olarak sınıflandırılabilir (72).

Özellikle palmoplantar bölgeyi tutan kronik ekzamatöz hastalıklar önemli derecede iş gücü kaybına ve yaşam kalitesinde bozulmaya neden olur (73). Üç aydan uzun süren veya yılda 2 kezden fazla tekrarlayan ekzemalar, kronik ekzema olarak kabul edilir (71).

### 2.2.2 Epidemiyoloji

Ekzematöz dermatozlar, toplumda oldukça sık görülür ve dermatolojiye başvuran hastaların %10 ila %30'unu oluşturur (74). Yapılan çalışmalarda el ekzeması nokta prevalansının yaklaşık %4, ömür boyu prevalansının %15, insidansının ise 1000'de 5.5 yeni vaka olduğu saptanmıştır (75). El ve ayak ekzeması birlikteliği tüm olguların yaklaşık %30 kadarında görülür. Bu birliktelik özellikle hiperkeratotik el ekzeması olanlarda daha sıktır ve yarıdan fazla hastada hem el hem ayak tutulumu saptanır (72, 76). Kombine hastalık orta yaş erkeklerde daha sık ortaya çıkar ve daha şiddetli ve uzun süreli hastalık öyküsü ile ilişkilidir (76).

### 2.2.3 Etiyopatogenez

Ekzema etiyopatogenezi spesifik ekzema tipine göre değişmekle birlikte, psoriaziste olduğu gibi multifaktöriyeldir. Çeşitli çevresel (allerjen ve irritan maddeler, hava sıcaklığı, nem, oklüzyon) ve bireysel (yaş, cinsiyet, genetik yatkınlık, atopi) faktörler etiyolojide rol oynayabilir (77).

En sık görülen ekzema tipi olan İKD patogenezinde ana olay, kimyasal veya fiziksel irritanlara bağlı doğal bağışıklık sisteminin aktivasyonudur. Etiyolojide yer

alan başlıca irritanlar arasında deterjanlar, asit ve alkaliler, alkoller, yağlar, organik çözücüler, metal tuzları, oksidanlar, redüktan ajanlar ve su gelmektedir (78). Bu irritanlar ile uyarılan keratinositler, akut fazda yüzeylerindeki patern tanıyan reseptörleri (TLR, NLR) ve adezyon moleküllerini (ICAM) arttırır, ortama IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-8 ve TNF-α gibi proinflamatuar sitokinler ile CCL20-21, CXCL8 gibi kemokinler salgılar ve konak yanıtında anahtar rol alarak inflamasyonu başlatır (79, 80). Kronik fazda devam eden irritan teması stratum korneumun bariyer fonksiyonu bozulmasına, deri lipidlerinin azalmasına ve transepidermal su kaybında artışa neden olur. Epidermis ve dermisteki inflamatuar hücrelerden çeşitli büyüme faktörleri ve kemokinlerle birlikte IL-1α gibi sitokinler salınır. Sonuçta keratinosit hiperproliferasyonu uyarılır, epidermal hücre döngüsü artar ve hiperkeratotik ve deskuamatif plaklar ile karakterize kronik irritan ekzema tablosu oluşur (78).

Daha önce duyarlanılmış bir ajanla tekrar karşılaşma sonrası ortaya çıkan AKD, T hücre aracılı, gecikmiş tip bir aşırı duyarlılık reaksiyonudur. Deriyi duyarlandıran moleküller genellikle düşük molekül ağırlıklı haptenlerdir. Haptenler kendi başlarına non-immünojeniktir. Deri bariyerini aşarak protein taşıyıcılarına bağlanır ve antijenik özellik kazanırlar. Protein-hapten kompleksleri Langerhans hücreleri tarafından hücre içine alınıp işlenir ve lenf nodlarında MHC I ve II molekülleri üzerinden naif T hücrelerine sunulur. Sonrasında duyarlanmış T hücreleri klonal proliferasyona uğrayarak antijene özgü etkin ve bellek T hücrelerini oluşturur. Bu süreç yaklaşık 2 hafta sürer. Hapten ile tekrar temas sonrası 48-72 saat içinde CD8+ T hücreleri salgıladıkları IFN-γ ve TNF-α gibi sitokinler ve direkt sitotoksik etkileri ile tipik klinik bulguların oluşumuna neden olur.

Ekzematöz hastalıkların patogenezinde baskın T hücre profili Th2 hücreler olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda Th17 hücrelerinin de patogenezde rolü olduğu, Th17 hücrelerden salgılanan IL-17'nin keratinosit proliferasyonu, anti-mikrobiyal peptid ve kemokin üretiminde görev aldığı öne sürülmektedir (81, 82).

Hiperkeratotik ekzema etiyopatogenezi ise tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte endojen kaynaklı olduğu ancak genetik yatkınlığın önemli bir faktör olmadığı düşünülmektedir (83). Yama testi genelde negatiftir ve kontakt hipersensitivite ile ilişkisi kanıtlanamamıştır. Ailesel ya da kişisel psoriazis ve atopi

öyküsü ile de ilişkisi saptanamamıştır (84). Kronik minör travma ve friksiyonun hastalığın ortaya çıkışında etkili olabileceği öne sürülmüştür (85, 86).

### 2.1.4 Klinik özellikler

Klinik tablo alerjen veya irritan ajanın gücü, dozu, maruz kalınma süresi ve sıklığı, kişisel yatkınlık gibi birçok faktöre bağlı olarak oldukça değişkendir. Kronik evrede tüm ekzematöz hastalıklar, hiperkeratotik, likenifiye, fissürlü, skuamlı plaklarla birbirlerine benzerler ve ayırım güçtür (Resim 3). Kronik dönem palmoplantar ekzema ile palmoplantar psoriazis klinik bulguları da benzerlik gösterir. Özellikle klinik tanıya yardımcı palmoplantar bölge dışı psoriatik ya da ekzematöz lezyonların, tipik tırnak ve eklem bulgularının, kişisel veya ailesel psoriazis ya da atopi öyküsünün, irritan veya alerjen temasının bulunmadığı durumlarda tanı koymak oldukça güç olabilir. Psoriazis plaklarının daha keskin sınırlı ve eritemli, skuam renginin beyaz-gümüş olması klinik ayırt ettirici bir bulgu olabilir (53). Ek olarak psoriazis lezyonları daha simetriktir, unilateral veya izole palmar/plantar tutulum daha nadirdir; lezyonlar palmoplantar bölgeyi aşarak dorsal bölgeleri ve bilekleri tutabilir (57).

### 2.1.5 Histopatoloji

Histopatolojik olarak tüm ekzamatöz dermatozların ortak bulgusu değişen derecede spongioz, perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu ve epidermiste lenfosit ekzositozudur. Akut evrede spongioz oldukça belirgindir, buna hafif akantoz ve hiperkeratoz eşlik eder. Lezyonlar kronikleştikçe spongioz daha az belirgin hale gelir, kompakt hiperkeratoz, parakeratoz, psoriaziform epidermal hiperplazi ve papiller dermal kollajende kalınlaşma ön plana geçer (77). Bu aşamada histopatolojik bulgular da klinik bulgular gibi PP'ye benzerlik gösterir. PE'deki psoriaziform epidermal hiperplazinin PP kadar regüler olmaması, rete rigdelerdeki uzamanın daha düzensiz, kalın ve kaba olması tanıda bir ipucu olabilir (87). Ekzematöz hastalıkların tipik bulgusu olan spongioz, PP hastalarının %25-94 kadarında görülebilir. Dahası PP'de spongiotik vezikül sıklığı da %18-76 oranında değişir (1-3). Bu iki hastalığın ayrımında vertikal düzlemde alternan parakeratoz ve ortokeratozun PP için karakteristik bir bulgu olduğu öne sürülmüştür (1).



**Resim 1.** PP hastasında keskin sınırlı, gümüş skuamlı, hiperkeratotik plaklar



**Resim 2.** PPP hastasında eritemli deskuamatif zeminde milimetrik püstüller ve kahverenkli maküller



**Resim 3.** PE hastasında sınırları daha az belirgin, fissüre hiperkeratotik plaklar

# 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

## 3.1. ETİK KURUL

Tez konusu Sağlık Bilimleri Üniversitesi (SBÜ) Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Akademik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışma, SBÜ İstanbul Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi (SUAM) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan İEAH-KAEK-2216 karar numarası ile onay almıştır.

## 3.2. ÇALIŞMA GRUBUNUN OLUŞTURULMASI

Çalışmaya Ocak 2010-Mayıs 2019 tarihleri arasında İstanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniğine başvuran, klinik ve histopatolojik olarak doğrulanmış, 30'u palmoplantar plak psoriazis, 30'u palmoplantar püstüler psoriazis ve 30'u palmoplantar ekzema tanısı alan toplam 90 hasta dahil edildi. İmmünohistokimyasal değerlendirme için negatif kontrol olarak, benzer yaş ve lokalizasyonda, inflamatuar hastalığı bulunmayan, lezyonsuz deri alanı içeren 10 eksizyonel cerrahi materyali hastanemiz patoloji arşivinden çıkarılarak çalışmaya dahil edildi.

Palmoplantar plak psoriazis grubuna alınma kriterleri el ve/veya ayak içlerinde, keskin sınırlı, eritemli, beyaz-gümüş skuamlı, hiperkeratotik plakların varlığı ile birlikte palmoplantar bölge dışında psoriatik lezyon, tipik psoriazis tırnak tutulumu, psoriatik artrit veya bireyesel ya da ailesel psoriazis öyküsünden en az birinin veya birkaçının bulunması,

Palmoplantar püstüler psoriazis grubuna alma kriterleri, el ve/veya ayak içlerinde, tekrarlayan, eritemli deskuamatif zeminde, sarı-yeşil steril püstüllerin ve kahverengi maküllerin (eşlik eden palmoplantar bölge dışı psoriatik lezyon ve diğer psoriazis bulguları olsun ya da olmasın) varlığı olarak belirlendi.

Palmoplantar ekzema grubuna alınma kriterleri ise el ve/veya ayak içlerinde, 3 aydan uzun süren veya yılda 2 kezden fazla tekrarlayan, değişen derecede eritemli ve skuamlı hiperkeratotik plakların varlığı ile birlikte palmoplantar bölge dışında tipik ekzematize lezyon, klinik olarak anlamlı irritan veya allerjen teması, klinik olarak

anlamlı yama testi pozitifliği, numuler ya da atopik dermatite eşlik eden el-ayak ekzeması varlığından bir veya birkaçının bulunmasıydı.

Klinik ve histopatolojik olarak palmoplantar psoriazis veya palmoplantar ekzema tanısı doğrulanamayan, patoloji arşivinde yeterli doku bloğu ve tanı için biyopisi alındığı sırada çekilen klinik fotoğrafı bulunmayan, biyopsiden önceki 2 haftalık süre içinde topikal veya sistemik tedavi alan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların demografik ve klinik özellikleri bilgisayar üzerinden hasta dosyaları ve fotoğrafları taranarak retrospektif olarak incelendi. Dosyalardaki eksik bilgiler hasta veya hasta yakınlarıyla telefon görüşmesi yapılarak tamamlandı.

## 3.3. ÇALIŞMA YÖNTEMİ VE ÇALIŞMA VERİ TABANININ HAZIRLANMASI

Retrospektif gözlemsel kesitsel çalışma olarak planlandı.

### 3.3.1. Demografik ve klinik özellikler ile ilgili parametreler

Yaş (yıl), cinsiyet (kadın/erkek), meslek, komorbid hastalık varlığı (var/yok) ve komorbid hastalık tipi, sigara ve alkol kullanım öyküsü (var/yok), vücut kitle indeksi ($kg/m^2$), hastalık süresi (ay), atopi öyküsü (var/yok), psoriazis aile öyküsü (var/yok), hastalık tutulum bölgeleri (palmar/plantar/palmoplantar), palmoplantar bölge dışında ekzematize lezyon varlığı (var/yok), palmoplantar bölge dışında psoriatik lezyon varlığı (var/yok), psoriazis saçlı deri tutulumu (var/yok), psoriatik tırnak tutulumu (var/yok), psoratik artrit varlığı (var/yok), irritan veya alerjen teması (var/yok) değerlendirildi.

### 3.3.3. Hastalık klinik şiddeti ile ilgili parametreler

Hastalık klinik şiddeti, histopatolojik inceleme için deri biyopsisi alınma anında çekilen hasta fotoğrafları değerlendirilerek hesaplandı. Şiddet skorlamaları hastaların demografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini bilmeyen iki ayrı araştırmacı tarafından ayrı ayrı yapıldı. Skorlama için modifiye palmoplantar psoriazis alan ve şiddet indeksi (m-PPPASI) kullanıldı **(EK-1)** (88). Her iki araştırmacının hesapladığı klinik şiddet, aritmetik ortalaması alınarak veri tabanına

kaydedildi. Ayrıca hastalık klinik şiddetleri PP ve PE hastalarında hekimin global değerlendirme el-ayak ölçeği (hfPGA) ile ve PPP hastalarında palmoplantar püstüloz gözlemci global değerlendirme ölçeği (PPP-IGA) ile her bir hasta için iki araştırmacının ortak kararı ile belirlendi **(EK-2,3)** (89, 90).

M-PPPASI skoruna göre klinik şiddet puanları, her iki palmar ve plantar bölge için ayrı ayrı, eritem (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli), infiltrasyon (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli), püstül (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) ve deskuamasyon/skuam (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli, 4 = çok şiddetli) değerlendirilerek maksimum puan 12 olacak şekilde hesaplandı. PP ve PE hastalarında püstül yerine infiltrasyon, PPP hastalarında ise infiltrasyon yerine püstül puanlamaya dahil edildi. Yaygınlık puanları, her bölge için kendi içinde hastalık tutulum alanı (0 = tutulum yok, 1 = ≤%10, 2 = %10 -30, 3 = %30-50, 4 = %50-70, 5 = %70–90, 6 = %90–100) belirlenerek hesaplandı. Son olarak klinik şiddet puanları ile yaygınlık puanlarının çarpımı, palmar bölge için 0,2 katsayısı ile, plantar bölge için 0,3 katsayısı ile çarpılarak maksimum puan 72 olacak şekilde toplam m-PPPASI skorları hesaplandı **(EK-1)**.

Hekimin global değerlendirme el-ayak ölçeği, PP ve PE hastalarında eritem, infiltasyon ve skuamın şiddeti ve yaygınlığına göre (0=hastalık yok, 1=çok hafif, 2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli) derecelendirilerek; PPP hastalarında ise eritem, skuam ve püstül şiddeti ve yaygınlığına göre PPP-IGA skoru 0-4 arası (0=hastalık yok, 1=çok hafif, 2=hafif, 3=orta, 4=şiddetli) derecelendirilerek hesaplandı **(EK-2,3)**.

### 3.3.4. Laboratuvar ve yama testi ile ilgili parametreler

Hastaların hasta dosyalarında mevcut ise Total IgE düzeyleri (IU/ml) ve yama testi sonuçları kaydedildi.

### 3.3.5. Histopatolojik bulguların değerlendirilmesi

Hastaların ilk tanı anında alınmış biyopsi materyallerinin Hematoksilen-Eozin boyanmış preparatlarında histopatolojik özellikler, hastaların demografik, histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerini bilmeyen tecrübeli dermatolopatolog tarafından değerlendirildi. Histopatolojik bulglar, parakeratoz yaygınlığı (fokal/yaygın), parakeratoz paterni (multiple odaklı parakeratoz/konfluent

parakeratoz/vertikal alternan parakeratoz ve ortokeratoz), parakeratotik odak içinde plasma veya nötrofil varlığı (yalnızca nötrofil/yalnızca plazma/plazma ve nötrofil), epidermal hiperplazi tipi (psoriaziform epidermal hiperplazi/düzensiz epidermal hiperplazi/miks tipte epidermal hiperplazi), varsa psoriaziform epidermal hiperplazi tipi (regüler/irregüler), granüler tabaka kaybı (var/yok/parsiyel), suprapapiller plakta incelme (var/yok), rete ridgelerde incelme (var/yok), rete ridgelerde çomaklaşma (var/yok), rete ridgelerde anastamoz (var/yok), spongioz varlığı (var/yok), varsa spongioz yaygınlığı (epidermis alt katmanlarında spongioz/tam kat spongioz), spongiotik vezikül (var/yok), Munro mikroabseleri (var/yok), Kogoj'un spongioform püstülleri (var/yok), spongioform makropüstül (var/yok), epidermiste lenfosit ekzositozu (var/yok), papiller dermiste tortüöz damarlar (var/yok), papiller dermiste dilate damarlar (var/yok), epidermis alt tabakalarına değen kapillerler (var/yok), epidermiste diskeratotik hücreler (var/yok), papiller dermiste eozinofil varlığı (var/yok) açısından değerlendirildi.

### 3.3.6. İmmünohistokimyasal çalışma

Çalışmaya dahil edilen hastaların ve negatif kontrol grubunun formalinle fikse edilmiş, parafine gömülü blokları patoloji arşivinden çıkarıldı. Formalin fikse parafine gömülü 4 μm kalınlığındaki doku kesitleri 60 derecelik etüvde 1 saat bekletildi. İmmünhistokimyasal çalışma Ventana Benchmark ULTRA otomatik immünhistokimya boyama cihazında üretici firmanın protokolüne uygun olarak yapıldı. Antikorları tespit etmek için Ventana "ultraVIEW DAB Detection kit" kullanıldı. Deparafinizasyon işlemini tamamlanması için EZ Prep solution (Ventana Medical Systems, Inc.; cat. no. 05279771001) ile kesitler 72 ˚C'ye kadar ısıtılarak tamamlandı. Isı ile uyarılmış antijen açığa çıkarmak için Cell Conditioning 1 solution (Ventana Medical Systems, Inc.; cat. no. 05424569001) kullanılarak 95 derecede 36 dakika kesitler bekletildi. Endojen peroksidaz aktivitesi ultraVIEW inhibitor (Ventana Medical Systems, Inc.; cat no. 05269806001) muamelesi ile %3'lük hidrojen peroksidaz için de 37 ˚C'de 4 dakika tutularak bloklandı.

Hazırlanan bloklar 1/200 dilusyon oranında hazırlanmış olan IL-17 tavşan poliklonal antikoru (proteintech, catalog no: 13082-1-AP) ile 37˚C'de 32 dakika, 1/600 dilusyon oranında hazırlanmış olan IL23A fare monoklonal antikoru (proteintech, catalog no: 66196-1-Ig) ile 37˚C'de 8 dakika, 1/50 dilusyon oranında

hazırlanmış olan IL-1F6/IL-36α tavşan poliklonal antikoru (proteintech, catalog no: 24173-1-AP) ile 37˚C'de 16 dakika, 1/400 dilusyon oranında hazırlanmış olan IL36γ tavşan poliklonal antikoru (proteintech, catalog no: 24723-1-AP) ile de 37˚C'de 24 dakika tutuldu.

Kesitler daha sonra "ultraVIEW HRP Multimer (Ventana Medical Systems, Inc.; cat. no. 05269806001)" sekonder antikoru ile 37˚C'de 4 dakika; daha sonra diaminobenzidine + H2O2 substratı ile 37˚C'de 8 dakika inkübe edildi. "ultraVIEW DAB Detection kit" multimer teknolojisini bünyesinde bulundurmakta ve bu yöntemde "ultraVIEW streptavidin horseradish peroxidase (HRP)" enzimi direkt olarak sekonder antikor ile konjuge olmaktadır. En son olarak kesitler karşı boya için hematoksilen ve mavileştirici raktif ile 37˚C'de sırasıyla 16 ve 4 dakika bekletildi. Tris buffer ile yıkanan kesitler ksilen bazlı kapatma vasatı ile kapatıldı.

#### 3.3.6.1 IL-17 ve IL 23 ekspresyonunun değerlendirilmesi

IL-17 ve IL-23 ile boyanma, epidermis ve dermis olmak üzere iki ayrı bölümde boyanan inflamatuar hücre yüzdesi açısından değerlendirildi, boyanma şiddeti değerlendirilmeye dahil edilmedi. Tüm inflamatuar hücreler içinde boyanan hücrelerin yüzdesi %5'in altındaysa boyanma yok (0), %5-33 arasındaysa fokal boyanma (1), %33-66 arasındaysa orta derecede boyanma (2) ve %66'nın üzerindeyse diffüz boyanma (3) olarak sınıflandırıldı.

#### 3.3.6.3 IL-36α ve IL-36γ ekspresyonunun değerlendirilmesi

IL-36α ve IL-36γ ile boyanma, epidermis iki ayrı bölüme (alt ve üst kısım) ayrılarak boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından değerlendirildi. Epidermiste hiç boyanma gözlenmediyse boyanma yok (0), tüm epidermiste %33'ün altında zayıf boyanma gözlendiyse fokal zayıf boyanma (1), tüm epidermiste %33'ün üzerinde zayıf boyanma gözlendiyse diffüz zayıf boyanma (2), tüm epidermiste %33'ün altında kuvvetli boyanma gözlendiyse fokal kuvvetli boyanma (3) ve tüm epidermiste %33'ün üzerinde kuvvetli boyanma gözlendiyse diffüz kuvvetli boyanma (4) şeklinde derecelendirilerek değerlendirildi (4).

## 3.4. ÇALIŞMADA KULLANILAN İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Science) for Mac 24.0 paket programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde kategorik değişkenlerde bireylerin dağılımını göstermek için sayı (n) ve yüzde (%) verildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu birim sayısı 50 ve altında olması durumda Shapiro Wilks testi ile 50'den fazla olması durumunda Kolmogorov Simirnov testi ile ölçüldü. Normal dağılım göstermediği belirlenen değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri medyan (çeyrekler arası genişlik), normal dağılım gösteren değişkenler oralama ± standart sapma şeklinde gösterildi. Kategorik bağımsız verilerin analizinde Pearson Ki-Kare testi; Ki-Kare test koşulları sağlanmadığında Fisher'in kesin sonuçlu Ki-Kare testi kullanıldı. Bağımsız iki grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırılmalarında normal dağılım koşulu sağlandığında Student-t testi; sağlanmadığında Mann-Whitney U testi yapıldı. Bağımsız sayısal değişkenlerin ikiden çok grup karşılaştırılmalarında normal dağılım koşulu sağlandığında tek yönlü ANOVA testi; sağlanmadığında Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. İstatistiksel analizlerde ayrıca lojistik regresyon analizi ve ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi analizleri kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p<0,05$ kabul edildi. Sonuçlar %95 güven aralığında yorumlandı.

## 3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan kişi, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında, karar vermelerini uygunsuz bir biçimde etkileyebilecek tarzda bir ilişki (maddi-manevi) yoktur.

# 4. BULGULAR

Çalışmaya Ocak 2010-Mayıs 2019 tarihleri arasında SBÜ İstanbul SUAM Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği'ne başvurmuş, çalışmaya dahil edilme kriterlerini karışılayan, 30'u palmoplantar plak psoriazis, 30'u palmoplantar ekzema ve 30'u palmoplantar püstüler psoriazis tanısı alan toplam 90 hasta dahil edildi.

## 4.1. DEMOGRAFİK, KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen PP hastalarının 16'sı (%53,3) kadın, ortalama yaşları 49,4±11,6, PE hastalarının 11'i (%36,7) kadın, ortalama yaşları 45,6±14,9, PPP hastalarının ise 20'si (%66,7) kadın ve ortalama yaşları 45,6±13,5 idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet dağılımları açısından anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$).

PP hastalarının 11'i (%36,7) ev hanımı, 6'sı (%20) işçi, 4'ü (%13,3) tekstil çalışanı, 3'ü (%10) ofis çalışanı; PE hastalarının 8'i (%26,7) ev hanımı, 7'si (%23,3) işçi, 4'ü (%13,3) tekstil çalışanı, 3'ü (%10) ofis çalışanı; PPP hastalarının ise 12'si (%40) ev hanımı, 4'ü (%23,3) işçi ve geri kalan hastalar diğer meslekler ile uğraşmaktaydı.

Doksan hastanın 42'sinde (%46,6) komorbid hastalık bulunmaktaydı. PP hastalarının 17'sinde (%56,6), PE hastalarının 15'inde (%50) ve PPP hastalarının 10'unda (%33,3) komorbid hastalık mevcuttu. Tüm hastalar dahil edildiğinde en sık eşlik eden hastalık obezite (%25,5) iken bunu hipertansiyon (%14,4) ve hiperlipidemi (%12,2) takip etmekteydi. Komorbid hastalık varlığı açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

PP hastalarının 17'si (%56,6) ve PE hastalarının 13'ü (%43,4) sigara kullanmakta iken PPP hastalarının ise 28'i (%93,3) sigara kullanıcısıydı. Sigara kullanımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ($p<0,001$). Alkol kullanımı açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$).

Hastaların vücut kitle indeksleri PP, PE ve PPP hastaları için sırasıyla 29,4±4,2, 26,9±4,4 ve 26,6±4,1 olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlendi ($p=0,024$).

Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri

| | | PP (n=30) | PE (n=30) | PPP (n=30) | *p* |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Ort±SS/n(%) | Ort±SS/n(%) | Ort±SS/n(%) | |
| Yaş | | 49,4±11,6 | 45,6±14,9 | 45,6±13,5 | 0,459 [A] |
| Cinsiyet | Kadın | 16 (53,3) | 11 (36,7) | 20 (66,7) | 0,066 [X²] |
| | Erkek | 14 (46,7) | 19 (63,3) | 10 (33,3) | |
| Meslek | | | | | |
| Besin sektörü | | 1 (3,3) | 2 (6,7) | 0 (0) | |
| Emekli | | 2 (6,7) | 2 (6,7) | 3 (10) | |
| Esnaf | | 2 (6,7) | 1 (3,3) | 3 (10) | |
| Ev hanımı | | 11 (36,7) | 8 (26,7) | 12 (40) | |
| Hizmet sektörü | | 1 (3,3) | 1 (3,3) | 3 (10) | |
| İşçi | | 6 (20) | 7 (23,3) | 4 (13,3) | |
| Ofis çalışanı | | 3 (10) | 3 (10) | 3 (10) | |
| Öğrenci | | 0 (0) | 1 (3,3) | 0 (0) | |
| Sporcu | | 0 (0) | 1 (3,3) | 0 (0) | |
| Tekstil | | 4 (13,3) | 4 (13,3) | 2 (6,7) | |
| Komorbid hastalık | Yok | 13 (43,3) | 15 (50) | 20 (66,7) | 0,175 [X²] |
| | Var | 17 (56,7) | 15 (50) | 10 (33,3) | |
| Komorbid hastalık tipi* | | | | | |
| Astım | | 3 (10) | 3 (10) | 0 (0) | |
| Depresyon | | 3 (10) | 1 (3,3) | 0 (0) | |
| Diyabet | | 4 (13,3) | 1 (3,3) | 3 (10) | |
| Hiperlipidemi | | 7 (23,3) | 0 (0) | 4 (13,3) | |
| Hipertansiyon | | 7 (23,3) | 5 (16,7) | 1 (3,3) | |
| Malignite | | 2 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Obezite | | 12 (40) | 6 (20) | 5 (16,7) | |
| Peptik ülser | | 1 (3,3) | 4 (13,3) | 0 (0) | |
| Tiroid hastalığı | | 1 (3,3) | 1 (3,3) | 2 (6,7) | |
| Sigara | | 17 (56,7) | 13 (43,4) | 28 (93,3) | ***<0,001*** [X²] |
| Alkol | | 2 (6,7) | 2 (6,7) | 1 (3,3) | 0,809 [X²] |
| Vücut kitle indeksi | | 29,4±4,2 | 26,9±4,4 | 26,6±4,1 | ***0,024*** [A] |

PP: palmoplantar plak psoriazis, PE: palmoplantar ekzema, PPP: palmoplantar püstüler psoriazis, [A] one way ANOVA test, [X²] Ki-kare test.
*Bir hastada birden fazla komorbid hastalık olabileceği için değerlerin toplamı %100'ü aşmaktadır.

Hastalık süresi PP hastalarında ortalama 96,7±132,1, medyan 60 (96) iken PE'de ortalama 29±41,2, medyan 9,5 (57) ve PPP'de ortalama 22,5±19,6, medyan 21 (34) ay idi. Hastalık süresi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (p <0,001).

Bireysel veya ailesel atopi öyküsü PP hastalarının 9'unda (%30), PE hastalarının 8'inde (%26,7) ve PPP hastalarının 3'ünde (%10) mevcuttu ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p>0,05).

**Tablo 2.** Hastaların klinik, laboratuvar ve yama testi özellikleri

| | PP (n=30) | | PE (n=30) | | PPP (n=30) | | *p* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort±SS/n(%) | Med(ÇAG) | Ort±SS/n(%) | Med(ÇAG) | Ort±SS/n(%) | Med(ÇAG) | | |
| Hastalık süresi (ay) | 96,7±132,1 | 60 (96) | 29±41,2 | 9,5 (57) | 22,5±19,6 | 21 (34) | ***<0.001*** | K |
| Atopi öyküsü | 9 (30) | | 8 (26,7) | | 3 (10) | | 0,136 | $X^2$ |
| Psoriazis aile öyküsü | 12 (40) | | 0 (0) | | 7 (23,3) | | ***0,001*** | $X^2$ |
| Lokalizasyon | | | | | | | | |
| Palmar | 11 (36,7) | | 13 (43,4) | | 5 (16,7) | | | |
| Plantar | 1 (3,3) | | 3 (10) | | 4 (13,3) | | 0,151 | $X^2$ |
| Palmoplantar | 18 (60) | | 14 (46,7) | | 21 (70) | | | |
| PPB dışı ekzematöz lezyon | 3 (10) | | 5 (16,7) | | 2 (6,7) | | 0,455 | $X^2$ |
| PPB dışı psoriatik lezyon | 28 (93,3) | | 1 (3,3) | | 4 (13,3) | | ***<0,001*** | $X^2$ |
| Saçlı deri tutulumu | 14 (53,3) | | 0 (0) | | 2 (6,7) | | ***<0,001*** | $X^2$ |
| Tırnak tutulumu | 21 (70) | | 5 (16,7) | | 8 (26,7) | | ***<0,001*** | $X^2$ |
| Psoriatik artrit | 5 (16,7) | | 0 (0) | | 3 (10) | | 0,074 | $X^2$ |
| İrritan-alerjen teması | 12 (40) | | 20 (66,7) | | 7 (23,3) | | ***0,003*** | $X^2$ |
| Total IgE (IU/ml) | 114,2±120 | 102 (163) | 128,5±189 | 64 (119) | 66±95,3 | 14(-) | 0,956 | K |
| Yama testi pozitifliği | 2 (6,7) | | 5 (16,7) | | 0 (0) | | ***0,012*** | $X^2$ |

PP: palmoplantar plak psoriazis, PE: palmoplantar ekzema, PPP: palmoplantar püstüler psoriazis, PPB: palmoplantar bölge.
Med: medyan, ÇAG: çeyrekler arası aralık, $^K$ Kruskal-Wallis test, $^A$ one way ANOVA test, $^{X^2}$ Ki-kare test.

Psoriazis aile öyküsü PP hastalarının 12'sinde (%40), PPP hastalarının 7'sinde (%23,3) pozitif iken, PE hastalarının hiçbirinde psoriazis aile öyküsü saptanmadı. Bu fark gruplar arasında anlamlıydı (p=0,001).

Hastalık tutulum alanlarına bakıldığında 90 hastanın 29'unda (%32,2) yalnızca palmar bölge tutulumu, 8'inde (%9) yalnızca plantar bölge tutulumu geri kalan hastaların tamamında ise palmar ve plantar bölgenin birlikte tutulduğu izlendi. Her üç hastalık grubunda da palmoplantar bölge tutulumu daha sık görülürken, izole palmar bölge tutulumu %43,4 ile en sık PE grubundaydı. Hastalık tutulumlarının dağılımı açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p>0,05).

Palmoplantar bölge dışında ekzamatöz lezyon varlığı PE hastalarının 5'inde (%16,7) gözlenen bir bulguydu. Palmoplantar bölge dışında psoriatik lezyon varlığı PP hastalarının 28'inde (%98,3), PPP hastalarının ise yalnızca 4'ünde (%13,3) gözlenirken, saçlı deri tutulumu PP hastalarının 14'ünde (%53,3), PPP hastalarının ise 2'sinde (%6,7) izlendi. Bu oran gruplar arası anlamlıydı (p<0,001).

Tırnak değişiklikleri tüm hastaların 34'ünde (%37,7) saptanırken, PP hastalarında tırnak tutulum sıklığı %53,3, PE hastalarında %16,7, PPP hastalarında ise %26,7 idi. Hastalıklar arası anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

Psoriatik artrit PP hastalarının 5'inde (%16,7), PPP hastalarının ise 3'ünde (%10) mevcuttu. Gruplar arası anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Klinik olarak anlamlı irritan ya da alerjen teması öyküsü PE hastalarının 20'sinde (%66,7), PP hastlarının 12'sinde (%40), PPP hastalarının ise 7'sinde (%23,3) saptanırken gruplar arası anlamlı farklılık gözlendi (p=0,003). Hastaların total IgE serum düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,956). Klinik olarak anlamlı yama testi pozitifliği PE hastalarının 5'inde (%16,7) mevcuttu. Hastalık grupları arasında anlamlı fark saptandı (p=0,012).

Hastaların klinik, laboratuvar ve yama testi özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

**Tablo 3.** Hastaların hastalık şiddeti özellikleri

| | PP (n=30) | | PE (n=30) | | PPP (n=30) | | *p* |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Ort.±SD/n(%) | Med. (IQR) | Ort.±SD/n(%) | Med. (IQR) | Ort.±SD/n(%) | Med. (IQR) | |
| m-PPPASI skoru | 10,1±8 | 7,6 (9,6) | 4,5±3,5 | 2,7 (5,3) | 6,4±4,9 | 4,5 (6,9) | ***0,004*** $^{K}$ |
| hfPGA/PPP-IGA skoru | | | | | | | |
| Hafif | 6 (20) | | 15 (50) | | 11 (36,7) | | 0,053 $^{X^2}$ |
| Orta | 9 (30) | | 8 (26,7) | | 11 (36,7) | | |
| Şiddetli | 8 (26,7) | | 7 (23,3) | | 5 (16,7) | | |
| Çok Şiddetli | 7 (23,3) | | 0 (0) | | 3 (10) | | |

PP: palmoplantar plak psoriazis, PE: palmoplantar ekzema, PPP: palmoplantar püstüler psoriazis. $^{K}$ Kruskal-Wallis test, $^{X^2}$ Ki-kare test.

Hastaların ortalama m-PPPASI skorları PP hastalarında 10,1±8, PE hastalarında 4,5±3,5 ve PPP hastalarında 6,4±4,9 olarak hesapandı (Tablo 3). Hastalık grupları arasında anlamlı fark mevcutu (p=0,004).

Hastalar hfPGA ve PPP-IGA skorları açısından değerlendirildiğinde PP hastalarının 7'si (%23,3) şiddetli, 8'i orta (%26,7), 9'u (%30) hafif, 6'sı (%20) çok hafif hastalık şiddetine sahip iken, PE hastalarının 7'si (%23,3) orta, 8'i (%26,7) hafif, 15'i (%50) çok hafif, PPP hastalarının ise 3'ü (%10) şiddetli, 5'i orta, 11'şeri (%36,7) hafif ve çok hafif hastalık şiddetine sahipti. PPP-IGA ve hfPGA skorları açısından açısından gruplar arası istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,053) (Tablo 3).

## 4.3. HİSTOPATOLOJİK BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda değişen derecelerde parakeratoz mevcuttu. Fokal parakeratoz PE hastalarının 17'sinde (%56,7) görülürken, yaygın parakeratoz PP hastalarının 27'sinde (%90), PPP hastalarının ise 24'ünde (%80) saptandı. Parakeratoz yayınlığı açısından hastalık grupları arasında anlamlı farklılık gözlendi (p<0,001) (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hastaların histopatolojik özellikleri (yüzeyel değişiklikler)

| Histopatolojik bulgular | PP (n=30) n (%) | PE (n=30) n (%) | PPP (n=30) n (%) | $p^1$ (PP/PE/PPP) | $p^2$ (PP/PE) |
|---|---|---|---|---|---|
| Parakeratoz yaygınlığı | | | | | |
| Fokal | 3 (10) | 17 (56,7) | 6 (20) | ***<0,001*** | ***<0,001*** |
| Yaygın | 27 (90) | 13 (43,3) | 24 (80) | | |
| Parakeratoz paterni | | | | | |
| Multiple odaklı parakeratoz | 3 (10) | 17 (56,7) | 6 (20) | ***<0,001*** | ***0,001*** |
| Konfluent parakeratoz | 9 (30) | 5 (16,7) | 24 (80) | | |
| Vertikal alternan para/ortokertoz | 18 (60) | 8 (26,7) | 0 (0) | | |
| Parakeratotik odak içeriği | | | | | |
| Plazma veya nötrofil yok | 2 (6,7) | 1 (3,3) | 3 (10) | | |
| Yalnız nötrofil | 3 (10) | 0 (0) | 5 (16,7) | ***<0,001*** | 0,208 |
| Yalnız plazma | 19 (63,3) | 25 (83,3) | 1 (3,3) | | |
| Plazma ve nötrofil | 6 (20) | 4 (13,3) | 21 (70) | | |

**PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis.
$p^1$ PP, PE ve PPP arasında Ki-kare test, $p^2$ PP ile PE arasında Ki-kare test.

Parakeratoz paterni, multiple odaklı parakeratoz, kofluent parakeratoz ve vertikal alternan parakeratoz/ortokeratoz olmak üzere üç farklı kategoride incelendiğinde, PP hastalarında en sık %60 (n=18) ile vertikal alternan parakeratoz/ortokeratoz (Resim 4), PE hastalarında en sık %56,7 (n=17) ile multiple odaklı parakeratoz, PPP hastalarında ise en sık %80 (n=24) konfluent parakeratoz gözlendi (Tablo 4). Parakeratoz paterni açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001).

Hastalar parakertotik odak içerisinde plazma veya nötrofil varlığı açısından değerlendirildiğinde psoriazis hastalarının 19'unda yalnız plazma (%63,3), 6'sında (%20) plazma ve nötrofil birlikte, 3'ünde (%10) yalnız nötrofil saptanırken, PE hastalarının 25'inde (%83,3) yalnız plazma, PPP hastalarının 21'inde (%70) plazma ve nötrofil birlikte, 5'inde (%16,7) ise yalnız nötrofiller gözlendi (p<0,001) (Tablo 4).

**Tablo 5.** Hastaların histopatolojik özellikleri (epidermal değişiklikler)

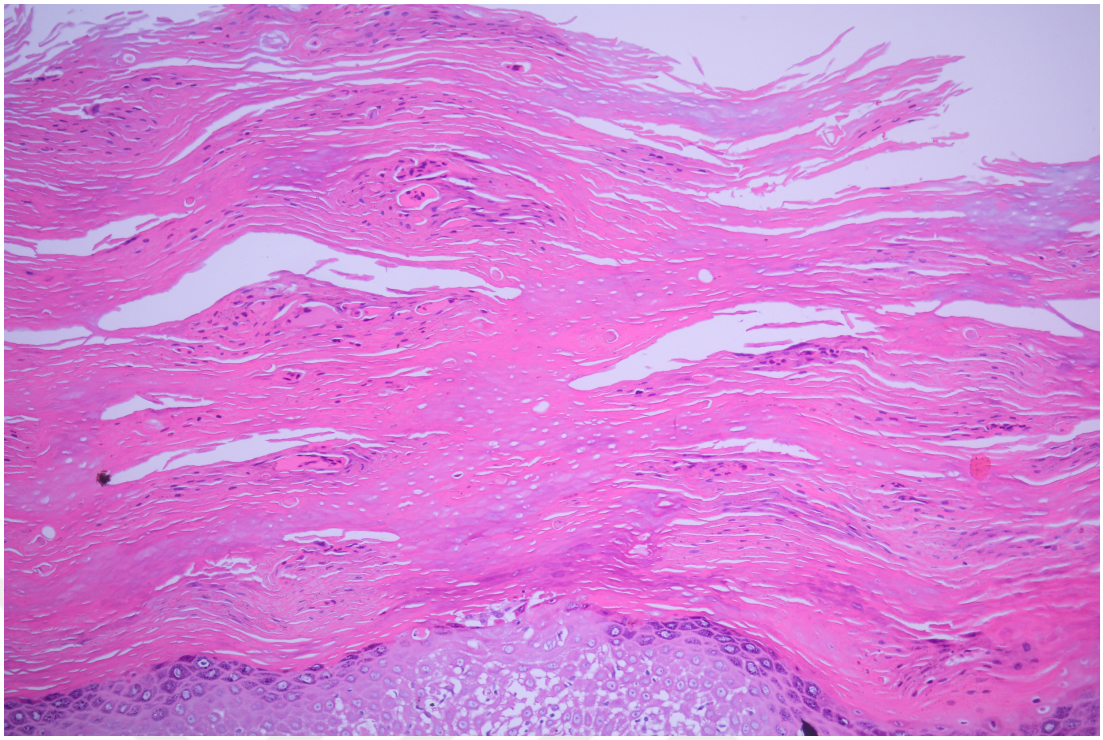
| Histopatolojik bulgular | PP (n=30) n (%) | PE (n=30) n (%) | PPP (n=30) n (%) | $p^1$ (PP/PE/PPP) | $p^2$ (PP/PE) |
|---|---|---|---|---|---|
| Epidermal hiperplazi | | | | ***0,002*** | ***0,011*** |
| Psöriaziform epidermal hiperplazi | 29 (96,7) | 20 (66,6) | 27 (90) | | |
| Regüler | 19 (63,3) | 4 (13,3) | 11 (36,7) | ***<0,001*** | ***<0,001*** |
| İrregüler | 10 (33,3) | 16 (53,3) | 16 (53,3) | | |
| Düzensiz epidermal hiperplazi | 1 (3,3) | 8 (26,7) | 0 (0) | | |
| Miks tipte epidermal hiperplazi | 0 (0) | 2 (6,7) | 3 (10) | | |
| Granüler tabaka kaybı | | | | | |
| Yok | 1 (3,3) | 11 (36,7) | 4 (13,3) | ***<0,001*** | ***<0,001*** |
| Parsiyel | 13 (43,3) | 18 (60) | 14 (46,7) | | |
| Yaygın | 16 (53,3) | 1 (3,3) | 12 (40) | | |
| Suprapapiller plakta incelme | 20 (66,6) | 11 (36,7) | 10 (33,3) | ***0,017*** | ***0,020*** |
| Rete ridgelerde incelme | 16 (53,3) | 6 (20) | 7 (23,3) | ***0,010*** | ***0,007*** |
| Rete ridgelerde çomaklaşma | 22 (73,3) | 11 (36,7) | 24 (80) | ***0,001*** | ***0,004*** |
| Rete ridgelerde anastamoz | 22 (73,3) | 26 (86,7) | 22 (73,3) | 0,358 | 0,197 |

**PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis.

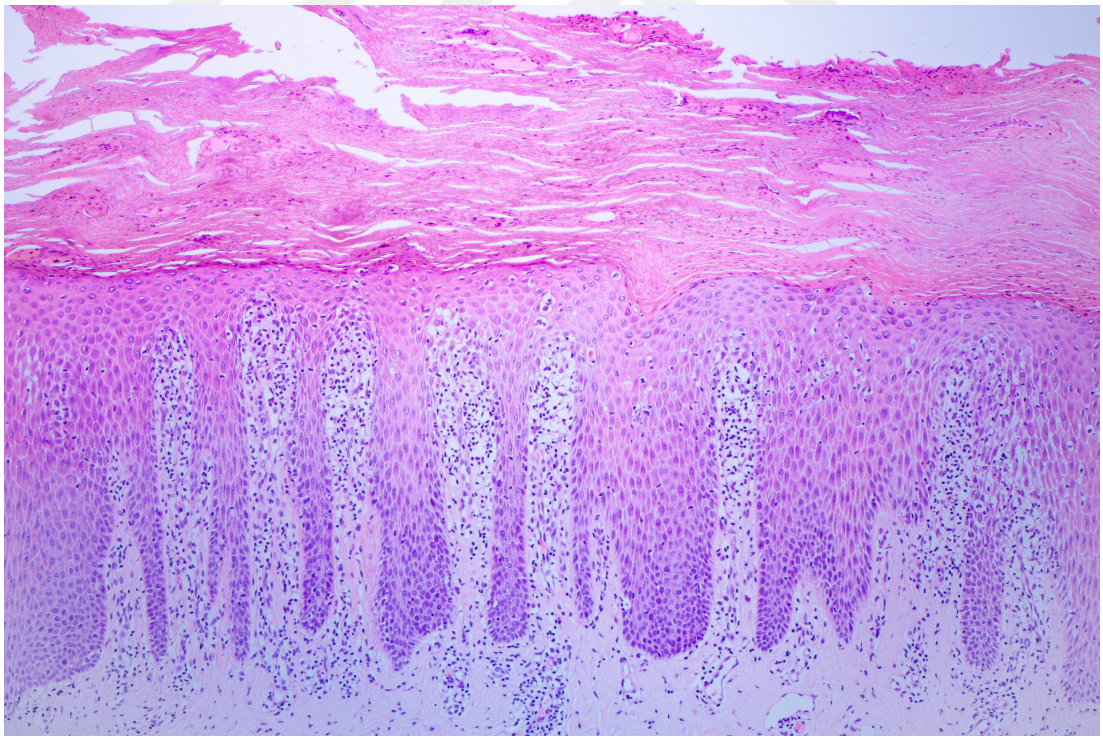
$p^1$ PP, PE ve PPP arasında Ki-kare test, $p^2$ PP ile PE arasında Ki-kare test.

Epidermal hiperplazi, psoriaziform epidermal hiperplazi, düzensiz epidermal hiperplazi ve miks tipte epidermal hiperplazi olarak üç kategoride değerlendirildiğinde hastalık grupları arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,002). Psoriaziform epidermal hiperplazi PP hastalarının 29'unda (%96,7), PPP hastalarının 27'sinde (%90) ve PE hastalarının ise 20'sinde (%66,6) gözlendi (Resim 5). Psoriaziform epidermal hiperplazinin regüler karakterde olması PP hastalarının %63,3'ünde (n=19) mevcutken PE hastalarının ancak 4'ünde (%13,3) gözlenen bir bulguydu (p<0,001). PE hastalarındaki psoriaziform epidermal hiperplazi %53,3 (n=16) oranında irregüler karakterdeydi. Düzensiz ve miks tip epidermal hiperplazi de (sırayla %26,7 ve 6,7 sıklıkta) PE hastalarında, PP ve PPP hastalarına kıyasla daha sıktı (p<0,001).

Granüler tabakada yaygın kayıp PP hastalarının 16'sında (%53) ve PPP hastalarının 12'sinde (%40) izlenirken PE hastalarının ancak 1'inde (%3,3) bu bulgu mevcuttu. PE hastalarında granüler tabakada fokal kayıp %60 (n=18) oranında görülürken, %36,7 (n=11) hastada granüler tabaka korunmuştu. Hastalık grupları arasında granüler tabaka kaybı açısından anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Tablo 5).



**Resim 4.** Vertikal alternan parakeratoz ve ortokeratoz (x400, H&E)



**Resim 5.** Yaygın parakeratoz, regüler psoriaziform epidermal hiperplazi, yaygın granüler tabaka kaybı, rete rigdelerde incelme, çomaklaşma, anastomoz (x200, H&E)

Suprapapiller plakta incelme PP hastalarının 20'sinde (%66,6) mevcutken, PE hastalarının 11'inde (%36,7), PPP hastalarının ise 10'unda (33,3) gözlendi. Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu (p=0,017) (Tablo 5).

Rete ridgelerde incelme ve çomaklaşma gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu (p=0,010, p=0,001). PP'de rete ridgelerde incelme %53,3 (n=16), çomaklaşma %73,3 (n=11) iken, PE'de bu oran sırasıyla %20 (n=6) ve %36,7 (n=11) idi (p=0,007, p=0,004). Rete ridgelerde anastomoz açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,358) (Tablo 5).

**Tablo 6.** Hastaların histopatolojik özellikleri (epidermal ve dermal değişiklikler)

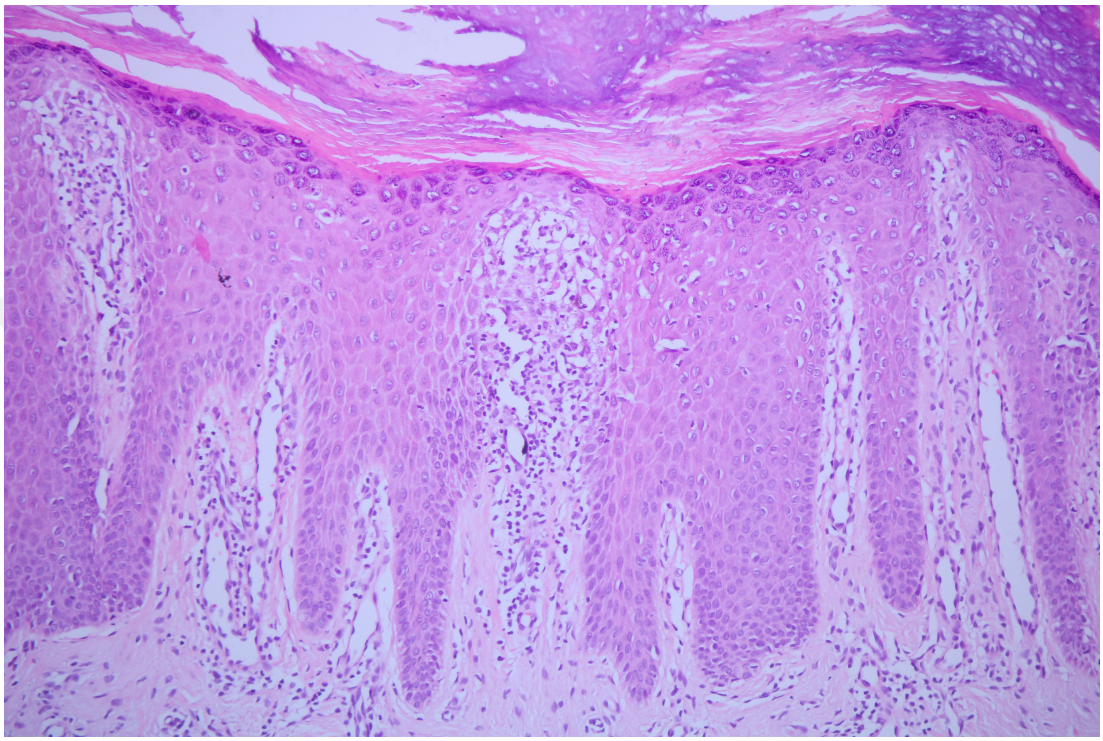
| Histopatolojik bulgular | PP (n=30) n (%) | PE (n=30) n (%) | PPP (n=30) n (%) | $p^1$ (PP/PE/PPP) | $p^2$ (PP/PE) |
|---|---|---|---|---|---|
| Spongioz | 29 (96,7) | 30 (100) | 30 (100) | | |
| Epidermis alt katmanlarında | 13 (43,3) | 13 (43,3) | 10 (33,3) | 0,559 | 0,597 |
| Tam kat | 16 (53,3) | 17 (56,7) | 20 (66,7) | | |
| Spongiotik vezikül | 17 (56,7) | 16 (53,3) | 7 (23,3) | 0,039 | 0,908 |
| Munro mikroabseleri | 8 (26,7) | 0 (0) | 26 (86,7) | ***<0,001*** | **0,002** |
| Kogoj'un spongioform püstülleri | 5 (16,7) | 0 (0) | 11 (36,7) | ***0,004*** | **0,020** |
| Spongioform makropüstül | 1 (3,3) | 0 (0) | 19 (63,3) | ***<0,001*** | 1 |
| Epidermiste lenfosit ekzositozu | 29 (96,7) | 28 (93,3) | 28 (93,3) | 0,809 | 0,554 |
| Epidermiste diskeratotik hücre | 6 (20) | 13 (43,3) | 1 (3,3) | ***0,001*** | 0,052 |
| Papiller dermiste eozinofil | 3 (10) | 3 (10) | 2 (6,7) | 0,872 | 1 |
| Papiller dermiste tortüöz damarlar | 28 (93,3) | 21 (70) | 30 (100) | ***0,001*** | ***0,020*** |
| Papiller dermiste dilate damarlar | 24 (80) | 17 (56,7) | 28 (93,3) | ***0,003*** | 0,052 |
| Epidermis alt tabakalarına değen kapillerler | 22 (73,3) | 16 (53,3) | 28 (93,3) | ***0,002*** | 0,108 |

**PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis.
$p^1$ PP, PE ve PPP arasında Ki-kare test, $p^2$ PP ile PE arasında Ki-kare test.

Hastaların neredeyse tümünde spongioz gözlenen bir bulguydu. Epidermiste tam kat spongioz PP hastalarının 16'sında (%53,3) izlenirken, bu bulgu PE hastalarının 17'sinde (%56,7) saptandı. Spongiotik vezikül sıklığı da PP ve PE hastalıkları için benzerdi (sırayla %56,7 ve %53,3). Hastalık grupları arasında spongioz varlığı açısından anlamlı farklılık yoktu (p=0,559) (Tablo 6).

PPP hastalarında Munro mikroabseleri %86,7 (n=26), Kogoj'un spongioform püstülleri %36,7 (n=11) ve spongioform makropüstüller %63,3 (n=19) sıklıkta saptanırken, PP hastalarında Munro mikroabseleri ancak %26,7 (n=8), Kogoj'un spongioform püstülleri ise %16,7 (n=5) sıklıkta izlendi (Tablo 6).

Epidermiste lenfosit ekzositozu tüm hastaların %94,4'ünde izlenen bir bulguydu, gruplar arasında anlamlılık göstermedi (0,809). Epidermiste diskeratotik hücre varlığı PE hastalarının %43'ünde (n=13) saptandı, gruplar arası anlamlı fark vardı (p=0,001). Papiller dermiste eozinofil varlığı PE hastalarında daha sık görülmekle birlikte gruplar arasında farklılık göstermiyordu (p=0,872) (Tablo 6).

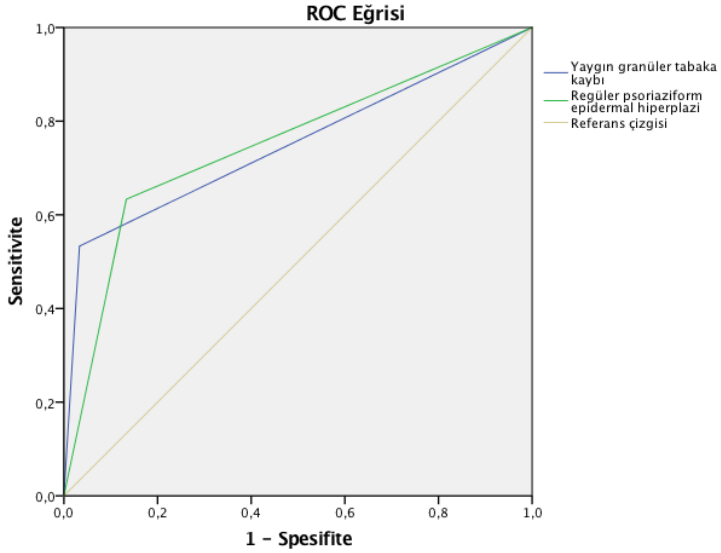


**Resim 6**. Suprapapiller plakta incelme, papiller dermiste tortüöz, dilate damarlar, epidermis alt tabakalarına değen kapillerler (x200, H&E)

Papiller dermiste tortüöz damarlar, papiller dermiste dilate damarlar ve epidermis alt tabakalarına değen kapillerler PP ve PPP hastalarında daha sık gözlenen bulgular iken PE hastalarının da sırayla %70 (n=21), %56 (n=17) ve %53,3 (n=16) oranında izlendi (Resim 6). Her üç bulgu da hastalık grupları arasında anlamlı farklılık gösteriyordu (sırayla p=0,001, p=0,003 ve p=0,002) (Tablo 6).

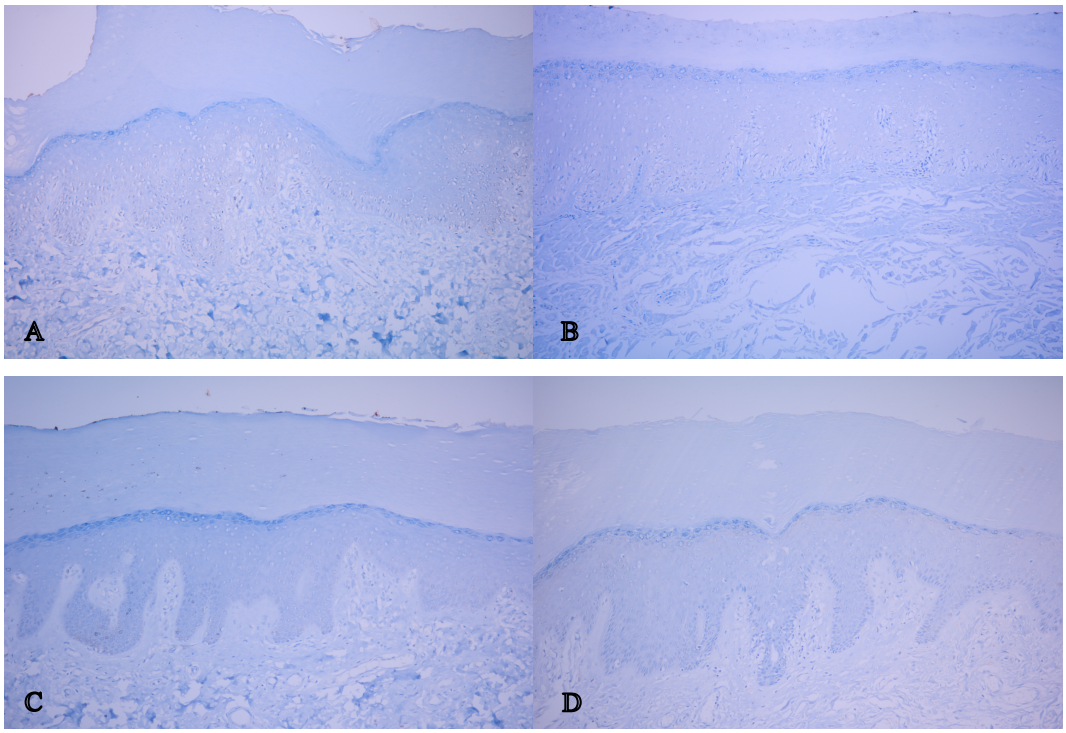
Yaygın granüler tabaka kaybı ve regüler psoriaziform epidermal hiperplazi ile PP tanısı arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile ROC analizi yapıldı. Eğri altında kalan alanlar sırasıyla AUC=0,750, AUC=0,750 olarak bulundu. Yaygın granüler tabaka kaybı için sensitivite %53,3, spesifite %96,7, regüler psoriaziform epidermal hiperplazi için sensitivite %63,3, spesifite %86,7 olarak hesaplandı (Şekil 1).

**Şekil 1.** Yaygın granüler tabaka kaybı ve regüler psoriaziform epidermal hiperplazi ile PP tanısı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi



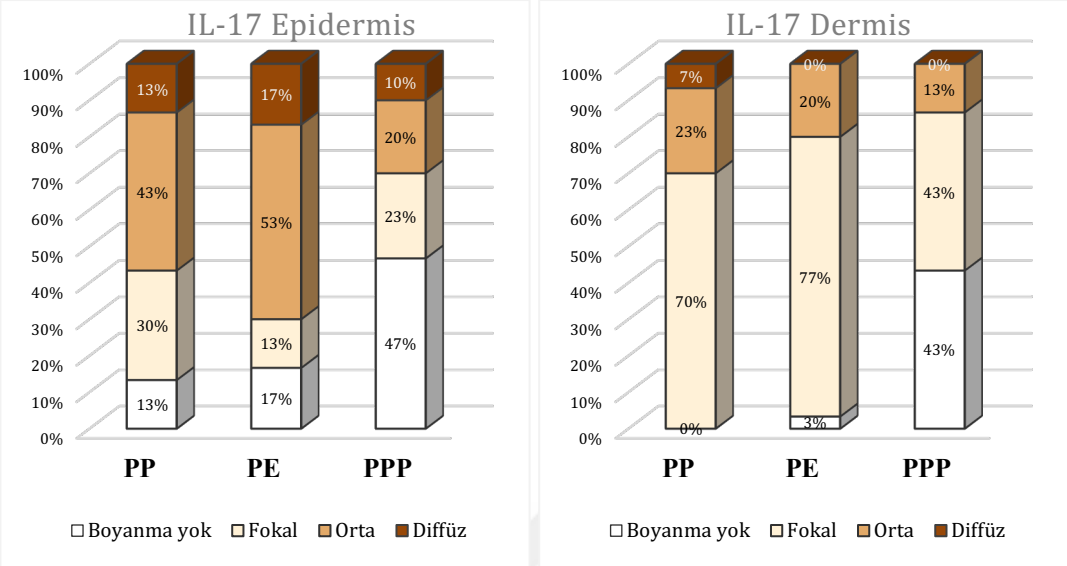

## 4.4. İMMÜNOHİSTOKİMYASAL BULGULAR

Çalışmaya negatif kontrol olarak dahil edilen sağlam deri alanı içeren on adet eksizyonel biyopsi materyallerinin hiçbirinde IL-17, IL-23, IL-36α ve IL-36γ antikorları ile anlamlı boyanma saptanmadı (Resim 7).



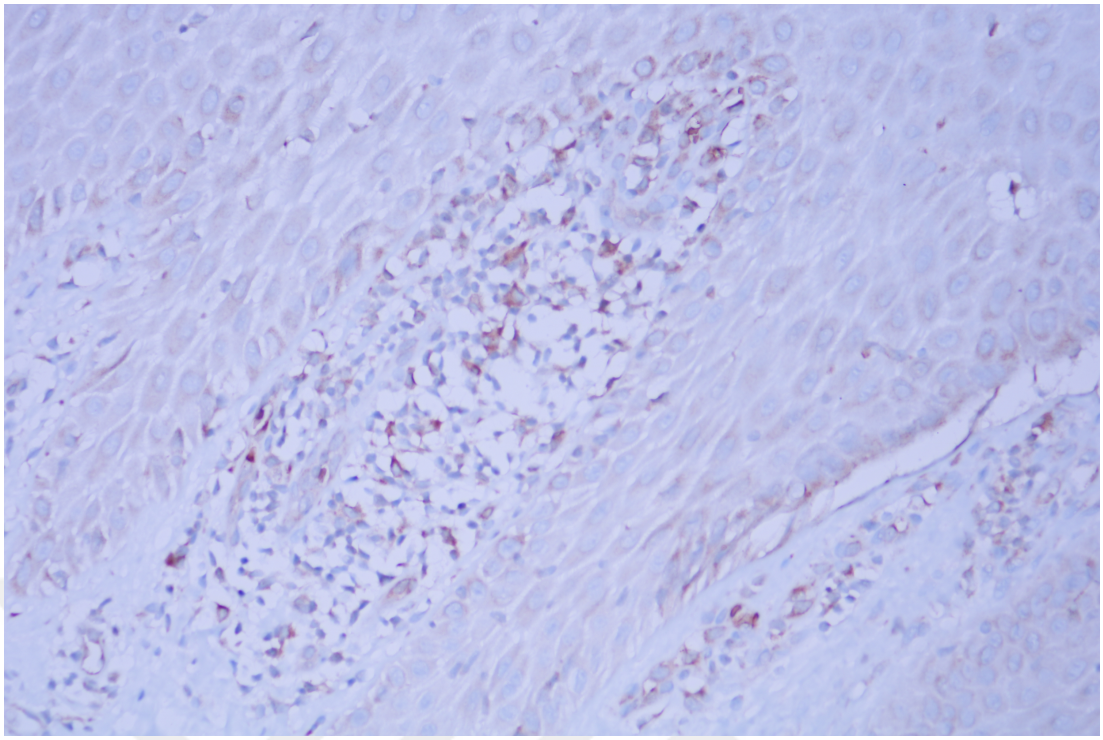

**Resim 7.** IL 17 (a), IL 23 (b), IL-36α (c) ve IL-36γ (d) ile negatif boyanma (x200)

**Şekil 2.** Hastalıklara göre IL-17 ekspresyonunun dağılımları




IL-17 antikoru ile epidermisteki inflamatuar hücreler, PP hastalarının 4'ünde (%13,3) diffüz, 13'ünde (43,3) orta derecede, 9'unda (%30) fokal boyanırken, 4 (%13,3) hastada boyanma gözlenmedi. PE hastalarının 5'inde (%16,7) diffüz, 16'sında (%53,3) orta derecede, 4'ünde (%13,3) fokal boyanma saptanırken, 5 (%16,7) hastada boyanma yoktu. PPP hastalarının ise 3'ü (%10) diffüz, 6'sı (%20) orta derecede, 7'si (%23,3) fokal boyanırken, 14 (%46,7) hastada boyanma izlenmedi (Şekil 2). IL-17 antikoru ile epidermiste boyanma yaygınlıkları açısından üç hastalık grubu arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,022) (Tablo 7).

IL-17 antikoru ile dermisteki inflamatuar hücreler, PP hastalarının 2'sinde (%6,7) diffüz, 7'sinde (%23,3) orta derecede, 21'inde (%70) ise fokal boyandı. PE hastalarında diffüz boyanma gözlenmezken, 6'sında (%20) orta derecede, 23'ünde (%76,6) fokal boyanma saptandı, 1 (%3,3) hastada ise boyanma izlenmedi. PPP hastalarında da diffüz boyanma gözlenmezken, 4 (%13,3) hasta orta derece, 13 (%43,3) hasta fokal boyanma tespit edildi, 13 (%43,3) hastada ise boyanma yoktu (Şekil 2) (Resim 8). IL-17 antikorunun dermiste boyanma yaygınlıkları açısından üç hastalık grubu arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001) (Tablo 7).



**Resim 8.** PP hastasında dermiste orta derecede IL-17 ekspresyonu (x400, IL-17 antikoru)

**Tablo 7.** IL-17 ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi

| IL-17 | | PP (n=30) n (%) | PE (n=30) n (%) | PPP (n=30) n (%) | $p^1$ (PP/PE/PPP) | $p^2$ (PP/PE) | $p^3$ (PP/PPP) | $p^4$ (PE/PPP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Epidermis | Boyanma yok | 4 (13,3) | 5 (16,7) | 14 (46,7) | **0,022** | 0,483 | **0,036** | **0,018** |
| | Fokal | 9 (30) | 4 (13,3) | 7 (23,3) | | | | |
| | Orta | 13 (43,3) | 16 (53,3) | 6 (20) | | | | |
| | Diffüz | 4 (13,3,) | 5 (16,7) | 3 (10) | | | | |
| Dermis | Boyanma yok | 0 (0) | 1 (3,3) | 13 (43,3) | **<0,001** | 0,366 | **0,001** | **0,001** |
| | Fokal | 21 (70) | 23 (76,6) | 13 (43,3) | | | | |
| | Orta | 7 (23,3) | 6 (20) | 4 (13,3) | | | | |
| | Diffüz | 2 (6,7) | 0 (0) | 0 (0) | | | | |

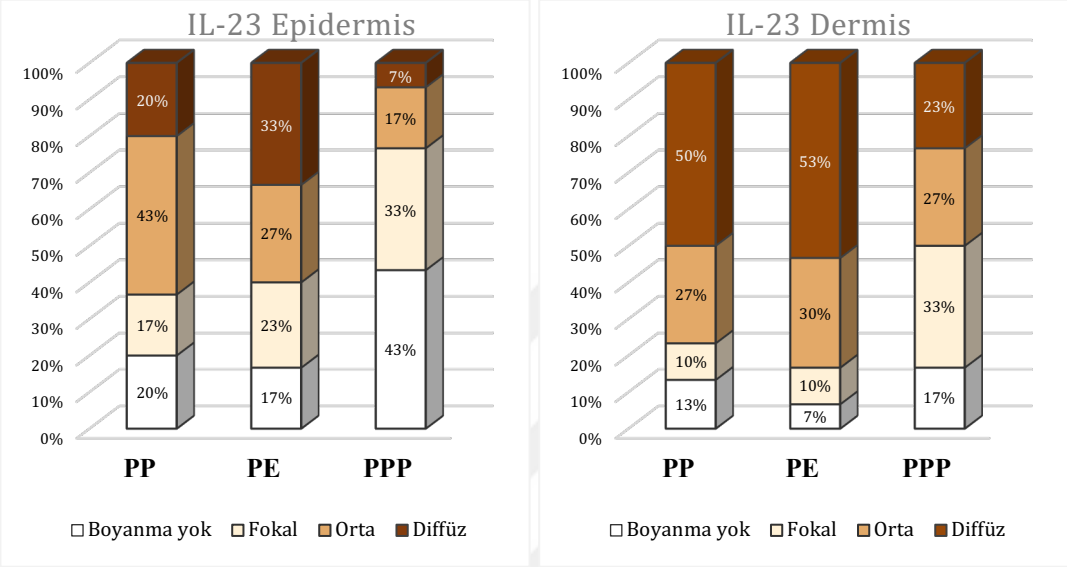
**PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis. $p^1$ PP, PE ve PPP arasında Ki-kare test, $p^2$ PP ile PE arasında Ki-kare test, $p^3$ PP ile PPP arasında Ki-kare test, $p^4$ PE ile PPP arasında Ki-kare test

Hastalık grupları kendi içerisinde değerlendirildiğinde, PP ve PE grupları arası hem epidermal hem de dermal IL-17 ekspresyonları açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05) (Tablo 7).

PP hastalarında hem epidermal hem de dermal IL-17 ile boyanma PPP hastalarına kıyasla daha yaygındı. Bu fark dermisteki inflamatuar hücrelerin boyanma yaygınlığı açısından daha anlamlıydı (p=0,001) (Tablo 7).

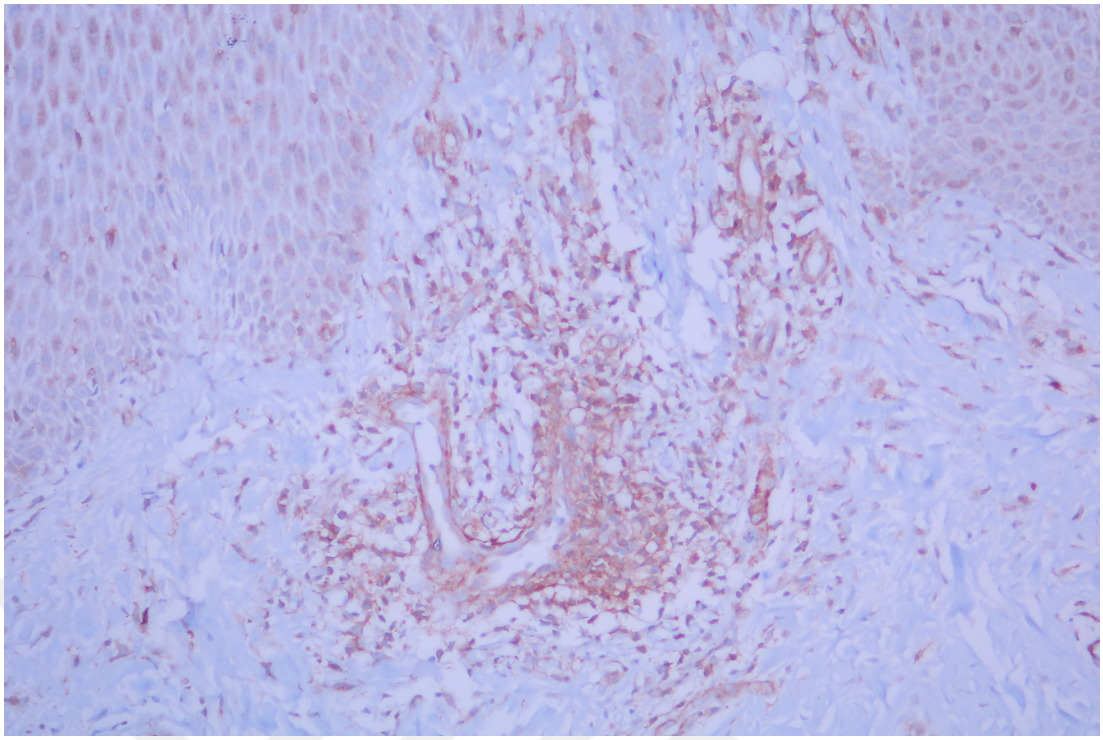
PE ile PPP hastaları arasında epidermal ve dermal bölgedeki inflamatuar hücrelerin boyanma yaygınlığı açısından anlamlı fark saptandı (sırayla p=0,018, p=0,001). Ancak her iki hastalık grubunda da dermal yaygın boyanma saptanmadı. PPP'de boyanmama oranı %43,3 (n=13) kadar yüksekti (Tablo 7).

**Şekil 3.** Hastalıklara göre IL-23 ekspresyonunun dağılımları

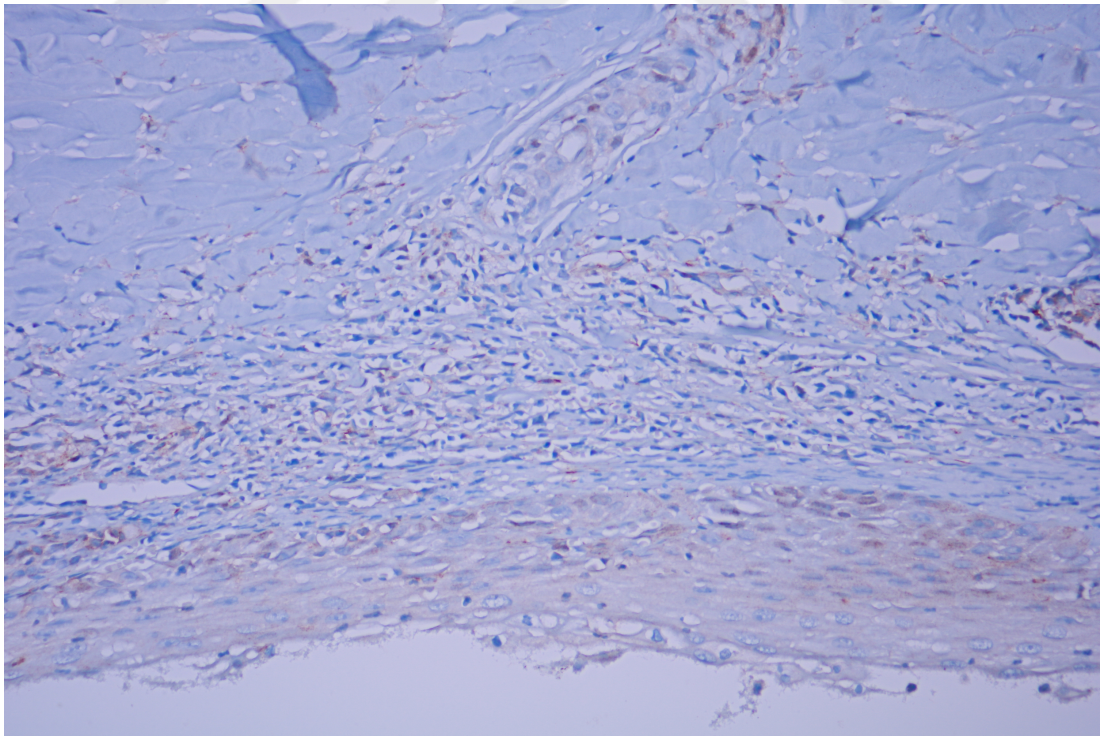



IL-23 antikoru ile epidermisteki inflamatuar hücreler, PP hastalarının 6'sında (%20) diffüz, 13'ünde (43,3) orta derecede, 5'inde (%16,7) fokal boyanırken, 6 (%20) hastada boyanma gözlenmedi. PE hastalarının 10'unda (%33,3) diffüz, 8'inde (%26,7) orta derecede, 7'sinde (%23,3) fokal boyanma saptanırken, 5 (%16,7) hastada boyanma yoktu (Resim 9). PPP hastalarının ise 2'si (%6,7) diffüz, 5'i (%16,7) orta derecede, 10'u (%33,3) fokal boyanırken, 13 (%43,3) hastada ise boyanma gözlenmedi (Şekil 3) (Resim 10). IL-23 antikorunun epidermiste boyanma yaygınlıkları açısından üç hastalık grubu arasında anlamlı farklılık vardı (p=0,016) (Tablo 8).

IL-23 antikoru ile dermisteki inflamatuar hücreler, PP hastalarının 15'inde (%50) diffüz, 8'inde (%26,7) orta derecede, 3'ünde (%10) ise fokal boyanırken, 4 (%13,3) hastada boyanma saptanmadı. PE hastalarının da 16'sında (%53,3) diffüz, 9'unda (%30) orta derecede, 3'ünde (%10) fokal boyanma gözlenirken, 2 (%6,7) hastada ise boyanma izlenmedi. PPP hastalarının ise 7'si (%23,3) diffüz, 8'i (%26,7) orta derece, 10'u (%33,3) fokal boyanırken, 5'inde (%16,7) de boyanma saptanmadı (Şekil 3).



**Resim 9.** PP hastasında dermiste diffüz IL-23 ekspresyonu
(x400, IL-23 antikoru)



**Resim 10.** PPP hastasında peripüstüler fokal IL-23 ekspresyonu
(x400, IL-23 antikoru)

**Tablo 8.** IL-23 ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi

| IL-23 | | PP (n=30) n (%) | PE (n=30) n (%) | PPP (n=30) n (%) | $p^1$ (PP/PE/PPP) | $p^2$ (PP/PE) | $p^3$ (PP/PPP) | $p^4$ (PE/PPP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Epidermis** | Boyanma yok | 6 (20) | 5 (16,7) | 13 (43,3) | **0,016** | 0,455 | **0,020** | **0,018** |
| | Fokal | 5 (16,7) | 7 (23,3) | 10 (33,3) | | | | |
| | Orta | 13 (43,3) | 8 (26,7) | 5 (16,7) | | | | |
| | Diffüz | 6 (20) | 10 (33,3) | 2 (6,7) | | | | |
| **Dermis** | Boyanma yok | 4 (13,3) | 2 (6,7) | 5 (16,7) | 0,079 | 0,860 | 0,079 | **0,035** |
| | Fokal | 3 (10) | 3 (10) | 10 (33,3) | | | | |
| | Orta | 8 (26,7) | 9 (30) | 8 (26,7) | | | | |
| | Diffüz | 15 (50) | 16 (53,3) | 7 (23,3) | | | | |

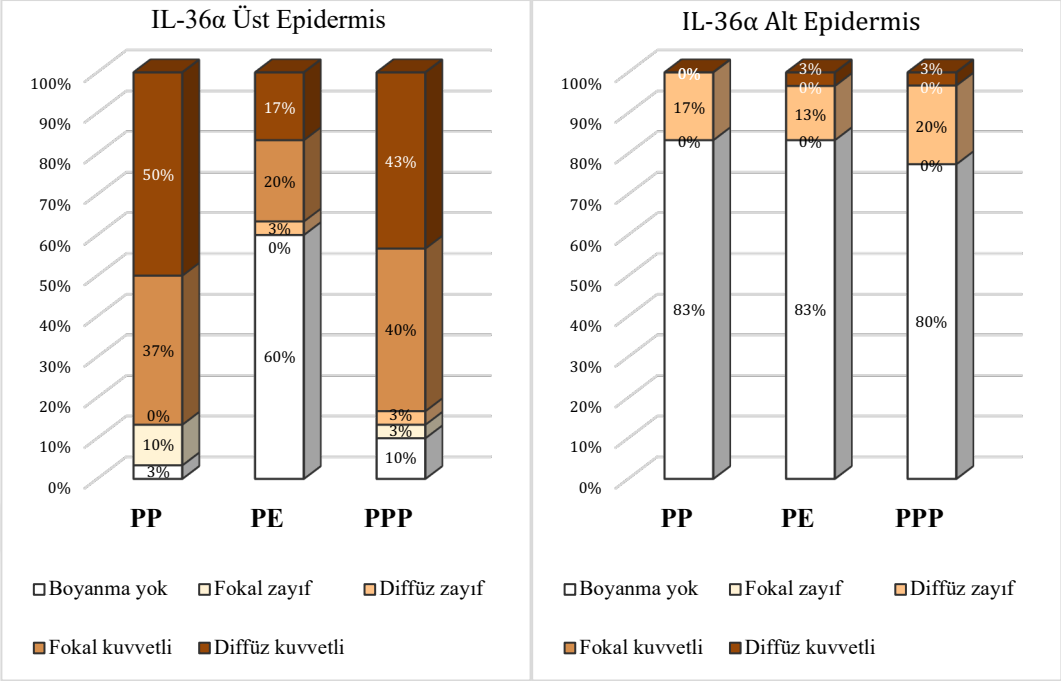
**PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis. $p^1$ PP, PE ve PPP arasında Ki-kare test, $p^2$ PP ile PE arasında Ki-kare test, $p^3$ PP ile PPP arasında Ki-kare test, $p^4$ PE ile PPP arasında Ki-kare test

IL-23 antikoru ile dermiste boyanma yaygınlıkları açısından PP ve PE grupları PPP'ye göre daha kuvvetli boyanırken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,079). PP ve PE grupları arası IL-23 boyanma yaygınlığı açısından hem epidermis hem de dermiste anlamlı farklılık saptanmadı (sırayla p=0,455, p=0,860) (Tablo 8).

IL-23 ile boyanma PP hastalarının epidermisinde PPP hastalarına kıyasla daha yaygın ve istatistiksel olarak anlamlı iken (p=0,020), dermiste de daha yaygın olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,079) (Tablo 8).

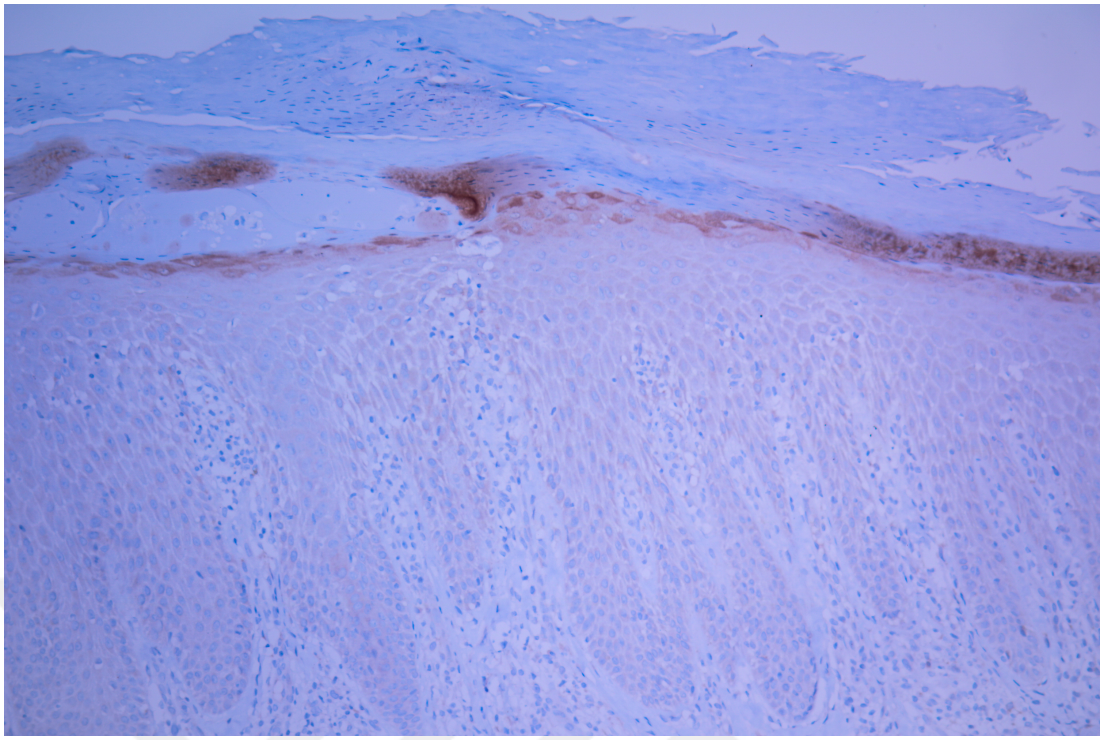
PE hastalarında PPP hastalarına kıyasla IL-23 ile epidermal ve dermal boyanma daha yaygın ve istatistiksel olarak anlamlıydı (sırayla p=0,018, p=0,035) (Tablo 8).

**Şekil 4.** Hastalıklara göre IL-36α ekspresyonunun dağılımları

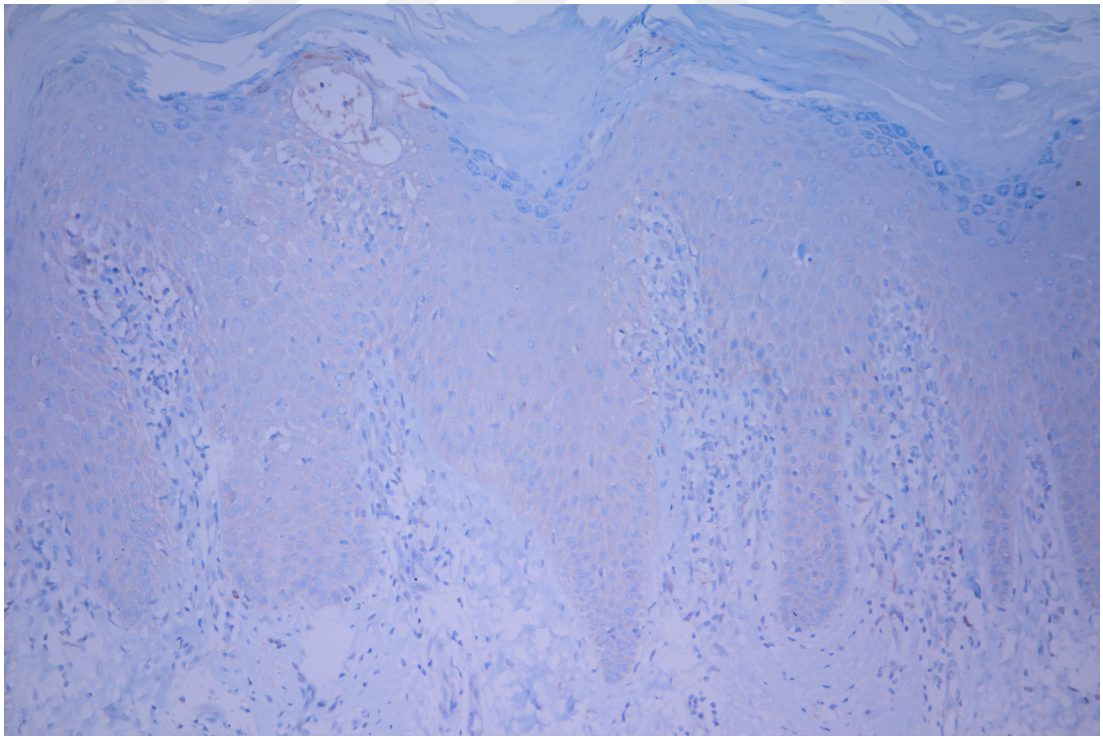



IL-36α ile epidermis üst kısımda PP hastalarının 15'i (%50) diffüz kuvvetli, 11'i (%36,7) fokal kuvvetli, 3'ü (%10) fokal zayıf boyanırken yalnızca 1 (%3,3) hastada boyanma saptanmadı. PE hastalarında diffüz kuvvetli boyanma 5 (%16,7), fokal kuvvetli 6 (%20), diffüz zayıf 1 (%3,3) hastada gözlenirken, 18 (%60) hastada ise boyanma izlenmedi. PPP hastalarında ise diffüz kuvvetli boyanma 13 (%43,3), fokal kuvvetli boyanma 12 (%40), diffüz ve fokal zayıf 1'er (%3,3) hastada saptanırken, yalnız 3 (%10) hastada boyanma gözlenmedi (Şekil 4) (Resim 11-13). Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 9).

Epidermis alt kısımda IL-36α ile PP hastalarının yalnız 5'inde (%16,7) diffüz zayıf boyanma gözlenirken 25'inde (%83,3) boyanma saptanmadı. PE hastalarında diffüz kuvvetli boyanma 1 (%3,3), diffüz zayıf 4 (%13,3) hastada görülürken, 25 (%83,3) hastada boyanma izlenmedi. PPP hastalarında da benzer şekilde yalnız 6 (%20) hasta diffüz zayıf boyanırken 24 (%80) hastada ise boyanma saptanmadı (Şekil 4). Üç grup birlikte karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,658$) (Tablo 9).



**Resim 11.** PP hastasında epidermis üst katmanlarında diffüz kuvvetli IL-36α ekspresyonu (x200, IL-36α antikoru)



**Resim 12.** PE hastasında spongiotik vezikül çevresinde fokal zayıf IL-36α ekspresyonu (x200, IL-36α antikoru)

**Tablo 9.** IL-36α ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi

| IL-36α | | PP (n=30) n (%) | PE (n=30) n (%) | PPP (n=30) n (%) | $p^1$ (PP/PE/PPP) | $p^2$ (PP/PE) | $p^3$ (PP/PPP) | $p^4$ (PE/PPP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Üst Epidermis | Boyanma yok | 1 (3,3) | 18 (60) | 3 (10) | **<0,001** | **<0,001** | 0,527 | **0,002** |
| | Fokal zayıf | 3 (10) | 0 (0) | 1 (3,3) | | | | |
| | Diffüz zayıf | 0 (0) | 1 (3,3) | 1 (3,3) | | | | |
| | Fokal kuvvetli | 11 (36,7) | 6 (20) | 12 (40) | | | | |
| | Diffüz kuvvetli | 15 (50) | 5 (16,7) | 13 (43,3) | | | | |
| Alt Epidermis | Boyanma yok | 25 (83,3) | 25 (83,3) | 24 (80) | 0,658 | 0,574 | 0,739 | 0,492 |
| | Fokal zayıf | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | | | |
| | Diffüz zayıf | 5 (16,7) | 4 (13,3) | 6 (20) | | | | |
| | Fokal kuvvetli | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | | | |
| | Diffüz kuvvetli | 0 (0) | 1 (3,3) | 0 (0) | | | | |

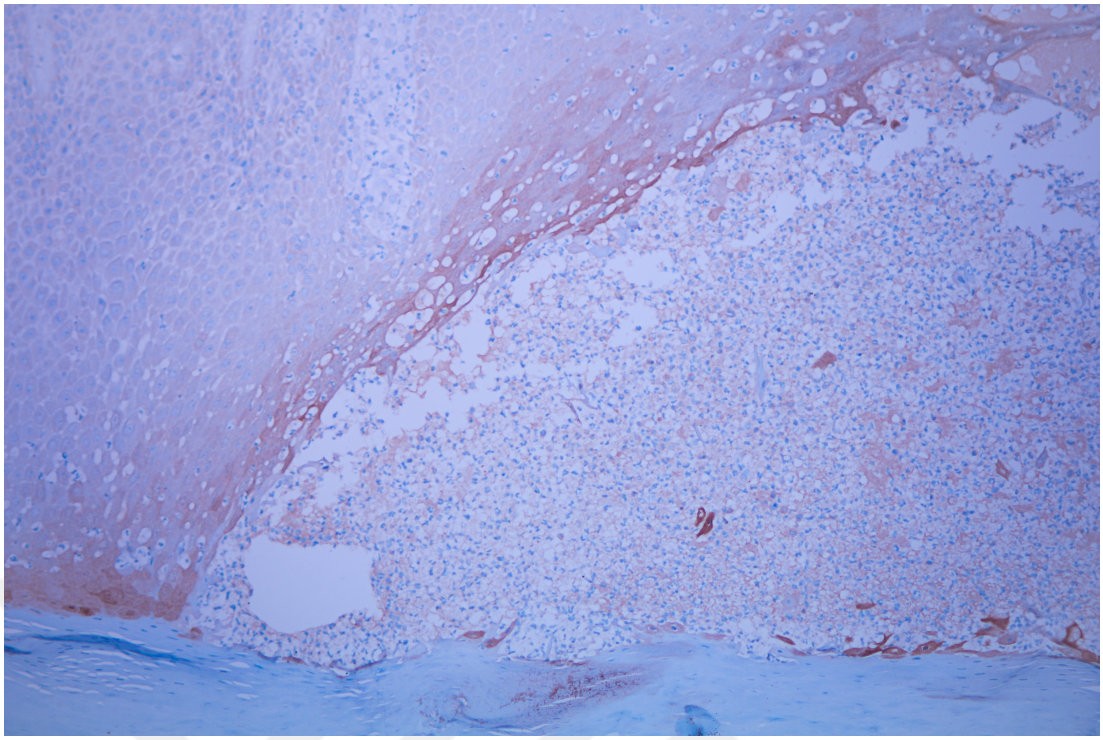
**PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis. $p^1$ PP, PE ve PPP arasında Ki-kare test, $p^2$ PP ile PE arasında Ki-kare test, $p^3$ PP ile PPP arasında Ki-kare test, $p^4$ PE ile PPP arasında Ki-kare test

Epidermis üst kısımda IL-36α ile fokal ve diffüz kuvvetli boyanma PP hastalarının %86,7'sinde (n=26) ve PPP hastlarının %83,3'ünde (n=25) gözlenirken, PE hastalarının yalnız %36,7'sinde (n=11) saptandı. Tüm hastalar içinde boyanma olmayan toplam 22 vakanın 18'i (%81,8) PE idi (Tablo 9).

IL-36α'nın epidermis üst kısımda boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından PE hastaları ile PP ve PPP hastaları arasında anlamlı farklılık saptandı (p<0,001, p=0,002).

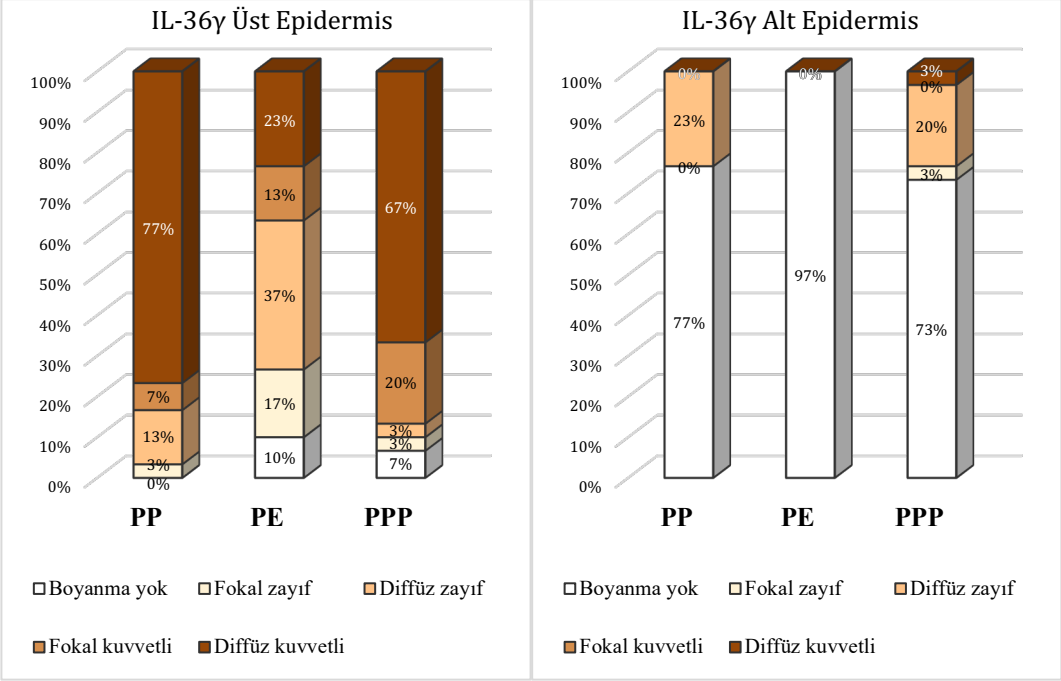
IL-36α ile epidermis alt kısımda boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından hastalık grupları içinde anlamlı farklılık saptanmadı (p>0,05).

IL-36α ile PPP hastalarında boyanmanın peripüstüler bölgede yoğunluk gösterdiği tespit edildi (Resim 13). Ek olarak ekrin bez ve duktuslarında da boyanma saptandı.



**Resim 13.** PPP hastasında püstül çevresinde diffüz kuvvetli IL-36α ekspresyonu (x200, IL-36α antikoru)

**Şekil 5.** Hastalıklara göre IL-36γ ekspresyonunun dağılımları

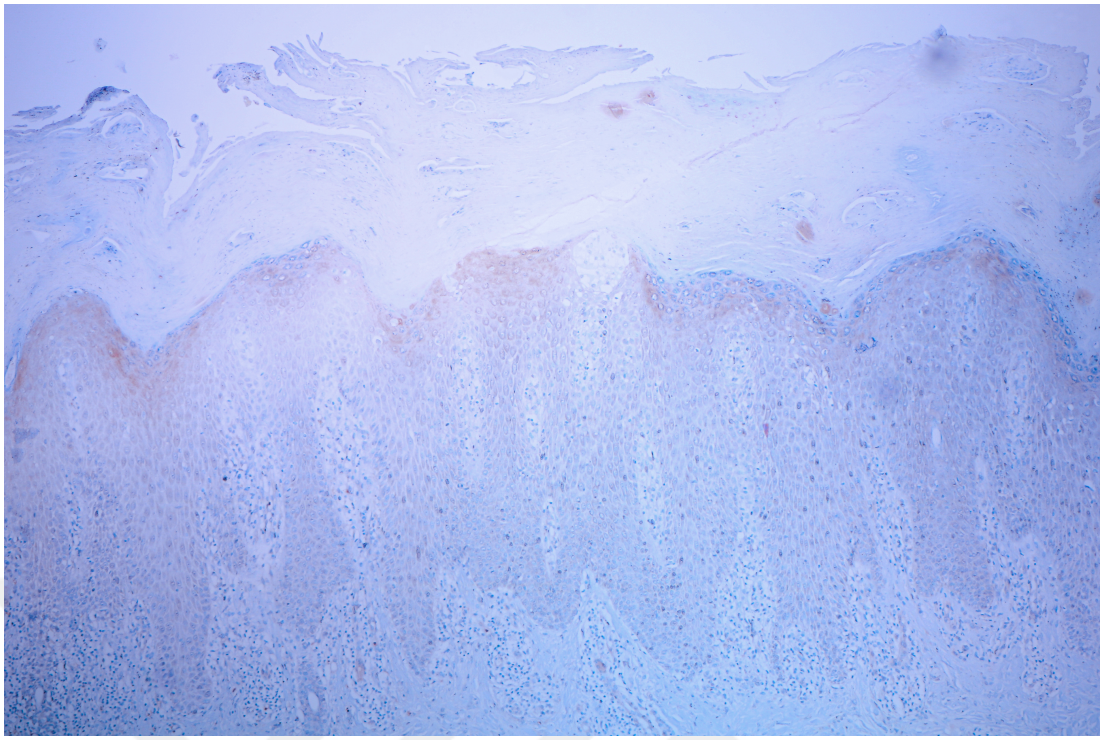


IL-36γ ile epidermis üst kısımda PP hastalarının 23'ü (%76,6) diffüz kuvvetli, 2'si (%6,7) fokal kuvvetli, 4'ü (%13,3) diffüz zayıf, 1'i (%3,3) fokal zayıf boyanırken 3 (%10) hastada boyanma saptanmadı (Resim 13). PE hastalarında diffüz kuvvetli boyanma 7 (%23,3), fokal kuvvetli 4 (%13,3), diffüz zayıf 11 (%36,7), fokal zayıf 5 (%16,7) hastada gözlenirken, 3 (%10) hastada ise boyanma izlenmedi (Resim 14). PPP hastalarında ise diffüz kuvvetli boyanma 20 (%66,7), fokal kuvvetli boyanma 6 (%20), diffüz ve fokal zayıf 1'er (%3,3) hastada saptanırken, yalnız 2 (%6,7) hastada boyanma gözlenmedi (Şekil 5) (Resim 15). Gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p<0,001$) (Tablo 10).

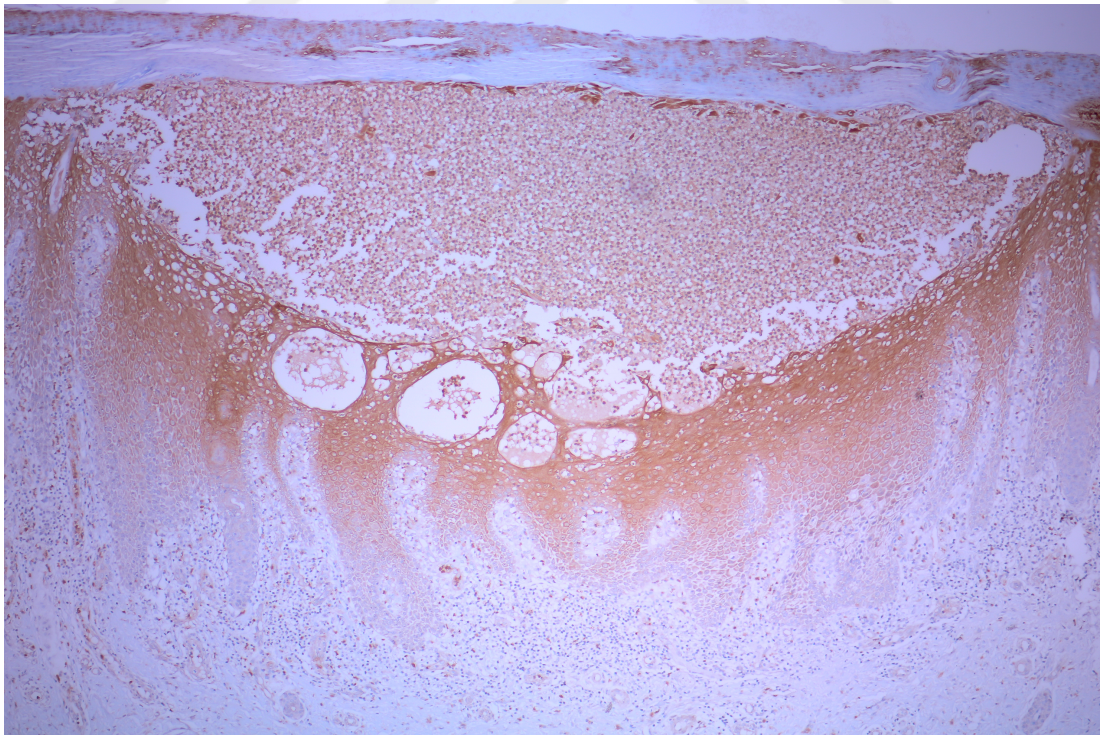
Epidermis alt kısımda IL-36α ile PP hastalarının yalnız 7'sinde (%23,3) diffüz zayıf boyanma gözlenirken 23'ünde (%76,6) boyanma saptanmadı. PE hastalarında yalnız 1 (%3,3) hastada diffüz zayıf boyanma izlenirken 29 (%96,7) hastada boyanma saptanmadı. PPP hastalarında ise 1 (%) hasta diffüz kuvvetli, 6 (%) hasta diffüz zayıf ve 1 (3,3) hasta fokal zayıf boyanırken, 22 (%73,3) hastada ise boyanma saptanmadı (Şekil 5). Üç grup birlikte karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,143$) (Tablo 10).



**Resim 14.** PP hastasında epidermis üst kısımda diffüz kuvvetli IL-36γ ekspresyonu (x100, IL-36γ antikoru)



**Resim 15.** PE hastasında epidermis üst kısımda diffüz zayıf IL-36γ ekspresyonu (x100, IL-36γ antikoru)



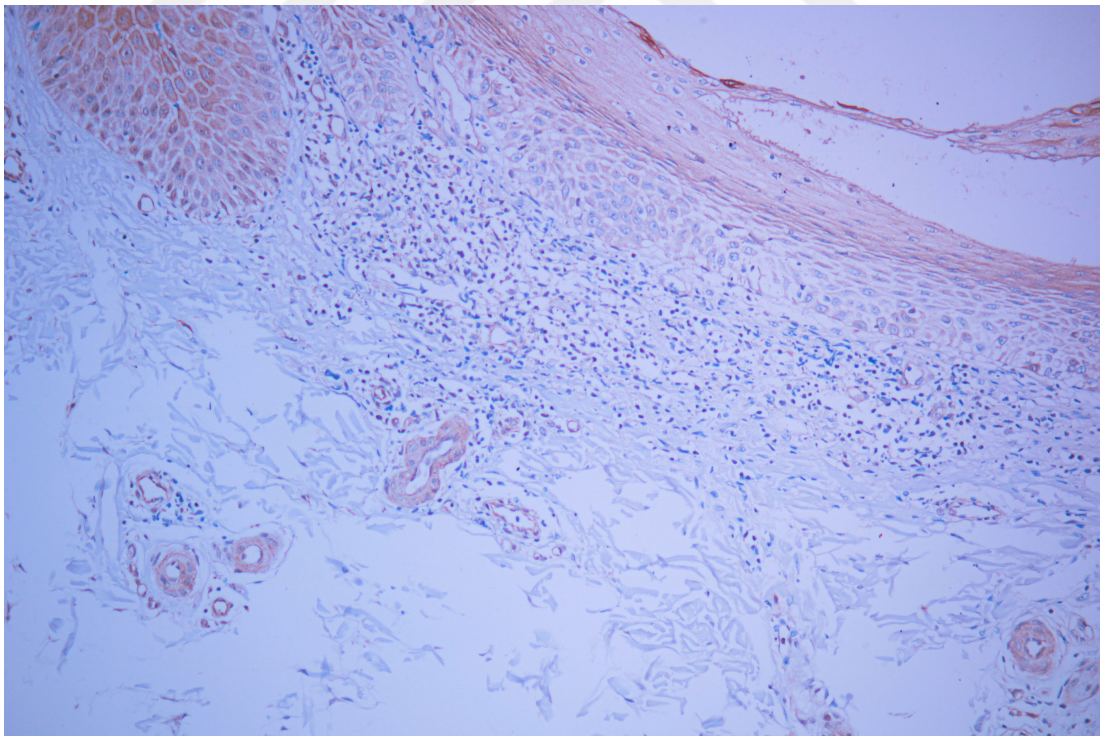
**Resim 16.** PPP hastasında peripüstüler diffüz kuvvetli IL-36γ ekspresyonu (x100, IL-36γ antikoru)

**Tablo 10. IL-36γ ekspresyonunun hastalık grupları arasında değerlendirilmesi**

| IL-36γ | | PP (n=30) n (%) | PE (n=30) n (%) | PPP (n=30) n (%) | $p^1$ (PP/PE/PPP) | $p^2$ (PP/PE) | $p^3$ (PP/PPP) | $p^4$ (PE/PPP) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Üst Epidermis | Boyanma yok | 0 (0) | 3 (10) | 2 (6,7) | **<0,001** | **0,001** | 0,198 | **0,001** |
| | Fokal zayıf | 1 (3,3) | 5 (16,7) | 1 (3,3) | | | | |
| | Diffüz zayıf | 4 (13,3) | 11 (36,7) | 1 (3,3) | | | | |
| | Fokal kuvvetli | 2 (6,7) | 4 (13,3) | 6 (20) | | | | |
| | Diffüz kuvvetli | 23 (76,6) | 7 (23,3) | 20 (66,7) | | | | |
| Alt Epidermis | Boyanma yok | 23 (76,6) | 29 (96,7) | 22 (73,3) | 0,143 | 0,052 | 0,552 | 0,088 |
| | Fokal zayıf | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,3) | | | | |
| | Diffüz zayıf | 7 (23,3) | 1 (3,3) | 6 (20) | | | | |
| | Fokal kuvvetli | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | | | | |
| | Diffüz kuvvetli | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3,3) | | | | |

**PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis. $p^1$ PP, PE ve PPP arasında Ki-kare test, $p^2$ PP ile PE arasında Ki-kare test, $p^3$ PP ile PPP arasında Ki-kare test, $p^4$ PE ile PPP arasında Ki-kare test

Epidermis üst kısımda IL-36γ ile fokal ve diffüz kuvvetli boyanma PP hastalarının %83,3'ü (n=25) ve PPP hastlarının %86,7'sinde (n=26) gözlenirken, PE hastalarının yalnız %36,7'sinde (n=11) saptandı. Tüm hastalar içinde diffüz kuvvetli boyanan 50 hastanın yalnızca 7'si (%14) PE idi (Tablo 10).

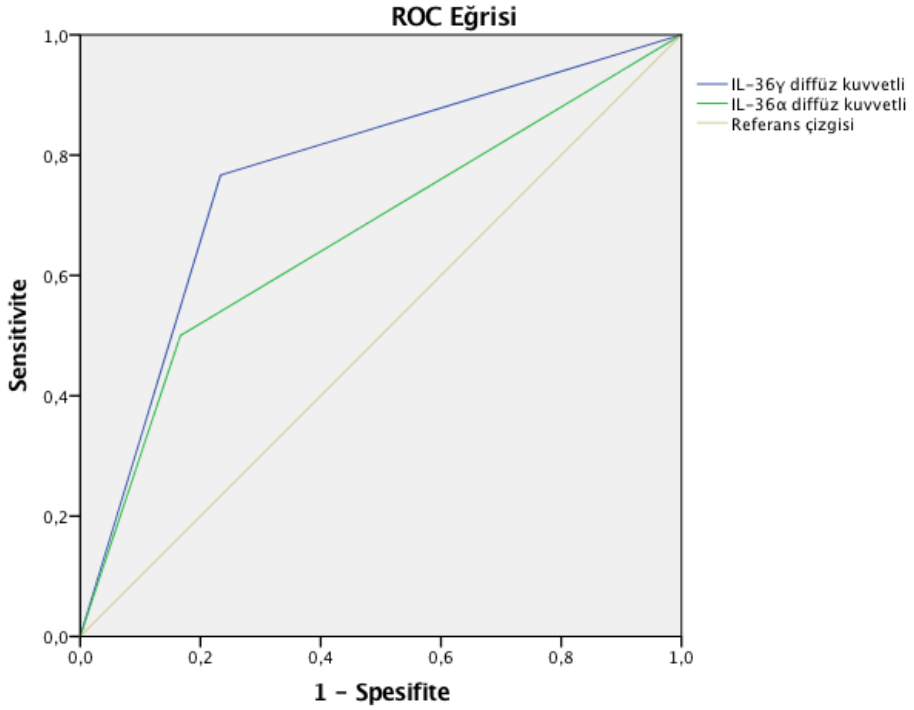


**Resim 17.** PPP hastasında püstül çevresindeki ekrin bezlerde IL-36γ ekspresyonu (x200, IL-36γ antikoru)

IL-36γ'nın epidermis üst kısımda boyanma şiddeti ve yaygınlığı açısından PE hastaları ile PP ve PPP hastaları arasında anlamlı farklılık saptandı (p=0,001, p=0,001) (Tablo 10). PPP hastalarında, IL-36α'da olduğu gibi IL-36γ ile de peripüstüler yoğun boyanma; aynı şekilde ekrin bez ve duktuslarında yoğun boyanma saptandı (Resim 16).

PP ile PE ayırcı tanısında IL-36α ve IL-36γ'nın epidermis üst kısımda boyanma şiddeti ve yaygınlığı ile PP tanısı tanısı arasındaki ilişkiyi göstermek amacı ile ROC analizi yapıldı. IL-36α diffüz kuvvetli boyanması için AUC=0,667, sensitivite %50, spesifite %83,7, IL-36γ diffüz kuvvetli boyanması AUC=0,767, sensitivite %76,7, spesifite %76,7 olarak hesaplandı (Şekil 6).

**Şekil 6.** IL-36α ve IL-36γ'nın epidermis üst kısımda diffüz kuvvetli boyanması ile PP tanısı arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrisi



**Tablo 11. PP ve PE ayırıcı tanısında PP tanısı ile ilişkili histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin lojistik regresyon analizi ile incelenmesi**

| | Tek Değişkenli Model | | | Çok Değişkenli İndirgenmiş Model | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | **OR** | **%95 GA** | ***p*** | **OR** | **%95 GA** | ***p*** |
| Vertikal alternan para/ortokeratoz | **4,1** | 0,8-0,7 | ***0,011*** | | | |
| Regüler psöriaziform epidermal hiperplazi | **11,2** | 3,1-40,8 | ***<0,001*** | **32,6** | 1,3-800,9 | ***0,033*** |
| Granüler tabakada yaygın kayıp | **33,1** | 4-275,7 | ***0,001*** | **61,8** | 2,6-1450,8 | ***0,010*** |
| Suprapapiller plakta incelme | **3,5** | 1,2-10 | ***0,022*** | | | |
| Rete ridgelerde incelme | **4,6** | 1,5-14,4 | ***0,009*** | | | |
| Rete ridgelerde çomaklaşma | **4,7** | 1,6-14,2 | ***0,005*** | | | |
| Papiller dermiste tortüöz damarlar | **6** | 1,2-30,7 | ***0,032*** | | | |
| IL-36α diffüz kuvvetli ekspresyonu | **5** | 1,5-16,6 | **0,008** | | | |
| IL-36γ diffüz kuvvetli ekspresyonu | **10,8** | 3,3-35,7 | ***<0,001*** | **14,3** | 1,5-140,6 | ***0,022*** |

**OR:** odds oranı, **GA:** güven aralığı. Lojistik regresyon analizi yapıldı.

PP ile PE ayırıcı tanısında, PP tanısını etkileyen histopatolojik ve immünohistokimyasal özellikler çoklu değişiken (multivariate) lojistik regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, granüler tabakada yaygın kayıp, regüler psoriaziform epidermal hiperplazi ve IL-36γ diffüz kuvvetli ekspresyonu birlikteliği ile PP tanısı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı (p=0,010, p=0,033, p=0,022). Granüler tabakada yaygın kayıp PP ihtimalini 61,8 kat (GA: 2,6-1450,8), regüler psoriaziform epidermal hiperplazi 32,6 kat (GA: 1,3-800,9), IL-36γ ile epidermis üst katmanlarda diffüz kuvvetli ekspresyonun 14,3 kat (GA: 1,5-140,6) arttırdığı saptandı (Tablo 11). Bu üç bulgunun birlikte görülmesi durumunda PP tanısını doğru tahmin etme olasılığı %85 olarak hesaplandı.

**Tablo 12. m-PPPASI skoru ile hfPGA/PPP-IGA skoru korelasyonu**

| | **hfPGA/PPP-IGA** | |
|---|---|---|
| | **r** | **p** |
| **m-PPPASI** | 0,921 | ***<0,001*** |

**hfPGA:** hekimin global değerlendirme el ayak ölçeği. **m-PPPASI:** modifiye palmoplantar psoriazis alan ve şiddet indeksi, **r:** korelasyon katsayısı. Spearman korelasyon testi yapıldı.

Hastaların hastalık şiddetlerinin hesaplanmasında kullanılan m-PPPASI skoru ile hfPGA/PPP-IGA skorlama sistemleri ararındaki korelasyonu göstermek amacı ile Spearman korelasyon testi yapıldı. Skorlama sistemleri arasında çok kuvvetli düzeyde korelasyon gözlendi (r: 0,921, p<0,001) (Tablo 12).

**Tablo 13. PP, PE ve PPP hastalarının hastalık şiddetleri ile IL-36α ve IL-36γ ekspresyon şiddetlerinin korelasyonu**

| | | hfPGA/PPP-IGA | | m-PPPASI | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | r | p | r | p |
| PP (n=30) | IL-36α ekspresyon şiddeti | 0,223 | 0,236 | 0,162 | 0,393 |
| | IL-36γ ekspresyon şiddeti | 0,245 | 0,191 | 0,208 | 0,270 |
| PE (n=30) | IL-36α ekspresyon şiddeti | 0,226 | 0,229 | 0,115 | 0,546 |
| | IL-36γ ekspresyon şiddeti | 0,276 | 0,140 | 0,178 | 0,347 |
| PPP (n=30) | IL-36α ekspresyon şiddeti | 0,226 | 0,229 | 0,115 | 0,546 |
| | IL-36γ ekspresyon şiddeti | 0,276 | 0,140 | 0,178 | 0,347 |

**hfPGA:** hekimin global değerlendirme el ayak ölçeği, **PPP-IGA:** palmoplantar püstüloz gözlemci global değerlendirme ölçeği, **m-PPPASİ:** modifiye palmoplantar psoriazis alan ve şiddet indeksi, **PP:** palmoplantar plak psoriazis, **PE:** palmoplantar ekzema, **PPP:** palmoplantar püstüler psoriazis. Spearman korelasyon testi yapıldı. r: korelasyon katsayısı.

PP, PE ve PPP hastalarında, hastalık şiddetleri ile IL-36α ve IL-36γ ekspresyon şiddetleri arasında korelasyon olup olmadığı Spearman korelasyon testi ile her bir hastalık için ayrı ayrı analiz edildi. Bu analiz sonucuna göre IL-36 sitokinlerin ekspresyonunun hastalık şiddeti ile korelasyon göstermediği saptandı (Tablo 13).

# 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda IL-36α ve IL-36γ antikorları ile epidermis üst katmanlarında diffüz kuvvetli boyanmanın PP ve PE hastalıklarının ayrımında önemli bir immünohistokimyasal belirteç olarak kullanılabileceği bulundu. IL-17 ve IL-23 ile boyanma PP ve PE hastalarında birbirine benzer oranlarda saptandı. PP ile PPP arasında edinsel bağışık yanıtta başlıca görev alan IL-17 ve IL 23 ile boyanma PP hastalarında PPP hastalarına kıyasla daha fazla bulundu. PPP hastalarında ise IL-36α ve IL-36γ ile peripüstüler yoğun boyanma bu hastalığın ortaya çıkışında doğal bağışıklık yanıtın daha ön planda olduğu yorumunu destekledi. Histopatolojik olarak PP ile PE ayrımında en önemli bulgular ise yaygın granüler tabaka kaybı ve regüler karakterde psoriaziform epidermal hiperplaziydi.

Psoriazis toplumda sık görülen, çeşitli komorbid hastalıkların eşlik edebildiği kronik multi-sistemik inflamatuar bir hastalıktır. PP genellikle 35-55 yaşları arasında ortaya çıkar, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür (57). Hiperkeratotik ekzema genellikle 40 yaş üstü erkek hastalarda, daha çok palmar yerleşimli, infiltre, üzerinde sıklıkla skuamların, fissürlerin ve ragatların izlendiği plaklarla karakterizedir (85). Bizim çalışmamızda da PP hastalarının ortalama yaşı 46,9±13,3, kadın/erkek oranı 1,1, PE hastalarının ortalama yaşı 45,6±14,9, kadın/erkek oranı 0,57 idi.

Hiperkeratotik ekzema hastalığının ortaya çıkışında kronik mekanik travmanın rolü olduğu, özellikle mekanik işlerle uğraşan erkeklerde ve ağır ev işi yapan ev hanımlarında daha sık görüldüğü düşünülmektedir (85). Kumar ve ark. da yapmış oldukları bir çalışmada PP hastalarında friksiyon ve mekanik travmanın PP lezyonlarının ortaya çıkışında veya alevlenmesinde etkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (57). Bizim PP ve PE hastalarımızın %70'e yakını da ev hanımlığı, işçilik, tekstil sektörü gibi kronik travmanın yüksek olduğu meslek gruplarındandı.

Brunasso ve ark. PP hastalarında komorbid hastalık sıklığını %32, sigara kullanımını %41 oranında bulmuşlardır. Yine aynı çalışmaya göre psoriazis aile öyküsü %33 sıklıkta görülmüştür. Hastaların %88'inde palmoplantar bölge dışında hafif veya orta şiddetli psoriazis saptanmıştır. Hastaların %47'sinde palmar ve plantar bölgenin birlikte tutulduğu görülürken, %29 hastada ise yalnız palmar bölge tutulmu izlenmiştir. Psoriatik artrit %25 oranında, psoriatik tırnak tutulumu ise %65 sıklıkta saptanmıştır. Hastalık süresi ortalama 10 yıl olarak hesaplanmıştır (58).

Bizim çalışmamızda da literatür verilerine benzer şekilde PP hastalarında komorbid hastalık sıklığı %56,6 olarak saptandı. En sık obezite (%40), hiperlipidemi (23,3) ve hipertansiyon görülürken (23,3) bunu diyabet (13,3) ve depresyon (%10) takip etmekteydi. Sigara kullanımı PP hastalarının %56,6'sında mevcuttu. Psoriazis aile öyküsü %40 hastada, palmoplantar bölge dışı psoriatik lezyon varlığı %93,3 hastada mevcuttu. En sık palmar ve plantar bölgenin birlite tutulumu (%60) görülürken, yalnız palmar bölge tutulumu %36,7 hastada saptandı. Psoriatik artrit %16,7, psoriatik tırnak tutulumu %70 hastada görüldü. Ortalama hastalık süresi 96,7±132 ay idi. Ayrıca %53,3 hastada da saçlı deri tutulumu izlendi.

Brunasso ve ark. yapmış olduğu aynı çalışmada PP hastaları ile birlikte PPP hastalarının da klinik ve epidemiyolojik özellikleri kıyaslanmıştır. Buna göre PPP'nin, hastalık başlangıç yaşı (48), ortalama hastalık süresi (6 yıl), pozitif psoriazis aile öyküsü (%28), psoriatik artrit (%26), komorbid hastalık varlığı (%46) ve sigara kullanım alışkanlığı (%54) açısından PP'ye benzer olduğu bulunmuştur. %61 kadar hastada palmoplantar bölge dışı hafif-orta şiddette psoriazis saptanmıştır. Farklı olarak PPP hastalarının ağırlıklı olarak kadınlardan oluştuğu (kadın/erkek oranı 2) ve tırnak tutulumunun daha az sıklıkta (%42) olduğu gözlenmiştir (58).

PPP hastalarımız demografik olarak literatürde olduğu gibi bazı özellikler açısından PP ile benzerlik gösteriyordu. Komorbid hastalık sıklığı %33,3 olarak bulunurken, en sık obezite (%16,7), hiperlipidemi (%13,3) ve tiroid hastalığı (%6,7) saptandı. Hastaların ortalama yaşı 45,6±13,5 ile PP'ye benzerdi ancak hastalık süresi açısından PP hastalarına kıyasla ortalama 22,5±19,6 ile daha kısa idi. Psoriazis aile öyküsü %23,3, psoriatik artrit %6,7 ve tırnak tutulumu %26,7 ile literatürdeki verilerden nispeten daha az sıklıkta görüldü. Bizim hastalarımızın çoğunluğu da sigara içicisi kadınlardan oluşmaktaydı (kadın/erkek oranı 2, sigara kullanım sıklığı %93). Hastaların çoğunluğunda palmar ve plantar bölge tutulumu (%70 sıklıkta) birlikte gözlendi.

Püstüler lezyonların gözlenmesi ve tipik anamnez bulgularıyla birlikte PPP tanısı klinik olarak kolaylıka konabilmektedir. Ancak izole palmoplantar hiperkeratotik lezyonları olan hastalarda eğer eşlik eden psoriazis bulgusu bulunmuyorsa veya ekzema tanısı koyduracak tanısal testler anlamlı değilse kesin tanıya ulaşmak güç olabilmektedir.

Çalışmamızda özellikle psoriazis grubuna alınma kriterleri klinik olarak psoriatik hastalığı doğrulayacak şekilde belirlenmiş, arada kalınan ya da psoriazis ve ekzema birlikteliği düşünülen olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Bu çalışmanın bir diğer değerli yanı da ileride yapılacak, bu izole hiperkeratotik lezyonları olan, klinikopatolojik olarak ekzema ile psoriazis arasında kalınan vakaların dahil edileceği çalışmalarda kullanılabilecek, tanı koydurucu olacak histopatolojik ve immünohistokimyasal parametrelerin belirlenmeye çalışılmış olmasıdır.

PP ve PE'nin histopatolojik ayrımı ile ilgili yapılmış çok sayıda çalışma bulunmaktadır (1-3). İki hastalığı birbirinden ayırt ettirecek birçok özellik tanımlanmış olmasına rağmen yaygın kabul gören ortak bir bulgu tanımlanamamıştır. Yapılan çalışmaların birçoğunda hastalık ayrımının aslında klinik olarak yapıldığı ve histopatolojik bulguların buna göre tanımlandığı görülmektedir.

Çalışmamızda histopatolojik olarak özellikle her iki hastalıkta da sık görülebilen bulgular olan parakeratoz ve psoriaziform epidermal hiperplazinin özellikleri tanımlandı. Aynı zamanda granüler tabakada ve rete ridgelerdeki değişiklikler de detaylı olarak incelenerek tanımlayıcı özelliklerin belirlenilmesine çalışıldı.

Aydın ve ark. yapmış oldukları tanısı klinik bulgularla konan 17 psoriazis ve 25 ekzema hastasının dahil edilmiş olduğu bir çalışmada gruplar arasında istatistiksel olarak tek anlamlı bulgunun vertikal alternan parakeratoz ve ortokeratoz olduğu saptanmıştır (1). Bu çalışmaya göre vertikal alternan para/ortokeratoz psoriazis hastalarının %76,5'inde saptanırken, ekzema hastalarının ise %32'sinde gözlenmiştir. Bizim çalışmamızda da bu bulgu PP hastalarının %60'ında, PE hastalarnın ise %26,7'sinde gözlendi ve istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,009).

Parakeratotik odakta içinde veya tepesinde nötrofillerin görülmesi psoriazis için tipik bir bulgu olarak tanımlanmakla birlikte palmoplantar dermatozlarda kornifiye tabaka içinde plazma varlığına da oldukça sık rastlanır. Hesari ve ark. plazma ve fibrin globülleri sıklığını %72 olarak bildirmiştir (91). Bizim hastalarımızın da %83,3'ünde kornifeye tabakada plazma saptandı. PP hastalarının yalnızca %30'unda parakeratotik odakta nötrofiller görüldü ve PE ile arasında anlamlı farklılık saptanmadı. PPP'de nötrofil varlığı baskın bulguydu.

Cesinaro ve ark. yapmış olduğu 22 PP ve 20 PE hastasının dahil edildiği bir çalışmada bu iki hastalığı ayırt ettirici özelliklerin regüler epidermal hiperplazi ve parakeratozun şiddeti olduğu bulunmuştur (92). Bizim çalışmamızda da parakeratoz hemen tüm hastalarda görülen bir bulguydu ancak parakeratozun yaygınlığı gruplar arasında anlamlı farklılık gösteriyordu. Buna göre parakeratozun yaygınlığı arttıkça psoriazis tanısına daha çok yaklaşıldığını saptadık ($p<0,001$).

Psoriaziform epidermal hiperplazi PP hastalarımızın %96,7'sinde (n=29) görülen bir bulgu iken PE hastalarının %66'sında (n=20) saptandı. Bu bulgu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,003$) ancak hastaları daha iyi ayırt edebilmek amacı ile psoriaziform epidermal hiperplaziyi de kendi içerisinde regüler ve irregüler olmak üzere iki kategoride değerlendirdik. Böylece PP hastalarının %63,3'ünde (n=19), PE hastalarının ise %13,3'ünde (n=4) regüler karekterde psoriaziform epidermal hiperplazi saptadık ($p<0,001$).

Park ve ark. yapmış oldukları çalışmada çeşitli el ekzeması tipleri ile palmar psoriazisin histopatolojik ayırt ettirici bulgularını saptanmaya çalışmışlardır. Ekzema hastalarını hiperkeratotik el ekzeması, atopik dermatit veya numuler dermatitin eşlik ettiği ve etmediği el ekzemaları olarak üç farklı alt tipte değerlendiren bu çalışmanın sonucuna göre, atopik dermatit veya numuler dermatitin eşlik ettiği el ekzemalarında psoriazis lehine ayırıcı bulguların granüler tabaka kaybı ile rete ridgelerde anastomoz ve çomaklaşma, atopik dermatit veya numuler dermatitin eşlik etmediği el ekzemalarında ise psoriazis lehine tek bulgunun granüler tabaka kaybı olduğu saptanmıştır. Hiperkeratotik ekzema ile palmar psoriazis arasında ise histopatolojik olarak ayırt ettirici bir bulgu tanımlanamamıştır (2).

Bizim çalışmamızda da granüler tabaka kaybı 30 PP hastasının 29'unda (%96,7) görülen bir bulgu iken PE hastalarının ise 19'unda (%63,3) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,003$) olmasına rağmen tanısal hassasiyeti arttırmak amacı ile granüler tabaka kaybı fokal ve yaygın olmak üzere derecelendirildi. Buna göre granüler tabakada yaygın kayıp PP hastalarının 16'sında (%53,3) görülürken PE hastalarının yalnızca 1'inde (%3,3) saptandı. Bu fark istatistiksel olarak oldukça anlamlı olmakla birlikte ($p<0,001$), PP hastalarını PE hastalarından ayırt ettirmede spesifitesi %96 ancak sensitivitesi %53 olarak hesaplandı.

Psoriaziste suprapapiller plak ve rete ridge değişiklikleri ile dermal damarlanmada artış sık görülen bulgulardandır. Hesari ve ark.'nın yapmış olduğu 36 PP ve 16 PE hastasının dahil edildiği bir çalışmada da bu iki hastalığı ayırt ettirici bulgular arasında suprapapiller plakta incelme ve papiller dermiste tortüöz damarların varlığı istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (91). Biz de çalışmamızda suprapapiller plakta incelme, rete ridgelerde incelme, rete ridgelerde çomaklaşma ile papiller dermiste tortüöz damarların artışını PE ile karışılaştırıldığında PP lehine istatistiksel olarak anlamlı bulduk ($p<0,05$).

Spongioz palmoplantar dermatozlarda sık görülen bir bulgudur. Aydın ve ark. PP'de tam kat spongioz sıklığını %47, PE'de %36 olarak, spongiotik vezikülleri ise %76 ve %60 oranında saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da tam kat spongioz PP'de %53,5, spongiotik veziküller ise %56,7 oranında saptandı. Spongioz ve spongiotik veziküllerin PP'de sık görülmesi palmoplantar bölgenin travma ve irrantanlara açık bir anatomik yapı olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Literatürde PP'de kontakt hipersensitivitenin arttığına dair yayınlar bulunmaktadır (67). Kolesnik ve ark. psoriazis ve alerjik kontakt ekzemanın klinik ve histopatolojik özelliklerini birlikte bulunduran bazı hastaları "Eczema in Psoriatico" olarak isimlendirmişlerdir (3). Abramovits ve ark. da palmoplantar bölge dışı benzer özelliklere sahip hastaları "PsEma" olarak tanımlamışlardır (62).

Kolesnik ve ark.'nın yaptığı çalışmada daha önce klinik olarak psoriazis veya ekzema tanısı almış 59 hastayı histopatoloji ve yama testi sonuçlarıyla birlikte değerlendirdiklerinde bu hastaların 33'ünü "Ekzema in Psoriatico" olarak yeniden sınıflandırmışlardır. Yaptıkları immonohistokimyasal incelemede psoriazis grubunda CK17, Ki67, IL-8, IL-17 ve IL-23, ekzema grubunda CD1a, MHC I, MHC II, CD4 ve CD8 ekspresyonlarının artmış olduğunu saptamışlardır. Geri kalan 33 hastada ise değişen derecelerde her iki gruba ait immünohistokimyasal bulgular gözlenmiştir (3).

Lillis ve ark. kronik plak psoriazis, PP ve kronik hiperkeratotik el ekzemalı hastaları dahil ettikleri dokuda IL-23 ekspresyonunu inceledikleri bir çalışmada, psoriatik hastaların non-lezyonel deri biyopsilerine kıyasla, her üç grupta da IL-23 ekspresyonunun artmış ve birbirine benzer olduğunu bulmuşlardır. IL-23 ile boyanmanın daha çok dermal papillalarda dendritik hücre morfolojisinde olduğunu gözlemlemişlerdir (93).

Silvestre ve ark. IL-17 ve IL-23'ün de dahil olduğu bir grup sitokinin akut ve kronik ekzemalı hastalardaki ekspresyonlarını değerlendirdikleri bir çalışmada, akut ekzemada IL-23, kronik ekzemada ise IL-17'nin daha fazla eksprese olduğunu göstermişlerdir (94).

Plak psoriazis patogenezinde asıl olarak dentritik hücrelerden salgılanan IL-23'ün uyarısıyla naif CD4+ T hücrelerinin Th17 hücrelerine dönüşümü ve bu hücrelerden salgılanan IL-17'nin keratinosit proliferasyonu ve nötrofil kemotaksisine neden olarak tipik psoriatik lezyonların oluşumunu sağladığı kabul edilmektedir (95). Ekzematöz hastalıklarda ise ana hücre grubunun Th2 T hücreleri olduğu düşünülmektedir. Ancak kontakt dermatitli hastalarda da Th17 hücre grubunun ve IL-17 ile IL-23 sitokinlerinin arttığı gösteren çalışmalar bulunmaktadır (96-98).

Cohen ve ark. klinikopatolojik olarak psoriazis ve ekzema örtüşmesini değerlendirdikleri ve Th17 ile Th2 hücre gruplarını dokuda CD4/RORC (Th17 hücreler için spesifik) ve CD4/GATA3 (Th2 hücreler için spesifik) ekspresyonlarını ölçerek gösterdikleri bir çalışmada, ekspresyonları bakımından Th17 ile Th2 hücre grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır. Sonuç olarak Th17 ve Th2 hücre oranları bakımından bu iki hastalığı ayırmanın mümkün olmadığı yargısına varmışlardır (4).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, psoriazis ile ekzematöz hastalıkların ayrımında IL-36'nın önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Cohen ve ark. da Th17 ve Th2 hücre alt gruplarının bu hastalıklar için ayırıcı olmadığını gösterdikleri çalışmalarında, psoriazis hastalarında IL-36 ile epidermiste diffüz kuvvetli boyanmanın %92,3 oranında görüldüğünü, ekzema hastalarının tümünde ise IL-36 ekspresyonunun fokal zayıf şeklinde olduğunu göstermişlerdir. IL-36'nın bu iki hastalığı ayırt etmede önemli bir biyobelirteç olabileceğini ifade etmişlerdir (4).

IL-36, IL-1 süper ailesine ait bir sitokin olup, IL-36R ve IL-1R/AcP heterodimer reseptörü üzerinde agonist etki gösteren IL-36α, IL-36β ve IL-36γ ile IL-36R üzerine antagonist etki gösteren IL-36 reseptör antagonisti (IL-36Ra) olmak üzere 4 izoforma sahiptir.

D'Erme ve ark. psoriazis ile kontakt dermatit, atopik dermatit ve liken planus gibi diğer inflamatuar deri hastalıklarını dahil ettikleri bir çalışmada IL-36γ gen

ekspresyonunun diğer inflamatuar hastalıklara göre psoriaziste oldukça yüksek olduğunu bulmuşlardır. Bu bulguyu immünohistokimyasal olarak IL-36γ'nın psoriazisli hastaların epidermisinin özellikle üst kısımlarında yoğun olarak boyandığını göstererek kanıtlamışlardır. IL-36γ boyanmasının, gen ekspresyonu ve hastalık şiddeti ile korelasyon gösterdiğini de göstermişlerdir (6). Bir sonraki aşamada ise daha önce histopatolojik olarak psoriazis veya ekzema tanısı alan, en az 2 yıl takip etmiş oldukları 21 hastayı IL-36γ immünohistokimyasal boyanma şekline göre ayırt edip edemediklerini değerlendirdiklerinde, 21 hastanın 15'inde IL-36γ boyanma şekli ile doğru tanının konabildiğini bulmuşlardır (6).

Braegelmann ve ark. psoriazis, ekzema, ilaç erüpsiyon, kutane T hücreli lenfomalar gibi çeşitli nedenlere bağlı eritrodermi gelişen 46 hastayı dahil ettikleri bir çalışmada IL-36γ'nın yalnızca psoriazis hastalarında kuvvetli olarak eksprese olduğunu, diğer hastalıklarda ise zayıf eksprese olduğunu yada hiç eksprese olmadığını bulmuşlardır (7).

Berekméri ve ark. non-invaziv olarak band yapıştırma tekniği ile psoriazis ve atopik dermatitli hastaların derilerinden aldıkları örneklerde IL-36γ düzeylerini ELİSA yöntemi ile ölçerek psoriazis tanısında IL-36γ için bir eşik değer belirlemişlerdir. Buna göre belli bir eşik değerde (214 pg/mg) IL-36γ'nın PP tanısı koymada spesifitesini %100, sensitivitesini %94 olarak hesaplanmıştır. Bu bulgularını test etmek amacı ile kronik el ekzeması tanısı ile takip edilen ve tedaviye yanıtsız bir hastaya bu testi uyguladıklarında ekzema için oldukça yüksek bir IL-36γ saptamaları üzerine hastayı psorazis olarak kabul edip tedavi etmişlerdir (99).

IL-36'nın psoriazise oldukça spesifik olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen, IL-36 üyesi sitokinlerin ekzemada artmış olduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (81, 100). Balato ve ark. yaptıkları çalışmada dokuda IL-36 gen ekspresyonunun sağlıklı kontrollere göre her iki hastalıkta da artmış olduğunu ancak IL-36γ'nın psoriazisli hastalarda daha fazla eksprese olduğunu saptamışlardır. Ekzema hastalarında IL-36'nın arttığını kanıtlamak amacı ile alerjik kontakt dermatit tanılı hastaların non-lezyonel derilerini nikel sülfat ile muamele ettikten sonra aldıkları biyopside IL-36 sitokinlerin artmış olduğunu göstermişlerdir. Yazarlara göre keratinositlerden IL-36 salgılanması oldukça kompleks olup, keratinosit hasarında

alarm verici bir sinyal olarak doğal ve edinsel bağışıklık arasında bir köprü görevi görmektedir.

Bizim çalışmamızda da palmoplantar bölge dışında yapılmış yayınlarla uyumlu olarak PP ve PE hastalarında IL-36α ve IL-36γ ekspresyonunun lezyonsuz normal deriye kıyasla artmış olduğu saptandı. PP hastlarında epidermis üst katmanlarında IL-36γ'nın diffüz kuvvetli ekspresyonu %76,6, fokal kuvvetli ekspresyonu %6,7 iken PE hastalarında bu oranlar sırasıyla %23,3 ve %13,3'tü. IL-36α ile de PP hastalarının %50'sinde epidermis üst katmanlarında diffüz kuvvetli, %36,7'sinde ise fokal kuvvetli boyanma gözlemledik. PE hastaları için ise IL-36α ile diffüz kuvvetli boyanma %16,7 ve fokal kuvvetli boyanma %20 oranında kalırken %60 hastada anlamlı boyanma gözlemlenmedi. PP ve PE arasında IL-36α ve IL-36γ ekspresyonları açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

PP hastalarında epidermis üst katmanlarında IL-36γ ile diffüz kuvvetli boyanma, IL-36α ile diffüz kuvvetli boyanmadan daha sık (%76,6'e karşı %50) görülen bir bulguydu. Aynı zamanda IL-36γ'nın epidermis üst katmanlarında daha fazla hücre sırasını boyadığını, yer yer epidermiste tam kat boyanma yaptığını gözlemledik. Lojistik regresyon analiziyle de IL-36γ diffüz kuvvetli ekspresyonunun PP tanısında daha etkili olduğunu gösterdik.

Bazı literatürlerde de bahsedildiği üzere IL-36γ ile belli oranda PE hastalarında da boyanma izlendi. Bu boyanma daha çok epidermis üst katmanlarında, fokal veya diffüz zayıf boyanma şeklindeydi (sırayla %16,7 ve %36,7). PP ve PE hastalarının hastalık şiddetleri arasında anlamlı fark olması nedeni ile, bu ekspresyon farkının hastalık şiddetinden mi yoksa hastalığa özgü bir bulgu mu olduğunu tespit etmek amacı ile, IL-36 sitokinlerin ekspresyon şiddetleri ile hastalık şiddet skorları arasında korelasyon analizi yapıldı. IL-36 ekspresyonun hastalık şiddeti ile korele olmadığı saptandı.

Sonuç olarak IL-17 ve IL-23 ile boyanma bizim çalışmamızda PP ve PE gruplarında birbiriyle benzer oranlarda bulundu. IL-36α ve IL-36γ'nın literatürle de uyumlu olarak, her iki inflamatuar hastalıkta da değişen derecelerde eksprese olduğunu, ancak PP hastalarında bunun çok daha yaygın ve şiddetli olduğunu saptadık. Bu çalışmadaki bulguların sonuçları özellikle IL-36γ ile diffüz kuvvetli boyanmanın

PP ile PE hastalarını birbirinden ayırt etmede önemli bir immünohistokimyasal biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Daha önce de tartışıldığı üzere, psoriazis kliniği oldukça geniş bir yelpazede çeşitlilik göstermektedir. Palmoplantar bölge tutulumu oldukça hiperkeratotik plaklardan saf püstüler lezyonlara kadar değişebilen geniş spekturumda ortaya çıkabilir. Farley ve ark. palmoplantar psoriazis fenotipini hiperkeratotik, püstüler ve hiperkeratotik-püstüler karışık formları olmak üzere 3 gruba ayırmıştır (53). Hiperkeratotik tip palmoplantar psoriazisi olan bir grup hastanın takibinde püstüler lezyonların geliştiği ve hatta devamında püstüler formun baskın hale gelebildiği gözlenen yayınlar bulunmaktadır. Brunasso ve ark. 19 hastalık vaka serilerinde 2 hastada başlangıçta saf plak psorizisin takipte püstüler baskın forma döndüğünü, bir hastada ise başlangıçta saf püstüler lezyonların efalizumab tedavisi sonrası tipik plak psoriazise döndüğünü gözlemlemişlerdir. Ayrıca 9 hastada aynı anda palmar bölgede plak, plantar bölgede püstüler (veya tam tersi) lezyonların varlığını saptamışlardır (101).

Plak formdan püstüler forma geçişi neyin tetkiklediği ve hangi patogenetik mekanizmaların etkin rol oynadığı hala net olarak bilinmemektedir. Liang ve ark. psoriazis spekturumunu bir ucunda plak psoriazis diğer ucunda püstüler psoriazis olacak şekilde sınıflandırdıklarında, edinsel bağışıklık yanıtının plak formlarda daha baskın, doğal bağışıklık ve oto-inflamatuar yanıtın ise püstüler formlarda daha baskın rol oynadığını öne sürmüşlerdir (95).

Johnston ve ark. generalize püstüler psoriazis ve psoriazis vulgaris hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada, lezyonel derideki çok çeşitli genlerin ekspresyonunu ölçmüşler ve her iki hastalıkta da IL-17A, TNF-α, IFN-γ, IL-1 ve IL-36 ile ilişkili genlerin artmış olduğunu bulmuşlardır. Ancak GPP hastalarında PV'ye kıyasla IL-1 ve IL-36 ekspresyonunun anlamlı olarak IL-17A ve IFN- γ'ya kıyasla daha fazla olduğunu saptamışlardır. İmmünohistokimyasal olarak da IL-36 ekspresyonunun özellikle nötrofilik püstüllere yakın keratinositlerde olduğunu göstermişlerdir. Buna göre püstüler psoriazisteki nötrofilik kemokinlerin salgılanması, dokuya nötrofil infiltrasyonu ve püstül oluşumunda başlıca rol alan sitokinlerin IL-1 ve IL-36 olduğu düşünülmektedir (9).

Xiaoling ve ark. 17 PPP ve 14 plak psoriazis hastasını dahil ettikleri bir çalışmada gerçek zamanlı PZR yöntemi ile dokudaki IL-8 ve IL-36γ ekspresyonlarını değerlendirmişler ve PPP hastalarında her iki sitokinin de PV hastalarına kıyasla artmış olduğunu saptamışlardır. İmmünohistokimyasal olarak bir önceki çalışmaya benzer şekilde IL-36γ'nın özellikle püstülün çevresindeki keratinositlerde yoğun olarak boyandığını, PV hastalarında ise epidermis üst katmanlarda boyanma olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca ter bezleri ve kanallarını boyayan EMA antikoru ile IL-36γ antikoru immünohistokimyasal olarak birlikte çalışıldığında bu iki boyanın da püstül çevresinde ve ter bezi ve kanallarını birlikte yoğun olarak boyadığını gözlemlemişlerdir. Sonuç olarak bilinmeyen bir antijenik uyarı ile ter bezlerinden salgılanan IL-36, nötrofil kemotaksisine ve doğal bağışık yanıtta rol alan IL-1 ve IL-8 salgılanmasına böylece püstül oluşumuna neden olmaktadır (102).

Püstüler psoriazisteki püstül oluşumunda IL-17'nin de görev aldığına dair yayınlar bulunmaktadır (103). IL-17, yalnızca Th17 hücrelerince salgılanmaz. Doğal bağışık yanıtta görev alan nötrofiller, mast hücreleri, γδ T hücreleri, NK hücreler gibi çok çeşitli inflamatuar hücrelerce de salgılanabilir (43). Hagforsen ve ark. da PPP'de akrosiringiumlar çevresinde yoğun olarak doğal bağışık yanıtta görev alan hücrelerin varlığını tespit etmişler ve IL-17 ile akrosiringium çevrelerinde boyanma gözlemlemişlerdir (104).

Bissonnette ve ark. bir anti-IL-12/IL-23 antikoru olan ustekunimab tedavisinin PPP hastalarındaki etkinliğini ve tedavi öncesiyle sonrası IL-17 ve IL-23 düzeylerini kıyasladıkları bir çalışmada, ustekunimab tedavisinin PPP'de etkin olmadığını gözlemişlerdir. Tedavi öncesi alınan biyopside gerçek zamanlı PZR yöntemi ile ölçülen IL-17 düzeyinin sağlıklı kontrollere göre yüksek olduğunu ancak anti-IL-12/IL-23 tedavisi sonrası IL-17 düzeylerinde anlamlı bir düşüş olmadığını saptamışlardır (105).

Bizim çalışmamızda da IL-36α ve IL-36γ ile özellikle püstüllerin çevresinde hem PP hem de PPP hastalarında kuvvetli boyanma gözlendi. Bu bulgu PPP hastalarında çok daha belirgindi. IL-36 sitokinleri ile püstül içinde boyanma izlenmezken, IL-17 ile püstül içindeki bazı nötrofillerde de boyanmalar saptandı. IL-17 ve IL-23, lezyonsuz normal deri ile kıyaslandığında ekspresyonlarının PPP hastalarında artmış olduğu ancak PP hastalarında bu artışın daha belirgin olduğu

saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda, edinsel bağışık yanıtta başlıca görev alan IL-17 ve IL 23 ekspresyonunun PP hastalarında, PPP hastalarına kıyasla daha yaygın olduğu bulundu. PPP hastalarında ise IL-36α ve IL-36γ ile peripüstüler yoğun boyanma bu hastalığın ortaya çıkışında doğal bağışıklık yanıtın daha ön planda olduğu yorumunu destekledi.

Ek bir bulgu olarak bizim çalışmamızda da ekrin bezlerde ve duktuslarında özellikle IL-36γ ile yoğun boyanma gözlemlendi. Literatürle de uyumlu olarak PPP hastalığının patogenezinde IL-36 aracılı akrosiringium inflamasyonunun rol alabileceği gösterildi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktadır. Retrospektif olarak planlanması nedeni ile hastalık şiddetinin hesaplanmasında hasta fotoğrafları kullanılmıştır. Hastalık şiddeti psoriazisli hastalarda daha fazladır ancak immünohistokimyasal bulguların hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığı gösterilmiştir. Bir diğer kısıtlılık immünohistokimyasal değerlendirmenin yarı-kantitatif olarak yapılmış olması ve tek dermatopatolog tarafından değerlendirilmiş olmasıdır. Ekzema hastaları, ekzema tipine göre alt gruplara ayrılmadan çalışmaya dahil edildiği için farklı patogenetik yollarla ortaya çıkan ekzemalarda farklı histopatolojik ve immünohistokimyasal bulgular sonucu etkilemiş olabilir. Bu çalışmada bulunan histopatolojik ve immünohistokimyasal özelliklerin değerlendirileceği ekzema-psoriazis ara vakalarının dahil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamız ekzema ve psoriazis hastalarındaki histopatolojik ve immünohistokimyasal bulguları ortaya koyması, ayırt ettirici özelliklerini saptaması ve bu hastalıkların patogenezine ışık tutması açısından değerlidir. Palmoplantar bölgeyi tutan ekzema ve psoriazis hastalıklarında yapılmış, IL-17, IL-23 ve IL-36 sitokinlerinin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

# 6. SONUÇLAR

- PP ve PE ayırıcı tanısında IL-36α ve IL-36γ antikorları ile epidermis üst katmanlarında diffüz kuvvetli boyanmanın, PP lehine ayırt ettirici bir bulgu olduğu saptandı. IL-36γ ile bu ilişkinin daha kuvvetli olduğu bulundu.
- PE'de IL-17 ve IL-23 sitokinlerin de önemli oranda eksprese olduğu bulundu.
- PE hastalarının bir kısmında, IL-36α ve IL-36γ ile değişen derecelerde boyanma görüldü. PE'de IL-36α ve IL-36γ'nın hastalık patogenezindeki rolü ile ilgili ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
- PP ve PE'nin histopatolojik ayırıcı tanısında regüler psoriaziform epidermal hiperplazi ve yaygın granüler tabaka kaybı en önemli iki bulgu olarak tespit edildi.
- PPP hastalarında IL-36α ve IL-36γ ile püstül çevresinde yoğun boyanma gözlendi. Psoriaziste nötrofil kemotaksisi ve püstül gelişiminde IL-36α ve IL-36γ sitokinlerin önemi ortaya kondu.
- Edinsel bağışıklık yanıtında rol alan IL-17 ve IL-23 sitokinlerinin PP patogenezinde, doğal bağışıklık yanıtında rol alan IL-36α ve IL-36γ sitokinlerinin ise PPP patogenezinde daha ön planda olduğu immünohistokimyasal olarak gösterildi.
- PPP hastalarında ekrin bez ve akrosiringiumlarında IL-36α ve IL-36γ ile boyanma gözlemlendi. PPP patogenezinde IL-36 aracılı ekrin bez ve akrosiringium inflamasyonu hipotezi daha kapsamlı çalışmalarla desteklenmelidir.

# 7. KAYNAKLAR


1. Aydin O, Engin B, Oguz O, Ilvan S, Demirkesen C. Non-pustular palmoplantar psoriasis: is histologic differentiation from eczematous dermatitis possible? J Cutan Pathol. 2008;35(2):169-73.
2. Park JY, Cho EB, Park EJ, Park HR, Kim KH, Kim KJ. The histopathological differentiation between palmar psoriasis and hand eczema: A retrospective review of 96 cases. J Am Acad Dermatol. 2017;77(1):130-5.
3. Kolesnik M, Franke I, Lux A, Quist SR, Gollnick HP. Eczema in Psoriatico: An Important Differential Diagnosis Between Chronic Allergic Contact Dermatitis and Psoriasis in Palmoplantar Localization. Acta Derm Venereol. 2018;98(1):50-8.
4. Cohen JN, Bowman S, Laszik ZG, North JP. Clinicopathologic overlap of psoriasis, eczema, and psoriasiform dermatoses: A retrospective study of T helper type 2 and 17 subsets, interleukin 36, and beta-defensin 2 in spongiotic psoriasiform dermatitis, sebopsoriasis, and tumor necrosis factor alpha inhibitor-associated dermatitis. J Am Acad Dermatol. 2020;82(2):430-9.
5. Johnston A, Xing X, Guzman AM, Riblett M, Loyd CM, Ward NL, et al. IL-1F5, -F6, -F8, and -F9: a novel IL-1 family signaling system that is active in psoriasis and promotes keratinocyte antimicrobial peptide expression. J Immunol. 2011;186(4):2613-22.
6. D'Erme AM, Wilsmann-Theis D, Wagenpfeil J, Holzel M, Ferring-Schmitt S, Sternberg S, et al. IL-36gamma (IL-1F9) is a biomarker for psoriasis skin lesions. J Invest Dermatol. 2015;135(4):1025-32.
7. Braegelmann J, AM DE, Akmal S, Maier J, Braegelmann C, Wenzel J. Interleukin-36gamma (IL-1F9) Identifies Psoriasis Among Patients With Erythroderma. Acta Derm Venereol. 2016;96(3):386-7.
8. Griffiths CE, Christophers E, Barker JN, Chalmers RJ, Chimenti S, Krueger GG, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. Br J Dermatol. 2007;156(2):258-62.
9. Johnston A, Xing X, Wolterink L, Barnes DH, Yin Z, Reingold L, et al. IL-1 and IL-36 are dominant cytokines in generalized pustular psoriasis. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(1):109-20.
10. Furue K, Yamamura K, Tsuji G, Mitoma C, Uchi H, Nakahara T, et al. Highlighting Interleukin-36 Signalling in Plaque Psoriasis and Pustular Psoriasis. Acta Derm Venereol. 2018;98(1):5-13.
11. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. N Engl J Med. 2009;361(5):496-509.
12. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. J Am Acad Dermatol. 2017;76(3):377-90.
13. Boehncke WH, Schon MP. Psoriasis. Lancet. 2015;386(9997):983-94.
14. Peter CM, Kerkhof vd, Nestlé FO. Psoriasis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 1. 4th ed: Elsevier; 2018. 138-59.
15. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26(4):314-20.
16. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(2):205-12.
17. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133(2):377-85.
18. Raychaudhuri SP, Gross J. A comparative study of pediatric onset psoriasis with adult onset psoriasis. Pediatr Dermatol. 2000;17(3):174-8.
19. O'Rielly DD, Jani M, Rahman P, Elder JT. The Genetics of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. J Rheumatol Suppl. 2019;95:46-50.
20. Farber EM, Nall ML. The natural history of psoriasis in 5,600 patients. Dermatologica. 1974;148(1):1-18.
21. Şanlı B. Psoriyazis Epidemiyolojisi ve Genetiği. Turkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics. 2012;5(3):1-7.

22. Andressen C, Henseler T. [Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories]. Hautarzt. 1982;33(4):214-7.

23. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. J Am Acad Dermatol. 1993;29(3):428-34.

24. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. Dermatol Clin. 2015;33(1):1-11.

25. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. J Invest Dermatol. 2004;122(6):1401-5.

26. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. Br J Dermatol. 2018;178(4):854-62.

27. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. Nat Genet. 2009;41(2):199-204.

28. Zhang XJ, Huang W, Yang S, Sun LD, Zhang FY, Zhu QX, et al. Psoriasis genome-wide association study identifies susceptibility variants within LCE gene cluster at 1q21. Nat Genet. 2009;41(2):205-10.

29. Sundberg JP, Pratt CH, Silva KA, Kennedy VE, Qin W, Stearns TM, et al. Gain of function p.E138A alteration in Card14 leads to psoriasiform skin inflammation and implicates genetic modifiers in disease severity. Exp Mol Pathol. 2019;110:104286.

30. Mahil SK, Twelves S, Farkas K, Setta-Kaffetzi N, Burden AD, Gach JE, et al. AP1S3 Mutations Cause Skin Autoinflammation by Disrupting Keratinocyte Autophagy and Up-Regulating IL-36 Production. J Invest Dermatol. 2016;136(11):2251-9.

31. Mrowietz U, Bachelez H, Burden AD, Rissler M, Sieder C, Orsenigo R, et al. Secukinumab for moderate-to-severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. J Am Acad Dermatol. 2019;80(5):1344-52.

32. Sugiura K. The genetic background of generalized pustular psoriasis: IL36RN mutations and CARD14 gain-of-function variants. J Dermatol Sci. 2014;74(3):187-92.

33. Onoufriadis A, Simpson MA, Pink AE, Di Meglio P, Smith CH, Pullabhatla V, et al. Mutations in IL36RN/IL1F5 are associated with the severe episodic inflammatory skin disease known as generalized pustular psoriasis. The American Journal of Human Genetics. 2011;89(3):432-7.

34. Ergun T. Psoriasisin Etyopatogenezi. Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm. 2008;42.

35. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. Türkiye Klinikleri Dermatoloji. 2008;1:1-14.

36. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. Clin Dermatol. 2007;25(6):606-15.

37. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. Annu Rev Immunol. 2014;32:227-55.

38. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon-alpha production. J Exp Med. 2005;202(1):135-43.

39. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. Nature. 2007;449(7162):564-9.

40. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. J Invest Dermatol. 2009;129(1):79-88.

41. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, Okuyama R. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. J Dermatol. 2018;45(3):264-72.

42. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. Exp Dermatol. 2015;24(7):529-35.

43. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, Koenen HJ, van de Kerkhof PC. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? Exp Dermatol. 2014;23(11):799-803.

44. Wolk K, Witte E, Wallace E, Docke WD, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. Eur J Immunol. 2006;36(5):1309-23.

45. Martini E, Wiken M, Cheuk S, Gallais Serezal I, Baharom F, Stahle M, et al. Dynamic Changes in Resident and Infiltrating Epidermal Dendritic Cells in Active and Resolved Psoriasis. J Invest Dermatol. 2017;137(4):865-73.

46. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol. 2005;152(6):1098-107.

47. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, Jackman RW, et al. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. J Exp Med. 1994;180(3):1141-6.

48. Gabay C, Towne JE. Regulation and function of interleukin-36 cytokines in homeostasis and pathological conditions. J Leukoc Biol. 2015;97(4):645-52.

49. Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. Trends Immunol. 2013;34(4):174-81.

50. Tortola L, Rosenwald E, Abel B, Blumberg H, Schafer M, Coyle AJ, et al. Psoriasiform dermatitis is driven by IL-36-mediated DC-keratinocyte crosstalk. J Clin Invest. 2012;122(11):3965-76.

51. Carrier Y, Ma HL, Ramon HE, Napierata L, Small C, O'Toole M, et al. Inter-regulation of Th17 cytokines and the IL-36 cytokines in vitro and in vivo: implications in psoriasis pathogenesis. J Invest Dermatol. 2011;131(12):2428-37.

52. Bassoy EY, Towne JE, Gabay C. Regulation and function of interleukin-36 cytokines. Immunol Rev. 2018;281(1):169-78.

53. Farley E, Masrour S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. J Am Acad Dermatol. 2009;60(6):1024-31.

54. Engin B, Askin O, Tuzun Y. Palmoplantar psoriasis. Clin Dermatol. 2017;35(1):19-27.

55. Pettey AA, Balkrishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. J Am Acad Dermatol. 2003;49(2):271-5.

56. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. Dermatoloji. 3. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. 745-64.

57. Kumar B, Saraswat A, Kaur I. Palmoplantar lesions in psoriasis: a study of 3065 patients. Acta Derm Venereol. 2002;82(3):192-5.

58. Brunasso AM, Puntoni M, Aberer W, Delfino C, Fancelli L, Massone C. Clinical and epidemiological comparison of patients affected by palmoplantar plaque psoriasis and palmoplantar pustulosis: a case series study. Br J Dermatol. 2013;168(6):1243-51.

59. Raposo I, Torres T. Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. Am J Clin Dermatol. 2016;17(4):349-58.

60. Timotijevic ZS, Trajkovic G, Jankovic J, Relic M, Doric D, Vukicevic D, et al. How frequently does palmoplantar psoriasis affect the palms and/or soles? A systematic review and meta-analysis. Postepy Dermatol Alergol. 2019;36(5):595-603.

61. Khandpur S, Singhal V, Sharma VK. Palmoplantar involvement in psoriasis: a clinical study. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2011;77(5):625.

62. Abramovits W, Cockerell C, Stevenson LC, Goldstein AM, Ehrig T, Menter A. PsEma--a hitherto unnamed dermatologic entity with clinical features of both psoriasis and eczema. Skinmed. 2005;4(5):275-81.

63. Andersen YM, Augustin M, Petersen J, Hagenström K, Mallbris L, Burge R, et al. Characteristics and prevalence of plaque psoriasis in patients with palmoplantar pustulosis. Br J Dermatol. 2019;181(5):976-82.

64. Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(11):1227-32.

65. Misiak-Galazka M, Wolska H, Rudnicka L. What do we know about palmoplantar pustulosis? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(1):38-44.

66. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2007;34(1):123-9.

67. Al-Mutairi N, Abdalla TO, Nour TM. Resistant palmoplantar lesions in patients of psoriasis: evaluation of the causes and comparison of the frequency of delayed-type hypersensitivity in patients without palm and sole lesions. Med Princ Pract. 2014;23(6):561-7.

68. Erkin G. Psoriazisde Tanı Koydurucu Dermatopatolojik Bulgular. Turkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics. 2008;1(3):21-3.

69. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25(6):524-8.

70. Hanifin JM. Evolving concepts of pathogenesis in atopic dermatitis and other eczemas. J Invest Dermatol. 2009;129(2):320-2.

71. Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, et al. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. J Dtsch Dermatol Ges. 2015;13(1):e1-22.

72. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Gimenez-Arnau A, Goncalo M, et al. Classification of hand eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2015;29(12):2417-22.

73. Singhal R, Diwan NG, Nair PA. Impact of Palmoplantar Dermatoses on Quality of Life. Indian Dermatol Online J. 2018;9(5):309-13.

74. Banner A, Dinsey M, Ezzedine K, Dadzie OE. The spectrum of skin diseases occurring in a multiethnic population in north-west London, U.K.: findings from a cross-sectional descriptive study. Br J Dermatol. 2017;176(2):523-5.

75. Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menne T. The epidemiology of hand eczema in the general population--prevalence and main findings. Contact Dermatitis. 2010;62(2):75-87.

76. Agner T, Aalto-Korte K, Andersen KE, Foti C, Gimenez-Arnau A, Goncalo M, et al. Factors associated with combined hand and foot eczema. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2017;31(5):828-32.

77. Erdem T, Yaldız M. Ekzema Tanı Yöntemleri. Turkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics. 2011;4(1):41-8.

78. Cohen DE. Irritant Contact Dermatitis. In: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. Dermatology. 1. 4th ed2018. 262-72.

79. Ale IS, Maibach HI. Irritant contact dermatitis. Rev Environ Health. 2014;29(3):195-206.

80. Nosbaum A, Vocanson M, Rozieres A, Hennino A, Nicolas JF. Allergic and irritant contact dermatitis. Eur J Dermatol. 2009;19(4):325-32.

81. Quaranta M, Knapp B, Garzorz N, Mattii M, Pullabhatla V, Pennino D, et al. Intraindividual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. Sci Transl Med. 2014;6(244):90.

82. Edele F, Esser PR, Lass C, Laszczyk MN, Oswald E, Struh CM, et al. Innate and adaptive immune responses in allergic contact dermatitis and autoimmune skin diseases. Inflamm Allergy Drug Targets. 2007;6(4):236-44.

83. Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, et al. Hand eczema classification: a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. Br J Dermatol. 2009;160(2):353-8.

84. Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, et al. Contact sensitisation in hand eczema patients-relation to subdiagnosis, severity and quality of life: a multi-centre study. Contact Dermatitis. 2009;61(5):291-6.

85. Hersle K, Mobacken H. Hyperkeratotic dermatitis of the palms. Br J Dermatol. 1982;107(2):195-201.

86. Wilkinson DS. Dermatitis from repeated trauma to the skin. Am J Ind Med. 1985;8(4-5):307-17.

87. Feldman S, Taheri A. Hyperkeratotic Eczema (Psoriasis) of the Palms. In: Alikhan A, Lachapelle JM, Maibach HI, editors. Textbook of Hand Eczema. 1 ed. Verlag Berlin Heidelberg: Springer; 2014. 141-2.

88. Brunasso AM, Salvini C, Massone C. Efalizumab for severe palmo-plantar psoriasis: an open-label pilot trial in five patients. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009;23(4):415-9.

89. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tyring SK, Wasel N, Vender R, et al. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. Arch Dermatol. 2011;147(4):429-36.

90. Cro S, Patel P, Barker J, Burden DA, Griffiths CEM, Lachmann HJ, et al. A randomised placebo controlled trial of anakinra for treating pustular psoriasis: statistical analysis plan for stage two of the APRICOT trial. Trials. 2020;21(1):158.

91. Kamyab-Hesari K, Safaei-Naraghi Z, Ghanadan A, Nikoo A, Sabaghi M. Palmoplantar psoriasis versus eczema: Major histopathologic clues for diagnosis. Iranian Journal of Pathology. 2014;9(4):251-6.

92. Cesinaro AM, Nannini N, Migaldi M, Pepe P, Maiorana A. Psoriasis vs allergic contact dermatitis in palms and soles: a quantitative histologic and immunohistochemical study. APMIS. 2009;117(8):629-34.

93. Lillis JV, Guo CS, Lee JJ, Blauvelt A. Increased IL-23 expression in palmoplantar psoriasis and hyperkeratotic hand dermatitis. Arch Dermatol. 2010;146(8):918-9.

94. Silvestre MC, Reis V. Evaluation of the profile of inflammatory cytokines, through immunohistochemistry, in the skin of patients with allergic contact dermatitis to nickel in the acute and chronic phases. An Bras Dermatol. 2018;93(6):829-35.

95. Liang Y, Sarkar MK, Tsoi LC, Gudjonsson JE. Psoriasis: a mixed autoimmune and autoinflammatory disease. Curr Opin Immunol. 2017;49:1-8.

96. Albanesi C, Cavani A, Girolomoni G. IL-17 is produced by nickel-specific T lymphocytes and regulates ICAM-1 expression and chemokine production in human keratinocytes: synergistic or antagonist effects with IFN-gamma and TNF-alpha. J Immunol. 1999;162(1):494-502.

97. Hofmann MA, Kiecker F, Zuberbier T. A systematic review of the role of interleukin-17 and the interleukin-20 family in inflammatory allergic skin diseases. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16(5):451-7.

98. Dyring-Andersen B, Skov L, Lovendorf MB, Bzorek M, Sondergaard K, Lauritsen JP, et al. CD4(+) T cells producing interleukin (IL)-17, IL-22 and interferon-gamma are major effector T cells in nickel allergy. Contact Dermatitis. 2013;68(6):339-47.

99. Berekmeri A, Latzko A, Alase A, Macleod T, Ainscough JS, Laws P, et al. Detection of IL-36gamma through noninvasive tape stripping reliably discriminates psoriasis from atopic eczema. J Allergy Clin Immunol. 2018;142(3):988-91.e4.

100. Mattii M, Ayala F, Balato N, Filotico R, Lembo S, Schiattarella M, et al. The balance between pro- and anti-inflammatory cytokines is crucial in human allergic contact dermatitis pathogenesis: the role of IL-1 family members. Exp Dermatol. 2013;22(12):813-9.

101. Brunasso AM, Massone C. Can we really separate palmoplantar pustulosis from psoriasis? J Eur Acad Dermatol Venereol. 2010;24(5):619-21; author reply 21.

102. Xiaoling Y, Chao W, Wenming W, Feng L, Hongzhong J. Interleukin (IL)-8 and IL-36gamma but not IL-36Ra are related to acrosyringia in pustule formation associated with palmoplantar pustulosis. Clin Exp Dermatol. 2019;44(1):52-7.

103. Bissonnette R, Fuentes-Duculan J, Mashiko S, Li X, Bonifacio KM, Cueto I, et al. Palmoplantar pustular psoriasis (PPPP) is characterized by activation of the IL-17A pathway. J Dermatol Sci. 2017;85(1):20-6.

104. Hagforsen E, Hedstrand H, Nyberg F, Michaelsson G. Novel findings of Langerhans cells and interleukin-17 expression in relation to the acrosyringium and pustule in palmoplantar pustulosis. Br J Dermatol. 2010;163(3):572-9.

105. Bissonnette R, Nigen S, Langley RG, Lynde CW, Tan J, Fuentes-Duculan J, et al. Increased expression of IL-17A and limited involvement of IL-23 in patients with palmo-plantar (PP) pustular psoriasis or PP pustulosis; results from a randomised controlled trial. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014;28(10):1298-305.

# ÖZGEÇMİŞ

**I- Bireysel Bilgiler**

Adı-Soyadı: Ozan Erdem

Doğum yeri ve tarihi: 01.06.1991, Sinop

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi: erdemozan@hotmail.com

Telefon: 0545 210 49 11

Yabancı dili: İngilizce

**II- Eğitimi**

2009-2015: İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

- Yüksek onur belgesi, dönem onbirincisi, AGNO: 3.54

2005-2009: Sinop Anadolu Öğretmen Lisesi

- Yüksek onur belgesi

2002-2005: Sinop Gazi Mustafa Kemal İlköğretim Okulu

1996-2002: Sinop Boyabat İnönü İlköğretim Okulu

**III- Mesleki Deneyimi**

Doğubayazıt Doç. Dr. Doç. Dr. Yaşar Eryılmaz Devlet Hastanesi, Pratisyen Hekim

Istanbul Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Asistanı, İstanbul, 11.03.2016'dan itibaren.

**IV-Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar**

Türk Dermatoloji Derneği

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği

European Academy of Dermatology and Venereology (EADV)

**V- Bilimsel ilgi alanları:**

**a) Kongre-kurs katılımı**

9. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, Antalya, 12-15 Nisan 2016

Kozmetoloji kursu, Antalya, 12 Nisan 2016

3· Dermatoloji Beceri Okulu, İstanbul, 10-11 Mart 2017

27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 16-20 Ekim 2018

Kozmetoloji kursu, 16-20 Ekim 2018

10. Cosmetic Surgery Forum Kongresi, Las Vegas, 28 Kasım-1 Aralık 2018

11. Dermatoloji Kış Okulu, Antalya, 5-8 Aralık 2018

Dermatoloji Eğitim Çalıştayı, Ankara, 22 Şubat 2019

6. Dermatoloji-onkoloji günleri, İstanbul, 6 Nisan 2019

10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu, İstanbul, 10-14 Nisan 2019

Tırnak Hastalıkları ve Cerrahisi Kursu, İstanbul, 13 Nisan 2019

2. IDEA Kongresi, İstanbul, 24-28 Nisan 2019

14. Ege Dermatoloji Günleri, Muğla, 1-5 Mayıs 2019

Dermatopatoloji Kursu, Muğla, 1 Mayıs 2019

Mohs Mikrografik Cerrahi EADV Kursu, Trieste, 16-18 Mayıs 2019

24. Dünya Dermatoloji Kongresi, Milan, 10-15 Haziran 2019

28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 24-28 Eylül 2019

Temel Pratik İstatistik Kursu, Antalya, 24 Eylül 2019

Tırnak Cerrahisi EADV Online Kursu, 22 Ekim 2019

2. ESMS Mohs Cerrahi Kursu, Amsterdam, 1-2 Kasım 2019

16. Euroderm Excellence Training Program Kongresi, Roma, 19-22 Kasım 2019

**b) Ulusal/Uluslararası Makale:**

1. Gore Karaali M, Turgut Erdemir VA, Leblebici C, **Erdem O**, Kara Polat A, Gurel MS. The first case of coexistence of calciphylaxis and nephrogenic systemic fibrosis

with different localizations in a hemodialysis patient. Nefrologia. 2019 Jun 7. pii: S0211-6995(19)30093-1. doi: 10.1016/j.nefro.2019.03.011.

2. Leblebici C, Yeni B**, Erdem O**, Aksu AEK, Bozkurt ER, Demirkesen C. Superficial variant of pilomatricoma, so-called pilomatricomal horn. J Cutan Pathol. 2019 Nov;46(11):801-804. doi: 10.1111/cup.13495. PubMed PMID: 31621098.

**b) Sözlü Bildirileri:**

1. **Erdem O**, Kara Polat A, Erdemir VA, Koku Aksu AE, Gürel MS, Cem Leblebici. Eritema Annulare Santrifuj Tanısı Alan Hastaların Demografik ve Klinikopatolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. 27. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 16-20 Ekim 2018.

2. **Erdem O**, Gurel MS. A Necrobiotic Xanthogranuloma Case Arising in Incision Scars Associated with Monoclonal Gammopathy. 10th Cosmetic Surgery Forum Congress, Las Vegas, 1 December 2018.

3. Erdemir VA, Koku Aksu AE, **Erdem O**, Yamen D, Leblebici C, Gurel MS. Aktinik keratozların reflektans konfokal mikroskopi ve optik koherens tomografi ile değerlendirilmesi, 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 24-28 Eylül 2018.

4. Manav Bas V**, Erdem O,** Kara Polat A, Koku Aksu AE, Gurel MS. Pediatrik Alopesi Areata hastalarında Nötrofil/Lenfosit, Platelet/Lenfosit oranının ve Ortalama Trombosit Hacminin Değerlendirilmesi. 14. Ege Dermatoloji Günleri, Muğla, 1-5 Mayıs 2019.

**b) Poster Bildirileri:**

1. **Erdem O**, Durmus Ucar AN, Erdogan S, Leblebici C. Unilateral vestibular papillomatosis. 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi, Antalya, 16-20 Ekim 2018

2. **Erdem O**, Erdemir VA, Gore Karaali M, Bilgin Karahalli F, Leblebici C. A case report: Metatypical-Morpheaform Basal Cell Carcinoma. 26th EADV Congress. 2017.

3. Gurel MS, **Erdem O**, Koku Aksu AE, Erdemir VA, Leblebici C. A subepidermal bullous dermatosis associated with nasopharyngeal carcinoma. 26th EADV Congress. 2017.

4. Gore Karaali M, Erdemir VA, Leblebici C, **Erdem O**, Gurel MS. Association of nephrogenic fibrosing dermopathy and calciphlaxis in a case. 26th EADV Congress. 2017.

5. Uzun F, Erdemir VA, **Erdem O**, Kara Polat A, Kiremitci U. Barraquer Simons Sydrome With Discoid Lupus Erythematosus: A case report. 26th EADV Congress. 2017.

6. Ergun EZ, Erdemir VA, Gore Karaali M, **Erdem O**, Leblebici C. A Case Presentation: Vasculitis Associated with Chronical Lymphoproliferative Disorder. 26TH EADV Congress. 2017.

7. **Erdem O**, Bilgin Karahalli F, Uzun F, Kiremitci U, Gurel MS. Vagabond lökomelanoderaması. 9. Bahar sempozyumu. 2017.

8. **Erdem O,** Ertekin SS, Koku Aksu AE, Gurel MS. Fasyal erizipel hastalarında uzamış klinik yanıt ile ilişkili faktörler. 10. Dermatoloji Bahar Sempozyumu. 2019.

9. **Erdem O,** Leblebici C, Koku Aksu AE, Gurel MS. Primary Cutaneous Marginal Zone Lymphoma Mimicking Erythema Annulare Centrifugum. 24th World Congress of Dermatology. 2019.

10. **Erdem O**, Ergun EZ, Erdil D, Koku Aksu AE, Gurel MS, Leblebici C. Skalp yerleşimli verrüköz karsinom: bir olgu sunumu. 28. Ulusal dermatoloji kongresi. 2019.

**VI- Bilimsel etkinlikleri:**

**a) Aldığı burslar:**

Mohs Micrographic Surgery EADV Fostering Course, Trieste, 16-18 May 2019

Cosmetic Surgery Forum, Las Vegas, 28 November-1 December 2018

16th Euroderm Excellence Training Program, Roma, 19-22 November 2019

24th World Congress of Dermatology, Milano, 10-15 June 2019

Türk Dermatoloji Derneği Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu

# EKLER

## EK-1: Modifiye palmoplantar psoriazis alan ve şiddet indeksi (m-PPPASI)

m-PPPASI

| Skin sign | Right palm | Left palm | Right sole | Left sole |
|---|---|---|---|---|
| Erythema | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 |
| *Infiltration (plaque PPP)* | *Score from 0 to 4* | *Score from 0 to 4* | *Score from 0 to 4* | *Score from 0 to 4* |
| *or* | | | | |
| Pustules (pustular PPP) | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 |
| Desquamation | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 | Score from 0 to 4 |
| Total Clinical severity | Max: 12 | Max: 12 | Max: 12 | Max: 12 |
| Extent of involvement | 0 = none, 1 ≤ 10%, 2 = 10 to < 30%, 3 = 30 to < 50%, 4 = 50 to < 70%, 5 = 70–90% and 6 = 90–100% | | | |
| Total extent of involvement | Max = 6 × 0.20 | Max = 6 × 0.20 | Max = 6 × 0.30 | Max = 6 × 0.30 |
| Multiply total extent of involvement and total Clinical severity | A (Max = 14.4) | B (Max = 14.4) | C (Max = 21.6) | D (Max = 21.6) |
| Total m-PPPASI | A + B + C + D, max = 72 | | | |

*Italicized text*: modified score for plaque-type PPP, infiltration score instead of pustular score.

## EK-2: Hekimin global değerlendirme el-ayak ölçeği (hfPGA)

**Table 1. Physician's Global Assessment of Hands and/or Feet Scale**

| Score | Category | Description |
|---|---|---|
| 0 | Clear | No signs of plaque psoriasis |
| 1 | Almost Clear | Just perceptible erythema and just perceptible scaling |
| 2 | Mild | Light pink erythema with minimal scaling with or without pustules |
| 3 | Moderate | Dull red, clearly distinguishable erythema with diffuse scaling, some thickening of the skin, with or without fissures, with or without pustule formation |
| 4 | Severe | Deep, dark red erythema with obvious and diffuse scaling and thickening as well as numerous fissures with or without pustule formation |

## EK-3: Palmoplanar püstüloz gözlemci global değerlendirme ölçeği (PPP-IGA)

**9.2.2 Palmo-plantar Pustulosis (Static) Investigator's Global assessment IGA** clear, almost clear, mild, moderate, severe (see study reference manual for clinical examples).

| Score | Wording | Detailed description |
|---|---|---|
| 0 | Clear | No signs of PPP; no scaling or crusts or pustules |
| 1 | Almost clear | Slight scaling and/or slight erythema and/or very few new (yellow) and/or old (brown) pustules |
| 2 | Mild | Scaling and/or erythema and/or new (yellow) and/or old (brown) pustules of limited number and extent |
| 3 | Moderate | Prominent scaling and/or prominent erythema; and prominent new (yellow) and/or old (brown) pustules covering most of the affected site(s) |
| 4 | Severe | Severe scaling and/or severe erythema; numerous new (yellow) and/or old (brown) pustules with/without major confluence, covering the entire affected site(s) |