

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK PLAK TIP PSORİASİS HASTALARINDA
SERUM RESİSTİN, TNF- α ve IL-6 SEVİYELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin Aygöl YILDIRIM

**BOLU
2010**

**T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**KRONİK PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA
SERUM RESİSTİN, TNF- α ve IL-6 SEVİYELERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yasemin Aygöl YILDIRIM

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Mualla POLAT

**BOLU
2010**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini sevgi ve titizlikle aktararak yetişmemde emek harcayan, öğrencisi olmaktan her zaman gurur duyduğum değerli hocam Dermatoloji Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Ali Haydar Parlak'a;

Hekimlik sanatının kazanılması hususunda bilgi ve tecrübesinden faydalandığım, beynimi ve yüreğimi insanlık yararına zenginleştiren değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nadir Göksüğü'e;

Hekimliğini ve insanlığını örnek aldığım, değerli bilgi ve tecrübesiyle yetişmemde ve tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen, hiçbir zaman ilgi ve desteğini esirgemeyen, bana bilimsel çalışma zevkini aşılayan hocam ve tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mualla Polat'a;

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum arkadaşlarım Uzm. Dr. Yaşar İbrahimbaş, Uzm. Dr. Berna Kılıç, Uzm. Dr. Betül Şerefican, Dr. İsmail Örs, Dr. Erkan Kılıç, Dr. Anıl Makara'ya;

Tezimin hazırlanmasında emeği geçen Biyokimya Anabilim Dalı başkanı Doç. Dr. Erdiñ Serin'e;

Birlikte çalıştığım hemşire, memur ve yardımcı personellere;

Hayatım boyunca benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan aileme;

Ve varlığıyla bana hayat katan kızım Nur'a,

teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yasemin Aygöl Yıldırım

2010

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv-v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1 Psoriasis	2
2.1.1 Tarihçe	2
2.1.2 Epidemiyoloji	2
2.1.3 Etyoloji ve Patogenez	3
2.1.4 Tetikleyici Faktörler	7
2.1.4.1 Travma	7
2.1.4.2 Enfeksiyonlar	7
2.1.4.3 İlaçlar	7
2.1.4.4 Psikolojik Stres	8
2.1.4.5 Sigara ve Alkol	8
2.1.4.6 Diğer	8
2.1.5 Klinik Tipleri	8
2.1.5.1 Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris)	8
2.1.5.2 Guttat Psoriasis	9
2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis	9
2.1.5.4 Püstüler Psoriasis	9
2.1.5.4.1 Generalize Püstüler Psoriasis	9
2.1.5.4.2 Lokalize Püstüler Psoriasis	10
2.1.5.5 Psoriasis Tırnak Tutulumu	10
2.1.5.6 Psoriasis Eklem Tutulumu	10
2.1.6 Psoriasis ve Komorbiditeler	10

2.1.6.1 Psoriasis ve Obezite	10
2.1.6.2 Psoriasis ve Metabolik Sendrom	11
2.1.6.3 Psoriasis ve Genel Kardiyovasküler Riskler	11
2.1.6.4 Psoriasis ve Maligniteler	12
2.1.6.5 Psoriasis ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	12
2.1.6.6 Psoriasis ve İnfeksiyonlar	12
2.1.6.7 Psoriasisın Yaşam Kalitesine Etkisi ve Depresyon	12
2.1.7 Histopatoloji	12
2.1.8 Tanı ve Ayırıcı Tanı	13
2.1.9 Tedavi	13
2.1.9.1 Topikal Tedaviler	13
2.1.9.2 Fototerapi	15
2.1.9.3 Sistemik Tedavi	15
2.2 Resistin	17
2.3 Tümör Nekrozis Faktör Alfa	20
2.4 İnterlökin 6	21
3. GEREÇ ve YÖNTEM	22
4. BULGULAR	26
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	49
7. KAYNAKLAR	51

SİMGELER VE KISALTMALAR

CLA:	Kutanöz lenfosit antijeni
CRP:	C reaktif protein
CXCL8:	İnterlökin 8
ET:	Endotelin
GM-CSF:	Granülosit monosit koloni stimüle edici faktör
HLA:	İnsan lökosit antijeni
ICAM:	İnterselüler adezyon molekülü
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
MCP:	Monosit kemoatraktan protein
MHC:	Major Histokompatibilite Kompleksi
MMP:	Matriks metaloproteinaz
PAİ:	Plazminojen aktivatör inhibitörü
PAŞİ:	Psoriasis alan şiddet indeksi
TGF:	Transforme edici büyüme faktörü
Th:	Yardımcı T hücresi
TNF:	Tümör nekroz faktörü
Treg:	Regülatuvar T hücre
VCAM:	Vasküler selüler adezyon molekülü
VEGF:	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1: Psoriasis ve kontrol gurubunun TNF- α değerleri	31
4.2: Psoriasis şiddetiyle TNF- α arasındaki ilişki	31
4.3: Psoriasis ve kontrol grubunun IL-6 değerleri	32
4.4: Psoriasis şiddetiyle IL-6 arasındaki ilişki	32
4.5: Psoriasis ve kontrol gurubunun resistin değerleri	33
4.6: Psoriasis şiddetiyle resistin arasındaki ilişki	33
4.7: TNF- α ile resistin düzeyleri arasındaki ilişki	34
4.8: TNF- α ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki	35
4.9: Resistin ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki	35
4.10: TNF- α ile VKİ arasındaki ilişki	36
4.11: IL-6 ile VKİ arasındaki ilişki	37
4.12: Resistin ile VKİ arasındaki ilişki	37

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
3.1: PAŞİ skorlaması	23
4.1: Hasta grubuna ait veriler	27
4.2: Kontrol grubuna ait veriler	28
4.3: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları	29
4.4: Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet ve yaş ortalamalarının farklılığın karşılaştırılması	29
4.5: Hasta ve kontrol grubunun PAŞİ, VKİ, TNF- α , IL-6, Resistin değerleri	34
4.6: Hasta grubunun TNF- α , IL-6 ve resistin değerlerinin birbirleriyle ilişkisi	36
4.7: VKİ ile Resistin, IL-6, TNF- α arasındaki ilişkinin karşılaştırılması	38

ÖZET

Yasemin Aygöl Yıldırım. Kronik plak tip psoriasis hastalarında serum TNF- α , IL-6 ve resistin seviyeleri. Uzmanlık Tezi, Bolu, 2010.

Psoriasis kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Etyolojisi ve patogenezi günümüzde tam olarak aydınlatılamamıştır. Obezite psoriasis için önemli bir risk faktörüdür ve vücut kitle indeksi hastalık şiddetiyle korelasyon gösterir. Son yıllarda psoriasisin adipoz doku sitokinleri ile ilişkisi bildirilmiştir. Biz bu çalışmada psoriasisli hastalarda, adipoz doku sitokinleri olan TNF- α , IL-6 ve resistin gibi adipokinlerin düzeylerini belirlemeyi ve hastalık şiddetiyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız Ocak 2010 – Şubat 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 40 psoriasis hastası ve yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi istatistiksel fark oluşturmeyen 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Psoriasis tanısı konulan hastalarda ve kontrol grubunda TNF- α , IL-6 ve resistin seviyeleri ölçüldü. Normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenlerin analizinde 2 grup arasındaki farkı incelemek için bağımsız örneklemelerde t testi kullanıldı. Normal dağılımı sağlamayan değişkenler için ise 2 bağımsız grup arasındaki fark non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ile araştırıldı.

Hasta grubunun serum TNF- α , IL-6, resistin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TNF- α , IL-6 ve resistin seviyeleri hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. PAŞİ skoru ile IL-6, resistin arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi. Hastaların TNF- α , IL-6 ve resistin seviyeleriyle vücut kitle indeksleri arasında istatistiksel anlamlılık olmadığı görüldü.

Çalışmamızın sonuçları TNF- α , IL-6 ve resistin'in psoriasis etyopatogenezinde rol aldığını ve IL-6 ve resistin'in hastalık şiddeti ile ilgili belirteçler olabileceğini ve bu sitokinlerin adipoz doku artışından bağımsız olarak yüksek olduğu görüşünü desteklemektedir. Bulgularımızın daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Obezite, TNF- α , IL-6, Resistin

ABSTRACT

Yasemin Aygöl Yıldırım. Serum TNF- α , IL-6 and resistin levels in chronic plaque psoriasis patients. Medical Speciality Thesis, Bolu, 2010. Psoriasis is a chronic recurrent inflammatory disease of the skin. Despite previous extensive studies, etiology is still to be elucidated. Obesity is a significant risk factor for psoriasis and body mass index correlates with disease severity. In recent years the relationship between psoriasis and adipose tissue cytokines has been reported. In this study we aimed to determine the adipose tissue cytokines TNF- α , IL-6 and resistin levels in psoriasis patients and evaluate the relation between disease severity.

Our study was performed on total of 40 patients with make an application with psoriasis to Abant İzzet Baysal University, Medical School Dermatology outpatient clinic and a group of 40 healthy individuals who do not generate statistically significant difference about age, gender, body mass index between January 2010 – February 2010. TNF- α , IL-6 and resistin levels were measured in patients diagnosed with psoriasis and a control group. Ensure normal distribution assumption in the analysis of the variables, to examine the difference between 2 groups in an independent sample t test was used. Mann-Whitney U test was investigated for variables that do not provide normal distribution for the difference between 2 independent groups.

In our study TNF- α , IL-6, resistin were all significantly elevated in the patient group and serum IL-6, resistin correlated with disease severity. It has been documented that there was no correlation between body mass index and serum TNF- α , IL-6, resistin levels.

The results of our study showed that TNF- α , IL-6, resistin play a part in psoriasis etiopathogenesis and IL-6, resistin can be markers to asses severity of the disease. Also our study showed that increasing serum levels of TNF- α , IL-6, resistin are independent from increasing adipose tissue. In larger studies are needed to support our findings.

Key Words: Psoriasis, Obesity, TNF- α , IL-6, Resistin

1. GİRİŞ

Psoriasis, etyopatogenezi tam olarak açıklanamamış, toplumdaki genel prevalansı % 1-3 arasında değişen, keskin sınırlı eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasisın ortaya çıkabilmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu hem immün sistemin aktivasyonu, hem inflamasyonu sınırlayan mekanizmaların bozukluğu hem de keratinositlerin hiperreaktivitesi ile mümkündür (1).

Adipoz dokunun enerji homeostazı, vasküler yapılanma, inflamasyon ve immün cevap gibi önemli fizyolojik olaylarda anahtar rol oynayan endokrin organ olduğu kabul edilmektedir. Bu işlevlerini adipokin olarak adlandırılan leptin, adiponektin, resistin, visfatin gibi metabolik açıdan önemli proteinleri ve TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein gibi sitokin ve kemokinleri, inflamatuvar belirteçleri (fibrinojen, C reaktif protein (CRP)), kompleman sistem elemanlarını (C3, faktör B, faktör D), renin-anjiyotensin sistem elemanlarını (anjiyotensinojen ve anjiyotensin II) ve güçlü bir fibrinoliz inhibitörü olan plasminojen aktivatör inhibitörünü (PAI) salgılayarak sağlamaktadır. TNF- α , IL-6 ve resistin çeşitli inflamatuvar, infeksiyöz ve malign durumların patogenezinde önemli rolü olan sitokinlerdir.

Biz bu çalışmamızda, inflamatuvar süreçlerde rol alan ve birbirleriyle ilişkili olan adipoz doku sitokinlerinden TNF- α , IL-6 ve resistinin serum düzeylerini polikliniğimize başvuran psoriasis hastaları ile yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak fark göstermeyen sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırarak bu sitokinlerin hastalık ve hastalık şiddetiyle ayrıca vücut kitle indeksini kullanarak adipoz doku kitlesi ile ilişkisini tespit etmeyi amaçladık. Birbirleriyle ilişkili olan bu molekülleri beraber değerlendirmenin hastalık patogenezinin ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 PSORİASİS

Psoriasis, etyolojisi bilinmeyen, keratinositlerde anormal diferansiasyon ve hiperproliferasyonla karakterize, değişik klinik varyantları olan kronik papüloskuamöz, inflamatuvar bir hastalıktır (1). Lokalize plaklardan, generalize şiddetli tutuluma kadar değişen klinikte seyredabilen, relaps ve iyileşme dönemleriyle hayat boyu devam edebilen bir hastalıktır. Yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkilemesinden ve eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde deriye sınırlı bir hastalıktan ziyade bir hastalık spektrumu veya sistemik bir hastalık olarak tanınmaya başlanmıştır (3).

2.1.1 Tarihçe

Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipokrat (M.Ö. 416-377) hastalığa benzer tablolar için ‘psora’ terimini kullanmıştır. Yunancada ‘psora’ kaşıntılı ve kepekli deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) psoriasis impetigo grubu hastalıklar arasında tanımlamıştır. Hastalığın tipik özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1798) ise lepradan farklı ve özel bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Psoriasis günümüzde tanımlandığı şekilde tarifleyen ve hastalığı ‘psoriasis’ olarak adlandıran isim ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur (4).

2.1.2 Epidemiyoloji

Psoriasisin toplumdaki gerçek sıklığı kesin olarak saptanabilmiş değildir. Prevalansı farklı etnik toplumlarda ve coğrafi alanlarda değişiklik gösterir. Dünyada ortalama prevalansının % 1-3 arasında olduğu bildirilmektedir (5-7). Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların % 6-8’ini psoriasisli hastalar oluşturmaktadır (3). Türkiye’de psoriasis insidansı ve prevalansı ile ilgili bölgesel çalışmalar bulunmaktadır (8,9). Kundakçı ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ABD ve Avrupa toplumlarındakine benzer olarak % 1.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir (8). Solak ve arkadaşları tarafından Zonguldak bölgesinde psoriasis prevalansını araştıran başka bir çalışmada da benzer şekilde % 1.38 oranında görüldüğü belirtilmiştir (9).

Psoriasis kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (1). Her yaşta görülebilmekle birlikte, psoriasisin ortaya çıkışı 15-20 ve 55-60 yaşları arasında olmak üzere iki dönemde belirgin artış göstermektedir (1). Erken başlangıç genellikle ailede psoriasis öyküsüyle ilişkili olup psoriasisin yaygınlığını ve tedaviye yanıtını etkileyebilmektedir (1,10).

2.1.3 Etyoloji ve Patogenez

Henüz tam olarak aydınlatılamamış olmakla beraber immünoloji ve moleküler biyoloji dallarındaki gelişmelerle etyolojide rolü olan hücreler, aracı inflamatuvar moleküller ve yolaklar her geçen gün daha iyi aydınlanmaktadır.

Etyopatogenezde genetik faktörler, travma, enfeksiyonlar, ilaçlar, endokrin faktörler, güneş ışığı ve hipokalsemi gibi metabolik değişiklikler, psikojenik etkenler, alkol ve immünolojik faktörler gibi değişik nedenler suçlanmaktadır. Genel görüş multigenik, multifaktöryel bir hastalık olduğu yönündedir (1).

İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda hastalığın monozigot ikizlerde (% 73), dizigot ikizlere (% 20) göre daha yüksek oranda görülmesi, ikizlerde ailesel öykünün % 50 oranında bildirilmesi, hastalığın seyri ve başlangıç yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, ailede psoriasis olanlarda başlangıç yaşının daha erken olması, psoriatik hastaların akrabalarında hastalık insidansının 4 kat fazla olması ve 100'ün üzerinde ailede 3 nesil boyunca psoriasis bildirilmesi psoriasisin genetik zeminde geliştiğinin kanıtı olarak gösterilmektedir (11,12). Çeşitli psoriatik popülasyonlarda insan lökosit antijenleri (HLA) çalışılmış ve HLA-A2, B13, B17, B27, B39, B57, Bw57, Cw2, Cw6, Cw7, DR4, DR7 yüksek oranlarda belirlenmiştir. Bunlardan en yüksek relatif riski HLA-Cw6 taşımaktadır (13). Psoriasis ile HLA tipleri arasındaki ilişki de genetik yatkınlığı desteklemektedir. Erken başlangıçlı psoriasis tipinde (40 yaşından önce) HLA-Cw6, B57 ve DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır ve ailesel kalıtım vardır. Geç başlangıçlı tipte ise (40 yaşından sonra) HLA birlikteliği zayıftır. En sık birliktelik HLA-Cw2 ile (14,15). Psoriasisli Türk olgularda yapılan bir çalışmada, HLA-A30, Cw3, Cw6, DR7, DR14, DQ8, DQ9 anlamlı derecede sık olarak saptanmıştır (16). Püstüler psoriasis ve psoriatik artritle HLA-B27, guttat psoriasisle HLA-B13 ve B17, eritrodermik psoriasisle HLA-B13 ve B17 daha sık birliktelik gösterir. Kromozom 6p21.3 üzerinde yerleşen PSORS1 lokusunun psoriasis

gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (1). Psoriasis ile ilişkili diğer genler PSORS2:17q, PSORS3:4q, PSORS4:1q21, PSORS5:3q21, PSORS6:19p, PSORS7:1p, PSORS9:4q31 şeklindedir (17).

Her ne kadar son 25 yılda hastalığın T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da güncel görüş psoriasisin tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki ilişkiler sonucu ortaya çıktığıdır (18).

Psoriasisin karakteristik özellikleri, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler, hem doğal hem de kazanılmış immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (18). Doğal immünitinin efektör hücreleri nötrofiller, natural killer hücreleri, plazmositoid dendritik hücreler ve myeloid dendritik hücreler olup patojenlere karşı ilk yanıtı, süratle, genelde ilk birkaç saat içerisinde verirler. Ancak doğal immün yanıt sonrasında immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositlerce genellikle günler içerisinde oluşturulur ve sonrasında reaksiyon verilen etkene karşı uzun süren bir bellek gelişir. Psoriasisin klinik ve immünolojik bulguları örtüşürülüğünde immün sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabileceği görülmektedir (19,20).

Etyopatogeneizde rol oynayan hücreler:

1) T- Lenfositler: Psoriasis lezyonlarındaki T-lenfosit popülasyonunun çoğunluğunun efektör-bellek hücreleri olduğu saptanmıştır (21). Efektör-bellek T-hücrelerinin, tanıdıkları antijenle tekrar karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan ve hangi hücrenin hangi dokuya gideceğini belirleyen yüzey antijenleri vardır. Psoriasiste ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında efektör-bellek hücrelerinin deriye göçünü sağlayan kutanöz lenfosit antijeni (CLA)'dır. CLA, periferik kandaki lenfositlerin yalnızca %10'unda saptanırken psoriasis lezyonundaki lenfositlerin çoğunda mevcuttur. Antijenle tekrar karşılaşma sonrasında CLA pozitif T-lenfositlerin dokuya göçü ise çok sayıda kemokin aracılığıyla gerçekleşmektedir (22). Plazmositoid dendritik hücrelerden salınan interferon gama (IFN- γ) ve myeloid dendritik hücrelerden salgılanan interlökin (IL)-12 immatür T hücrelerin yardımcı T hücresi (Th)-1 yönüne polarize olmasını sağlar. Th1 yolağı hücre içi patojenlere ve tümöre

yönelik immün yanıtı oluşturur. Th1 yanıtının düzeninde bozulma ise otoimmüniteye neden olur. Psoriasis Th1 paterni gösteren hastalık olarak kabul edilmektedir. Th1 dışında son yıllarda birçok organ spesifik kronik inflamatuvar hastalığın etyolojisinde rol oynayan ve IL-6, transforme edici büyüme faktörü (TGF)-beta aracılığıyla gelişen Th17 polarizasyonunun da psoriasisde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (21). Sonuç olarak psoriasisde, henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA+ efektör-bellek tipi T lenfositlerin, Th1 ve Th17 alt gruplarına polarize olup uyarı halinde dokudan salınan kemokinler aracılığıyla deriye göçerek efektör fonksiyonlarını yerine getirdikleri bilinmektedir (21,23).

2) Dendritik Hücreler: Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler, hem psoriasisdeki antijenin alınıp, işleminden geçirilip immatür T-lenfosit sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla immün yanıtın ne yönde gelişeceğini yani T hücresinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Bu nedenlerle dendritik hücreler, immün yanıtın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini, gerçekleşecek ise ne yönde gelişeceğini belirleyen anahtar rolündeki hücrelerdir. Tehlike sinyali olarak nitelendirilebilecek bir çok farklı uyarana (ilaçlar, streptokokkal antijenler, bakteri peptidoglikanları, stres vb.) yanıt veren plazmositoid dendritik hücreler, psoriasisin patogenezinde erken dönemde çok önemli rol oynayan bir sitokin olan IFN- α 'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretmektedirler (21,24). Psoriasis oluşumundaki çok önemli diğer bir dendritik hücre türü olan myeloid dendritik hücreler ise tümör nekrotizis faktör (TNF)- α üretmekte, immatür T hücrelerinin Th1 ve Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır (25).

3) Nötrofiller: Erken lezyonlarda epidermis içerisinde ve özellikle de parakeratoz alanlarında yoğun olarak bulunmaları, buna karşın eski lezyonlarda sayılarının az olması hastalığın oluşumunda erken evrede önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir (26). Nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri sayesinde keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır (26). Nötrofillerin hastalıktaki önemine ilişkin bir diğer bulgu ise ilaca bağlı agranülositoz durumunda psoriasisin remisyona girmesidir (27). Nötrofiller, püstüler psoriasis ve guttat psoriasis formlarında çok önemli rol oynamaktadır (27).

4) Makrofajlar: Antijen sunma kapasitesine sahip hücrelerdendir. Hastalık patogeneze en önemli katkıları patogeneze'deki en önemli sitokinlerden TNF- α 'yı bol üreten hücre olmalarıdır (21). Bu hücreler psoriatik lezyonlarda bazal membranın altında bulunurlar ve ürettikleri IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinositleri uyarırlar.

5) Keratinositler: Çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Keratinositlerden salgılanan IL-12, IL-15, IL-18 inflamasyona katkıda bulunur. Keratinosit kaynaklı sitokinlerden TGF- α , psoriatik deride sergilenmesi artmış olan vasküler endotelyal büyüme faktörünü (VEGF) artırır, anjiogenesi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (28). Ancak psoriasisteki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (22). Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobiyal peptitlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan birtakım defensinlerin sergilendiği bilinmektedir. Psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın infeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobiyal peptitlerdir (28).

6) Sitokinler ve Kemokinler: Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller, sitokin ve kemokinlerlerdir. Psoriasis lezyonlarında aktive T lenfositler tarafından salınıp Tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-20, IL-23, TNF- α , IFN- γ 'nın düzeyleri yüksektir (22). Hastalıkta görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir (18). IL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve anjiogenezi uyarır. IL-12, T-lenfositlerin ve natural killer hücrelerinin proliferasyonu ve fonksiyonları için önemlidir. Bu hücrelerden TNF- α , IFN- γ salınımını uyarıp ve T-lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü, dendritik hücreyle T-lenfosit bağlanmasını sağlamaktadır. IL-17, keratinositlerin IL-6, IL-8, granülosit monosit koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1 salgılamasını, dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlamaktadır. IL-20, keratinosit proliferasyonunu ve derideki inflamatuvar reaksiyonları düzenlemektedir. IL-23 psoriatik deride bol miktarda bulunur ve Th1 ve sitotoksik T-lenfosit yanıtını düzenlemektedir. IFN- γ tüm lenfosit altgrupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokin salınımını

sağlamaktadır. TNF- α ise, psoriasisteki inflamasyon, anjiogenez açısından son derecede önemlidir (22).

7) Regülatuvar Hücreler: Psoriasisteki temel sorunun sürekli bir immün stimülasyonla mı yoksa immün reaksiyonu sınırlayan mekanizmaların işlevsel bozukluğundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak sınırlayıcı mekanizmaların bozuk olabileceği regülatuvar T (Treg) hücreleriyle ilgili araştırmalar doğrultusunda bildirilmektedir. Treg hücreler, normal koşullarda salgıladıkları IL-10, TGF- β gibi sitokinler aracılığıyla Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek immün aktivasyonu baskırlar (23). Treg hücrelerin regülatuvar fonksiyonlarının bozuk olması nedeniyle ana efektör hücreler olan Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe edememelerinin önemli olabileceği belirtilmektedir (29). Bu hücrelerin hastalık patogenezinde önemli olabileceğini destekleyen bir veri de Alefacept (CD 2'yi hedefleyen füzyon proteini) ile uzun süreli remisyona giren psoriasis hastalarında efektör T-hücresi/ regülatuvar T hücresi oranının tedavi sonrası düşmesi olarak bildirilmektedir (30).

2.1.4 Tetikleyici Faktörler

Genetik yatkınlığı olan kişilerde, psoriasisın ortaya çıkmasını ya da alevlenmesini uyaran sistemik veya dışardan direk temasla deri ile etkileşen tetikleyiciler tanımlanmıştır.

2.1.4.1 Travma

Psoriasis lezyonları genel olarak diz, dirsek ve sakral bölge gibi travmaya daha fazla maruz kalan alanlara yerleşme eğilimi göstermektedir. Her türlü fiziksel, kimyasal ve inflamatuvar travma Köbner fenomenine (izomorfik yanıt) neden olarak psoriasis lezyonu gelişmesini tetikleyebilmektedir (1,31).

2.1.4.2 Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere bir çok fungal ve viral enfeksiyonun psoriasisın ortaya çıkışında veya alevlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (1). Enfeksiyon odaklarının, çocuklarda daha fazla olmak üzere özellikle guttat psoriasis gelişmesini tetiklediği bildirilmiştir (3). En fazla suçlanan enfeksiyon etkenleri beta hemolitik streptokoklar ve kandida türleridir (31).

2.1.4.3 İlaçlar

Birçok ilacın psoriasisini indüklediği çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (1). Lityum, beta blokörler, anti malaryaller, interferon, iyot, progesteron, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve nistatin başlıca suçlanan ilaçlardır (1).

2.1.4.4 Psikolojik Stres

Psikolojik stres psoriasisinde iyi tanımlanmış tetikleyici faktörlerden biridir. Mevcut psoriasisin alevlenmesi kadar hastalığın başlamasıyla da ilişkilidir (1).

2.1.4.5 Sigara ve Alkol

Artmış alkol ve sigara kullanımının psoriasis için risk faktörü olduğuna dair çalışmalar bulunmakla beraber, genel olarak temel risk faktörleri arasında değerlendirilmemektedirler (1,31).

2.1.4.6 Diğer

Sistemik kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, uzun süreli düşük nemli ortamda yaşama ve hipokalsemi gibi bazı metabolik değişiklikler psoriasisin aktifleşmesinde rol oynadığı bildirilen diğer faktörlerdendir (1).

2.1.5 Klinik Tipleri

2.1.5.1 Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris)

Psoriasis vulgaris, plak psoriasis olarak da isimlendirilen, en sık görülen ve klasik belirtilerle ortaya çıkan tiptir (31,32). Diz, dirsek, saçlı deri, sakral bölge ve umbilikusta yerleşmeye eğilimli, eritemli, sedefi skuamli, yuvarlak veya oval şekilli, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir (33). Skuamlar künt bir cisim ile kazınırsa lameller halde dökülür (mum lekesi fenomeni). Kazıma işlemine devam edildiği zaman skuamların altında önce eritemli zemin görülür, arkasından nokta şeklinde kanama odakları görülür (Auspitz işareti). Auspitz işareti, lezyondaki papillomatozis ve kapiller dilatasyona bağlı olarak gelişmektedir. Aksilla, inguinal ve gluteal bölge gibi kıvrım yerlerini tuttuğu zaman invers psoriasis olarak isimlendirilmektedir. İnvers psoriasisinde skuamlar daha incedir ve lezyonlar parlak eritemli görünümündedir (1). Palmoplantar psoriasis olarak adlandırılan el içi ve ayak tabanı yerleşimli tipte lezyonların görünümü klasik tipe benzemekle birlikte eritem her zaman gözlenmeyebilir. Skuamlar daha belirgindir ve sıklıkla ağrılı fissürler eşlik etmektedir (1).

2.1.5.2 Guttat Psoriasis

Akut olarak başlayıp gövde ağırlıklı yerleşen çok sayıda 2–10 mm çaplarında, üzeri hafif skuamli eritemli papüllerle karakterizedir (1). Psoriasis hastalarının yaklaşık % 2'si guttat psoriasis formundadır (1). Genellikle Grup A β hemolitik streptokok enfeksiyonlarından 1- 3 hafta sonra ortaya çıkar ve çocuklarda ve adolesanlarda daha sık görülür (32). Genellikle kendini sınırlar ancak bir kısmı kronik plak psoriasise dönüşebilmektedir (33).

2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis

Vücudun total alanının % 80'inden fazlasının psoriasisle tutulması, eritrodermik psoriasis olarak tanımlanmaktadır (1). Kronik plak psoriasise göre eritem daha belirgin ve genellikle skuamler daha azdır. Psoriasisli hastalarda tetikleyici faktörlerin araya girmesi ya da tedavi komplikasyonu olarak görülebileceği gibi, hastalık direkt olarak eritrodermik formda da başlayabilmektedir (1). Eritrodermi; hipotermi, hipoalbuminemi, yüksek debili kardiyak yetmezlik ve demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemi gibi metabolik değişikliklere yol açabilmektedir (34).

2.1.5.4 Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis, psoriasisin steril püstüllerle seyreden formudur. Generalize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır (1).

2.1.5.4.1 Generalize Püstüler Psoriasis

Aniden ortaya çıkan eritemli zeminde yaygın steril püstüller ile karakterizedir (1). Yüksek ateş, halsizlik ve poliartralji gibi sistemik semptomların yanısıra sedimentasyon yüksekliği, lökositoz ve hipoalbuminemi gibi laboratuvar bulguları görülebilmektedir (1). Kronik plak psoriasisin iritan topikal ajanlar ile tedavisi sonrasında veya sistemik kortikosteroidlerin aniden kesilmesine bağlı olarak gelişebileceği gibi doğrudan da başlayabilmektedir (33). Von Zumbusch tipi, infantil-juvenil tip, anuler tip, impetigo herpetiformis ve generalize püstüler psoriasisin lokalize formu olmak üzere beş alt gurubu tanımlanmıştır (1). Gebelikte olduğu zaman impetigo herpetiformis olarak isimlendirilmektedir (33). Özellikle sistemik semptomların eşlik ettiği akut formu olan Von Zumbusch tipi hızla tedavi edilmesi gereken ağır bir tablodur (1).

2.1.5.4.2 Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmopantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua (Hallopeau hastalığı) olmak üzere iki klinik tipte görülebilmektedir. Psoriasisin bir formu olup olmadığı halen tartışmalıdır (1). Akrodermatitis continua, el ve ayak parmaklarının kronik püstüler erupsiyonudur. Genellikle tek parmakta travma sonrası başlar. Püstüller birleşerek el, kol ve ayaklara yayılabilmektedirler. Palmopantar püstüler psoriasis sigara içen kadınlarda daha sık bildirilmektedir (33).

2.1.5.5 Psoriasis Tırnak Tutulumu

Psoriasis hastalarında tırnak tutulumunun yaklaşık % 10-40 oranında görüldüğü bildirilmektedir (1). Psoriasis nadiren deri bulguları olmaksızın sadece tırnak tutulumu veya tırnak ile beraber eklem tutulumu ile görülebilmektedir (31). Psoriasisin tırnak bulguları arasında sıklıkla pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji, yağ damlası görünümü, paronişi, salmon lekeleri, lökonişi ve nikodistrofi bildirilmektedir (1,31).

2.1.5.6 Psoriasis Eklem Tutulumu

Psoriatik artrit, psoriasis seyrinde gelişen seronegatif inflamatuvar bir artritir (1,35). Patogeneizde T lenfositlerin ve proinflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı düşünülmektedir (36). Prevalansı ile ilgili kesin görüş olmamakla birlikte psoriasis hastalarının ortalama % 5-8'inde artrit geliştiği bildirilmektedir (2). Kadınlarda daha sık görülmektedir. Hastaların yaklaşık % 10'unda artrit deri bulgularından önce başlayabilmektedir. Psoriatik artrit olan olguların yaklaşık % 80'inde beraberinde tırnak tutulumu mevcuttur (1). Genellikle sinsi bir başlangıç gösteren psoriatik artrit Moll ve Wright tarafından asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangeal tip, spinal tip ve artrit mutilans olmak üzere beş ayrı klinik tipi tanımlanmıştır (34).

2.1.6 Psoriasis ve Komorbiditeler

2.1.6.1 Psoriasis ve Obezite

Obezite, psoriasisle ilişkili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. Psoriasisli hastalarda obezite prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (37-40). Vücut kitle indeksi (VKİ), psoriasisli hastalarda özellikle de kadınlarda normal popülasyondan daha yüksektir (37). Bu

nedenle de vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olmasının psoriasis gelişme riskini arttırdığı öne sürülmektedir (39,40). Ayrıca VKİ'nin yüksek olmasının psoriasisde kötü prognozla ilişkili olduğu bildirilmektedir (41). Psoriasisli hastalarda obezite sıklığındaki artış, psoriasisin kronik seyri ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle hastaların sedanter yaşaması ile ilişkili olabilir, bununla birlikte son yıllarda psoriasis ile obezitenin patofizyolojik olarak da ortak yönleri bulunduğu gösterilmiştir (38). Bazı çalışmalarda obezitenin psoriasis seyrinde ortaya çıktığı ve psoriasise yol açan inflamatuvar sürecin obezite gelişimine de katkısının olduğu belirtilmektedir (42).

Adipoz doku ile psoriasis arasındaki ilişki konusunda çeşitli hipotezler vardır (37-39). Lenf nodları, dalak ve deri gibi immün mekanizmalarda hayati fonksiyonları olan organların komşuluğundaki adipositler dolaylı olarak doğal immünitenin parçası olurlar. Adipositlerin yabancı antijenlere erken immün yanıt oluşturmaya IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınmasına aracı olan toll benzeri reseptörleri tanımlanmıştır. Bu sitokinler psoriasis gelişimiyle yakından ilişkili olan sitokinlerdir. Ayrıca adipoz dokudan, leptin, adiponektin, resistin, visfatin gibi adipokin olarak adlandırılan metabolik açıdan önemli proteinlerin salgılanmasında psoriasis patogeneğinde rolü olabilir (38).

2.1.6.2 Psoriasis ve Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein düşük olduğu klinik ve metabolik bozuklukların genel ismidir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve felç gelişme riskinin önemli göstergelerinden biridir. Yapılan çeşitli çalışmalarda metabolik sendrom sıklığı psoriasis hastalarında artmış olarak gözlenmiştir (43).

2.1.6.3 Psoriasis ve Genel Kardiyovasküler Riskler

Psoriasis hastalarında şifa sağlanamaması, yaşam kalitesinin olumsuz etkilenmesi gibi nedenlerle obezite, sigara ve alkol kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler riskin artmasında; depresyon, alkol, obezite ve sigara kullanımı gibi davranışsal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (44,45). Ancak son çalışmalarda psoriasisde özellikle de şiddetli olduğu durumlarda risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir (45).

2.1.6.4 Psoriasis ve Maligniteler

Psoriasis immünolojik bir hastalık olduğu için psoriasisli hastalarda lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür (44). Yapılan çalışmalarda lenfoma riski özellikle de nonhodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski daha yüksek bulunmuştur (46).

2.1.6.5 Psoriasis ve  nflamatuvar Barsak Hastalıkları

Psoriasisle beraber Crohn hastalığı ve ülseratif kolit görülme sıklığı normal popülasyondan daha yüksektir (47).

2.1.6.6 Psoriasis ve  nfeksiyonlar

Psoriasisli hastalarda infeksiyon sıklığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır (44,48). Bazı çalışmalarda viral enfeksiyonlar ve pnömoninin sıklığında artış belirtilmektedir (48,49). Ayrıca psoriasiste kutanöz infeksiyonlara dirençlilik olduğunu gösteren araştırmalar da vardır. Psoriasis plaklarında keratinositlerde antibakteriyel protein sekresyonunu arttıran bir sitokin profilinin bulunduğu bildirilmektedir (44).

2.1.6.7 Psoriasisin Yaşam Kalitesine Etkisi ve Depresyon

Psoriasis kronik seyri, şıfa sağlanamaması, atakların beklenmedik zamanlarda ortaya çıkması, tedaviye uyum hallerinde bile atak gelişebilmesi nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu nedenle psoriasisli hastalarda depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar normal popülasyona oranla daha sık ortaya çıkmaktadır (50,51).

2.1.7 Histopatoloji

Psoriasisin epidermal hiperplazi, dermiste dilate kan damarları ve lökositlerin dermis ve epidermise inflamatuvar infiltrasyonu olmak üzere üç temel histolojik özelliği vardır (52,53). Lezyonlarda ilk gelişen histopatolojik bulguların; dermiste hafif perivasküler lenfosit infiltrasyonu, dermal papillalarda  dem ve kapillerde dilatasyon olduğu bildirilmektedir (1). Sonrasında epidermiste hafif hiperplazi, fokal spongioz ile birlikte lenfositik ekzositoz gelişmektedir (1). Bu değişiklikleri takiben vasküler permeabilite artışı sonucu nötrofillerin ekstrasvaze olarak epidermise doğru g   etmesiyle Kogoj'un mikrop st lleri ve Munro mikroabseleri oluşmaktadır (1). Lezyon tam olarak geliştiğinde stratum korneumda parakeratoz, stratum gran lozumda incelme

hatta kaybolma ve epidermal retelerin aynı boyda uzaması ve alt uçlarının genişleyerek birbirleri ile birleşmesiyle oluşan psoriasiform epidermal hiperplazi görülebilmektedir (1).

2.1.8 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psoriasis, karakteristik klinik görünümü ile dermatologlar tarafından çoğu kez rahatça tanınabilmektedir. Şüphelenilen durumlarda histopatolojik inceleme ile kesin tanı konulabilmektedir (53).

Ayırıcı tanıda seboreik dermatit, liken planus, liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris, tinea korporis, lupus eritematozus, kontakt dermatit, pitriazis rozea, parapsoriasis, intertrigo, sifiliz ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi çok çeşitli hastalıklar yer almaktadır (1).

2.1.9 Tedavi

Psoriasisın hayat boyu devam eden bir hastalık olduğu düşünüldüğünde seçilecek tedavi yönteminden beklenen, sağladığı remisyon süresinin maksimum, akut ve kronik toksisitesinin minimum olmasıdır. Psoriasis tedavisinde hastanın yaşı, mesleği, hastalığın tipi, şiddeti, yaygınlığı, daha önce almış olduğu tedavilere yanıtı, eşlik eden hastalıklar yanı sıra hastanın tedaviden beklentileri ve tedavi seçeneklerinin o hasta için ulaşılabilirliği göz önünde bulundurulmalıdır. Psoriasis tedavisinde etyopatogeneizde yer alan; artmış epidermal turnover'ın yavaşlatılması, azalmış diferansiyonun arttırılması ve kompleks immünolojik reaksiyonların etkilenmesi amaçlanmaktadır.

Psoriasis hastalarının % 70-80'inde lezyonlar lokalizedir ve bu hastalarda topikal tedaviler yeterli olabilmektedir. Kalan % 20-30'luk grupta ise sistemik tedaviler gerekmektedir.

2.1.9.1 Topikal Tedaviler

Keratolitikler: Skuamların uzaklaştırılmasında öncelikli adımdır. En iyi bilinen ve sık kullanılan keratolitik salisilik asittir. Salisilik asit % 3-6 konsantrasyonlarda krem, merhem veya losyon bazında kullanılabilir. Daha yüksek konsantrasyonlar palmar ve plantar alanlarda tercih edilir (54).

Kortikosteroidler: Antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri ile psoriasis tedavisinde hızlı sonuçlar vermektedir ancak tedavi kesildikten sonra relaps süresi oldukça kısadır. Anatomik bölge ve lezyonların özelliklerine göre krem, merhem veya losyon bazında kullanılabilir. Skuamların kalın olduğu yerlerde salisilik asit ile kombine edilebilir (54). Epidermal atrofi, stria, purpura, hipertrikoz, taşıflaksi ve telenjektazi oluşumu ve uzun süreli yaygın kullanımlarda sistemik yan etkilerin oluşabileceği akılda tutulmalıdır (55,56).

Antralin: Hafif-orta psoriasis tedavisinde %1'in altındaki konsantrasyonlarda antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkinliği için kullanılır. İritasyon etkisi ve giysilerin boyanması hastalar için büyük bir dezavantaj oluşturur. Kısa temas yöntemi ile iritasyon riski azaltılabilir (57). Güncel uygulamada UVB fototerapi ile birlikte kullanımı mevcuttur.

Katran: Kömür katranının antiinflamatuvar ve antipruritik etkilere sahip olduğu bilinmektedir (1). Daha önceleri psoriasis tedavisinde tek başına veya UVB ile kombine olarak (Goekerman yöntemi) kullanılmış olmakla birlikte karsinojenik özelliği, follikülit, fototoksik reaksiyon ve iritasyon gibi yan etkileri nedeniyle pek tercih edilmemektedir (58). Şampuanlar içinde kullanılmaktadır (59).

Kalsipotriol: Keratinositlerde differansiyasyonu arttırarak ve proliferasyonu azaltarak etki gösterir. Eritem, hafif yanma gibi iritasyon bulguları en önemli yan etkisidir. Topikal steroidlerle veya fototerapi ile kombine edilerek kullanılabilir (1).

Tazaroten: Topikal bir retinoid olan tazaroten, antiproliferatif etkisi ile psoriasisde kullanılmaktadır (1). Topikal kortikosteroidlerle ya da ultraviyole tedavileri ile birlikte kullanıldığında etkinliği artmaktadır. Ancak UVB ile kombinasyonunda yanık riski açısından dikkatli olunması önerilmektedir (58).

Makrolaktam İmmünmodülatör İlaçlar: Takrolimus ve pimekrolimusun psoriasis tedavisinde topikal olarak etkinliğini araştıran çeşitli çalışmalar yapılmaktadır. Takrolimus'un skuamların keratolitik ajanlarla inceltilmesi sonrasında daha etkili olduğu; pimekrolimusun ise oklüzyon ile uygulandığında potent topikal kortikosteroidlere eşdeğer etki gösterdiği bildirilmiştir (60).

Nemlendiriciler: Deri kuruluğunu gidererek kaşıntı kontrolüne yardımcı olmaktadır. Sistemik tedavilere destek olarak ya da remisyon dönemlerinde nüksü

geciktirmek amacı ile kullanılmaları önerilmektedir (1). Ayrıca üre ile kombinasyonlarının erken lezyonlarda skuamları kaldırdığı bildirilmektedir (1).

2.1.9.2 Fototerapi

Fotokemoterapi (PUVA): UVA ışığının (320-400 nm) fotoduyarlandırıcı olan psoralenlerle kullanımı PUVA olarak isimlendirilir. Psoralenler sistemik, topikal veya banyo tedavisi olarak kullanılabilir (1).

UVB Fototerapi: Dalga boyu 290-320 nm arasındaki ışınlar geniş band UVB olarak sınıflandırılmaktadır. Enerjisi yüksek, dalga boyu kısa olması nedeniyle UVB, derinin yüzeysel tabakalarına, özellikle de keratinosit ve langerhans hücrelerine etkili olmaktadır (61). Yapılan çalışmalarda psoriasisde en etkili dalga boyunun 311 nm olduğu gösterilmesi üzerine dar band UVB yöntemi geliştirilmiştir (61). Çalışmalarda PUVA kadar etkili bulunmamakla beraber çocuk ve gebelerde kullanılabilmesi ve tedavi sonrasında göz korumasının gerekmemesi gibi avantajları nedeniyle tercih edilmektedir. Ayrıca tedavi dozlarında karsinojenik riskin PUVA tedavisine göre daha az olduğu bildirilmektedir (61).

2.1.9.3 Sistemik Tedavi

Topikal ve ultraviyole tedavilerine yanıt alınamayan hafif ve orta şiddette psoriasisde, şiddetli psoriasisde, eritrodermik ve generalize püstüler psoriasis gibi durumlarda ve psoriatik artritte varlığında sistemik tedavi tercih edilmektedir (1). Metotreksat, retinoidler ve siklosporin psoriasis tedavisinde kullanılan geleneksel sistemik tedavi ajanları olarak sayılmaktadır. Uzun yıllardır kullanılmaları nedeniyle etkinlikleri ve yan etkileri iyi bilinmektedir (1). Biyolojik ajanlar olarak bilinen alefasept, efalizumab, etanersept, infliksimab gibi daha yeni ilaçlar ise ultraviyole ve geleneksel tedavilere yanıt alınamadığı ya da bunların kullanılamadığı durumlarda tercih edilebilmektedir (3).

Metotreksat: Sentetik bir folik asit analogu olan metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzim inhibisyonu yaparak DNA sentezini inhibe etmektedir (2). İmmünsupresif ve antiinflamatuvar etkileri ile psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde en etkili sistemik ajan olarak kabul edilmektedir (62). Eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis gibi şiddetli formlarda etkili olmaktadır (1). Yan etkileri genellikle doz bağımlıdır. Tedaviye 2.5-5 mg/hafta test dozu ile başlanması ve etkinliğin

sağlandığı ortalama 10-15 mg/hafta doza kadar dereceli olarak arttırılması, ancak 25 mg/hafta'nın üzerine çıkılmaması önerilmektedir (1).

Asitretin: Keratinositlerde differansiyasyonu arttırarak etki gösteren bir oral retinoiddir. Monoterapi olarak püstüler psoriasisde diğer psoriasis formlarına göre daha etkilidir. Plak, guttat ve eritrodermik psoriasisde diğer tedavi yöntemleriyle kombinasyon etkinliğini arttırır. Özellikle UVB ve PUVA ile kombinasyon (Re-UVB, Re-PUVA) sık olarak kullanılmaktadır. En önemli yan etkisi teratojenitedir. Diğerleri hepatotoksite, hiperlipidemi, keilit, deride soyulma, artralji ve myaljidir (62).

Siklosporin: Kalsinörin inhibisyonu yoluyla T lenfositlerden IL-2 ve diğer sitokinlerin salınımını engelleyerek etki eden güçlü immünsupresif bir ajandır (62). Şiddetli plak psoriasisde ve diğer tedavilere yanıt alınamayan psoriasis hastalarında kullanılmaktadır. Genel olarak 2-5 mg/kg/gün doz aralığında, intermitten kısa tedaviler şeklinde kullanılması önerilmektedir (58) En sık görülen yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve gastrointestinal bulgulardır. Uzun süreli kullanımında lenfoproliferatif maliniteleri indüklediği gösterilmiştir.

Biyolojik Ajanlar: Proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α ve T lenfositlerin psoriasisin etyopatogenezindeki önemli rollerinin gösterilmesi bu basamaklara etkili ilaçların tedavide başarılı olabileceğini düşündürmüştür (63, 64). Ancak tedavide yeni olmaları ve uzun dönem güvenilirlikleri tam olarak kanıtlanamamış olması kullanımlarını kısıtlamaktadır. Etki mekanizmalarına göre, TNF- α antagonistleri (etanercept, infliksimab, adalimumab) ve T lenfositleri üzerinden etki edenler (alefasept ve efalizumab) olmak üzere iki gruba ayrılırlar (64). Diğer tedavilere yanıt vermeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği orta veya şiddetli psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda tercih edilebilir. Tüberküloz, ciddi enfeksiyolar, orta ve şiddetli kalp yetmezliği, demyelizan hastalıklar ve içeriklerine karşı aşırı duyarlılık kontrendikasyonlarını oluşturur.

a) İnfliksımab: İnsan ve fare kökenli; şimerik, monoklonal IgG1 antikorudur. Hem çözünür, hem de membrana bağlı TNF- α 'ya yüksek affinite ile bağlanarak, stabil kompleksler oluşturur. Bu şekilde hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanması engellenen TNF- α , proinflamatuvar etkilerini gösteremez (64).

b) Adalimumab: İnsan kaynaklı ilk monoklonal antikordur ve TNF- α 'ya spesifik olarak bağlanıp TNF- α 'nın, hücre yüzeyindeki p55 ve p75 reseptörleriyle etkileşimini engelleyerek etki gösterir (64, 65).

c) Etanercept: TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteindir. TNF- α 'nın hücre yüzeyindeki reseptörlerine bağlanmasını engelleyerek proinflamatuvar etkilerini önler (64).

d) Efalizumab: Lökosit fonksiyon antijeni-1 (LFA-1)'in alt ünitesi olan CD11a'ya karşı geliştirilmiş olan rekombinan humanize bir IgG1 monoklonal antikordur. LFA-1' e bağlanarak T hücre aktivasyonu, vasküler yataktan dermise T hücre göçü ve dermal T hücrelerinin keratinositlere adezyonu önlenir (64).

2.2 RESİSTİN

Beyaz yağ dokusu adipokinler adı verilen çeşitli proteinleri salgılayan aktif bir organdır. Adipokinler metabolizma, immünite ve inflamasyonun fizyolojik ve patolojik regülasyonunda rol almaktadırlar (66,67).

Resistin, başlangıçta kemirgenlerde insülin rezistansını tetikleyen adiposit kaynaklı peptid olarak tarif edilmiştir (68,69,70). Son zamanlarda ise resistinin çeşitli inflamatuvar hastalıklardaki rolüyle ilgili giderek artan çalışmalar dikkati çekmektedir. Resistin insanlarda 108 amino asitten oluşan 12.5 kDa'luk sisteinden zengin bir proteindir (71-75). Kemirgenlerde resistin esas olarak yağ dokusundan ve daha az miktarda gastrointestinal sistem, adrenal bezler, çizgili kaslar, pankreas ve dalaktan sekrete edilir (76-78). Kemirgenlerin aksine insanlarda resistin ekspresyonu matür adipositlerde düşük orandadır (79). İnsanlarda resistin kemik iliğinde diğer dokulara oranla yüksek miktarda ekspresse edilir; plasentadaki trofoblastik hücreler, pankreas, lökoblastlar, sinovyal sıvı, sinovyal doku ve kan diğer ekspresse olduğu bölgelerdir (80). Beyaz yağ dokusunda resistinin ekspresse eden hücreler monosit ve makrofajlardır (80). İnsanlarda çok az miktarda resistin yağ dokusu kaynaklı olsada, adipositler resistinin hedef hücresi olabilir.

Resistinin İnflamasyondaki Rolü: Son zamanlarda in vitro ve in vivo ortamlarda resistinin proinflamatuvar etkili bir protein olduğu gösterilmiştir (81). Fakat inflamasyonda nasıl etki ettiğiyle ilgili çok az şey bilinmektedir.

Monositlerin makrofajlara differansiyasyonu sırasında resistin ekspresyonunun artması resistinin monosit makrofaj fonksiyonlarında etkili olabileceğini düşündürmektedir (82). TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve lipopolisakkaritler gibi proinflamatuvar medyatörlerin periferel kan mononükleer hücrelerinden resistin ekspresyonunu güçlü bir şekilde uyarması; resistinin inflamasyonda rolü olduğunun bir göstergesidir (83). Ayrıca C- reaktif protein'in doz bağımlı olarak periferel kan mononükleer hücrelerinden resistin sekresyonunu arttırması da inflamasyondaki rolünü desteklemektedir (84). Silswal ve arkadaşları insan ve kemirgen makrofajlarının insan resistiniyle inkübasyonu sonrası proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-12 üretiminin arttığını gözlemlemişlerdir (74). Resistin ayrıca sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun artışına ve fosfolipaz C aktivasyonuna neden olmaktadır (85). Filkova ve arkadaşları resistinin in vitro şartlarda beyaz yağ dokusundan proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-8 ve TNF- α ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir (86). Bu bilgiler ışığında resistinin proinflamatuvar sitokinlerle beraber inflamasyon ve immüitenin regülasyonunda önemli rolü olduğunu ve çeşitli hastalıkların patogenizinde etkin rol aldığını söyleyebiliriz.

Resistinin ve İlişkili Hastalıklar:

Resistinin ve Psoriasis: Bazı çalışmalarda psoriyasisli hastaların serum resistin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve resistin seviyesiyle hastalık şiddetinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (38,87). Psoriasis ve obezite birlikteliği uzun zamandır bilinmektedir. İnsan adipositleri resistin üretmesinde yağ dokusunun stromal komponentinin hücreleri tarafından ve özellikle de makrofajlar tarafından üretilmektedir. Lipopolisakkaridler ve inflamatuvar sitokinlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın insan periferel kan mononükleer hücrelerinden resistin mRNA ekspresyonunu indüklediği ispatlanmıştır. Resistin düzeyi kendi miktarına (otokrin etki) ve makrofajlardan IL-12, periferel kan mononükleer hücrelerinden TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve CXCL8 üretimine bağlıdır (38). Resistinin otokrin etkisiyle ve diğer proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak daha fazla resistin üretilmesi resistinin psoriasisteki patojenik rolünün oluşumuna neden olur.

Resistinin Obezite ve İnsülin Direnci: Obez kemirgenlerde resistin düzeyi yüksek olarak saptanmaktadır. Sağlıklı kemirgenlere resistin verilmesi bozulmuş

glukoz toleransına, insülin fonksiyonunda bozulmaya neden olurken; resistin antikorlarının verilmesi kan glukoz düzeyi ve insülin fonksiyonunda düzelmeyi sağlamaktadır (78). Adipokinler ve resistin tarafından indüklenen beta hücre apoptozisi tip 2 diyabette görülen beta hücre disfonksiyonuna neden olabilir (88). Resistin kemirgenlerde iskelet kaslarında insülin bağımlı glikojen sentez ve glukozun hücre içine alımını inhibe eder (79). Resistin ayrıca karaciğere glukoz alımını azaltır ve bunu insülin reseptörleri azaltıp, glikojen sentetazı inhibe ederek sağlar.

Bütün bu bilgiler ışığında resistinin obezite, insülin direnci ve diyabetes mellitus, aterosklerosis, hiperlipidemi ve metabolik sendromla ilişkili olduğu söylenebilir (89).

Resistin ve Diğer Hastalıklar: Resistin; proinflamatuvar sitokinlerde artma, vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), endotelin (ET-1), monosit kemoatraktan protein (MCP)-1, matriks metalloproteinaz (MMP) seviyesinde yükselme, foam cell oluşumunu tetikleme, endotelyal disfonksiyona neden olup anjiogenesisi uyarmasıyla ve düz kas hücrelerinde proliferasyona neden olarak ateroskleroz patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (90). Obezitenin bazı kanserlerle ilişkili olduğu bilinmektedir. Meme kanserinde plasma resistin seviyesinin yükseldiği ve yüksek histolojik gradle ilişkili olduğu savunulmuştur (91). Lenfoma hastalarında diğer hematolojik malignitelere göre yüksek olduğu bildirilmiştir (92). Malignitelere resistin seviyeleriyle ilgili az sayıda çalışma olmasına rağmen genel görüş resistinin tümör oluşumunun patogenezinde rol aldığı yönündedir (86). Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Sjögren sendromu gibi çeşitli hastalıklarda hastalık aktivitesiyle resistin seviyeleri ilişkili bulunmuştur (86). Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte artmış serum resistin düzeyi saptanmıştır (86). Resistinin Behçet hastalığındaki inflamatuvar süreçte yer aldığı ve resistin düzeyleri hastalık aktivitesinin korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (93).

2.3 TÜMÖR NEKROZİS FAKTÖR ALFA

TNF- α başlangıçta tümörde nekroza neden olan faktör olarak tanımlansa da ardından çeşitli inflamatuvar, infeksiyöz ve malign durumların patogenezinde önemli rolü olan bir proinflamatuvar sitokin olduğu anlaşılmıştır (94). TNF- α etkilerini tip 1

ve tip 2 TNF- α reseptörleri aracılığıyla gösteren 26 kDa ağırlığında bir transmembran proteindir (95). TNF- α (kaşektin)'nin doğal ve kazanılmış bağışıklık, hücre regülasyonu, farklılaşması, apoptozis ve immün modülasyon gibi görevleri vardır. TNF- α pankreas β hücrelerine toksik etki yapar, inflamatuvar hücrelerin damar adezyonunu sağlar, monosit ve makrofajları olgunlaştırır, polimorfonükleer lökositlerin antikor bağımlı sitotoksitesini artırır, B ve T lenfositleri olgunlaştırır, IL-1, IL-2, IL-7 ile timosit proliferasyonunu hızlandırır ve hücreleri X ışınına karşı korur. Obezite ile birlikte artan TNF- α konsantrasyonu insülin reseptör fonksiyonunu bozarak insülin rezistansına yol açar (96).

TNF- α 'nın monosit ve makrofaj başta olmak üzere mast hücreleri, T ve B lenfositler, natural killer hücreler, nötrofiller, endotelyal hücreler, düz kas ve kalp kası hücreleri, keratinositler, fibroblastlar ve osteoklastlarında içinde bulunduğu bir çok hücre tarafından üretilir (94). TNF- α sağlıklı bireylerde ölçülemeyecek düzeyde iken inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda serum ve dokudaki düzeyleri yüksek olarak saptanır. İnflamatuvar ve enfeksiyöz durumun şiddetiyle serum TNF- α seviyesi pozitif korelasyon gösterir (94). TNF- α 'nın inflamasyonundaki ana rolüne işaret eden bulgulardan biri de TNF- α blokajı yapan ilaçların romatoid artrit, ankilozan spondilit, inflamatuvar barsak hastalıkları, psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde etkili olmasıdır.

TNF- α , psoriasisli hastaların serumunda ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmaktadır. IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü kapa ve beta'yı artırır ve keratinosit çoğalmasını sağlar. Tüm bu sinyaller deri ve eklemler başta olmak üzere birçok organda patolojik inflamasyona yol açabilir (97). TNF- α nötralizasyonu ile psoriasis ve psoriatik artrit patofizyolojisindeki inflamatuvar kaskad bozulmuş olur (98). TNF- α enfeksiyona normal yanıtta gereklidir fakat uygunsuz veya fazla üretimi zararlı olabilmektedir. Ayrıca anti TNF- α tedavisi alanlarda enfeksiyöz hastalıkların oranının artması TNF- α 'nın enfeksiyöz hastalıklardaki fizyolojik rolüne ışık tutmaktadır (94,98). Başlangıçta tümörosidal ajan olarak tariflense de kanser tedavisinde kullanımı toksik etkilerinden dolayı sınırlıdır. Ayrıca tümöral hücrelerde proliferasyon, invazyon ve metastaz oluşumunda önemli role sahiptir (94).

2.4 İNTERLÖKİN-6

IL-6 yaklaşık 26 kDa ağırlığında, 184 aminoasitten oluşan multifonksiyonel bir sitokindir. IL-6 reseptörü 60 kDa'luk bağlayıcı bir protein ile 130 kDa'luk sinyal ileten alt birimden oluşur (99). IL-6 ve reseptörünün geni 7. kromozomda bulunmaktadır (99).

Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6 aynı zamanda fibroblastlar, endotel hücreleri, B ve T lenfositler, hepatositler, keratinositler, glial hücreler ve kemik iliği stroma hücrelerinin de aralarında bulunduğu bir çok farklı hücre tarafından da sentezlenebilmektedir (100). IL-6'nın dolaşımdaki miktarının yaklaşık üçte biri yağ dokusu kaynaklıdır (101).

IL-6, B hücrelerinin farklılaşmasında ve immünglobülin sentezinin uyarılmasında etkilidir (102). Ayrıca IL-1 ve TNF- α ile akut faz cevabının oluşturulmasında etkilidir ve ateşi oluşturan bir endojen pirojen olarak önemli rol oynar (103). IL-6 ayrıca T hücrelerinin ve timositlerin kostimülatörüdür. Sitotoksik T lenfositlerin farklılaştırıcı faktörü ve erken kemik iliği hematopoetik stem hücrelerinin gelişimi için bir kofaktördür. IL-6, naturel killer hücre aktivitesini de arttırmaktadır. IL-6 nötrofil, monosit, eosinofil ve megakaryositlerin proliferasyonunun desteklenmesi için IL-3 ile birlikte çalışmaktadır. IL-6 lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotelial hücreler üzerine etki göstermektedir (103). Gram negatif bakteriyel infeksiyon ve inflamatuvar reaksiyonlarda sirkülasyondaki seviyeleri artmış bulunmuştur. Bu koşullarda IL-6 kanda kolaylıkla ölçülebilen sitokinlerden biridir (104). Ayrıca IL-6'nın bir çok hücre tipi için otokrin büyüme faktörü olmasından dolayı fazla üretimi plasmositom, multiple myeloma, uterin serviks karsinomu ve kaposi sarkoma gibi bazı malignensiler ile ilişkilendirilmiştir (104).

Psoriasis lezyonlarında, IL-6 düzeyi yüksektir ve hastalık şiddetiyle pozitif korelasyon gösterir (105). Hastalıkta görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu bilinmektedir (106).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Bolu Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu'nun 2009/32 sayılı onayı alınarak Ocak 2010 - Şubat 2010 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran ardışık 40 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

Çalışma ve kontrol grubundaki hastalara yapılan işlemler hakkında bilgi verildi ve yazılı onamları alındı.

Hastalara psoriasis tanısı dermatolojik ve histopatolojik değerlendirme ile konuldu. Daha önce histopatolojik incelemesi olan hastalar biyopsi tekrarlanmadan çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterlere dikkat edildi.

Çalışma dışı bırakma kriterleri:

- 18 yaşından küçük olmak
- Kronik Plak Psoriasis dışında kalan psoriasis tiplerinin varlığı
- Son üç ay içinde psoriasis nedeniyle herhangi bir sistemik tedavi (asitretin, siklosporin, metotreksat, fototerapi ve biyolojik ajanlar gibi) almak
- Son bir ay içinde psoriasis nedeniyle herhangi bir topikal tedavi (kortikosteroid, kalsipotriol, takrolimus, pimekrolimus gibi) almak
- Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, tip 1 ve 2 diabetes, kronik böbrek ve karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, beslenme bozukluğu, otoimmün hastalık, tiroid hastalıkları, immünsüpresif hastalık hikayesi olmak ve sistemik tedavi almak
- Başvurduğu anda tanımlanabilen bir enfeksiyon odağı varlığı

Hastaların yaşı, cinsiyeti, psoriasis tipi, şimdiye kadar aldığı ve almakta olduğu tedaviler, sistemik hastalık öyküsü, sürekli kullandığı ilaçlar, boy, kilo ölçümü sorgulandı. Kontrol grubuna ise kişiler yaş, cinsiyet, sistemik hastalık öyküsü, boy, kilo ölçümleri sorgulanarak dahil edildi. Belirlenen kriterler yönünden uygun olmayan hastalar ve kontrol grubundaki sağlıklı bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ); (kilo) kg/(boy) cm² formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalardan alınan bel ölçümlerinde iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçüldü. Hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanıldı. PAŞİ, tutulan vücut yüzey alanı ile lezyonların eritem, deskuamasyon ve infiltrasyon derecesine göre psoriasis şiddetinin hesaplandığı bir skorum sistemidir. Bu skorum sisteminde vücut; baş, üst ekstremit, gövde ve alt ekstremit olmak üzere dört bölgeye ayrılarak değerlendirilmektedir. Baş için % 10, üst ekstremit için % 20, gövde için % 30 ve alt ekstremit için % 40 olmak üzere her bir bölge için vücut yüzey alanı oranı belirlenmiştir. PAŞİ skoru 0 ile 72 arasında değişmektedir ve sayısal değeri hastalığın şiddetiyle paralel olarak artmaktadır. PAŞİ skorunun hesaplanması Tablo 3.1’de şematize edilmiştir.

Tablo 3.1: PAŞİ Skoruması

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
İnfiltrasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Deskuamasyon	yok	hafif	orta	şiddetli	çok şiddetli	-	-
Alan (%)	0	1–9	10–29	30–49	50–69	70–89	90–100
PAŞİ değeri hesaplanması: $PAŞİ = 0.1 \times (Eb + İb + Db) + 0.2 \times (Eüe + İüe + Düe) + 0.3 \times (Eg + İg + Dg) + 0.4 \times (Eae + İae + Dae) Aae$ E: Eritem İ: İnfiltrasyon D: Deskuamasyon A: Alan b: Baş üe: Üst ekstremit g: Gövde ae: Alt ekstremit							

Kontrol grubu kendisinde ve ailesinde psoriasis bulunmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi uyumlu sağlıklı 40 bireyden oluşturuldu.

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastalardan en az sekiz saatlik açlık sonrası periferik venöz kan örnekleri alındı. Rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler aynı gün bakıldı. TNF- α , IL-6 ve resistin için alınan kan örneklerinin oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar yaklaşık 1 ay -70°C de saklandı. Analizden hemen önce dondurulmuş örnekler çözöldü ve A.İ.B.Ü. Tıp Faköltesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işlemlerinden kaçınıldı.

Serum TNF- α Düzeyi Ölçümü

Serum TNF- α düzeyi Human TNF- α ELISA kiti kullanılarak ölçöldü (Katolog numarası BMS223/4TENCE, Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, Vienna, Austrian). Test sonuçları 500, 250, 125, 62.5, 32.25, 15.6, 7.8 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçömler 450 nm de yapıldı. Testin ölçüm aralığı sıfır ile 500 pg/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 6, günlerarası tekrarlanabilirliği %7.4, analitik duyarlılığı 2.3 pg/ml' nin altındadır.

Serum IL-6 Düzeyi Ölçümü

Serum IL-6 düzeyi Human IL-6 ELISA kiti kullanılarak ölçöldü (Katolog numarası BMS213/2TENCE Bender MedSystems GmbH, Campus Vienna Biocenter 2, Vienna, Austrian). Test sonuçları 100, 50, 25, 62.5, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçömler 450 nm de yapıldı. Testin ölçüm aralığı sıfır ile 100 pg/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 3.4, günlerarası tekrarlanabilirliği % 5.2, analitik duyarlılığı 0.92 pg/ml' nin altındadır.

Serum Resistin Düzeyi Ölçümü

Serum resistin düzeyi Human resistin ELISA kiti kullanılarak ölçöldü (Katolog numarası RD191016100 BioVendor-Laboratorni Medicina Modrice, Czech Republic). Test sonuçları 50, 20, 10, 5, 2,1 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçömler 450 nm de yapıldı. Testin ölçüm aralığı sıfır ile 50 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 2.8, günlerarası tekrarlanabilirliği % 5.1, analitik duyarlılığı 0.39 ng/ml'un altındadır.

Tüm ELISA ölçümlerinde mikropalak yıkayıcı olarak Thermo Scientific Wellwash 4 MK 2 (Thermo Scientific, Massachusetts, ABD) kullanıldı. ELISA okuyusu olarak Biorad Benchmark Plus (Bio-Rad Laboratories Inc, California, ABD) kullanıldı.

İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 16.0” paket programı kullanıldı.

Sayısal verilerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile değerlendirildi.

Sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma, kategorik değişkenler ise % (yüzde) olarak ifade edildi.

Normal dağılım değişkenler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler verilirken ortalama $\pm$ standart sapma kullanıldı. Normal dağılım varsayımını sağlamayan değişkenlerde ise ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı.

Normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenlerin analizinde, 2 grup arasındaki farkı incelemek için bağımsız örneklemeler için t testi kullanıldı. Normal dağılımı sağlamayan değişkenler için ise 2 bağımsız grup arasındaki fark non-parametrik testlerden Mann-Whitney U testi ve Kruskal Wallis testiyle araştırıldı.

Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0.05$ olarak kabul edildi ve bu değerden küçük olan p değerleri için ($p<0.05$) sıfır hipotezi reddedilerek istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirtildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı konulan 40 hasta ve sağlıklı 40 kişiden oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirildi.

Hasta grubuna ait cinsiyet, yaş, hastalık süresi, PAŞİ, TNF- α , IL-6, resistin değerleri Tablo 4.1’de, kontrol grubuna ait cinsiyet, yaş, TNF- α , IL-6, resistin değerleri Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hasta grubuna ait veriler

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Hastalık süresi (ay)	PAŞİ	TNF- α (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	Resistin (ng/ml)
1	K	32	18	8	5.62	4.93	23.24
2	K	23	120	9.8	14.40	12.60	16.66
3	E	47	60	22	23.79	8.78	25.04
4	E	50	216	10	8.36	6.10	21.78
5	E	53	240	6	7.14	4.61	14.41
6	K	43	144	9	37.60	4.79	11.28
7	K	44	36	10	15.37	8.79	9.20
8	K	21	12	2	3.26	3.32	3.26
9	K	48	24	6.5	15.74	8.70	15.74
10	K	19	6	6.5	13.98	8.37	13.98
11	E	60	360	17.5	21.80	12.67	21.80
12	E	54	84	3	13.22	3.93	13.22
13	K	59	156	8	15.11	8.57	15.11
14	E	43	240	8.5	8.03	13.78	8.03
15	E	25	18	6.5	18.17	4.98	18.17
16	K	56	240	2	9.27	21.19	3.82
17	K	44	300	14.5	13.85	8.88	39.9
18	K	20	60	4.5	10.49	4.52	8.93
19	E	45	240	6	11.10	8.18	20.93
20	E	26	3	2	6.25	6.21	10.19
21	E	39	240	8.5	13.84	4.70	18.87
22	E	55	240	2.5	1.39	4.02	9.22
23	K	48	18	1.5	5.01	18.34	6.59
24	E	36	36	6.5	15.67	15.08	21.12
25	K	43	120	5.7	13.85	7.38	20.69
26	E	70	300	10.5	23.21	11.47	12.77
27	E	22	48	12	18.06	6.33	18.11
28	E	29	24	2	9.60	6.33	3.02
29	K	20	24	1.5	5.90	6.33	8.40
30	K	28	48	2.5	1.08	3.11	3.12
31	K	47	360	4.6	10.77	7.77	7.44
32	E	45	180	7.5	8.18	5.68	10.76
33	E	20	84	13	29.33	3.70	3.66
34	K	53	300	10	10.49	4.02	9.29
35	K	26	240	6.5	12.04	8.11	13.90
36	K	62	24	5	128.07	1.67	8.59
37	E	35	120	3	8.66	7.27	9.90
38	K	30	240	14	21.05	8.11	9.30
39	K	24	60	28	32.05	14.10	25.40
40	E	54	300	15	27.50	8.79	19.05

Tablo 4.2: Kontrol grubuna ait veriler

Kontrol	Cinsiyet	Yaş	TNF-6 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	Resistin (ng/ml)
1	E	70	3.50	2.79	4.40
2	E	71	8.36	3.38	2.90
3	K	63	8.58	4.98	7.20
4	K	23	1.90	4.35	1.01
5	E	51	2.60	4.98	10.2
6	K	22	3.48	2.79	3.20
7	E	34	4.75	3.62	2.12
8	E	59	1.40	5.17	8.72
9	K	31	5.70	6.10	2.15
10	K	20	1.70	4.35	7.70
11	K	42	7.40	4.43	6.36
12	K	43	2.32	3.86	5.17
13	E	48	3.39	4.80	8.94
14	E	54	10.10	4.35	6.30
15	K	35	0.74	2.98	7.20
16	K	28	1.38	4.30	6.10
17	K	60	3.23	3.11	3.91
18	K	44	4.48	3.62	1.67
19	E	55	9.88	3.62	2.68
20	K	34	1.44	3.40	4.57
21	K	29	2.27	3.40	2.50
22	K	26	1.70	1.33	3.16
23	K	22	6.50	4.00	2.09
24	E	45	6.58	4.02	1.20
25	K	44	6.23	3.40	3.15
26	K	20	3.18	7.14	22.12
27	K	20	2.57	4.02	5.03
28	E	20	2.32	4.02	7.79
29	E	47	0.13	4.43	4.28
30	E	58	4.40	1.45	8.55
31	K	24	0.74	9.89	2.82
32	E	39	10.49	2.21	6.47
33	E	68	4.20	7.63	9.09
34	K	25	11.10	3.55	7.87
35	E	46	3.29	2.98	21.47
36	K	54	5.23	3.12	4.45
37	K	53	4.67	2.24	7.54
38	E	36	4.39	5.17	3.34
39	E	25	0.54	3.62	2.63
40	E	36	0.89	1.12	2.54

Hasta grubunun 20'si (% 47.5) erkek, 20'si (% 52.5) kadın; kontrol grubunun 21 (% 52.5) erkek, 19'u (% 47.5) kadındı. Yapılan değerlendirmede iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.823$).

Hasta grubunun yaşları 19-70 yıl arasında olup, ortalaması 39.95 ± 14.09 yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 20-71 yıl arasında olup, ortalaması 40.6 ± 15.43 yıl idi. Yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,845$). Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri ve yaş ortalamaları Tablo 4.3' te verilmiştir.

Tablo 4.3: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet ve yaş ortalamaları

	Sayı	Yüzde (%)	Yaş Ortalaması	Standart Sapma
Hasta	40		39.95	14.09
Erkek	20	50	43.35	14.02
Kadın	20	50	36.55	13.66
Kontrol	40		40.60	15.43
Erkek	21	52.5	47.89	14.59
Kadın	19	47.5	34.64	13.67

Tablo 4.4: Hasta ve kontrol grubu arasındaki cinsiyet ve yaş ortalamalarının farklılığın karşılaştırılması

	Cinsiyet	Yaş
P	0,823	0,845
Test	Ki-kare	Parametrik olmayan Mann-Whitney U

Hasta grubunun hastalık süresi ortalaması 139.58 ± 113.64 ay olarak bulundu. Erkek hastalarda ortalama hastalık süresi 159.45 ± 109.80 ay, kadın hastalarda ise 119.70 ± 116.69 ay olarak tespit edildi.

Hastaların PAŞİ değerleri 1.5 ile 28 arasında değişmekteydi. PAŞİ değerlerinin ortancası 6.5, ortalaması 8.5 ± 5.72 olarak tespit edildi (Tablo 4.5). Erkek hastaların PAŞİ değerleri 2 ile 22 arasında değişmekteydi. Erkek hastalarda PAŞİ değeri ortancası 7.75, ortalaması 8.5 ± 5.37 olarak hesaplandı. Kadın hastaların PAŞİ değerleri 2 ile 22 arasında değişmekteydi. Kadın hastalarda PAŞİ değeri ortancası 6.5, ortalaması 7.61 ± 6.15 olarak hesaplandı. Hasta grubunda kadın ve erkeklerde PAŞİ değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.627$).

Hasta grubunun VKİ'i 17.50 ile 36.10 arasında olup ortalaması 26.63 ± 4.98 olarak tespit edildi. Hasta grubunda kadın ve erkeklerde VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.529$).

Kontrol grubunun VKİ 18.60 ile 49.40 arasında olup, ortalaması 26.38 ± 3.87 olarak tespit edildi. Kontrol grubunda kadın ve erkeklerde VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.777$).

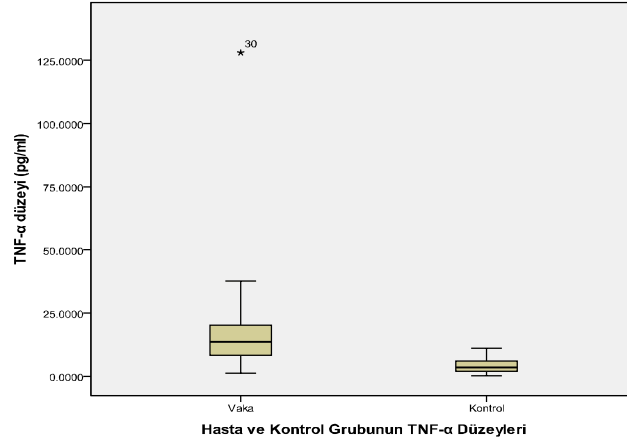
Hasta ve kontrol grubu arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.826$) (Tablo 4.5).

Hasta grubunun bel çevresi 70 ile 118 cm arasında olup ortalaması 95 ± 12.64 cm olarak tespit edildi.

Kontrol grubunun bel çevresi 65 ile 120 cm arasında olup ortalaması 92.48 ± 14.45 cm olarak tespit edildi.

Hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.432$).

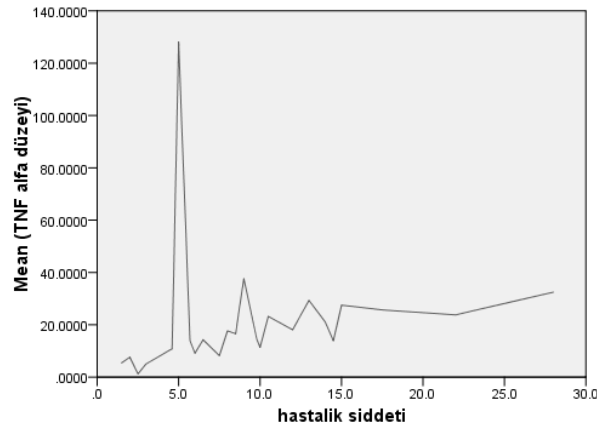
Hasta grubunun TNF- α değerleri 1.08 pg/ml ile 128.07 pg/ml arasında olup ortalaması 17.11 ± 20.04 pg/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunun TNF- α değerleri 0.13 pg/ml ile 11.10 pg/ml arasında olup ortalaması 4.19 ± 2.98 pg/ml olarak tespit edildi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Hasta ve kontrol grubunun TNF- α değerleri

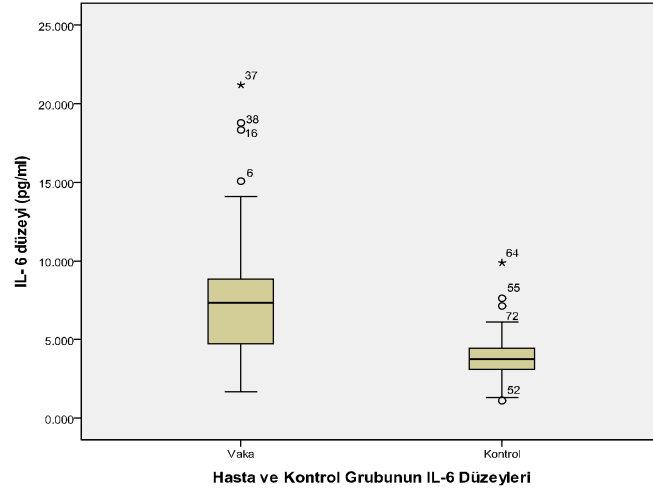
Hasta grubunda TNF- α değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.5).

Hasta grubunda PAŞİ yükseldikçe TNF- α değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0.137$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Hastalık şiddeti ile TNF- α arasındaki ilişki

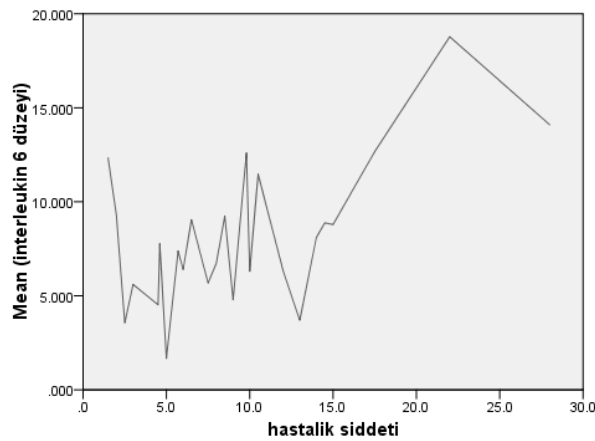
Hasta grubunun IL-6 değerleri 1.67 pg/ml ile 21.19 pg/ml arasında olup ortalaması 8.15 ± 4.56 pg/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunun IL-6 değerleri 1.12 pg/ml ile 9.89 pg/ml arasında olup ortalaması 3.99 ± 1.64 pg/ml olarak tespit edildi (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Hasta ve kontrol grubunun IL-6 değerleri

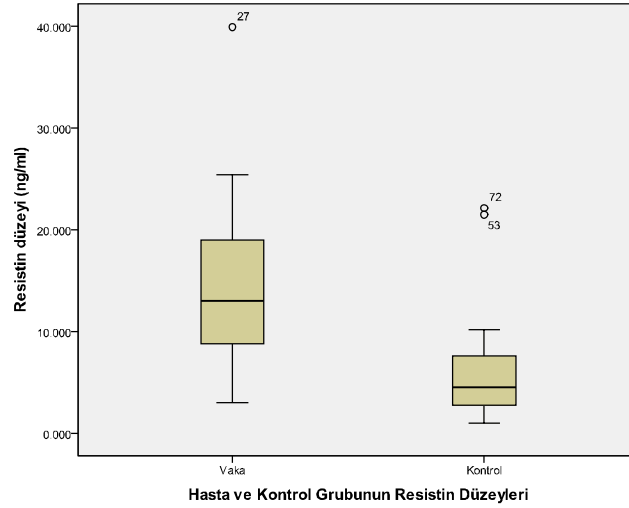
Hasta grubunda IL-6 değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.001$) (Tablo 4.5).

Hasta grubunda PAŞİ yükseldikçe IL-6 değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.045$) (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Hastalık şiddeti ile IL-6 arasındaki ilişki

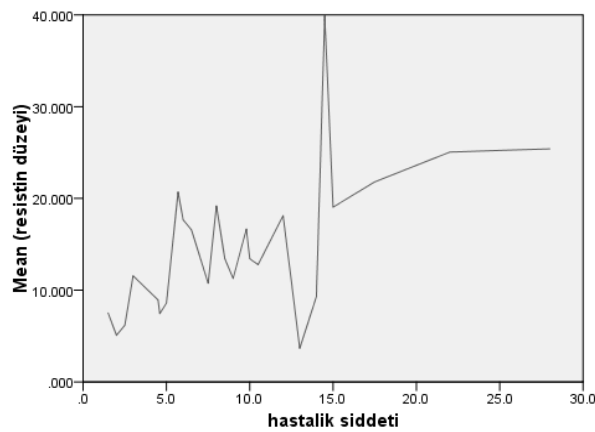
Hasta grubunun resistin değerleri 3.02 ng/ml ile 39.900 pg/ml arasında olup ortalaması 13.84 ± 7.66 ng/ml olarak tespit edildi. Kontrol grubunun resistin değerleri 1.01 pg/ml ile 22.12 ng/ml arasında olup ortalaması 5.76 ± 4.49 ng/ml olarak tespit edildi (Şekil 4.5).



Şekil 4.5: Hasta ve kontrol grubunun resistin değerleri

Hasta grubunda resistin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,001$) (Tablo 4.5).

Hasta grubunda PAŞİ yükseldikçe resistin değerindeki artış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$) (Şekil 4.6).

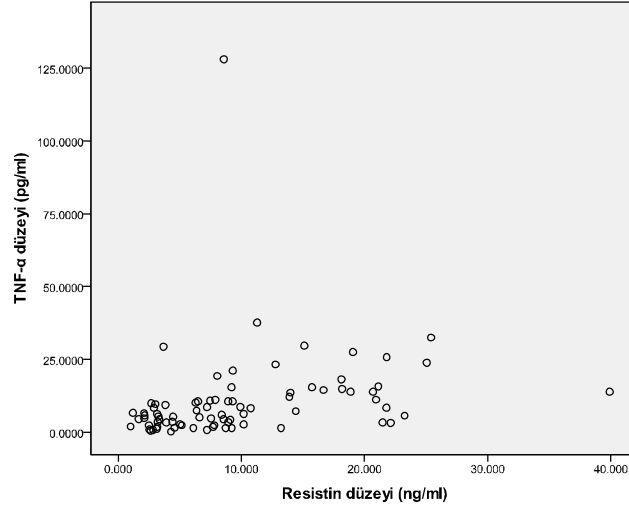


Şekil 4.6: Hastalık şiddeti ile resistin arasındaki ilişki

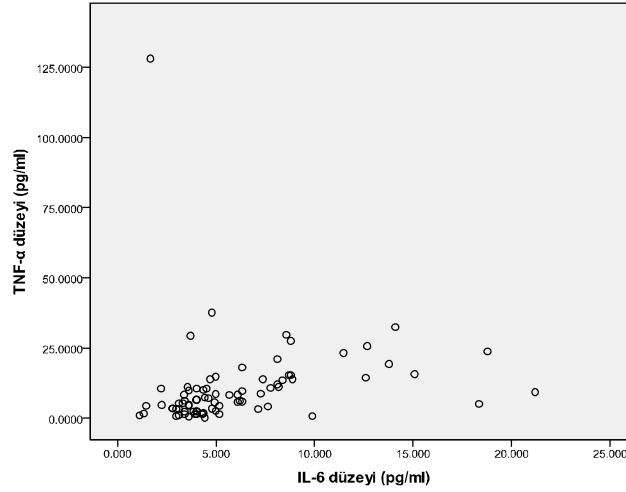
Tablo 4.5: Hasta ve kontrol grubunun PAŞİ, VKİ, TNF- α , IL-6, Resistin değerleri

		N	Ortalama	p
PAŞİ	Vaka	40	8.5 ± 5.72	—
	Kontrol	40		
VKİ	Vaka	40	26.63 ± 4.98	0.826
	Kontrol	40	$26,38 \pm 3.87$	
TNF-α (pg/ml)	Vaka	40	17.11 ± 20.04	0,001
	Kontrol	40	4.19 ± 2.98	
IL-6 (pg/ml)	Vaka	40	8.15 ± 4.56	0,001
	Kontrol	40	3.99 ± 1.64	
Resistin (ng/ml)	Vaka	40	13.84 ± 7.66	0,001
	Kontrol	40	5.76 ± 4.49	

Hasta grubunda TNF- α ile resistin değerleri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$) (Tablo 4.6) (Şekil 4.7).

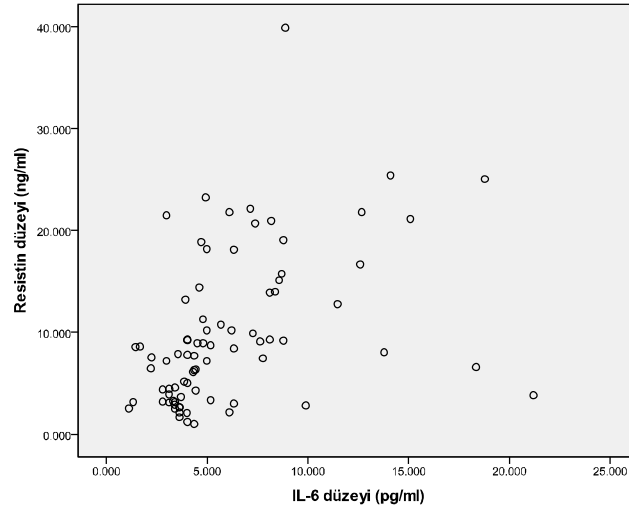
**Şekil 4.7:** TNF- α ile Resistin düzeyleri arasındaki ilişki

Hasta grubunda TNF- α ile IL-6 değerleri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$) (Tablo 4.6) (Şekil 4.8)



Şekil 4.8: TNF- α ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki

Hasta grubunda resistin ile IL-6 değerleri arasında aynı yönlü istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı ($p=0.001$) (Tablo 4.6) (Şekil 4.9)

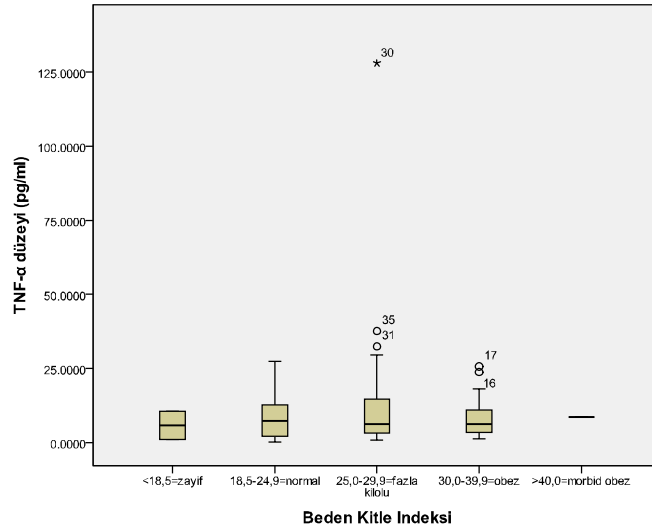


Şekil 4.9: Resistin ile IL-6 düzeyleri arasındaki ilişki

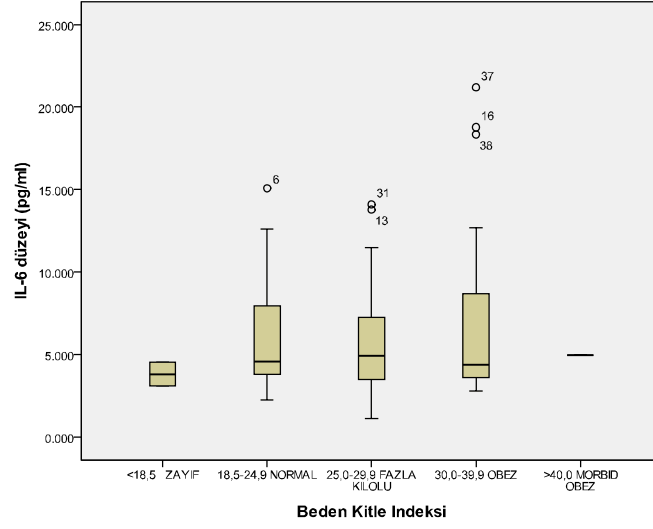
Tablo 4.6: Hasta grubunun TNF- α , IL-6 ve Resistin değerlerinin birbirleriyle ilişki

Spearman's rho			TNF- α (pg/ml)	Resistin (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)
	TNF- α (pg/ml)	Correlation Coefficient	1.000	0.509	0.519
		Sig. (2-tailed)		0.001	0.001
	Resistin (ng/ml)	Correlation Coefficient	0.509	1.000	0.553
		Sig. (2-tailed)	0.001		0.001
	IL-6 (pg/ml)	Correlation Coefficient	0.519	0.553	1.000
		Sig. (2-tailed)	0.001	0.001	

Hasta grubunda TNF- α ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.906$) (Tablo 4.7) (şekil 4.10).

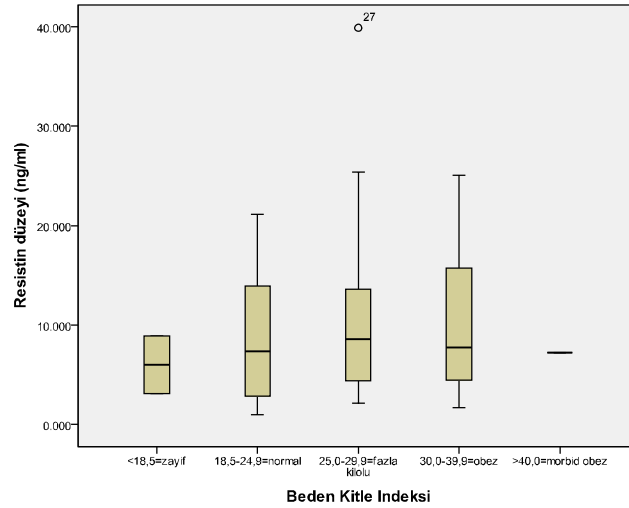
**şekil 4.10:** TNF- α ile VKİ arasındaki ilişki

Hasta grubunda IL-6 ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.860$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11: IL-6 ile VKİ arasındaki ilişki

Hasta grubunda resistin ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.610$) (Tablo 4.7) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12: Resistin ile VKİ arasındaki ilişki

Tablo 4.7: VKİ ile Resistin, IL-6, TNF- α arasındaki ilişkinin karşılaştırılması

	TNF-α (pg/ml)	Resistin (ng/ml)	IL-6 (pg/ml)
Chi-square	1.023	2.696	1.274
df	4	4	4
Asymp. Sig.	0.906	0.610	0.866

5. TARTIŞMA

Psoriasis derinin sık görülen kronik, remisyon ve relaplarla seyreden, inflamatuvar ve proliferatif hastalığıdır. Genel popülasyonda prevalansının % 1-3 olduğu tahmin edilmektedir (1). Deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyebilen bu hastalık klinik olarak zemini eritemli, üzerinde sedefi kalın kepeklerin olduğu keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir (1).

Psoriasis etyopatogenezi üzerinde çok fazla çalışılmasına rağmen henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (1). Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA tiplendirme çalışmaları sonucunda, psoriasisde genetik predispozisyonun önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır (4). Psoriasisin ortaya çıkabilmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu hem immün sistemin aktivasyonu, hem inflamasyonu sınırlayan mekanizmaların bozukluğu hem de keratinositlerin hiperreaktivitesi ile mümkündür. Ancak hastalığın organizmaya ait antijenlere karşı gelişen otoimmün bir hastalık mı olduğu yoksa eksojen veya endojen uyaranlarla oluşan immün aktivasyon mu olduğu halen açıklığa kavuşmamıştır. Bu belirsizliğe karşın hastalıktaki immün yanıtın mekanizmalarının aydınlatılması son yıllarda tedavide çığır açan ve sayıları giderek artan biyolojik ajanların geliştirilmesine olanak tanımıştır (64).

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller, sitokin ve kemokinlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarla psoriasis etyopatogenezinde sitokin ve kemokinlerin rolü daha iyi anlaşılmaya başlanmıştır (22). TNF- α ve IL-6 psoriasis patogenezinde rolü olan proinflamatuvar sitokinlerdendir (21,22). TNF- α psoriasisli hastaların serumunda ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunarak IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi sitokinlerin üretimini uyarır ve keratinosit çoğalmasını sağlar (22). Psoriasis etyopatogenesinde TNF- α 'nın rolünün daha iyi anlaşılmasıyla TNF- α antagonistleri (etanercept, infliksimab, adalimumab) psoriasis tedavisinde etkin biçimde kullanılmaya başlanmıştır (64). Psoriasis lezyonlarında ve hasta serumlarında, proinflamatuvar sitokinlerden IL-6'nın da düzeyi bazı çalışmalarda yüksek bulunmuştur (107-109,118). IL-6'nın psoriasisde görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu bilinmektedir (106).

IL-6 düzeyinin hastalık şiddetiyle de pozitif korelasyon gösterdiği bazı yayınlarda bildirilmiştir (109). Bu bilgiler ışığında romatoid artrit tedavisinde faz III klinik çalışmaları sürdürülen anti IL-6 reseptör monoklonal antikoru olan Anti-IL-6 (Tocilizumab)'ın gelecekte psoriasis tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bir ajan olduğu söylenebilir (110).

Genetik yatkınlık, azalan fiziksel aktivite ve yüksek enerjili diyet alımı sonucu obez kişi sayısı dünyada gittikçe artmaktadır. Obezite, psoriasisle ilişkili komorbiditelerin önemli bir komponentidir. Psoriasis ve obezite arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (38-44). Obezitede, adipoz dokuda inflamasyon olduğu ve adipositlerin psoriasis patogeneğinde önemli rolü olan inflamatuvar sitokinleri ve adipokinleri salgıladığı bildirilmektedir (38).

Adipoz doku; olgun adiposit, preadiposit, vasküler, nöral ve immun hücrelerden oluşan metabolik olarak aktif bir dokudur. Uzun yıllar bu organın fazla enerjiyi trigliserid şeklinde depolayıp ihtiyaç halinde serbest yağ asidi olarak salgılayarak sadece lipid metabolizmasını düzenlediği düşünüldü (66). Fakat bugün adipoz dokunun, leptin, adiponektin, resistin, visfatin gibi adipokin olarak adlandırılan metabolik açıdan önemli proteinleri ve TNF- α , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 gibi sitokin ve kemokinleri, inflamatuvar belirteçleri (fibrinojen, C reaktif protein (CRP)), kompleman sistem elemanlarını (C3, faktör B, faktör D), renin-anjiyotensin sistem elemanlarını (anjiyotensinojen ve anjiyotensin II) ve güçlü bir fibrinoliz inhibitörü olan plasminojen aktivatör inhibitörünü (PAI)-1 salgılayarak vücut metabolizmasını düzenleyen aktif bir organ olduğu bilinmektedir (66). Artık adipoz dokunun enerji homeostazı, vasküler yapılanma, inflamasyon ve immün cevap gibi önemli fizyolojik olaylarda anahtar rol oynayan endokrin organ olduğu kabul edilmektedir (66)

Resistin, proinflamatuvar özellikte bir adipokindir (81). İnsanlarda resistin kemik iliğinde diğer dokulara oranla yüksek miktarda ekspresse edilir; plasentadaki trofoblastik hücreler, pankreas, lökoblastlar, sinovyal sıvı, sinovyal doku ve kan diğer ekspresse olduğu bölgelerdir. Beyaz yağ dokusunda resistini ekspresse eden hücreler monosit ve makrofajlardır. Ayrıca adipositlerin resistinin hedef hücresi olabileceği düşünülmektedir (80). Son zamanlarda resistinin psoriasis gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklardaki rolüyle ilgili giderek artan çalışmalar dikkati çekmektedir (81,83,86).

Fakat inflamasyonda nasıl etki ettiğiyile ilgili çok az şey bilinmektedir. Silswal ve arkadaşları insan ve kemirgen makrofajlarının insan resistiniyle inkübasyonu sonrası proinflamatuvar sitokinlerden TNF- α , IL-12 üretiminin arttığını gözlemlemişlerdir (74). Resistin ayrıca sitoplazmik kalsiyum konsantrasyonunun artışına ve fosfolipaz C aktivasyonuna neden olmaktadır (85). Filkova ve arkadaşları resistinin in vitro şartlarda beyaz yağ dokusundan proinflamatuvar sitokinlerden IL-6, IL-8 ve TNF- α ekspresyonunu artırdığını göstermişlerdir (86). Bu bilgiler ışığında resistinin proinflamatuvar sitokinlerle beraber inflamasyon ve immünitinin regülasyonunda önemli rolü olduğunu ve çeşitli hastalıkların patogenizinde etkin rol aldığını söyleyebiliriz. Monositlerin makrofajlara differansiasyonu sırasında resistin ekspresyonunun artması resistinin monosit makrofaj fonksiyonlarında etkili olabileceğini de düşündürmektedir (82). Bazı çalışmalarda psoriasisli hastaların serum resistin düzeyinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve resistin seviyesiyle hastalık şiddetinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (38,87).

Psoriasisli hastalarda obezite prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (37-40). 1995 yılında Henseler ve arkadaşları hospitalize edilen psoriasis hastalarının büyük kısmının obez olduğunu belirtmişlerdir (38). Ayrıca Henseler ve arkadaşları kilolu hastalarda psoriasisin daha şiddetli seyrettiğini bildirilmişlerdir (38). Naldi ve arkadaşları 2005 yılında İtalya'da yaptıkları vaka kontrollü çalışmada 560 psoriasis hastasını değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada psoriasis ile vücut kitle indeksi arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir. Naldi ve arkadaşları hafif artmış VKİ ile (VKİ 26-29) psoriasis riskinde hafif artış gözlemlmelerine karşın klinik obezitede (VKİ 29 üzeri) psoriasis riskinde iki kattan fazla artmış risk gözlemlemişlerdir (40). Sakai ve arkadaşları 2005 yılında psoriasisli prognostik faktörleri belirlemeye yönelik bir çalışma yapmışlardır (111). Sakai ve arkadaşları bu çalışma için 169 psoriasisli hastayı 10 yıldan uzun süre takip etmişler ve çalışmalarının sonucunda erkek cinsiyet, 40 yaş üzeri olma ve VKİ'nin 25'in üzerinde olmasının psoriasisli kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirerek psoriasisli hastalarda tedavi planını belirlerken bu prognostik faktörlerin göz önünde tutulması gerektiğini savunmuşlardır (111). Neimann ve arkadaşlarının psoriasisli kardiyovasküler riskleri araştırmaya yönelik yaptıkları bir çalışmada 127706 hafif şiddetteki psoriasis hastasıyla, 3854 şiddetli seyir gösteren psoriasis hastasını değerlendirmiş ve şiddetli

seyreden psoriasis hastalarında hafif psoriasis hastalarına göre obezitenin daha yaygın olduğunu tespit etmişlerdir (112). Özdemir ve arkadaşları 2006 yılında leptinin psoriasis patogenezinde rol alıp almadığını araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır (113). Özdemir ve arkadaşları bu amaçla 38 psoriasis hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubunu çalışmaya dahil etmişlerdir. Çalışmalarının sonucunda psoriasis hastalarında leptin seviyesini kontrol grubuna göre anlamlı bulmadıklarını diğer bir çok çalışmaya karşıt olarak VKİ'nin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre yüksek olmadığını ayrıca VKİ ile PAŞİ skoru arasında da ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir (113). Gönül ve arkadaşları 2009 yılında psoriasisle leptin arasındaki olası ilişkiyi araştırmak amacıyla 54 psoriasis hastası ve 50 kişilik sağlıklı kontrol grubunu değerlendirmişlerdir (114). Gönül ve arkadaşları psoriasisle leptin arasında anlamlı ilişki saptamadıkları gibi hasta grubunda VKİ ile PAŞİ değerleri arasında korelasyon tespit etmediklerini bildirmişlerdir (114). Herron ve arkadaşları ise psoriasisli hastalarda obesitenin daha sık olduğunu belirtmişler ancak bu durumun hastalığın başlangıcında değil seyri sırasında ortaya çıktığını vurgulamışlardır. Obezitenin hastalığın başlangıcını tetiklemediği, tam tersine psoriasisin, hastanın fiziksel, sosyal ve mental durumunu etkileyerek obesitenin oluşması için predispozisyon yarattığı sonucuna varmışlardır (42). Utah'ın çalışmasında da obezitenin psoriasis seyrinde ortaya çıktığı ve psoriasisle yol açan inflamatuvar sürecin obezite gelişimine katkısının olduğu iddia edilmiştir (42). Utah'ın çalışmasında obez/aşırı kilolu psoriasisli olguların % 71'i hastalık başladıktan sonra kilo değişimi tariflemişlerdir (42). Johnston ve arkadaşlarının 30 kronik plak psoriasisli hastayla yaptıkları çalışmada hastalarının % 20.2'sinin kilo verme ardından hastalık şiddetlerinde azalma olduğunu belirttiklerini bildirmişlerdir (38). Biz yaptığımız çalışmada araştırdığımız sitokinleri etkilememesi yönünden hasta ve kontrol grubunu VKİ uyumlu kişilerden seçmeye özen gösterdik ve VKİ açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.83$). Benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi bakımından da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0.081$). Çalışmamızda psoriasisli hastalarda PAŞİ değerleri ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p=0.45$). Bu durum VKİ'nin hastalık yaygınlığı ve şiddetini etkilemediğini düşündürmekle birlikte obezitenin psoriasisle sonuç mu yoksa neden mi olduğunun açıklanması konusunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç

olduğunu göstermektedir. Çalışmamıza dahil ettiğimiz hastalarımızın çoğunluğu psoriasisın başlangıcından beri kilolarında belirgin değişiklik olmadığını 5 hasta ise (%12.5, 3 erkek, 2 kadın) kilo aldıkları dönemde hastalıklarının şiddetinin arttığını belirtmiştir.

TNF- α çeşitli inflamatuvar, infeksiyöz ve malign durumların patogeneğinde önemli rolü olan proinflamatuvar bir sitokindir (94). TNF- α sağlıklı bireylerde ölçülemeyecek düzeylerde olup, inflamatuvar ve enfeksiyöz durumlarda serum ve dokudaki düzeyleri yüksek olarak saptanır (94). İnflamatuvar ve enfeksiyöz durumun şiddetiyle serum TNF- α seviyesi pozitif korelasyon göstermektedir (94). TNF- α , psoriasisli hastaların serumunda ve psoriatik deride yüksek miktarda bulunmaktadır (115). IL-1, IL-6, IL-8, resistin gibi sitokinlerin üretimini uyarır, transkripsiyon faktörü kapa ve beta'yı artırır ve keratinosit çoğalmasını sağlar. Tüm bu sinyaller deri ve eklemler başta olmak üzere birçok organda patolojik inflamasyona yol açabilir (22,93). TNF- α yapımı lezyonsuz ve sağlıklı deri ile karşılaştırıldığında, psoriatik deride artmıştır. Ayrıca TNF- α düzeyinin etkili tedavi sonrası serum ve lezyonel deride azaldığını gösteren çalışmalar, TNF- α antagonistlerinin (etanercept, infliksimab, adalimumab) psoriasis tedavisinde etkili olması, TNF- α 'nın psoriasis patogeneindeki önemini desteklemektedir (22,38,96). Lezyonel deri veya serumdaki TNF- α konsantrasyonlarının PAŞİ skoru ile doğrusal ilişkisini gösteren yayınlar da bu hipotezle uyumludur (38). Bonifati ve arkadaşları 1994 yılında psoriasis hastalarında etyopatogeneizde yer aldığı düşünülen TNF- α , IL-6 ve granülosit monosit koloni stimüle edici faktör düzeyini araştırmak amacıyla 20 psoriasis hastası ve 10 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları çalışmalarının sonucunda psoriasis hastalarında lezyonlu deride TNF- α seviyelerini, hastalardaki lezyonsuz deri ve kontrol grubundaki sağlıklı deriye kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamışlardır (115). Ayrıca Bonifati ve arkadaşları psoriasisli hastalarda lezyonel derideki TNF- α seviyeleriyle PAŞİ skorları arasında da anlamlı ilişki bulmuşlar ve çalışmalarının TNF- α 'nın psoriasis patogeneğinde rol aldığını belirten hipotezi desteklediğini bildirmişlerdir (115). Arıcan ve arkadaşları psoriasisli hastalarda hastalık şiddetini belirlemede PAŞİ değeri yerine kullanılabilecek basit bir laboratuvar tetkiki bulmak amacıyla psoriasis patogeneğinde rol alan çeşitli sitokinlerin seviyesini ve bu sitokinlerin hastalık şiddetiyle olan ilişkisini araştırmışlardır. Arıcan ve

arkadaşlarının 30 psoriasis hastası ve 23 sağlıklı kontrolle yaptığı bu çalışmada serum TNF- α seviyeleri psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, fakat TNF- α seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (116). Mussi ve arkadaşları psoriasis vulgarisli hastalarda TNF- α seviyesini, TNF- α ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi ve tedaviyle TNF- α seviyesindeki değişimi araştırmışlardır (117). Mussi ve arkadaşlarının 37 psoriasis hastası ve 30 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada TNF- α seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş, TNF- α seviyeleri ile PAŞİ değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmış ve etkili tedavi sonrası hem PAŞİ skorlarının hem de TNF- α seviyesinin anlamlı derecede azaldığını bildirmişlerdir (117). Mussi ve arkadaşları çalışmalarının sonucuna dayanarak psoriasis hastalarında TNF- α 'nın hastalık şiddetini göstermede kullanılabilecek bir belirteç olduğunu ve tedaviye yanıtın takibinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir (117). Abanmi ve arkadaşları Suudi Arabistan'da psoriasis hastalarında serumda proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini; 29 psoriasis hastasını 25 sağlıklı kontrolle karşılaştırarak araştırmışlardır (118). Çalışmalarının sonucunda TNF- α düzeyinin psoriasisli hastalarda daha yüksek olduğunu, PAŞİ ile pozitif korelasyon gösterdiğini ve tedaviyle seviyesinde düşme gözlemlendiğini bildirilerek; TNF- α 'nın psoriasis patogenezinde önemli rolünün olması yanında hastalığın şiddetini ve tedaviye olan yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek objektif bir gösterge olabileceğini savunmuşlardır (118). Gönül ve arkadaşlarının 2009 yılında 54 psoriasisli ve 50 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada TNF- α düzeyinin psoriasisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve PAŞİ değeriyle TNF- α düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (114). Chodorowska ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada 27 psoriasis hastasında topikal dithranol kullanımı öncesi ve sonrası TNF- α seviyeleri ölçülmüş ve 20 kişilik sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (119). Çalışmanın sonunda psoriasisli hastalarda TNF- α düzeyinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve tedavi sonrası seviyesinde düşmenin gözlemlendiği bildirilip TNF- α 'nın psoriasis patogenezindeki ve klinik prezantasyondaki önemi vurgulanmıştır (119). Takahashi ve arkadaşları 2009 yılında Japonya'da psoriasis hastalarında serum sitokin ve büyüme faktörü seviyelerini araştırmak amacıyla bir çalışma yapmışlardır (107). Takahashi ve arkadaşları 122 psoriasis hastası ve 78 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada serum TNF- α düzeyini psoriasisli

hastalarda yüksek bulmuş ve hastalık şiddetiyle TNF- α düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiğini, tedavi sonrası TNF- α seviyelerinde düşme olduğunu bildirmişler ve TNF- α 'nın hastalığın aktivitesini belirlemede uygun bir gösterge olabileceğini savunmuşlardır (107). Bizim çalışmamızda psoriasis hastalarında TNF- α değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.001$). Çalışmamızda psoriasis hastalarında PAŞİ değerleri ile TNF- α seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0.137$). Psoriasis hastalarında serum TNF- α seviyesi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p=0.906$). Bizim yaptığımız çalışmanın sonucu, TNF- α 'nın psoriasisteki inflamatuvar süreçte yer aldığını desteklemektedir fakat daha önceki bir çok çalışmada savunulanan aksine hastalık şiddetinin bir göstergesi olduğunu desteklememektedir. VKİ ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişkinin olmaması TNF- α salınımının adipoz dokudan bağımsız olarak yüksek olduğunu göstermektedir.

IL-6 proinflamatuvar sitokinlerdendir. Mononükleer fagositik hücreler IL-6'nın en önemli kaynağıdır. IL-6'nın dolaşımdaki miktarının yaklaşık üçte biri yağ dokusu kaynaklıdır (101). IL-6 diğer sitokinlerin ekspresyonu ve regülasyonunda, normal ve malign hücrelerin differansiasyonunun ve proliferasyonunun düzenlenmesinde, tümoral büyümenin inhibisyonunda görevlidir (100). Akut faz yanıtının oluşumunda da önemli rolü vardır. IL-6'nın psoriasisde görülen kronik inflamasyonda ve keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu bilinmektedir (22). Zalewska ve arkadaşları 2005 yılında 106 psoriasis 40 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada serumda ve fibroblast kültürlerinde IL-6 düzeylerini araştırmışlardır (108). Serum IL-6 düzeyini psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlar ve tedavi sonrası IL-6 seviyesinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Fibroblast kültürlerinde ise IL-6 düzeyinin hasta ve kontrol grubu arasında farklı olmadığını göstermişlerdir (108). Sonuç olarak serum IL-6 düzeyinin psoriasis aktivitesini ve tedaviye yanıtı gösteren bir belirteç olabileceğini ve IL-6 düzeyinin fibroblast kültürlerinde yükselmemiş olmasını ise psoriasisde artmış IL-6'nın ana kaynağının fibroblastlar olmadığını belirterek açıklamışlardır (108). Abanmi ve arkadaşları Suudi Arabistan'da psoriasis hastalarında serumda proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerini; 29 psoriasis hastasını 25 sağlıklı kontrolle karşılaştırarak araştırmışlardır (118). Çalışmalarının sonucunda IL-6 düzeyinin psoriasisli hastalarda daha yüksek olduğunu, IL-6'nın psoriasis

patogenezinde önemli rolünün olması yanında hastalığın şiddetini ve tedaviye olan yanıtı değerlendirmede kullanılabilecek objektif bir gösterge olabileceğini savunmuşlardır (118). Sagawa ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmanın sonucunda ise psoriasisli hastalarda TNF- α ve IL-6 düzeyinin birlikte değerlendirilmesinin hastalığın şiddeti ve tedaviye yanıtın değerlendirmesinde daha objektif olduğu savunulmuştur (120). Arıcan ve arkadaşlarının 2005 yılında 30 psoriasis hastası ve 23 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada, serum TNF- α seviyeleri gibi IL-6 seviyeleride psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve IL-6 seviyeleri ile PAŞİ arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (116). Szepietowski ve arkadaşlarının 2000 yılında 40 psoriasis ve 18 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada, psoriasis hastalarında serum IL-6 düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ve hastalık şiddetiyle serum IL-6 düzeyi arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilerek IL-6'nın hastalığın patogenezinde rol aldığı ve hastalık şiddetini belirlemede önemli bir parametre olduğu savunulmuştur (109). Gönül ve arkadaşları, 2009 yılında 54 psoriasisli ve 50 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada serum IL-6 düzeyinin psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptamamışlar ve bunu çalışmaya aldıkları hastaların PAŞİ değerlerinin düşük olmasıyla açıklamışlardır (114). Deevaa ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında çeşitli sitokinlerin düzeylerini araştırdıkları çalışmalarında 30 şiddetli psoriasis hastası ve 35 hafif - orta şiddetli psoriasis hastasını 10 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmışlar ve IL-6 düzeyini psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek olarak saptamışlardır. Ancak PAŞİ değeriyle serum IL-6 seviyesi arasında bir korrelasyon tespit etmediklerini bildirmişlerdir (121). Takahashi ve arkadaşlarının 2009 yılında Japonya'da psoriasis hastalarında serum sitokin ve büyüme faktörü seviyelerini araştırmak amacıyla 122 psoriasisli hasta ve 78 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada, serum IL-6 düzeyinin TNF- α gibi psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, hastalık şiddetiyle IL-6 düzeyinin pozitif korelasyon gösterdiğini, tedavi sonrası IL-6 seviyelerinde düşme olduğunu bildirilmişlerdir (107). Çalışmanın sonucunda hastalık aktivitesini belirlemede IL-6'nın uygun bir gösterge olabileceğini savunmuşlardır (107). Bizim yaptığımız çalışmada psoriasis hastalarında serum IL-6 değeri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0.001$). Aynı zamanda PAŞİ değeri arttıkça

istatistiksel olarak anlamlı derecede serum IL-6 seviyesinin yükseldiği gözlemlendi ($p=0.045$). Psoriasis hastalarında serum IL-6 düzeyi ile VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.860$). Sonuç olarak bizim çalışmamız da IL-6'nın psoriasisteki inflamatuvar süreçte yer aldığını ve serum IL-6 düzeyinin hastalık şiddetini değerlendirmekte kullanılabilecek bir belirteç olabileceğini desteklemektedir. Ancak VKİ ile IL-6 arasında anlamlı bir ilişkinin tespit edilememiş olması, adipoz doku artmadan da IL-6 salınımında artış olduğunu yani hastalığın mevcut adipoz doku kitlesinin varlığından bağımsız olarak şiddetlenebileceğini göstermektedir.

Resistin, başlangıçta kemirgenlerde insülin rezistansını tetikleyen adiposit kaynaklı peptid olarak tarif edilmiştir. Son zamanlarda ise proinflamatuvar özellikte bir adipokin olduğu belirtilmektedir (81). Resistinin çeşitli inflamatuvar hastalıklardaki rolüyle ilgili artan sayıda çalışmalar yapılmaktadır. Şimdiye kadar yapılmış olan çalışmalarda resistinle ilişkisi saptanan hastalıklar kalp hastalıkları, obezite, diabetes mellitus, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, meme kanseri, lenfoma, astım, inflamatuvar barsak hastalıkları, romatolojik hastalıklar, Behçet hastalığı ve psoriasisidir. (86-93,122). Johnston ve arkadaşları 2008 yılında 30 psoriasisli hasta ve 29 sağlıklı kontrolle yaptıkları çalışmada psoriasisle obezite, serum leptin ve resistin seviyeleri arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır (38). Çalışmanın sonucunda psoriasisli hastalarda serum resistin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olarak saptanmış ayrıca hastalık şiddetiyle resistin seviyesinin pozitif korrelasyon gösterdiği bildirilmiştir (38). Johnston ve arkadaşları ayrıca resistinin ex vivo ortamda kan monositlerinden CXCL8 ve TNF- α üretimini anlamlı derecede arttırdığını gözlemlemişlerdir (38). Boehncke ve arkadaşlarının 2007 yılında 39 orta ve ağır plak tip psoriasisli hastayla yaptıkları çalışmada serum resistin seviyesindeki artışla hastalık şiddetinin arttığı bildirilmiştir (123). Biz de çalışmamızda psoriasis hastalarında serum resistin düzeylerini ölçerek sağlıklı bireyler ile karşılaştırdık ve resistinin psoriasisteki inflamatuvar süreçte yer alıp almadığını ayrıca hastalık şiddetiyle olan ilişkisini araştırdık. Psoriasis hastalarında serum resistin düzeylerini sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulduk ($p=0.001$). Ayrıca hastalık şiddetinin artmasıyla istatistiksel olarak anlamlı derecede resistin seviyesinin yükseldiğini gözledik ($p=0.001$). Psoriasis hastalarında VKİ ile serum resistin seviyesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptamadık ($p=0.610$). Bu sonuçlar resistinin psoriasisteki

inflamatuvar süreçte yer aldığını ve serum resistin düzeyinin hastalık şiddetini değerlendiren bir belirteç olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmalarda alınan hasta sayısı, yaş, cinsiyet, sitokin düzeyinin etkileyebilecek sistemik hastalıklar ve sistemik tedavi alımının tam olarak eşleştirilememesi farklı sonuçlar alınmasına neden olabilir. Biz çalışmamızda sonuçların etkilenmemesi için yaş, cinsiyet gibi faktörlerin yanısıra özellikle adipoz dokudan salındığı bilinen sitokinlerin düzeylerinin etkilenmemesi için VKİ açısından da hasta ve kontrol grubu arasında fark olmamasına özen gösterdik.

Sonuç olarak çalışmamızda VKİ açısından da standardize edilmiş gruplar arasında çalışıldığında dahi TNF- α , IL-6 ve resistinin hasta grubunda yükseldiğini tespit ettik. Bu bulgular hastaların kilolarından bağımsız olarak TNF- α , IL-6 ve resistinin yüksek olduğunu ayrıca PAŞİ arttıkça IL-6 ile resistininde artış gösteriyor olması bu sitokinlerin adipoz doku dışından da hastalık aktivasyonunu etkileyecek düzeyde yüksek olarak salındıklarını göstermektedir. Salınan sitokinlerin adipoz doku kaynaklı olup olmadığını göstermekte VKİ tek parametre olmayacağı için verilerimizin daha geniş kapsamlı vaka kontrollü çalışmalarla doku düzeyinde sitokin ölçümü yapılarak desteklenmesi gerektiğini düşünüyoruz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğe başvuran 40 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

1-) Hasta ve kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet, bel çevresi ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi.

2-) Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre serum resistin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.

3-) Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre serum TNF- α değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.

4-) Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre serum IL-6 değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı.

5-) Psoriasis hastalarında PAŞİ skorları ile serum resistin değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

6-) Psoriasis hastalarında PAŞİ skorları ile serum TNF- α değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

7-) Psoriasis hastalarında PAŞİ skorları ile serum IL-6 değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

8-) Psoriasis hastalarında PAŞİ değerleri ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

9-) Hastalarımızın 35'i (% 87.5) psoriasisin başlangıcından beri kilolarında belirgin değişiklik olmadığını, 5 hasta ise (% 12.5) kilo aldıkları dönemde hastalıklarının şiddetinin arttığını belirtti.

10-) Hasta grubunda serum TNF- α düzeyiyle serum IL-6 düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

11-) Hasta grubunda serum TNF- α düzeyiyle serum resistin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

12-) Hasta grubunda serum IL-6 düzeyiyle serum resistin düzeyi arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

13-) Hasta grubunda VKİ ile serum TNF- α düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

14-) Hasta grubunda VKİ ile serum IL-6 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

15-) Hasta grubunda VKİ ile serum resistin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi.

Sonuç olarak çalışmamız, adipoz doku sitokinlerinden TNF- α ve IL-6'nın ve adipokinlerden resistinin psoriasis patogeneğinde rol aldığını desteklemektedir. Ayrıca çalışmamızda serum resistin ve IL-6 seviyesinin psoriasis şiddetiyle pozitif korelasyon gösterdiği görüldü. Buna bağlı olarak çalışmamız psoriasis şiddetini belirlemede ve tedaviye yanıtın takibinde farklı klinisyenler arasında farklılık gösterebilecek ve tam olarak objektif değerlendirme sağlamayan PAŞİ değeri yerine daha objektif değerlendirme sağlayabilecek serum resistin ve IL-6 düzeyinin bakılmasının uygun olabileceğini desteklemektedir. Fakat bulgularımızın daha geniş çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmamızın sonuçları psoriasis patogeneğinde TNF- α , IL-6, resistinin rolü olduğunu, psoriasis tedavisinde TNF- α antagonistleri gibi anti-IL-6 ve anti-resistin'in de gelecekte psoriasis tedavisinde kullanılabilecek potansiyel ajanlar olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (editors). *Dermatology*. Cilt 1. London: Mosby; 2003: 125–149.
2. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11:327-32.
3. Naldi L. Epidemiology of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm allergy* 2004; 3: 121-128.
4. Campalani E and Barker J.N.W.N. The Clinical Genetics of Psoriasis. *Current Genomics* 2005; 6: 51–60.
5. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S. The genetic epidemiology of psoriasis vulgaris in Chinese Han. *Int J Dermatol* 2002; 41: 663-669.
6. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 14-18.
7. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25: 535-546.
8. Kundakcı N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345–348.
9. Solak N, Koca R, Altınyazar C, et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of psoriasis patients in the region of Zonguldak. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2005; 15 :141-146
10. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 54: 1-7.
11. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-325
12. Van Steensel MA, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997; 15: 669-675.
13. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 13: 1-4.
14. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, et al. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 303-310.

15. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 2000;114: 309-313.
16. Kundakçı N, Oskay T, Ölmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-348.
17. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 37-41.
18. Sabat R, Philipp S, Höflich C, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779-798.
19. Christophers E. Explaining the phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 437-441.
20. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-615.
21. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
22. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 568-573.
23. Guttman E, Krueger JG. Psoriasis: evolution of pathogenic concepts and new therapies through phases of translational research. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1103-1115.
24. Bos JD, Hagenaars C, Das PK, ve ark. Predominance of memory T-cells over naive T-cells in both and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989; 281: 24-30.
25. Zaba LC, Fuentes J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2008; 17: 1-10.
26. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 616-624.
27. Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 391-395.
28. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1098-1107.

29. Sugiyama H, Gyula R, Toichi E, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+ CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanisms underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164-173.
30. Yvonne Li YY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leucocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 527- 538.
31. Gudjonsson JE, Elder TJ. Psoriasis. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DI (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7. Baskl. Cilt 1. New York. Mc Graw Hill Medical. 2008: 169-193.
32. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clin Dermatol* 2006; 24: 438-447.
33. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 510-518.
34. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.
35. Castelino M, Barton A. Genetic susceptibility factors for psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010; 15: 1-15.
36. Anandarajah AP, Ritchlin CT. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 338-343.
37. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 901-916.
38. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson J.E, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 342-350.
39. Hamminga EA, Lely AJ, Neumann HA. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006; 67: 768-773.
40. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61- 67.
41. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, et al. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology* 2005; 211: 103-106.
42. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-1534.

43. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
44. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National psoriasis foundation. Clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 1031-1042.
45. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
46. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1493-1499.
47. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 529- 534.
48. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986; 172: 298-304.
49. Dreier J, Weitzman D, Shapiro J, et al. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 956-960
50. Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 2007; 215: 17-27.
51. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997; 36: 259-262.
52. Gordon M, Johnson WC. Histopathology and Histochemistry of Psoriasis. *Arch Dermatol* 1967; 95: 402-407.
53. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 524-528.
54. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487–98; 499–502.
55. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16: 69-83
56. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB Jr.A. Systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003; 9: 2.
57. Afifi T, de Gannes G, Huang C, Zhou Y. Topical therapies for psoriasis: evidence- based review. *Can Fam Physician* 2005; 51: 519–25.

58. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: S59-69.
59. Thami GP, Sarkar R. Coal tar: past, present and future. *Clin Exp Dermatol* 2002; 27: 99-103.
60. Khandpur S, Sharma VK, Sumanth K. Topical immunomodulators in dermatology. *J Postgrad Med* 2004; 50: 131-139.
61. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008; 26: 464-476.
62. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol* 2008; 26: 438-447.
63. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-2004.
64. Smith CH, et al. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-497.
- 65 National Institute for Health and Clinical Excellence: NICE technology appraisal guidance 146. Adalimumab for the treatment of adults with psoriasis. <http://www.nice.org.uk/TA134>. Published June, 2008.
66. Juge-Aubry C.E, Meier C.A. Adipose tissue: a regulator of inflammation, *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 547-566.
67. Wellen K.E, Hotamisligil G.S. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005; 115: 1111-1119.
68. Stepan C.M, Bailey S.T, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes, *Nature* 2001; 409: 307-312.
69. Moon B, Kwan J, Duddy N, Sweeney G, Begum N. Resistin inhibits glucose uptake in L6 cells independently of changes in insulin signaling and GLUT4 translocation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003; 285: 106-115.
70. Rajala M.W, Obici S, Scherer P, Rossetti L. Adipose derived resistin and gut-derived resistin-like molecule-beta selectively impair insulin action on glucose production. *J Clin Invest* 2003; 111: 225-230.
71. Ghosh S, Singh A, Aruna B, Mukhopadhyay S, Ehtesham N. The genomic organization of mouse resistin reveals major differences from the human resistin: functional implications. *J Clin Invest* 2003; 305: 27-34.

72. Aruna B, Islam A, Ghosh S, et al. Biophysical analyses of human resistin: oligomer formation suggests novel biological function. *Biochemistry* 2008; 47:12457-12466.
73. Gerber M, Boettner A, Seidel B, et al. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4503-4509.
74. Silswal N, Singh A, Aruna B, et al. Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-alpha and IL-12 in macrophages by NF kappa B dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 334:1092-1101.
75. Aruna B, Islam A, Ghosh S, et al. Biophysical analyses of human resistin: oligomer formation suggests novel biological function. *Biochemistry* 2008; 47: 12457-12466.
76. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin-the classical, resistin-the controversial, adiponectin-the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005; 19: 525-546.
77. Morash B.A, Willkinson D, Ur E, Wilkinson M. Resistin expression and regulation in mouse pituitary. *FEBS Lett* 2002; 526: 26-30.
78. Nogueiras R, Gallego R, Gualillo O, et al. Resistin is expressed in different rat tissues and is regulated in a tissue- and genderspecific manner. *FEBS Lett.* 2003; 548: 21–27.
79. Janke J, Engeli S, Gorzelniak K, Luft F, Sharma A.M. Resistin gene expression in human adipocytes is not related to insulin resistance. *Obes Res* 2002; 10: 1-5.
80. Yura S, Sagawa N, Itoh H, et al. Resistin is expressed in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1394-1397.
81. Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-5795.
82. Savage D.B, Sewter C.P, Klenk E.S, Segal D.G, Vidal A. Resistin/Fizz3 expression in relation to obesity and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma action in humans. *Diabetes* 2001; 50: 2199-2202.
83. Anderson P.D, Mehta N.N, Wolfe M.L, et al. Innate immunity modulates adipokines in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2272-2279.
84. Hu W.L, Qian S.B, Li J.J. Decreased C-reactive protein induced resistin production in human monocytes by simvastatin. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 40: 201-206.

85. Aruna B, Ghosh S, Singh A.K, et al. Human recombinant resistin protein displays a tendency to aggregate by forming intermolecular disulfide linkages. *Endocr J* 2003; 42: 10554-10559.
86. Filkova M, Haluzik M, Gay S. The role of resistin as a regulator of inflammation: implication for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157-170.
87. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1249–1251.
88. Gao C.L, Zhao D.Y, Qiu J, et al. Resistin induces rat insulinoma cell RINm5F apoptosis, *Mol Biol Rep* 2009; 36: 1703-1708.
89. Muse E.D, Lam T.K, Scherer P.E, Rossetti L. Hypothalamic resistin induces hepatic insulin resistance. *J Clin Invest* 2007; 117: 1670-1678.
90. Zou C.C, Liang L, Hong F, Fu J.F, Zhao Z.Y. Serum adiponectin, resistin levels and non-alcoholic fatty liver disease in obese children. *Endocr J* 2005; 52: 519-524.
91. Kang J.H, Yu B.Y, Youn D.S. Relationship of serum adiponectin and resistin levels with breast cancer risk. *J Korean Med Sci* 2007; 22: 117–121.
92. Pamuk G.E, Demir M, Harmandar F, Yesil Y, Turgut B. Leptin and resistin levels in serum of patients with hematologic malignancies: correlation with clinical characteristics. *Exp Oncol* 2006; 28: 241-244.
93. Tatlıcan S, Gülbahar Ö. Serum Resistin Levels in Behcet's Disease Patients and Correlation with Disease Activity. *Türkderm* 2009; 43: 100-103.
94. JR Bradley. TNF mediated inflammatory disease. *J Pathol* 2008; 214: 149-160.
95. Emral R. Adiponectin and other cytokines. *Türkiye Klinikleri J Med SCI* 2006, 26: 409-420.
96. Berköz M, Yalın S. Immunologic and inflammatory functions of adipose tissue. *Mersin Univ Sağlık Bilim Derg* 2008; 1: 1-9.
97. Stery W, Strober BE, Menter A: Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157: 649-655.
98. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007; 207-213.
99. Abbas AK ,Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology.2nd ed. Philadelphia ,W.B.sounders, 1994.

100. Elgert KD. Immunology: understanding the Immun System. New York , Wiley Liss,1996.
101. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: Depot difference and regulation by glucocorticoid. J Clin Endocrinol Metab 1998; 83: 847-850.
102. Burtis C.A : Tietz textbook of clinical chemistry . Third editon.1999.
103. Shibayama H, Tagawa S, Hattori H. Inteurleukin 6 inhibits the chemotaxis of human malignant plazma cell lines. Br J Haematol 1996; 93: 534-541.
104. Gaspari AA ,Sempowski GD, Chess P. Human epidermal keratinocytes are induced to secrete interleukin 6 and co-stimulate T lymphocyte proliferation by a CD40 dependent mechanism. Eur J Immunol 1999; 26:1371-1377.
105. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. Clin Dermatol 2007; 25: 568-573.
106. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol 2005; 152: 1098-1107.
107. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, et al. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. Clin Exp Dermatol 2009; 19:1-5.
108. Zalewska A, Glowacka E, Wyczolkowska J, Tchorzewski H, et al. Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. Mediators Inflamm 2006; 1:1-6.
109. Szepietowski JC, Bielicka E, Nockowski P, Noworolska A, Wasik F. Increased interleukin-7 levels in the sera of psoriatic patients: lack of correlations with interleukin-6 levels and disease intensity. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 643-647.
110. Atakan N. Future therapies of psoriasis. Turkderm 2008; 42:56-59.
111. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, et al. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. Dermatology 2005; 211:103-106.
112. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. J Am Acad Dermatol 2006; 55: 829–35.
113. Özdemir M, Okudan N, Gümüşel M, Gökbel H, Mevlitoğlu İ. Serum leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. Türkiye Klinikleri J Dermatol 2006; 16: 98-101.
114. Gönül T, Başak PY, Kara Y, Akkaya VB, Vural H. Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin araştırılması. Turkderm 2009; 43: 48-52.

115. Bonifati C, Carducci M, Cordiali-Fei P, et al. Correlated increases of tumor necrosis factor- α , interleukin-6 and granulocyte monocyte colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients: relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol* 1994; 19: 383-387.
116. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17 and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 2005: 273-279.
117. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al. Serum TNF- α levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11: 115-118.
118. Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, Khan HA, Tariq M. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2005; 44: 82–83.
119. Chodorowska G, et al. Plasma concentrations of IFN- γ and TNF- α in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998; 10: 147-151.
120. Sagawa Y, Shiohara T, Imanishi K, et al. Is sustained production of TNF- α relevant to the development of pustular psoriasis? *Dermatol* 1993; 187: 81-83.
121. Deeva I, Marianita S, De Luca C, et al. Wide-spectrum profile of inflammatory mediators in the plasma and scales of patients with psoriatic disease. *Cytokine* 2010; 49: 163–170.
122. Filkova M, Haluzik M, Gay Steffen. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157-170.
123. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1249–1251.