

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

**PSORİASİS'Lİ HASTALARDA SERUM VİSFATİN,  
ADİPONEKTİN, TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ VE HASTALIK  
ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BETÜL ŞEREFLİCAN**

**Destekleyen Kuruluş: A.İ.B.Ü Bilimsel Araştırma Proje Fonu  
Proje No: 2009.08.03.311**

**BOLU**

**2009**



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

**PSORİASİS'Lİ HASTALARDA SERUM VİSFATİN,  
ADİPONEKTİN, TNF- $\alpha$  SEVİYELERİ VE HASTALIK  
ŞİDDETİYLE İLİŞKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. BETÜL ŞEREFLİCAN**

**DANIŞMAN**

**YRD. DOÇ. DR. NADİR GÖKSÜGÜR**

**BOLU**

**2009**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile katkıda bulunan, desteklerini bizden esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Ali Haydar Parlak, Yrd. Doç. Dr. Nadir Göksügür ve Yrd. Doç. Dr. Mualla Polat'a gönülden teşekkür ediyorum.

Tez hazırlığım sırasında yardımlarını benden esirgemeyen ve yol gösteren tez danışmanım değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Nadir Göksügür'e, çalışma sırasında laboratuvar imkanlarını kullanımıma açan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim görevlisi hocam Yrd. Doç Dr. Güler Buğdaycı'ya teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık sürem boyunca beraber çalıştığım Uzm. Dr. Yaşar İbrahimbaş, Uzm. Dr. Berna Kılıç, Dr. Yasemin Aygöl Yıldırım, Dr. İsmail Örs, Dr. Erkan Kılıç, servis ve poliklinikte görevli hemşire ve yardımcı personellere teşekkürlerimi sunarım.

Bugünlere gelmemi sağlayan aileme, her türlü desteğinden dolayı hayat arkadaşım Murat Şereflican'a teşekkürü bir borç bilirim.

Dr. Betül Şereflican

| <b>İÇİNDEKİLER</b>                                 | <b>Sayfa</b> |
|----------------------------------------------------|--------------|
| TEŞEKKÜR                                           | iii          |
| İÇİNDEKİLER                                        | iv-v         |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                            | vi           |
| ŞEKİLLER                                           | vii          |
| TABLolar                                           | viii         |
| ÖZET                                               | ix           |
| ABSTRACT                                           | x            |
| 1.GİRİŞ                                            | 1            |
| 2. GENEL BİLGİLER                                  | 3            |
| 2.1 Psoriasis                                      | 3            |
| 2.1.1 Epidemiyoloji                                | 3            |
| 2.1.2 Etyoloji ve Patogenez                        | 3            |
| 2.1.3 Tetikleyici Faktörler                        | 6            |
| 2.1.3.1 Enfeksiyonlar                              | 6            |
| 2.1.3.2 İlaçlar                                    | 7            |
| 2.1.3.3 Alkol                                      | 7            |
| 2.1.3.4 Sigara                                     | 7            |
| 2.1.3.5 Psikolojik Stres                           | 7            |
| 2.1.3.6 Travma                                     | 8            |
| 2.1.3.7 Endokrin Faktörler                         | 8            |
| 2.1.3.8 Obezite                                    | 8            |
| 2.1.4 Klinik Özellikler                            | 9            |
| 2.1.5 Klinik Tipleri                               | 9            |
| 2.1.5.1 Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris) | 9            |
| 2.1.5.2 Guttat Psoriasis                           | 10           |
| 2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis                     | 10           |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 2.1.5.4 Püstüler Psoriasis                             | 10 |
| 2.1.5.4.1 Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch) | 10 |
| 2.1.5.4.2 Lokalize Püstüler Psoriasis                  | 11 |
| 2.1.6 Tırnak Psoriasisi                                | 11 |
| 2.1.7 Psoriatik Artrit                                 | 12 |
| 2.1.8 Psoriasisle Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar      | 12 |
| 2.1.9 Histopatoloji                                    | 13 |
| 2.1.10 Tanı ve Ayırıcı Tanı                            | 13 |
| 2.1.11 Tedavi                                          | 14 |
| 2.1.11.1 Topikal Tedaviler                             | 14 |
| 2.1.11.2 Ultraviyole Tedavisi                          | 16 |
| 2.1.11.3 Sistemik Tedavi                               | 17 |
| 2.1.11.4 Biyolojik Ajanlar                             | 18 |
| 2.2 Adipoz Doku ve Endokrin Fonksiyonları              | 20 |
| 2.2.1 TNF- $\alpha$                                    | 21 |
| 2.2.1.2 TNF- $\alpha$ ve Psoriasis                     | 22 |
| 2.2.2 Adiponektin                                      | 23 |
| 2.2.2.1 Adiponektin ve Psoriasis                       | 24 |
| 2.2.3 Visfatin                                         | 24 |
| 2.2.3.1 Visfatin ve Psoriasis                          | 25 |
| 3. MATERYAL VE METOD                                   | 26 |
| 4. BULGULAR                                            | 30 |
| 5. TARTIŞMA                                            | 39 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER                                   | 47 |
| 7. KAYNAKLAR                                           | 49 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

- APC:** Antijen sunan hücre
- CLA:** Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
- CRP:** C reaktif protein
- GLUT:** Glukoz transporter
- GM-CSF:** Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör
- HLA:** İnsan lökosit antijeni
- ICAM:** İnterselüler adezyon molekülü
- IFN:** İnterferon
- Ig:** İmmunglobulin
- IL:** İnterlökin
- IRS:** İnsülin reseptör substrat
- LDL:** Düşük yoğunluklu lipoprotein
- LFA:** Lenfosit fonksiyonel antijen
- MCP:** Monosit kemotaktik protein
- MHC:** Majör histokompatibilite kompleksi
- Nampt:** Nikotinamid fosforiboziltransferaz
- NF:** Nükleer transkripsiyon faktör
- PAI:** Plazminojen aktivatör inhibitör
- PASI:** Psoriasis alan şiddet indeksi ( Psoriasis area and severity index)
- PBEF:** Pre-B cell colony enhancing factor
- PI3K:** Fosfatidilinositol-3 kinaz
- PPAR:** Peroksizom proliferatör aktive edici reseptör
- TGF:** Transforming büyüme faktörü
- TNF:** Tümör nekrozis faktör
- UV:** Ultraviyole, **PUVA** (Psoralen + Ultraviyole A)
- VCAM:** Vasküler hücre adezyon molekülü
- VEGF:** Vasküler endotelyal büyüme faktörü
- VKİ:** Vücut kitle indeksi
- VIP:** Vazoaktif intestinal peptit

| <b>ŞEKİLLER</b>                                                               | <b>Sayfa</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Şekil 4.1:</b> Hasta ve kontrol gruplarının TNF- $\alpha$ değerleri        | 33           |
| <b>Şekil 4.2:</b> Hasta ve kontrol gruplarının visfatin değerleri             | 33           |
| <b>Şekil 4.3:</b> Hasta ve kontrol gruplarının adiponektin değerleri          | 34           |
| <b>Şekil 4.4:</b> Hastalık şiddeti ile TNF- $\alpha$ düzeyi arasındaki ilişki | 38           |
| <b>Şekil 4.5:</b> Hastalık şiddeti ile adiponektin düzeyi arasındaki ilişki   | 38           |

| <b>TABLÖLAR</b>                                                                                                                                                        | <b>Sayfa</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 3.1:</b> PASI Skorlaması                                                                                                                                      | 27           |
| <b>Tablo 4.1:</b> Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri ve yaş ortalamaları                                                                                   | 30           |
| <b>Tablo 4.2:</b> Hasta ve kontrol grubunun PASI, vücut kitle indeksi, TNF- $\alpha$ , visfatin, adiponektin değerleri                                                 | 34           |
| <b>Tablo 4.3:</b> Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda cinsiyete göre vücut kitle indeksi, TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin seviyeleri ve PASI skoru        | 35           |
| <b>Tablo 4.4:</b> Psoriasisli hastalarda TNF- $\alpha$ , visfatin, adiponektin seviyeleri, hastalık süresi, vücut kitle indeksi(VKİ), bel çevresi ile PASI korelasyonu | 36           |
| <b>Tablo 4.5:</b> Psoriasisli hastalarda TNF- $\alpha$ , adiponektin ve visfatin değerlerinin birbirleriyle ilişkisi                                                   | 37           |
| <b>Tablo 4.6:</b> Psoriasisli hastalarda hastalık süresi, adiponektin, TNF- $\alpha$ , visfatin seviyeleri ve vücut kitle indeksi korelasyonu                          | 37           |

## ÖZET

**Betül Şereflican. Psoriasis’li hastalarda serum visfatin, adiponektin, TNF- $\alpha$  seviyeleri ve hastalık şiddetiyle ilişkisi. Uzmanlık Tezi, BOLU, 2009.**

Psoriasis, etyopatogenezi tam olarak olarak bilinmeyen, T hücre aracılı keratinosit çoğalmasıyla karakterize kronik, otoimmün, inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda psoriasisin adipoz doku sitokinleri ile ilişkisi bildirilmiştir. İmmün ve metabolik bozukluk ile giden birçok hastalık için risk faktörü olan psoriasis; obezite, diyabet, anormal lipid profili ve metabolik sendrom ile beraber görülebilir. Bu çalışmada psoriasisli hastalarda, adipoz doku sitokinleri olan TNF- $\alpha$ , adiponektin ve visfatin düzeylerini belirlemeyi ve hastalık şiddetiyle ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamız Şubat 2009-Ağustos 2009 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 42 psoriasis hastası ve 42 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu ile yapıldı. Psoriasis tanısı konulan hastalarda ve kontrol grubunda TNF- $\alpha$ , adiponektin ve visfatin seviyeleri ölçüldü. Sürekli değişkenler t testi ile kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırıldı. TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin, PASI değeri, obezite, hastalık süresi arasındaki ilişki pearson korelasyon testi ile değerlendirildi.

Hasta grubunun serum TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında TNF- $\alpha$  seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik, adiponektin seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüklük bulunurken visfatin seviyelerinde anlamlı fark bulunmadı. PASI skoru ile yapılan pearson korelasyon testi sonucunda PASI-TNF- $\alpha$  ve PASI-adiponektin arasında istatistiksel anlamlılık tespit edildi.

Çalışmamızın sonuçları TNF- $\alpha$ ’nın ve adiponektinin psoriasis etyopatogenezinde rol aldığını ve hastalık şiddeti ile ilgili belirteçler olabileceği görüşünü desteklemektedir. Visfatinin ise kontrol grubu ile psoriasisli hastalar arasında anlamlı fark göstermemesine rağmen, hasta grubunda ortalama değerlerinin yüksek olması nedeniyle psoriasis patogenezinde etkili olabileceğini ve bu açıdan daha ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler: Psoriasis, TNF- $\alpha$ , Adiponektin, Visfatin**

## ABSTRACT

Psoriasis is a chronic, autoimmune and inflammatory disease of unknown etiology, characterized by T lymphocyte mediated keratinocyte proliferation. In recent years the relationship between psoriasis and adipose tissue cytokines has been reported. Psoriasis as a triggering factor for the immune and metabolic disorders can be associated with diabetes mellitus, abnormal lipid metabolism and metabolic syndrome. In this study we aimed to determine the adipose tissue cytokines TNF- $\alpha$ , adiponektin and visfatin levels in psoriasis patients and evaluate the relation between disease severity and cytokines.

Our study was performed on total of 42 patients with make an application with psoriasis to Abant Izzet Baysal University, Medical School Dermatology Polyclinic and a group of 42 healthy individuals between February 2009-August 2009. TNF- $\alpha$ , adiponektin and visfatin levels were measured in patients diagnosed with psoriasis and a control group. Constant variables were compared using t test, and categorical variables were compared using chi square test. Relationship between TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin, PASI score, obesity, duration of psoriasis was evaluated with pearson correlation test

When serum TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin levels of the patient group were compared with those of the control group, TNF- $\alpha$  levels were found statistically higher, adiponektin levels were found statistically lower; on the other hand, no significant difference was found in visfatin levels. As a result of pearson correlation test conducted with PASI scores, statistical significance was determined between PASI-TNF- $\alpha$  and between PASI-adiponektin.

The results of our study showed that TNF- $\alpha$  and adiponektin play a part in psoriasis etiopathogenesis and can be markers to asses severity of the disease. Although there was no statistically significant difference in visfatin levels between control and patient groups, since higher mean levels of this in patient group were present we think visfatin might play a role in psoriasis pathogenesis which should be clarified by further studies.

**Key Words: Psoriasis, TNF- $\alpha$ , Adiponektin, Visfatin**

## 1. GİRİŞ

Psoriasis, genetik zeminde çevresel faktörlerin eklenmesiyle ortaya çıktığı düşünülen, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal diferansiyasyonu, T lenfosit infiltrasyonu ve vasküler değişikliklerle karakterizedir. T lenfositler, sitokinler ve kemokinler hastalığın oluşumu ve devamı için gerekli başlıca yapılardır (2).

Adipoz dokunun, enerji depolama görevinin yanı sıra adipokin olarak adlandırılan leptin, adiponektin, visfatin gibi metabolik açıdan önemli proteinleri ve tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$ , interlökin (IL)-6, monosit kemoatraktan protein-1 gibi sitokin ve kemokinleri salgılayarak vücut metabolizmasını düzenleyen aktif bir organ olduğu günümüzde bilinmektedir (3). Adipoz doku, adipokin ve sitokinlerin yanı sıra inflamatuvar belirteçler, kompleman sistem elemanları da salgılayarak vasküler yapılanma, inflamasyon ve immün cevap gibi fizyolojik olaylarda anahtar rol oynar (4). TNF- $\alpha$ , immünmodulatuar ve proinflamatuvar bir sitokindir; insülin rezistansını indüklemek, obeziteyi önlemek gibi etkileri yanında inflamasyon, apoptozis, IL-1, IL-6 gibi diğer sitokinlerin üretiminde rol alma gibi fonksiyonları da vardır (5,6). TNF- $\alpha$  üretiminin psoriatik deride lezyonsuz ve sağlıklı deri ile karşılaştırıldığında artış gösterdiği bildirilmiştir (7). Adiponektin; antiinflamatuvar, antidiyabetik ve damar koruyucu etkileri olan bir adipokindir. T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu azaltır, TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi sitokinlerin salınımını inhibe eder, antiinflamatuvar bir mediatör olan IL-10 üretimini artırır (8). Visfatin, aynı zamanda pre-B hücre koloni uyarıcı faktör (pre-B cell colony enhancing factor, PBEF) ve nikotinamid fosforiboziltransferaz (Nampt) olarak da isimlendirilir. Nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentez yolunda hız kısıtlayıcı basamakta rol oynar. İnsülin benzeri ve antagonistik etkileri gösterdiği bildirilmiştir. TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarır. Birçok akut ve kronik inflamatuvar hastalıkta salınımının arttığı bilinmektedir. Nötrofil apoptozunu inhibe ederek inflamasyonun devamında anahtar rol oynar (3,9).

Biz bu çalışmamızda, inflamatuvar süreçlerde rol alan ve birbirleriyle ilişkili olan adipoz doku sitokinlerinden TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin düzeylerini polikliniğimize başvuran psoriasis hastaları ile sağlıklı kontrol grubunda

karşılaştırarak bu sitokinlerin hastalık ve hastalık şiddetiyle ilişkisini tespit etmeyi amaçladık. Birbirleriyle ilişkili olan bu molekülleri beraber değerlendirmenin hastalık patogeneze ışık tutabileceğini düşünmekteyiz.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 PSORİASİS

Psoriasis toplumun yaklaşık % 2'sini etkileyen, keskin sınırlı, üzeri sedef rengi skuamlarla kaplı, eritemli plaklarla karakterize sistemik, kronik ve inflamatuvar bir deri hastalığıdır (10).

Psoriasis ile ilgili ilk bilgiler Corpus Hippocraticum'da belirtilmiştir. Hipokrat (M.Ö. 416-377) ilk olarak psöriasisi tanımlama amaçlı “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır. Yunanca'da “psora” terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmıştır. Ferdinand von Hebra 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve “psoriasis” sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (11).

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

Psoriasis tüm dünyada görülmesine karşın sıklığı farklı etnik gruplar arasında değişmektedir (12). En sık beyaz ırkta görülen psoriasis, Eskimolar, Japonlar, zenciler ve Kızılderililerde daha az ortaya çıkmaktadır. Normal popülasyonda ortalama % 1-3 oranında görülmektedir (13). Kundakçı ve arkadaşlarının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada psoriasis prevalansı % 1,3 olarak saptanmıştır (14). Her iki cinsi eşit oranda tutar, fakat kadınlarda başlangıç yaşının daha erken olduğu çeşitli çalışmalarda bildirilmiştir (12). Psoriasis her yaşta görülebilmekle beraber en sık 15-30 yaşları arasında izlenmektedir. Doğumda ve 108 yaşında psoriasis lezyonları saptanan olgular bildirilmiştir. Geniş çaplı araştırmalarda başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir, ilk pik 15-20 yaşlar arasında, ikinci pik 55-60 yaşları arasında görülür (12,15). Erken başlangıç genellikle ailede psoriasis öyküsü ile ilişkili olup psoriasisin yaygınlığını ve tedaviye yanıtını etkileyebilmektedir (13).

#### 2.1.2 Etyoloji ve Patogenez

Etyopatogenezi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen, tam açıklık kazanmamıştır (13). İkizler üzerinde yapılan

çalışmalarda hastalığın monozigot ikizlerde (% 73), dizigot ikizlere (% 20) göre daha yüksek oranda görölmesi, 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 (16,17). Çeşitli psoriatik popölasyonlarda insan lökosit antijenleri (Human Leucocyte Antigen, HLA) antijenleri 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 taşıymaktadır (11). Psoriasis ile HLA tipleri arasındaki ilişki de genetik yatkınlığı desteklemektedir. Erken başlangıçlı psoriasis tipinde (40 yaşından önce) HLA-Cw6, B57 ve DR7 genel popölasyondan daha sık saptanır ve ailesel kalıtım vardır. Geç başlangıçlı tipte ise (40 yaşın üzerinde başlar), HLA birlikteliği zayıftır. En sık birliktelik HLA-Cw2 iledir (18,19). Psoriasisli Türk olgularda yapılan bir çalışmada, HLA-A30, Cw3, Cw6, DR7, DR14, DQ8, DQ9 anlamlı derecede sık olarak saptanmıştır (20). Püstüler psoriasis ve psoriatik artrit ile HLA-B27, guttat psoriasis ile HLA-B13 ve B17, eritrodermik psoriasis ile HLA-B13 ve B17 daha sık birliktelik gösterir. Kromozom 6p21.3 üzerinde yerleşen PSORS1 lokusunun psoriasis gelişiminde önemli rol oynadığı düşünölmektedir (10). Psoriasis ile ilişkili diğer genler PSORS2:17q, PSORS3:4q, PSORS4:1q21, PSORS5:3q21, PSORS6:19p, PSORS7:1p, PSORS9:4q31 şeklinde tespit edilmişlerdir (21).

Psoriasis, epidermal keratinositlerde hiperplazi, vasküler hiperplazi ve ektazi, T lenfosit, nötrofil ve diğer lökosit tiplerinin etkilenen deriye infiltrasyonu ile karakterize bir cilt hastalığıdır. Son yıllarda T lenfosit aracılı otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir (22). T hücrelerinin patojenik rolünü destekleyen bulgular şu şekilde sıralanabilir (23,24):

1. Ağır kombine immün yetmezliği olan farelere psoriatik hastaların lezyonsuz derisinin transplantasyonu ve aynı genetik özelliklere sahip (syngeneik) T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psoriasisin gelişmesi.

2. Psoriasiste siklosporin, T hücre aktivitesini inhibe ederek etki eder. Psoriasisli solid organ transplantasyonu yapılan hastalarda siklosporin kullanılarak hem organ reddi engellenmiş hem de kutanöz deri lezyonları düzelmiştir.
3. Psoriasiste psoralen + Ultraviyole A (PUVA) tedavisi, etkilenmiş alanlarda T lenfositler ve Langerhans hücrelerini azaltır.
4. Kemik iliği transplantasyonu, psoriasis transferine ya da düzelmesine yol açabilir.
5. Diğer hastalıkların proinflamatuar interferon ile tedavisi, psoriasiste alevlenmeye yol açabilir.
6. T hücre immünotoksini olan Denileukin diftotox'un kullanımıyla psoriatik plaklar silinir.

Psoriasis patogeneğinde T lenfositlerin rolü üç aşamada gerçekleşir; (1) T hücrelerinin başlangıç aktivasyonu, (2) deriye göçü, (3) sitokin salınımı ve immünolojik zincirin büyümesiyle T hücrelerinin efektör fonksiyon göstermesi. Herhangi bir antijene maruz kalma sonrası derinin antijen sunucu hücreleri (Antigen presenting cell, APC) öncelikle bu antijenle APC üzerinde bulunan ana histolojik uyumluluk kompleksi (major histocompatibility complex, MHC) aracılığıyla birleşir ve lenf noduna göçeder. Burada naive T lenfositler ve antijen sunucu hücre her iki hücrede lokalize yüzey molekülleri aracılığıyla birbirlerine reversibl bağlanırlar. APC yüzeyinde sergilenen interselüler adezyon molekülü (ICAM)-1 ve lenfosit fonksiyonel antijen (LFA)-3, T hücre yüzeyindeki LFA-1 ve CD2'ye bağlanır. Ardından gelen ikinci aşamada APC ile T hücre yüzeyindeki T-hücre reseptörü bağlanır. Bu şekilde T hücre aktive olur ve IL-2 ile IL-2 reseptör sentezi artar. Üçüncü aşama, hücre-hücre etkileşiminin olduğu antijen spesifik olmayan, yardımcı uyarı moleküllerinin devreye girdiği basamaktır. Bu basamak sonrasında T hücrelerinin apoptozla yok olması engellenir. Buna göre APC yüzeyindeki CD80 ve CD86, T hücre yüzeyindeki CD28 ve CD152 ile, T hücre yüzeyindeki LFA-1, CD2, CD40L sırasıyla APC üzerindeki ICAM-1, LFA-3 ve CD40 ile etkileşime girer (2, 23, 24, 25). Bu reaksiyon sonucu interferon (IFN)- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, granülosit-makrofaj koloni stimule eden faktör (GM-CSF) gibi sitokinler salgılanır ve T hücrelerinin efektör bellek hücresine dönüşümü sağlanır. Böylece naive T hücreleri tip 1 sitokin üreten Th1 ve Tip 1 sitotoksik T hücrelerine dönüşmüş olur. Aktif T hücreleri yüzeyinde "kutanöz lenfosit ilişkili antijen" (CLA) bulunur. CLA, T

hücrelerinin, dermisteki endotel hücre yüzeyine E-selektin ve P-selektin aracılığıyla bağlanmasını sağlar. Bu bağlanma birçok kemokinin salınımına ve ICAM-1, LFA-1 ve vasküler hücre adezyon molekülünün (VCAM) bağlanmasına neden olur (23). Bu aşamadan sonra T hücreleri endotel yüzeyinden ayrılıp lokal immün cevabı oluşturmaya hazır hale gelir. T hücreleri başta olmak üzere, lokal makrofajlar, dendritik hücreler, vasküler endotel hücrelerinin indüklediği keratinosit değişiklikleri gerçekleşir (24). Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Bu sitokinlerden transforming büyüme faktörü (TGF)- $\alpha$ , psoriatik deride sergilenmesi artmış olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) arttırır, anjiogenesisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (26). Hiperproliferasiyona paralel olarak epidermal turnover normalden yaklaşık 8 kat kısalmış ve keratinosit farklılaşması yetersiz kalmıştır. Bunun yanı sıra psoriatik deride yüksek siklik GMP, düşük siklik AMP düzeyleri çoğalmayı uyarırken lipooksijenaz yolu ürünlerinden lökotien B4 artışı da keratinositler için büyüme faktörü ve kuvvetli bir kemotaktik faktördür (13).

CD4+ T hücrelerin kritik uyarılabilir ve yardımcı sinyalleri sağlama gerekliliğiyle birlikte, CD8+ T hücreler psoriasis patogenezinde temel efektör hücrelerdir. Bundan dolayı antijen sunan hücreler ile CD4+ T hücrelerin epidermis ve dermis içindeki etkileşimi, CD8+ T hücrelerin psoriatik lezyonların epidermal alanındaki lokal proliferasyon ve aktivasyonu için gerekli ortamı sağlayabilir (27).

### 2.1.3 Tetikleyici Faktörler

Psoriasisın tam olarak nedeni bilinmese de genetik ve çevresel faktörlerin birleşimiyle oluştuğu düşünülmektedir. Birçok tetikleyici faktör psoriasisı başlatabilir ya da alevlendirebilir (28).

#### 2.1.3.1 Enfeksiyonlar

Birçok mikroorganizmanın psoriasisın ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde rolü vardır. Bunlar bakteri (*Streptokokus pyogenes*, *Stafilokokus aureus*), mantar (*Malassesia*, *Candida albicans*) ve virüslerdir (*Papillomavirüs*, *Retrovirüs*). Hastalığın akut ve kronik formlarında en güçlü ilişki *S. pyogenes* ile bildirilmiştir (29). Guttat psoriasisste streptokokal boğaz infeksiyonları görülme

insidansı yapılan farklı çalışmalarda % 56- % 97 aralığında bildirilmiştir. Kronik plak tipte ise başlangıç akut streptokokal boğaz enfeksiyonu ile ilişkili olmamasına rağmen, yapılan çalışmalarda ASO titresinde artış ve boğaz kültüründe artmış  $\beta$ -hemolitik streptokok pozitifliği saptanmıştır (30).

HIV enfeksiyonlarının da psoriasis şiddetlendirdiği gösterilmiştir. HIV pozitif hastalarda psoriasis sıklığı artmamıştır, fakat bu hasta popülasyonunda hastalığın şiddeti fazladır (10).

### **2.1.3.2 İlaçlar**

İlaçların psoriasis başlamasında ve alevlenmesinde rolü olduğu bilinmektedir (31). Bunların en önemlileri lityum, beta blokerler, antimalaryeller, anjiyotensin converting enzim inhibitörleri ve nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardır (30).

### **2.1.3.3 Alkol**

Psoriatik hastalardan yapılan karaciğer biyopsilerinde yüksek sıklıkta anormalliklerin gözlenmesi alkol kullanımına dikkat çekmiştir. Alkolik sirozlularda psoriasis sık iken, diğer nedenlere bağlı sirozlarda sık değildir. İçki içmek önceden var olan hastalığı tetikleyebilir. Ağır içiciler daha şiddetli, daha yaygın ve daha inflame hastalık geçirirler. Alkolün, psoriasis hastalarında hücresel immüniteyi baskılama, mitojen uyarılmış lenfosit proliferasyonunu ve proinflamatuvar sitokinleri artırma yoluyla etkili olabileceği bildirilmektedir (32).

### **2.1.3.4 Sigara**

Sigara içmenin özellikle bayanlarda psoriasis başlangıcında risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar bildirilmiştir. Keratinositler üzerindeki nikotinik kolinerjik reseptörlerin kalsiyum girişini uyarak hücre farklılaşmasını hızlandırabileceği belirtilmektedir (33).

### **2.1.3.5 Psikolojik Stres**

Psikolojik stres psoriasisde tetikleyici rolü iyi tanımlanmış faktörlerdendir. Dolaşan lenfositlerde fenotipik değişikliklere yol açarak etkisini gösterir (34,35).

Psoriasisin alevlenmesi, genellikle stresli olaydan birkaç hafta veya ay sonra ortaya çıkmaktadır (10).

#### **2.1.3.6 Travma**

1877 yılında Heinrich Koebner, psoriasis hastalarında travma sonrasında lezyonsuz deride psoriatik lezyonların geliştiğini tariflemiştir. Travma ile lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre genellikle 10-20 gün arasındadır. Koebner fenomeninin hastalığı erken yaşlarda başlayanlarda ve farklı birçok tedavi alan hastalarda daha fazla görüldüğü belirtilmektedir (36).

#### **2.1.3.7 Endokrin Faktörler**

Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis için tetikleyici faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif Vitamin D3 analogları psoriasis düzeltilmesine rağmen, anormal Vitamin D3 seviyelerinin hastalığı kötüleştirdiği görülmemiştir. Gebelikte hastalık aktivitesi değişebilir. Gebelerde püstüler psoriasis gelişebilir (10).

#### **2.1.3.8 Obezite**

Psoriasis ve obezite arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir (37). Naldi ve arkadaşları yakın zamanlı vaka kontrollü çalışmalarında 560 psoriasis hastasını değerlendirmişler ve psoriasis riskinin, artmış vücut kitle indeksiyle direkt olarak ilgili olduğunu tespit etmişlerdir (38). Son 10 yıldır obezitenin düşük seviyede kronik inflamasyon ile seyrettiğine dair yayınlar yapılmıştır. Proinflamatuvar sitokin ağının özellikle de TNF- $\alpha$ 'nın hem obezite hem de psoriasis patofizyolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. Obezitede; adipoz dokuda inflamasyon oluşmakta ve adipositler inflamatuvar sitokinler salgılamaya başlamaktadır. İnflamatuvar hücrelerden salgılanan TNF- $\alpha$  üretimi insülin direncini arttırmakta ve tip 2 diabetes mellitus ve ateroskleroz gelişimine sebep olmaktadır. Kilo kaybı ve diyetin kısıtlanması TNF- $\alpha$  ve IL-6 konsantrasyonunun düşmesine ve oksidatif stresin azalmasına yol açmaktadır (37).

### **2.1.4 Klinik Özellikler**

Psoriasis lezyonları klasik olarak oldukça iyi sınırlı, dairesel, üzeri gri veya gümüşü-beyaz skuamlardan oluşan kırmızı papül ve plaklardır. Lezyonlar tipik olarak simetrik dağılımlı ve saçlı deri, diz, dirsek, lumbosakral alan ve kıvrım bölgelerinde yerleşimlidir. Klasik tanımlamalara rağmen psoriasis lezyonları oldukça farklı morfoloji, dağılım ve şiddette seyredebilir (15).

### **2.1.5 Klinik Tipleri**

#### **2.1.5.1 Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris)**

En sık görülen, vakaların % 90'ında görülen psoriasis tipi olan psoriasis vulgaris, kırmızı veya somon rengi üzeri beyaz veya gümüşü skuamla çevrili plaklarla karakterizedir. Plaklar kalın ya da ince, küçük ya da büyük olabilir. Plakların dağılımı sıklıkla simetrik ve genellikle diz ve dirseklerin ekstansör yüzünde, saçlı deride, lumbosakral bölgede ve umblikusta yerleşir (39). Genital tutulum hastaların % 30'unda olabilir (10). Skuamlar künt bir cisimle kazınırsa beyaz lameller halinde dökülür (mum lekesi fenomeni). Kazıma işlemine devam edilirse skuamların altında önce eritemli bir zemin sonra papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu kanama odakları ortaya çıkar (Auspitz veya noktavi kanama belirtisi). Semptom genellikle yoktur ama farklı şiddetlerde kaşıntı görülebilir (13).

Psoriasis lezyonları sadece aksilla, kasıklar, meme altları, gluteal bölge gibi kıvrım bölgelerini tutarsa invers psoriasis terimi kullanılmaktadır. İyi sınırlı, hafifçe nemli, üzeri az skuamlı kırmızı plak şeklinde izlenir. Bu eritematöz plaklar infiltridir ve genellikle kaşıntılıdır. Lokalize fungal veya bakteriyel infeksiyonların tetiklediği düşünülmektedir (10, 40). Palmoplantar psoriasis; el içi ve ayak tabanında kırmızı simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Eritem belirgin olmayıp, skuam hakim durumdadır. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder (13, 40).

### **2.1.5.2 Guttat Psoriasis**

Çocuk ve adölesanlarda akut gelişen, gövdede yerleşen 1 cm'den küçük papüllerle karakterize psoriasis formudur. Beta hemolitik streptokokal infeksiyon veya viral infeksiyon sonrası gelişir (39). Tüm psoriasis vakalarının % 2'sini oluşturur. Çocuklarda guttat psoriasisın akut atağı genellikle kendini sınırlar ve iyileşirken, erişkinlerde kronik hale dönüşebilir (10, 15).

### **2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis**

Tüm vücut bölgelerinin tutulduğu generalize tutulumu ifade eder. Eritem, en belirgin özellik olup, skuamalar genellikle daha yüzeyseldir. Eritrodermi, ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriasisden de gelişebilir (41). Psoriatik eritrodermi, infeksiyonlara, ilaçlara ya da kortikosteroidlerin aniden kesilmesine bağlı olarak ortaya çıkabilir. Eritrodermi, cildin ısı regülasyonunu bozabilir, yüksek debili kardiyak yetmezlik ve hipoalbuminemi, demir, vitamin B12 ve folat eksikliğine bağlı anemi gibi metabolik değişikliklere yol açabilir (15).

### **2.1.5.4 Püstüler Psoriasis**

Püstüler psoriasis, steril püstüllerle seyreden inatçı bir klinik tablodur. Lokalize ve generalize olmak üzere iki tipi vardır (13).

#### **2.1.5.4.1 Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch):**

Generalize püstüler psoriasis, psoriasisın ateş, üşüme, titreme ve generalize püstüllerle karakterize formudur. Etyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Psoriasis vulgaris ile karşılaştırıldığında inflamatuvar eritemli deri değişiklikleri daha belirgindir ve yanma hissi eşlik eder (42). Plak psoriasisli hastalarda kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi veya iritan topikal tedaviler sonrası akut atak gelişebilir. Atak başlangıcında deri oldukça kırmızı, hassas hale gelir, ateş ve iştahsızlık, bulantı gibi sistemik semptomlar oluşur. Saatler içinde toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller oluşur ve püstüller birleşerek cerahat gölcükleri oluşturabilir. Oral lezyonlar gelişebilir, coğrafik dil izlenebilir, subungual püstüller ortaya çıkabilir (43). Uygun tedavi edilmezse hipoproteinemi, hipokalsemi gözlenebilir (42).

Gebelikte görülen generalize püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis olarak adlandırılır. Sıklıkla fleksural bölgelerden başlar. Genellikle gebeliğin son trimesterinde görülür (13).

#### **2.1.5.4.2 Lokalize Püstüler Psoriasis**

Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası ve palmoplantar püstülozis olmak üzere 2 klinik forma ayrılır (43). Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuası genellikle el ve ayak parmaklarının distal falankslarından başlayıp, proksimale doğru yayılan, eritemli zeminde steril püstüllerle seyirli bir tablodur (13). Genellikle lokalize travma sonrası parmak ucundan başlar, püstüller birleşerek cerahat gölcükleri oluşturabilir ve zamanla ellerin dorsal yüzü, ön kol ve ayaklara yayılabilir (43). Tırnak yatağında yerleşen püstüller, tırnak plağı kaybına neden olabilir (10). Palmoplantar püstülozis, palmar ve plantar bölgelerde sarı-kahverengi steril püstüllerle karakterizedir. Hastaların yaklaşık % 25'inde kronik plak psoriasis birlikteliği vardır. En sık kadınlarda, sigara içen kişilerde görülür ve başlangıç yaşı dördüncü veya beşinci dekattır. Yapılan genetik çalışmalar, palmoplantar püstüloz ve psoriasis vulgarisin farklı nedenlere bağlı oluştuğunu ortaya koymuştur (39).

#### **2.1.6 Tırnak Psoriasis**

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu % 10-78 arasında değişmektedir (10). Artropatik psoriasisli olgularda ise tırnak tutulumu sıklığı % 75-88 arasındadır. Hatta Salomon ve arkadaşlarının çalışmasında % 100 olarak bildirilmiştir. Tırnak tutulumu sıklıkla deri lezyonlarına eşlik eder, nadiren de olsa deri bulgusu olmaksızın psoriasis sadece tırnak tutulumu ile seyredebilir. Salomon ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların yaşı ile tırnak psoriasis arasında pozitif ilişki ve psoriasis süresi ile tırnak tutulum insidansı arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır (44). Psoriasis tırnak yatağını ve tırnak matriksini tutar (10). Psoriasisin tırnak bulguları, en sık pitting olmak üzere onikoliz, subungual hiperkeratozis, salmon lekeleri (yağ damlası görünümü), tırnak plağı bozuklukları ve splinter hemorajilerdir (45).

### 2.1.7 Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit, psoriasisle ilişkili genellikle seronegatif inflamatuvar bir artrit (46). Psoriatik hastalarda % 5-7 arasında artrit gelişir (47). Hastaların yaklaşık % 87'sinde tırnak tutumu eşlik eder (46). HLA B27 doku grubuna sahip olanlarda sıklığı artmıştır. En sık distal interfalangeal eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur (13). Moll ve Wright tarafından 5 klinik alt gruba ayrılır: 1) Distal interfalangeal tutulum, 2) Simetrik poliartrit, 3) Asimetrik oligoartrit, 4) Spinal tutulum, 5) Artritis mutilans. Asimetrik oligoartrit en sık görülen tip olup diz, ayak bileği gibi büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangial eklemi tutar (13, 47).

### 2.1.8 Psoriasis Eşlik Eden Sistemik Hastalıklar

Psoriasis, ciddi komorbitelerle ilişkili kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasisde olduğu gibi tüm immün aracılı mekanizmalarla gelişen inflamatuvar hastalıklarda, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında artmış komorbite olasılığı mevcuttur. Psoriasis hastalarında artrit, depresyon, inflamatuvar bağırsak hastalıkları ve lenfoma prevelansı genel popülasyona göre artmıştır (48). Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasisin, iskemik kalp hastalıkları, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Metabolik sendrom; insulin rezistansı, hipertansiyon, santral obezite ve kombine hiperlipidemi (düşük dansiteli lipoproteinde artış, yüksek dansiteli lipoproteinde azalma, trigliseritlerde artış) ile karakterizedir (49). Sommer ve arkadaşlarının çalışmasında diyabet, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelişiminin, psoriasisin şiddetiyle pozitif ilişki gösterdiği de bildirilmiştir (50). Metabolik sendrom ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı arasındaki ilişkiden yola çıkan Dreier ve arkadaşları, 12502 psoriasis hastasıyla yaptıkları vaka kontrollü çalışmada, psoriasisli olgularda kronik obstrüktif akciğer hastalığı riskinin anlamlı ölçüde arttığını bildirmişlerdir (51). Psoriasis patogenezinde merkezi rol oynayan TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar faktörlerin, psoriasisle ilişkili metabolik fonksiyon bozukluklarının mekanizmasında ana rolü oynadığı düşünülmektedir. TNF- $\alpha$  antagonistlerinin kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom üzerindeki etkilerini araştıran yakın zamanlı çalışmalar da bu fikri desteklemektedir (48).

### 2.1.9 Histopatoloji

Psoriasisın histopatolojik bulguları, hastalığın iyileşme ve alevlenme dönemlerinin seyrine bağlı olarak, lezyonların yaşıyla beraber değişir. Erken lezyonlarda dermal değişiklikler baskındır ve yüzeysel seyrek perivasküler lenfosit infiltrasyonu görülür, bunu dermal papillalarda dilate ve kıvrıntılı kapillerlerin gelişimi, hafif dermal ödem ve seyrek T lenfosit ve nötrofillerin oluşturduğu minimal spongioz takip eder. Bu bulguları takiben hafif epidermal hiperplazi, artmış nötrofil ekstrasvazasyonu gözlenir. Bu aşamada dermiste bulunan inflamatuvar infiltrat; lenfosit, histiosit, nötrofil ve ekstrasvaze eritrositlerden oluşmaktadır (52). Psoriasis vulgarisin tam gelişmiş lezyonlarında, korneum katmanı tamamen ya da geniş tabakalar halinde parakeratotik biçimdedir. Parakeratoz altındaki granüler katman incelmış, hatta tamamen kaybolmuştur (53). Spongiotik püstül içerisinde nötrofil birikimi Kogoj'un spongioform püstülü olarak adlandırılır. Stratum korneumdaki parakeratotik alanlarda nötrofil debrislerinin birikimi munro mikroabseleri olarak adlandırılır. Her iki bulgu da psoriasis için patognomoniktir (10). Psoriaziform epidermal hiperplazi bu dönemdeki lezyonlarda en belirgin özelliktir. Klasik psoriasis dermatopatolojisinde tanımlanan; epidermal rete çıkıntılarının incelik uzaması ve alt uçlarının baston biçiminde genişleyip kıvrılarak yer yer birbiri ile birleşmesi izlenir. Psoriaziform epidermal hiperplazinin en belirgin özelliği; uzamış bu retelerin tümünün hemen hemen aynı boyda olmasıdır (53).

### 2.1.10 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psoriasis tanısı klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur. Tipik bir labotatuvar bulgusu yoktur (13,47). Psoriasis alt tipine göre ayırıcı tanıya giren hastalılar şu şekildedir (13, 10, 47,54):

- Plak tip psoriasis; liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris, hipertrofik liken planus, nummuler ekzema.
- Guttat psoriasis; küçük plak tip parapsoriasis, pitriazis likenoides kronika, sifiliz II. dönem papülleri, pitriazis rozea.

- Eritrodermik psoriasis; Sezary sendromu, pitriazis rubra pilaris ve ilaç reaksiyonları ile, fleksural psoriasiste; intertrigo, seboreik dermatit, kontakt dermatit.
- Saçlı deri lezyonları; seboreik dermatit, kontakt dermatit, çocuklarda tinea kapitis superfisyalis.
- Palmoplantar psoriasis; mantar infeksiyonları, sifiliz II. dönem papülleri, keratodermalar, Reiter hastalığı.

### 2.1.11 Tedavi

Psoriasiste hiçbir tedavi kür sağlayamadığı için tedavide hedef hastalığı minimal seviyeye indirmek ve hastanın yaşam kalitesini etkilemeyecek seviyede tutmaktır. Bu sebepten dolayı psoriasis tedavisinde ilaç seçimi yaparken ilaca bağlı toksisite, yan etkiler göz önüne alınıp, kar-zarar oranları iyi değerlendirilmelidir (55). Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasis yaygınlığı, süresi, tipi, daha önce uygulanan tedaviler, eşlik eden hastalıklar göz önüne alınmalıdır (13).

#### 2.1.11.1 Topikal Tedaviler

Şiddetli tablolar haricinde psoriasis hastalarında, tedavide ilk önce yan etkileri daha az olan topikal tedaviler tercih edilmelidir (55).

**Topikal Keratolitikler:** Kalın skuamlı psoriasis plaklarında, topikal tedavilerin penetrasyonunu arttırmak amacıyla öncelikle skuamları ortadan kaldırmak gereklidir (10). Salisilik asit, keratolitik etkilerinden dolayı uzun yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır, diğer tedavi ajanlarıyla kombine preparatları da mevcuttur (56). Salisilik asidin, % 5-10 oranlarında belirgin keratolitik etkisi vardır. Lokalize lezyonlara günde bir kez, yaygın olanlara haftada üç kez önerilir, daha fazla kullanımı sistemik toksisiteye neden olabilir (10).

**Topikal Kortikosteroidler:** Topikal kortikosteroidler, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsupresif özellikleriyle, hafif-orta şiddetli psoriasis olgularında ve fleksural, genital yerleşimli vakalarda, genellikle ilk tercih edilen tedavi ajanlarıdır (41,55). Yaygın alanlarda kullanımda, hipotalamik-pituiter-adrenal aksda baskılanma, iatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik belirtiler; uzun süreli

kullanımlarda ise epidermal-dermal atrofi, purpura, telenjektazi, stria gelişimi gibi lokal yan etkiler görülebilir (13, 56).

**Antralin:** Keratinositler üzerinde antiproliferatif etkinlikle beraber güçlü antiinflamatuvar etki gösterir. En sık gözlenen yan etkileri irritan kontakt dermatit ve giysileri, deriyi, saçları, tırnakları boyamasıdır (41). İrritan bir ajan olduğu için düşük konsantrasyonda ve kısa süreli uygulamalar şeklinde kullanılır (13). Konsantrasyon miktarı ve uygulama süresi yavaş yavaş arttırılır (10).

**Katran:** DNA sentezini baskılayarak epidermis bazal tabakasındaki mitotik aktiviteyi azaltmak suretiyle etkisini gösterir, ayrıca antiinflamatuvar etkisi de vardır (41). En sık kömür katranı kullanılır. Plak ve guttat psoriasisde Ultraviyole (UV) B ile kombine edilerek Goekerman rejimi şeklinde kullanılabilir (55). En sık görülen yan etkisi follikülittir. Kanserojen olması, hoş olmayan kokusu, leke yapma özelliğinden dolayı günümüzde kullanımı oldukça azalmıştır (41,55).

**Kalsipotriol:** Vitamin D3 analogu olan kalsipotriol, keratinositlerde diferansiasyonu stimule edip, proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir (57). Tedavi etkinliğini arttırmak ve steroide bağlı yan etkileri azaltmak amacıyla, sıklıkla steroidlerle kombine veya dönüşümlü olarak kullanılır (41). PUVA ve UVB tedavileriyle kombinasyonlarında da başarılı sonuçlar alınmıştır (56). En sık rastlanan yan etkisi irritasyondur, bu nedenle yüz ve kasık bölgelerinde önerilmez (57). Kalsiyum metabolizması bozukluğu olan ve renal yetmezlikli hastalarda hiperkalsemiye neden olabilirler (10).

**Tazoreten:** Topikal retinoid olan tazoreten epidermal proliferasyonu azaltır (10). Tek başına uygulandığında hastaların büyük bir kısmında irritasyon gelişir. Kortikosteroidlerle kombine kullanımı etkinliği arttırmanın yanı sıra irritasyon yan etkisini de azaltır. Ayrıca tazoreten ile UVB kombinasyon çalışmalarında da başarılı sonuçlar elde edilmiştir (56).

**Nemlendiriciler:** Nemlendiriciler stratum korneumu hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırırlar (58). Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engeller. Nemlendiriciler, skuamları azaltır, ağırlı fissurasyonları sınırlar ve kaşıntıyı kontrol etmede yararlıdır. Üre eklenmesi erken lezyonların skuamlarını kaldırmada ve hidrasyonda faydalıdır (41).

### 2.1.11.2 Ultraviyole Tedavisi

Yaygın psoriasis lezyonlarında veya topikal tedaviye dirençli olgularda tedavi alternatifidir ( 59).

**Fotokemoterapi (PUVA):** Psoralenlerin ve uzun dalga boyundaki (320-400 nm) ultraviyole A'nın kombine kullanımıdır. (41,58). UVA ışınından iki saat önce 0,6 mg/kg dozunda 8-metoksipsoralen (8-MOP) oral olarak alınır (56). Metoksipsoralenler DNA'ya eklenerek DNA zincirleri arasında çapraz bağlar oluştururlar, UVA etkisi ile DNA sentezini bozar ve hücre proliferasyonunu inhibe ederler (58). Psoriasis hastalarında PUVA tedavisi topikal kortikosteroidler, kalsipotriol, tazoreten ile birlikte kullanılabilir, oral retinoidlerle beraber kullanımı ise oldukça başarılı bir kombinasyondur (56). En sık gözlenen yan etki psoralen alımına bağlı gelişen bulantıdır. Diğer yan etkiler fototoksisteye bağlıdır, genel yorgunluk, kaşıntı, döküntü oluşabilir. Hastalar uzun süreli güneş maruziyetinden kaçınmalı, UVA koruyucu güneş koruyucu kullanmalı, ayrıca katarakt riski açısından UVA alımı sonrası en az 12 saat süreyle güneş gözlüğü kullanmalıdırlar. Uzun dönemli tedavi sonrası hastalarda lentigo, poikiloderma, skuamöz hücreli karsinom gelişebilir, ayrıca PUVA tedavisinden uzun yıllar sonra malign melanom gelişme riski artabilir (56, 60).

**UVB Fototerapi:** Dalga boyu 290-320 nm arasındaki UV ışınları geniş band UVB olarak sınıflandırılır. UVB fototerapisi, psoriasisde keratinosit diferansiyasyonunu düzenler. T hücre proliferasyonunu ve aktivasyonunu inhibe eder, langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını bozar, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptozise neden olur (61). Topikal ve sistemik ajanlarla beraber kullanımı daha hızlı ve etkili sonuçlar sağlayabilir, fakat fotosensitivite ve remisyon sürelerinin kısılması gibi etkilere dikkat edilmelidir (56). Dalga boyu 311 nm olan dar band UVB ise geniş band UVB'ye göre psoriatik plakları hem daha hızlı hem de daha fazla temizler ve remisyon süresi daha fazladır. Çocuk ve gebelerde güvenle kullanılması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması ve PUVA'ya göre karsinogenik riskin daha az olması UVB tedavisinin avantajlarıdır (61).

### 2.1.11.3 Sistemik Tedavi

Orta veya şiddetli psoriasisli olgularda, sık nüks gösteren ve hastalığı oldukça aktif psoriasis hastalarında, topikal tedavilere yanıt alınamayan durumlarda, psoriatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir (13, 62).

**Metotreksat:** Folik asidin yapısal analogu olan metotreksat, dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini önler, böylece psoriasis hastalarında epidermal proliferasyon oranı azalır (63). Uzun yıllardır kullanılan metotreksat halen psoriasisde en etkili tedavilerdendir. Psoriatik artrit, psoriatik eritroderma ve püstüler psoriasisli olgularda da kullanılır. Renal yolla atıldığından dolayı böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda, teratojenik olduğundan dolayı gebelerde, immünsupresif olduğundan dolayı aktif enfeksiyonu bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (64). Metotreksat haftada bir defa genellikle 5-20 mg dozlarında kullanılır. Tedaviye başlamadan önce 2,5-5 mg test dozu olarak verilir (58). Kemik iliği toksisitesi kısa sürede görülebilen en ciddi, hepatotoksiste ise uzun dönemli tedavide görülen en sık yan etkidir (64). Metotreksat tedavisi alan hastalarda pnömonitis, mukozal ve cilt ülserleri bildirilmiştir (41). Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri bakılmalı, tedavi sırasında da belirli dönemlerde tekrarlanmalıdır. Son bildirilere göre hastanın karaciğer hastalığı hikayesi yoksa 3,5-4 gr kümülatif dozda, bilinen karaciğer hastalığı varsa tedavi öncesi ve 1-1,5 gr kümülatif dozda karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (65).

**Retinoidler:** Retinoidler püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde monoterapi olarak oldukça etkilidirler. Plak ve guttat psoriasisde yavaş etkilidirler fakat PUVA ve UVB tedavilerine cevabı arttırırlar (64). İkinci nesil bir retinoid olan asitretin 1997 yılından itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (41). Asitretinin psoriatik lezyonlarda dermal-epidermal inflamasyonu baskıladığı ve stratum korneum kalınlığını azalttığı gösterilmiştir (57). Optimal başlangıç dozu 25 mg/gündür, 20-50 mg/gün dozlarında tedaviye devam edilir (41). Yüksek dozlarda (50 mg/gün ve üzeri) keilitis, konjonktivit, saç kaybı, deri kuruluğu gibi mukokutanöz yan etkiler siktir (64). Kan lipidlerinde, karaciğer enzimlerinde yükselme izlenebilir. Hastalar lipid profili, karaciğer fonksiyon testleri açısından

takip edilmelidir. Gebelerde ve gebelik planı olanlarda kullanılmamalıdır. Teratojenik risk ilaç bitiminden üç yıl sonrasına kadar uzayabilir (57,64).

**Siklosporin:** Kronik plak psoriasis, palmoplantar püstüloz ve püstüler psoriasisli olgularda etkin bir şekilde kullanılır (66). Sitoplazmik kalsinörin fosfatı bloke ederek IL-2 üretimini, böylece T hücre aktivasyonunu inhibe eder (58). Genel olarak 2,5-5 mg/kg/gün doz aralığında kullanılır. Uzun süreli kullanımda gelişen organ toksisitesi nedeniyle kısa süreli aralıklı tedavi önerilir. En önemli yan etkiler nefrotoksosite, hipertansiyon ve malignite gelişimidir. Renal fonksiyonlar açısından sıkı takip gereklidir. Ayrıca hepatotoksite, hipertrikoz, gingival hiperplazi, gastrointestinal rahatsızlıklar, tremor ve parestezi gözlenebilir (58,66).

**İkincil Sistemik Tedaviler:** Psoriasis ve psoriatik artritte çok yaygın kullanılmayan diğer sistemik tedaviler hidrosikarbamid, mikofenolat mofetil, 6- tioguanin, sulfasalazin, azatiyoprin ve leflunomidir. Randomize, kontrollü birkaç çalışmada bu ajanların faydalı sonuçları gösterilmiştir (67).

#### 2.1.11.4 Biyolojik Ajanlar

Psoriasis araştırmalarındaki ilerlemeler ve moleküler biyolojideki gelişmelere bağlı olarak yeni sınıf ajanlar ortaya çıkmıştır. Biyolojik ajanlar psoriasis patogenezindeki değişik basamaklar hedeflenerek geliştirilmişlerdir. Bazı ajanların ise birden fazla basamakta etkisi olabilir. Günümüzde kullanılan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır: 1) T hücrelerini veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar (efalizumab, alefacept), 2) TNF- $\alpha$  sitokinini hedefleyen ajanlar (etanercept, infliksimab, adalimumab) (41, 68).

##### **T Hücrelerini veya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar:**

**Alefacept:** Psoriasis tedavisinde ilk onaylanan biyolojik ajandır. LFA-3'ün ekstraselüler CD2 bağlayıcı kısmı ile insan immünglobulin (Ig)G'nin Fc bölgesinin bağlantısından oluşan rekombinan dimerik füzyon proteinidir (69). Bellek efektör T hücrelerinde bulunan CD2'ye bağlanarak, antijen sunan hücrelerin fonksiyonunu dolayısıyla T hücre aktivasyonunu engeller. Ayrıca ciltte bulunan memory efektör CD45RO<sup>+</sup> T hücrelerin apoptozunu sağlar (67). Orta ve şiddetli kronik plak psoriasisli erişkin hastalarda kullanılır (69). Haftalık 7,5 mg intravenöz veya haftalık

15 mg intramusküler uygulama yapılır. 12 haftalık siklus sonunda hastaların % 20'si psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) 75'e ulaşır (67). Tedaviye başlamadan önce ve tedavi süresince iki haftada bir CD4 T hücre sayımı yapılması önerilir, T hücre sayısı 250 hücre/mL altına düşerse tedaviye ara verilir, bir ay süre ile düşük seyrederse tedavi sonlandırılır (70).

**Efalizumab:** Humanize monoklonal antikor olup, LFA-1'in CD11a alt ünitesine bağlanır. LFA-1 ile ICAM-1 arasındaki etkileşimi bloke eder. Böylece T hücre aktivasyonunu, T hücrelerinin keratinositlere adezyonunu inhibe eder. Efaluzimab tedavisinin, orta ve şiddetli plak psoriasisli olgularda endike olduğu belirtilmektedir. Başlangıç dozu 0,7 mg/kg olarak uygulanır, ardından 1 mg/kg dozunda haftalık subkutan enjeksiyonlar devam edilir (41,57,67). Tedavi öncesinde, ilk üç ayda aylık ve sonrasında her üç ayda bir tam kan sayımı kontrol edilir (68). En sık görülen yan etki grip benzeri semptomlardır. Ayrıca trombositopeni de gözlenebilir (57).

#### **Tümör Nekrozis Faktör-(TNF) $\alpha$ Sitokinini Hedefleyen Ajanlar:**

TNF- $\alpha$ , aktive T lenfositler, keratinositler, langerhans hücreleri gibi birçok hücrede üretilen, proinflamatuvar bir sitokindir ve psoriatik lezyonlarda seviyesi artmıştır. IL-1, IL-6, IL-8, NF- $\kappa$ B gibi proinflamatuvar moleküllerin ve ICAM-1, P-selektin, E-selektin gibi adezyon moleküllerinin yapımını uyararak inflamatuvar cevap oluşturur, keratinosit çoğalmasını sağlar, T hücre etkinliğini ve kemotaksisini etkiler. TNF- $\alpha$ , psoriasis ve psoriatik artritin immünterapisinde hedef moleküldür ve TNF- $\alpha$ 'yı hedefleyen immünolojik tedaviler oldukça iyi klinik sonuç vermişlerdir (71).

**Etanercept:** Etanercept TNF- $\alpha$  reseptörünün hücre dışı domainleri olan p 75 ve sabit IgG1 parçasını içeren insan füzyon proteinidir. TNF- $\alpha$  ve  $\beta$ 'ya bağlanır. Haftada iki defa 25 mg dozunda subkutan uygulanır. İlk 12 hafta 50 mg haftada iki defa şeklinde de uygulanabilir. Etanercept tedavisi plak psoriasisde 24 haftalık süre ile sınırlandırılmıştır (72). Yapılan plasebo kontrollü çift kör bir çalışmada, 12 hafta sonunda 50 mg/hafta dozunda tedavi verilen hastaların % 32'si , 100 mg/hafta dozunda tedavi verilenlerin % 47'si PASI 75'e ulaşmıştır (70). Tedavi sırasında enjeksiyon yeri reaksiyonu dışında belirgin bir yan etki görülmez (73). Tedavi öncesi PPD testi yapılması ve akciğer filmi çekilmesi, tedavi sırasında her üç ayda bir tam kan sayımı, AST ve ALT bakılması önerilir (68,70).

**İnfliksımab:** Mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değışken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG1 antikorudur (68). Çözünür ve transmembran TNF- $\alpha$ 'ya bağlanırken, etanercepten farklı olarak TNF- $\beta$ 'ya bağlanmaz (72). Psoriasis ve psoriatik artrit yanı sıra, erişkin romatoid artrit, ankilozan spondilit, erişkin ve çocuklarda Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte tedavi onayı vardır (69). Psoriasiste infliksımab 0, 2 ve 6'ncı haftalarda ve ardından düzenli olarak 8 haftalık aralarla 5 mg/kg dozunda 2–3 saat içinde intravenöz infüzyonla verilir (67). Hızlı klinik düzelme görülür. Hastaların yaklaşık % 80'inde 10. haftada PASI 75'e ulaşılır (69). Tedavi öncesi hastalar PPD testi ve akciğer grafisi ile tüberküloz taramasından geçirilmelidir. Her infüzyon öncesinde tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri ve yılda bir PPD testi kontrol edilmelidir (68). İnfliksımab ile ilişkili en sık görülen yan etki infüzyon reaksiyonlarıdır. Daha nadir olarak göğüs ağrısı, hipotansiyon, hipertansiyon ve dispne görülebilir. Latent tüberküloz reaktivasyonu geliştiğini bildiren birçok yayın vardır ve aktif tüberküloz gelişme riski etanercepten daha fazladır (73).

**Adalimumab:** Adalimumab ilk tam insan anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikorudur. Psoriasis, juvenil romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, erişkin romatoid artrit ve Crohn hastalığı tedavilerinde kullanılır. Psoriasiste ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg subkutan olarak uygulanır (69). 24 haftalık bir çalışmada, adalimumab psoriasis hastalarında eklem ve cilt bulgularında önemli düzelmeye yol açmıştır ve hastaların % 54'ünde PASI 75'e ulaşılmıştır (67). En sık gözlenen yan etkisi enjeksiyon yeri reaksiyonudur. Tüberküloz reaktivasyonu, derin fungal infeksiyonlar, atipik infeksiyonlar gibi daha nadir ciddi infeksiyonlarda artış bildirilmiştir. Ayrıca karaciğer enzimlerinde yükselme, döküntü, lupus benzeri sendrom, multipl skleroz başlangıcı yada ilerlemesi gözlenebilir (74). Tedavi öncesi PPD bakılmalı, karaciğer fonksiyon testleri ve hepatit profili bakılmalı, tedavi sırasında periodik tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri bakılmalı, yıllık PPD testi yapılmalıdır (69).

## 2.2 ADİPOZ DOKU VE ENDOKRİN FONKSİYONLARI

Adipoz doku; olgun adiposit, preadiposit, vasküler, nöral ve immün 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 düşünülürdü. Fakat bugün adipoz dokunun, leptin, adiponektin, rezistin, visfatin gibi adipokin olarak adlandırılan metabolik açıdan önemli proteinleri ve TNF- $\alpha$ , IL-6, monosit kemoatraktan protein-1 gibi sitokin ve kemokinleri salgılayarak vücut metabolizmasını düzenleyen aktif bir organ olduğu bilinmektedir (3,75). Hücre yapısı, yerleşimi, rengi, vaskülarizasyonu ve fonksiyonlarına göre adlandırılan kahverengi yağ dokusu ve beyaz yağ dokusu olmak üzere iki tür yağ dokusu vardır. Kahverengi yağ dokusu, multiloküler yağ dokusu hücreleri ve çok sayıda sitoplazmik lipid damlacığı ve mitokondri içerir. Sadece yenidoğanlarda bulunur ve ısı ayarını düzenler. Beyaz yağ dokusu vücutta yaygın olarak bulunur, olgun beyaz yağ dokusu hücreleri tek yağ damlacığı içerirler, nükleus ve diğer organeller kenara itilmiştir. Başlıca görevi enerji tüketimi sırasında trigliserid depolamak, enerji harcaması enerji alımını aşarsa serbest yağ asidi salgılamaktır. Ayrıca endokrin, parakrin, otokrin sinyallerle enerji metabolizmasını kontrol ederler (5,76). Son 15 yıldır, hormon salgılama kapasitesinin keşfedilmesiyle birlikte endokrin rolü büyük önem kazanmıştır (5). Hormonlar ve diğer faktörlerden zengin bir kaynaktır. Adipokinler (adiponektin, leptin, rezistin, visfatin gibi), sitokinler (TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 gibi), inflamatuvar belirteçler (fibrinojen, C reaktif protein (CRP)), kompleman sistem elemanları (C3, faktör B, faktörD), renin-anjiotensin sistem elemanları (anjiotensinojen ve anjiotensin II) ve güçlü bir fibrinoliz inhibitörü plasminojen aktivatör inhibitör (PAI)-1 salgılar. Artık adipoz dokunun enerji homeostazı, vasküler yapılanma, inflamasyon ve immün cevap gibi önemli fizyolojik olaylarda anahtar rol oynadığı kabul edilmektedir (4).

### 2.2.1 TNF- $\alpha$

TNF- $\alpha$ , özellikle makrofaj ve lenfositlerden az miktarda da adipozitlerden üretilen proinflamatuvar ve immüdüzenleyici multifonksiyonel bir sitokindir. Transmembran protein olarak 25-kDa ağırlığında sentez edilir, P55 ve P75 olarak adlandırılan iki tip reseptörü tanımlanmıştır. İnflamasyon, apoptozis, IL-1 ve IL-6 gibi diğer sitokinlerin üretimi, insülin rezistansını indükleme gibi rolleri vardır (3,5,6). Adipoz dokudan TNF- $\alpha$  salınımı, vücut kitle indeksi, vücut yağ oranı ve

hiperinsülinemiyle ilişkilidir (77). TNF- $\alpha$ , yağ metabolizmasının anahtar bileşenlerini düzenler; lipogenez inhibisyonu, lipolizde artış ve adipozitlerin apoptozunu kolaylaştırmak suretiyle obeziteyi önlemede belirgin bir etkisi vardır (6). TNF- $\alpha$  obezitedeki insülin direnci ile ilişkilidir, obez kişilerde, TNF- $\alpha$  ve glukoz metabolizması arasında ters ilişki vardır; insülin reseptör substrat-1 (IRS-1) ve fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)'daki azalmaya bağlı olarak glukoz transporter GLUT-4 sentezi ve membran translokasyonu azalır ve böylece insülin sinyalleri baskılanır (5). Bu sitokin ayrıca ateroskleroz gelişimini hızlandırabilir, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinden VCAM-1, ICAM-1, Monosit kemotaktik protein (MCP)-1 ve E-selektin gibi hücre adezyon moleküllerinin salınımını sağlar, bu şekilde endotel bağımlı vazodilatasyonu değiştirir ve endotel hücre apoptozunu artırır (3).

#### 2.2.1.2 TNF- $\alpha$ ve Psoriasis

TNF- $\alpha$ 'nın hücresele seviyede birçok etkisi vardır ve bu etkiler psoriasis patofizyolojisiyle ilişkilidir. TNF- $\alpha$ ; IL-1, IL-5, IL-6, IL-8, TGF ve nükleer transkripsiyon faktör  $\kappa$  B (NF $\kappa$ B) üretimini artırır. IL-1 diğer sitokinlerin sentezini artırarak inflamatuvar cevabı artırır. Ayrıca IL-1 cevabı psoriasisde görülen hiperprolifere epitel oluşumuna yol açar. IL-6 keratinosit proliferasyonunda rol oynar. IL-8 hem T hücre hem nötrofil aktivasyonunu, kemotaksisi ve keratinosit proliferasyonunu etkiler (71,78). NF $\kappa$ B; TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi inflamatuvar mediatörlerin üretimine yol açar (37). TNF- $\alpha$ , keratinositlerde Tip I vazoaktif intestinal peptit (VIP) reseptör mRNA'sını artırır. VIP'in reseptörüne bağlanması keratinosit proliferasyonunu artırır ve IL-6, IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezini uyarır. TNF- $\alpha$ , PAI-2 seviyesini artırarak hücreleri apoptozdan korur (71). Endotel hücre yüzeyindeki adezyon moleküllerinin (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1) yapımını uyararak lökositlerin dolaşımdan dokuya göçünü sağlar, böylece vasküler permeabilitede artış ve fibrinojen, immünglobulin ve komplemanların plazmadan inflamasyon alanına geçişi sağlanır (78). TNF- $\alpha$ 'nın keratinositlerdeki TGF- $\alpha$  yapımını arttırdığı gösterilmiştir. TGF- $\alpha$ , epidermal büyüme faktörü reseptörüne bağlanarak keratinosit proliferasyonunu uyarır ve epidermal yenilenmeyi hızlandırır (79). Ayrıca keratinositlerde VEGF mRNA yapımını arttırarak, VEGF tarafından

uyarılan anjiogenezi indükler (71). Bütün bu çoklu etkilerden dolayı TNF- $\alpha$ , psoriasis patogenezinde anahtar uyarıyı yapabilir. Psoriatik plaklarda bulunan artmış TNF- $\alpha$  seviyesi de bu görüşü destekler. En önemli inandırıcı kanıt ise TNF- $\alpha$  antagonistlerinin psoriasis semptomlarını azaltmasıdır. TNF- $\alpha$  fonksiyonlarını inhibe eden tedaviler psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda oldukça başarılı sonuçlar vermiştir (71,78). TNF- $\alpha$  inhibitörleri, psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında yeni bir tedavi alanı açmıştır, yan etki profilleri, organ toksisitesine yol açmamaları ve diğer tedavilerle etkileşimlerinin olmaması birçok hasta için mükemmel bir tedavi alternatifi oluşturmuştur (80).

### 2.2.2 Adiponektin

Adiponektin, adipoz dokudan salgılanan 30 kDA ağırlığında bir proteindir, aynı zamanda AdipoQ ve Acrp30 olarak da bilinir. AdipoR1 ve AdipoR2 olarak adlandırılan ve iskelet kası, karaciğer ve endotel hücrelerinde yerleşim gösteren iki reseptörü vardır (76,81). Adiponektin; kollajen VIII, X ve kompleman faktör C1q ile yapısal homoloji gösterir (81). İnsan kanında 5-10 mg/ml seviyesinde bulunur (8). Adiponektin, artmış insülin sensitivitesi, NF $\kappa$ B düzenlenmesi ve TNF- $\alpha$  inhibisyonu ile ilişkilidir. Adiponektin seviyeleri ile obezite, insülin rezistansı ve kardiyovasküler hastalıklar arasında ters ilişki vardır ve tip 2 diabetes, aterosklerozis ve obezitede hormon seviyesinin azaldığı gösterilmiştir (5,76). İnsülin duyarlandırıcı etkisini AMP kinaz ve peroksizom proliferatör aktive edici reseptör (PPAR)- $\alpha$  aracılığıyla yağ asidi oksidasyonunu arttırarak gösterdiği düşünülmektedir (8). Hayvan deneylerinde rekombinan adiponektin verilmesiyle glukoz alımında ve kaslardaki yağ oksidasyonunda artış, hepatik glukoz üretiminde azalma ve tüm vücut insülin duyarlılığında artış saptanmıştır (77). Adiponektin T hücre aktivasyonunu ve proliferasyonunu azaltır, fagositozu inhibe eder, antiinflamatuvar bir mediatör olan IL-10 üretimini arttırır. NF $\kappa$ B yolunu inhibe ederek, TNF- $\alpha$  salınımını inhibe eder, ayrıca endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerinin (VCAM-1, ICAM-1, E-selektin) ekspresyonunu azaltır. Bu şekilde intimal proliferasyonu azaltır. Antiaterojenik etkileri endotel-bağımsız mekanizmalarla da desteklenir; monosit türevi makrofajlarda lipid birikimini azaltır, makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü ve okside LDL'nin uyardığı hücre proliferasyonunu inhibe eder. TNF-

$\alpha$ 'nın indüklediği inflamatuvar cevabı azaltan adiponektinin, antiinflamatuvar özelliklerinin anti TNF- $\alpha$  etkisinden dolayı olduğu düşünülmektedir. Diğer bir yandan adiponektinin adipozitlerden salınımı da TNF- $\alpha$  ve IL-6 tarafından inhibe edilir. Genel populasyonda adiponektin ve CRP plazma seviyeleri arasında ters ilişki bulunmuştur (3,8,81).

### 2.2.2.1 Adiponektin ve Psoriasis

Adiponektin, antiinflamatuvar özellikte bir adipokindir, TNF- $\alpha$  salınımını ve bu adipokinin inflamatuvar cevabını azaltır; adiponektin salınımı da TNF- $\alpha$  ve IL-6 tarafından azaltılır. Adiponektin ve TNF- $\alpha$ , birbirlerinin hedef dokudaki etkilerini antagonize ederler. In vitro ve in vivo deneysel çalışmalarda, adiponektin proinflamatuvar sitokinlerin olumsuz sonuçlarını azaltmış, adezyon moleküllerinin salınımını, inflamatuvar sinyal kaskadını inhibe etmiş ve oksidatif hasarı önlemiştir (3,5,82). Aktif ve inaktif psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  üretimi sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin olarak artmış bulunurken, yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında plazma adiponektin seviyeleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında düşük seviyede bulunmuştur (71,83,84).

### 2.2.3 Visfatin

Visfatin, son zamanlarda tanımlanan, 52-kDa ağırlığında, glukoz homeostazında rol oynayan bir proteindir. Visfatin olarak adlandırılmasının nedeni üretiminin subkutan dokuyla karşılaştırıldığında visseral adipoz dokuda daha fazla olmasıdır (8,76). Plazma visfatin seviyeleri obezite, visseral yağ kitlesi, tip 2 diabetes mellitus ve metabolik sendrom varlığıyla ilişkilidir (77). Visfatinin biyolojik fonksiyonları değerlendirildiğinde glukoz düşürücü etkisi gösterilmiştir, insulin sinyalini insulin reseptörü aracılığıyla, fakat insülininden farklı biçimde aktive eder (85). Hipoglisemik etkisini, hepatositlerden glukoz salınımını azaltarak ve periferik dokularda glukoz kullanımını uyarak gösterir (8). İnsulin ile benzerliklerine rağmen, önemli farklılıkları da vardır. Örneğin hayvan deneylerinde açlık ve tokluk durumlarında plazma visfatin seviyelerinde belirgin değişiklik gözlenmezken plazma

insülin seviyesi tokluk durumunda artıp açlık durumunda azalır. Visfatinin plazma seviyesi insülinde daha düşüktür, açlık durumunda insülin seviyesinin %10'u, tokluk durumunda %3'ü kadardır. Visfatinin düşük konsantrasyonları, plazma glukoz seviyelerinde insüline nazaran daha az etki göstermesini açıklayabilir (85). Visfatin adipoz doku içerisinde olgun adipositlerden ziyade makrofajlardan salgılanır. Visfatin daha önceden, erken evre B hücrelerinin gelişiminde rol oynayan PBEF olarak tanımlanırdı. Rekombinan PBEF, kaspaz-3 ve kaspaz-8 inhibisyonu aracılığıyla antiapoptotik etki gösterir. PBEF, sepsiste gecikmiş nötrofil apoptozunda temel rol oynayan inflamatuvar bir sitokindir. Ayrıca akut akciğer hasarında yararlı bir biomarker olarak kullanılabilir. Visfatin monositlerde matriks metalloproteinaz-9, periferik kan mononükleer hücrelerde TNF- $\alpha$  ve IL-8 aktivitesini artırır. Bu bulgular ışığında visfatin, birçok patolojik süreçte yer alan inflamatuvar bir mediatör olarak kabul edilebilir (3).

### **2.2.3.1 Visfatin ve Psoriasis**

Psoriasis hastalarında visfatin düzeyinin hastalık şiddeti, süresi, vücut kitle indeksiyle ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde yer almamaktadır. Ayrıca visfatinin adiponektin ve TNF-  $\alpha$  ile beraber değerlendirildiği bir çalışma da mevcut değildir. TNF- $\alpha$  ve leptin başta olmak üzere son yıllarda adipoz doku sitokinlerinin psoriasis ile ilişkisinin belirlenmesi, son zamanlarda adiponektinin de buna eklenmesi (71,83,86), diğer bir adipoz doku sitokini olan ve inflamatuvar süreçlerde rol oynayan visfatinin de psoriasisle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Birbirleriyle ilişkili olan bu molekülleri beraber değerlendirmenin uygun olacağı düşüncesinden yola çıkarak bu çalışma planlanmıştır.

### 3. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Klinik ve Labotatuvar Araştırmaları Etik Kurul Alt Kurulu 2008/100-106 sayılı onayı alınarak Şubat 2009 - Ağustos 2009 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 42 psoriasis hastası ve 42 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/veya 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
- Eritrodermik, püstüler psoriasis ve sadece palmoplantar psoriasis tutulumu
- Son üç ay içinde psoriasis nedeniyle herhangi bir sistemik tedavi (asitretin, siklosporin, metotreksat, fototerapi ve biyolojik ajanlar gibi) almak
- Hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, tip 1 ve 2 diyabet, kronik renal ve karaciğer hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, beslenme bozukluğu, otoimmün hastalık, tiroit hastalıkları, immünsüpresif hastalık hikayesi olmak ve sistemik tedavi almak
- Başvurduğu anda tanımlanabilen bir infeksiyon odağı varlığı

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

Tüm hastaların sistemik ve dermatolojik muayeneleri yapıldı. Tırnak tutulumu belirlendi, eklem şikayetleri sorgulandı, bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksi (VKİ);  $(\text{kilo}) \text{ kg}/(\text{boy}) \text{ cm}^2$  formülü kullanılarak hesaplandı. Hastalardan alınan bel ölçümlerinde iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçüldü. Hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) kullanıldı. PASI, tutulan vücut yüzey alanı ile lezyonların eritem,

deskuamasyon ve infiltrasyon derecesine göre psoriasis şiddetinin hesaplandığı bir skarlama sistemidir. Bu skarlama sisteminde vücut; baş, üst ekstremit, gövde ve alt ekstremit olmak üzere dört anatomik 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. PASI değerleri 0 ile 72 arasında değişmektedir ve skorda artma hastalığın kliniğinin daha şiddetli seyrettiğini, azalma ise iyiye gittiğini gösterir. PASI skorunun hesaplanması Tablo 3.1’de şematize edilmiştir.

**Tablo 3.1:** PASI skarlaması

| 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 |
| <p>PASI değeri hesaplanması:</p> $\text{PASI} = 0.1 \times (\text{Eb} + \text{İb} + \text{Db}) \text{Ab} + 0.2 \times (\text{Eüe} + \text{İüe} + \text{Düe}) \text{Aüe} + 0.3 \times (\text{Eg} + \text{İg} + \text{Dg}) \text{Ag} + 0.4 \times (\text{Eae} + \text{İae} + \text{Dae}) \text{Aae}$ <p>E: Eritem      İ: İnfiltrasyon      D: Deskuamasyon      A: Alan<br/> b: Baş      üe: Üst ekstremit      g: Gövde      ae: Alt ekstremit</p> |     |       |       |          |              |       |        |

Kontrol grubu kendisinde ve ailesinde psoriasis bulunmayan ve sistemik hastalık öyküsü olmayan, yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi uyumlu sağlıklı 42 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- $\alpha$ , adiponektin ve visfatin için alınan kan örnekleri

oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra 4000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Serum örnekleri analiz yapılacak güne kadar yaklaşık 7 ay -70°C de saklandı. Analizden hemen önce dondurulmuş örnekler çözüldü ve A.İ.B.Ü. Tıp Fak. Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Tekrarlanan dondurma ve çözme işlemlerinden kaçınıldı.

### **Serum TNF-Alfa Düzeyi Ölçümü**

Serum TNF-Alfa düzeyi Orgenium Human TNF-Alfa ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (Katalog Numarası; TNFa021, Orgenium Laboratories, Vantaa, Finlandiya). Test sonuçları 500, 250, 125, 62.5, 32.25, 15.6, 7,8 pg/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm de yapıldı. Testin ölçüm aralığı sıfır ile 500 pg/ml, günüçi tekrarlanabilirliği % 4, günlerarası tekrarlanabilirliği % 6, analitik duyarlılığı 9 pg/ml'nin altındadır.

### **Serum Visfatin Ölçümü**

Serum visfatin düzeyi Raybio Human Visfatin Enzim İmmunoassay kiti kullanılarak ölçüldü (Katalog Numarası EIA-VIS-1, RayBiotech, INc, Georgia, ABD). Test sonuçları 100 ng/ml, 10 ng/ml, 1 ng/ml, 100 pg/ml, 10 pg/ml standartlar kullanılarak, y eksenine B/Bo, x eksenine ise standardın konsantrasyonundan oluşturularak kalibrasyon eğrisi çizildi. Sonuçlar bu eğriye göre hesaplandı. Ölçümler 450 nm de yapıldı. Serumlar 1/4 deney diluenti kullanılarak diledi. Testin ölçüm aralığı sıfır ile 100 ng/ml, günüçi tekrarlanabilirliği % 10, günlerarası tekrarlanabilirliği % 15, analitik duyarlılığı 379 pg/ml'nin altındadır.

### **Serum Adiponektin Ölçümü**

Serum Adiponektin düzeyi Orgenium Human Adiponektin ELISA kiti kullanılarak ölçüldü (Katalog Numarası; TNFa021, Orgenium Laboratories, Vantaa, Finlandiya). Test sonuçları 15,5,1.67, 0.56, 0.185 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm de yapıldı. Serumlar 1/1000 örnek diluenti kullanılarak diledi. Testin ölçüm aralığı 0.185 ile 15

ng/ml, g ni i tekrarlanabilirliği % 10, günlerarası tekrarlanabilirliği % 12, analitik duyarlılığ 3 ng/ml'nin 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 merkezi limit teoremine göre histogram grafiğiyle değerlendirildi.

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

Normal dağılan sayısal veriler ile ilgili tanımlayıcı istatistikler verilirken ortalama  $\pm$  standart deviasyon kullanıldı. Anormal dağılan sayısal verilerde ise ortanca, minimum ve maksimum değerleri kullanıldı.

Normal dağılan verilerde iki grup arasındaki farkı incelemek için independent sample test kullanıldı. Anormal dağılan verilerde iki grup arasındaki farkı değerlendirmek için Mann-Whitney U testi kullanıldı.

Tüm testlerde istatistiksel anlamlılık olarak  $p < 0.05$  değeri kriter olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamız klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı konulan 42 hasta ve sağlıklı 42 kişiden oluşan kontrol grubu ile gerçekleştirildi

Hasta grubunun 23'ü (% 54,8) erkek, 19'u (%45,2) kadın; kontrol grubunun 19'u (%45,2) erkek, 23'ü (%54,8) kadındı. Yapılan değerlendirmede iki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta grubunun yaşları 18-57 yıl arasında olup, ortalaması  $35,74 \pm 12,42$  yıl idi. Kontrol grubunun yaşları 18-55 yıl arasında olup, ortalaması  $33,90 \pm 11,19$  yıl idi. Yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,479$ ) (Tablo 4.1).

Hasta grubunun hastalık süresi ortalaması  $106,29 \pm 113,11$  ay olarak bulundu. Erkek hastalarda ortalama hastalık süresi  $89,26 \pm 84,06$  ay, kadın hastalarda ise  $126,89 \pm 140,31$  ay olarak tespit edildi.

Hastaların 21'inde plak, 10'unda guttat, 9'unda plak ve guttat, 1'inde invers, 1'inde palmoplantar ve plak tipte psoriasis mevcuttu.

**Tablo 4.1:** Hasta ve kontrol grubunun cinsiyet özellikleri ve yaş ortalamaları

|         | Sayı | %    | Yaş Ortalaması | Standart Sapma |
|---------|------|------|----------------|----------------|
| Hasta   | 42   |      | 35,74          | 12,42          |
| Erkek   | 23   | 54,8 | 39,04          | 13,05          |
| Kadın   | 19   | 45,2 | 31,74          | 10,60          |
| Kontrol | 42   |      | 33,90          | 11,19          |
| Erkek   | 19   | 45,2 | 37,53          | 10,98          |
| Kadın   | 23   | 54,8 | 30,91          | 10,69          |

Hastaların PASI değerleri 1,1 ile 19,8 arasında değişmekteydi. PASI değerlerinin ortancası 5,1, ortalaması  $6,12 \pm 4,31$  olarak tespit edildi (Tablo 4.2). Erkek hastalarda PASI değerlerinin ortancası 5,5, ortalaması  $6,59 \pm 4,42$ ; kadın hastalarda ise ortanca 4,2, ortalama  $5,55 \pm 4,22$  olarak hesaplandı (Tablo 4.3). Hasta grubunda kadın ve erkeklerde PASI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,383$ ).

Hasta grubunda tırnak tutulumu 18 (% 42,9) hastada mevcut iken, 24 (% 57,1) hastada saptanmadı.

Hasta grubunun vücut kitle indeksi 17,17 ile 36,32 arasında olup ortalaması  $25,81 \pm 4,92$  olarak tespit edildi. Kadın hastalarda vücut kitle indeksi ortalaması  $24,39 \pm 5,73$ , erkek hastalarda  $26,98 \pm 3,87$  olarak belirlendi (Tablo 4.3). Hasta grubunda kadın ve erkeklerde vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Kontrol grubunun vücut kitle indeksi 18,98 ile 34,13 arasında olup ortalaması  $24,12 \pm 3,91$  olarak tespit edildi. Kadınlarda vücut kitle indeksi ortalaması  $23,18 \pm 3,91$ , erkeklerde ise  $25,25 \pm 3,68$  olarak belirlendi (Tablo 4.3). Kontrol grubunda kadın ve erkeklerde vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ).

Hasta ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p=0,084$ ) (Tablo 4.2).

Hasta grubunun bel çevresi 70 ile 118 cm arasında olup ortalaması  $95 \pm 12,64$  cm olarak tespit edildi. Kadın hastalarda bel çevresi ortalaması  $92,21 \pm 14,41$  cm, erkek hastalarda bel çevresi ortalaması  $97,30 \pm 10,75$  cm olarak belirlendi (Tablo 4.3). Hasta grubunda kadın ve erkeklerde bel çevresi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,197$ ).

Kontrol grubunun bel çevresi 66 ile 116 cm arasında olup ortalaması  $88,83 \pm 10,95$  cm olarak tespit edildi. Erkeklerde bel çevresi ortalaması  $93,05 \pm 8,73$  cm, kadınlarda  $85,35 \pm 11,53$  cm olarak belirlendi (Tablo 4.3). Kontrol grubundaki erkeklerde bel çevresi kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,021$ ).

Hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi açısından istatistiksel anlamlılık tespit edildi ( $p=0,019$ ).

Hasta grubunun TNF- $\alpha$  değerleri 22,5 pg/ml ile 189,5 pg/ml arasında olup ortanca değer 100,2 pg/ml olarak, ortalaması  $101,97 \pm 31,95$  pg/ml olarak tespit edildi. Kadın hastalarda TNF- $\alpha$  ortalaması  $93,06 \pm 32,94$  pg/ml, erkek hastalarda  $109,32 \pm 29,84$  pg/ml olarak belirlendi (Tablo 4.3). Hasta grubunda kadın ve erkeklerde TNF- $\alpha$  değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,101$ ).

Kontrol grubunun TNF- $\alpha$  değerleri 4,5 pg/ml ile 49,8 pg/ml arasında olup ortanca değer 11,55 pg/ml, ortalaması  $12,75 \pm 7,71$  pg/ml olarak tespit edildi.

Kadınlarda TNF- $\alpha$  ortalaması  $13,68 \pm 9,80$  pg/ml, erkeklerde ise  $11,62 \pm 3,96$  pg/ml olarak belirlendi (Tablo 4.3). Kontrol grubunda kadın ve erkeklerde TNF- $\alpha$  değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,394$ ).

Hasta grubunda TNF- $\alpha$  değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,00$ ) (Şekil 4.1) (Tablo 4.2)

Hasta grubunun visfatin değerleri  $3,56$  ng/ml ile  $11,25$  ng/ml arasında olup ortalaması  $6,94 \pm 2,29$  ng/ml olarak tespit edildi. Erkek hastalarda visfatin ortalaması  $6,48 \pm 1,99$  ng/ml, kadın hastalarda ise  $7,49 \pm 2,56$  ng/ml olarak hesaplandı (Tablo 4.3). Hasta grubunda kadın ve erkeklerde visfatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,155$ ).

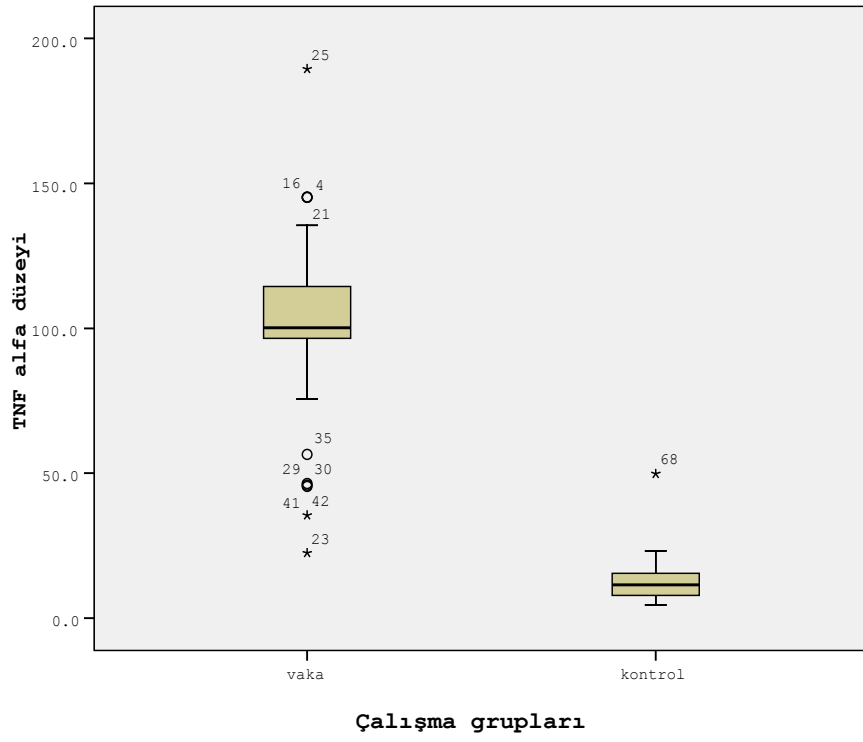
Kontrol grubunun visfatin değerleri  $2,35$  ng/ml ile  $9,75$  ng/ml arasında olup ortalaması  $6,01 \pm 2,35$  ng/ml olarak tespit edildi. Erkeklerde visfatin ortalaması  $5,56 \pm 2,31$  ng/ml, kadınlarda ise  $6,39 \pm 2,37$  ng/ml olarak hesaplandı (Tablo 4.3). Kontrol grubunda kadın ve erkeklerde visfatin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,258$ ).

Hasta grubunda visfatin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ( $p= 0,73$ ) (Şekil 4.2) (Tablo 4.2)

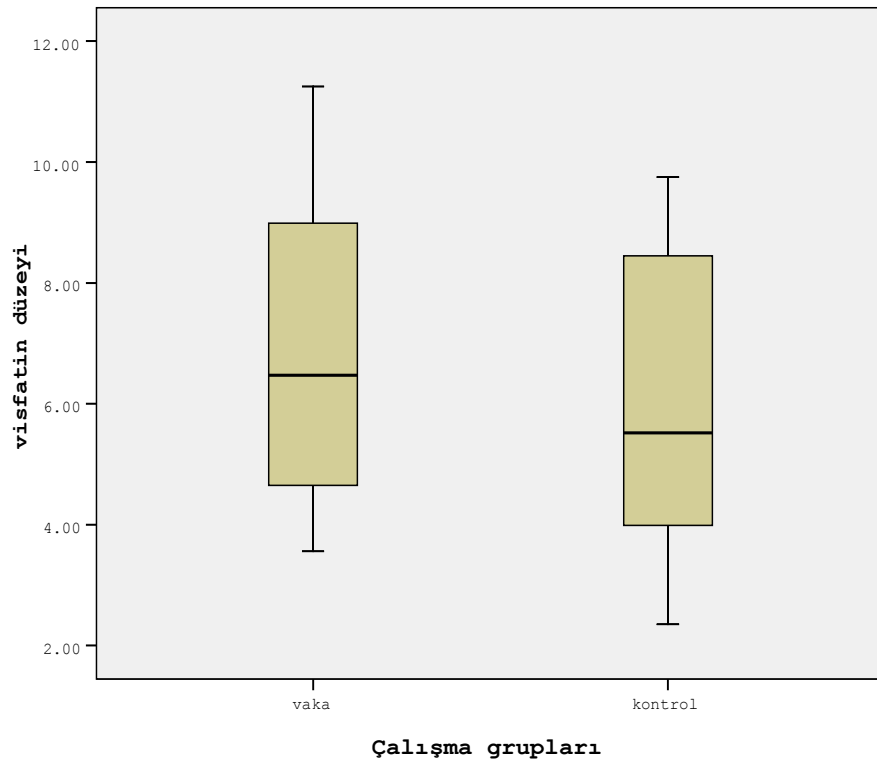
Hasta grubunun adiponektin değerleri  $2138$  ng/ml ile  $17811$  ng/ml arasında olup ortalaması  $6573,31 \pm 3393,72$  ng/ml olarak tespit edildi. Erkek hastalarda adiponektin ortalaması  $6820,70 \pm 3868,07$  ng/ml, kadın hastalarda ise  $6273,84 \pm 2788,23$  olarak hesaplandı (Tablo 4.3). Hasta grubunda kadın ve erkeklerde adiponektin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,609$ ).

Kontrol grubunun adiponektin değerleri  $1654$  ng/ml ile  $15465$  ng/ml arasında olup ortalaması  $8320,21 \pm 3547,91$  ng/ml olarak tespit edildi. Erkeklerde adiponektin ortalaması  $8183,79 \pm 3512,17$  ng/ml, kadınlarda ise  $8432,91 \pm 3651,98$  olarak hesaplandı (Tablo 4.3). Kontrol grubunda kadın ve erkeklerde adiponektin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,824$ ).

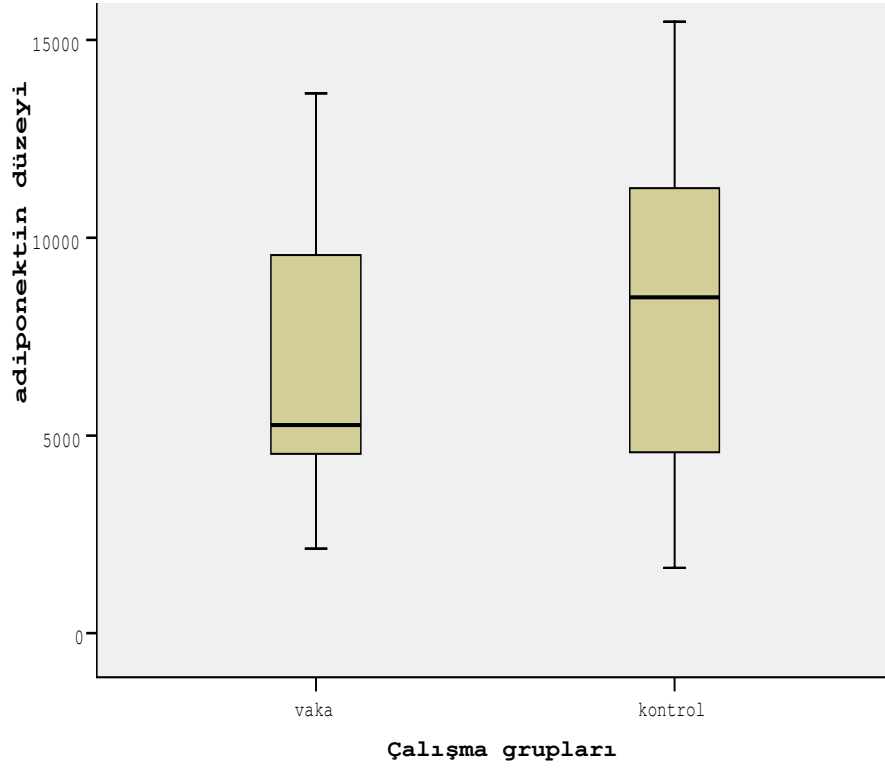
Hasta grubunda ortalama adiponektin seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ( $p= 0,024$ ) (Şekil 4.3) (Tablo 4.2).



**Şekil 4.1:** Hasta ve kontrol gruplarının TNF- $\alpha$  (pg/ml) değerleri



**Şekil 4.2:** Hasta ve kontrol gruplarının visfatin (ng/ml) değerleri



**Şekil 4.3:** Hasta ve kontrol gruplarının adiponektin (ng/ml) değerleri

**Tablo 4.2:** Hasta ve kontrol grubunun PASI, vücut kitle indeksi, TNF- $\alpha$ , visfatin, adiponektin değerleri

|                                        |         | N  | Ortalama               | p     |
|----------------------------------------|---------|----|------------------------|-------|
| <b>PASI</b>                            | vaka    | 42 | 6,12 $\pm$ 4, 31       | —     |
|                                        | kontrol |    |                        |       |
| <b>Vücut kitle indeksi</b>             | vaka    | 42 | 25,81 $\pm$ 4,92       | 0,084 |
|                                        | kontrol | 42 | 24,12 $\pm$ 3,90       |       |
| <b>TNF-<math>\alpha</math> (pg/ml)</b> | vaka    | 42 | 101,97 $\pm$ 31,95     | 0,00  |
|                                        | kontrol | 42 | 12,75 $\pm$ 7,71       |       |
| <b>Visfatin (ng/ml)</b>                | vaka    | 42 | 6,94 $\pm$ 2,29        | 0,73  |
|                                        | kontrol | 42 | 6,01 $\pm$ 2,35        |       |
| <b>Adiponektin (ng/ml)</b>             | vaka    | 42 | 6573,31 $\pm$ 3393,72  | 0,024 |
|                                        | kontrol | 42 | 8320,21 $\pm$ 3547, 91 |       |

**Tablo 4.3:** Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda cinsiyete göre vücut kitle indeksi, TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin seviyeleri ve PASI skoru

| Cinsiyet | Parametre     |         | N    | Ortalama | Standart Sapma | p     |
|----------|---------------|---------|------|----------|----------------|-------|
| Erkek    | VKİ           | Vaka    | 23   | 26,98    | 3,87           | 0,149 |
|          |               | Kontrol | 19   | 25,25    | 3,68           |       |
|          | TNF- $\alpha$ | Vaka    | 23   | 109,32   | 29,84          | 0,001 |
|          |               | Kontrol | 19   | 11,62    | 3,96           |       |
|          | Adiponektin   | Vaka    | 23   | 6820,70  | 3868,07        | 0,243 |
|          |               | Kontrol | 19   | 8183,79  | 3512,17        |       |
|          | Visfatin      | Vaka    | 23   | 6,48     | 1,99           | 0,174 |
|          |               | Kontrol | 19   | 5,56     | 2,31           |       |
|          | PASI          | Vaka    | 23   | 6,59     | 4,42           | -     |
|          |               | Kontrol | 0(a) | -        | -              |       |
| Cinsiyet |               |         | N    | Ortalama | Standart Sapma | p     |
| Kadın    | VKİ           | Vaka    | 19   | 24,39    | 5,73           | 0,420 |
|          |               | Kontrol | 23   | 23,18    | 3,91           |       |
|          | TNF- $\alpha$ | Vaka    | 19   | 93,06    | 32,94          | 0,001 |
|          |               | Kontrol | 23   | 13,68    | 9,80           |       |
|          | Adiponektin   | Vaka    | 19   | 6273,84  | 2788,23        | 0,041 |
|          |               | Kontrol | 23   | 8432,91  | 3651,98        |       |
|          | Visfatin      | Vaka    | 19   | 7,49     | 2,56           | 0,156 |
|          |               | Kontrol | 23   | 6,39     | 2,37           |       |
|          | PASI          | Vaka    | 19   | 5,55     | 4,22           | -     |
|          |               | Kontrol | 0(a) | -        | -              |       |

Hasta grubundaki sayısal veriler arasındaki doğrusal ilişki pearson korelasyon testi ile değerlendirildi. Buna göre PASI ile TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında ve PASI ile adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki bulundu (Şekil 4.4, Şekil 4.5). PASI ile visfatin seviyeleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. PASI ile hastalık süresi, vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı (Tablo 4.4).

Psoriasislin klinik tipi ile PASI skoru, TNF- $\alpha$ , adiponektin ve visfatin seviyelerinin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi (Kruskal Wallis test,  $p>0,05$ ).

Psoriasisli hastalarda TNF-  $\alpha$  ile adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon tespit edilirken ( $r=0,311$ ;  $p=0,045$ ), adiponektin ile visfatin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi (Tablo 4.5).

Psoriasisli tüm hastalarda vücut kitle indeksi ile adiponektin ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ), fakat vücut kitle indeksi ile visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0,333$ ;  $p=0,031$ ) (Tablo 4.6). Psoriasisli kadın ve erkek hastalarda ise vücut kitle indeksi ile TNF- $\alpha$ , adiponektin, visfatin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı. Kontrol grubunda vücut kitle indeksi ile adiponektin, TNF-  $\alpha$ , visfatin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ), fakat kontrol grubundaki erkeklerde vücut kitle indeksi ile visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ( $r=0,495$ ;  $p=0,031$ ).

Psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda, ayrıca psoriasisli erkek-kadın hastalarda ve kontrol grubunda erkek ve kadınlarda bel çevresi ile TNF- $\alpha$ , adiponektin ve visfatin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Psoriasisli tüm hastalarda TNF- $\alpha$  ile visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı ( $p=0,376$ ) (Tablo 4.5); psoriasisli erkek hastalarda ise TNF- $\alpha$  ile visfatin arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p=0,037$ ). Tüm çalışma grubunda TNF- $\alpha$  ile visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon tespit edildi ( $r= 0,218$ ;  $p=0,046$ ).

**Tablo 4.4:** Psoriasisli hastalarda TNF- $\alpha$ , visfatin, adiponektin seviyeleri, hastalık süresi, vücut kitle indeksi(VKİ), bel çevresi ile PASI korelasyonu

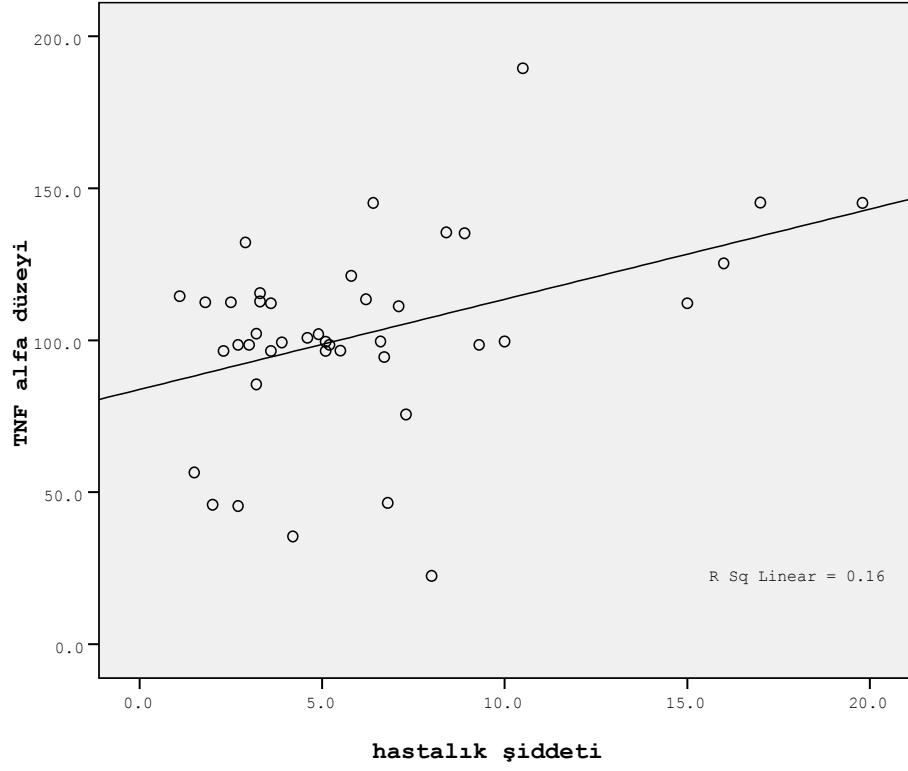
|      |                     | TNF- $\alpha$ | Visfatin | Adiponekti<br>n | Hast.<br>süresi | VKİ   | Bel<br>çevresi |
|------|---------------------|---------------|----------|-----------------|-----------------|-------|----------------|
| PASI | Pearson korelasyonu | 0,400         | -0,021   | 0,438           | 0,125           | 0,046 | 0,114          |
|      | Sig. (2-tailed)     | 0,009*        | 0,895    | 0,004*          | 0,428           | 0,772 | 0,473          |
|      | N                   | 42            | 42       | 42              | 42              | 42    | 42             |

**Tablo 4.5:** Psoriasisli hastalarda TNF-  $\alpha$ , adiponektin ve visfatin değerlerinin birbirleriyle ilişkisi

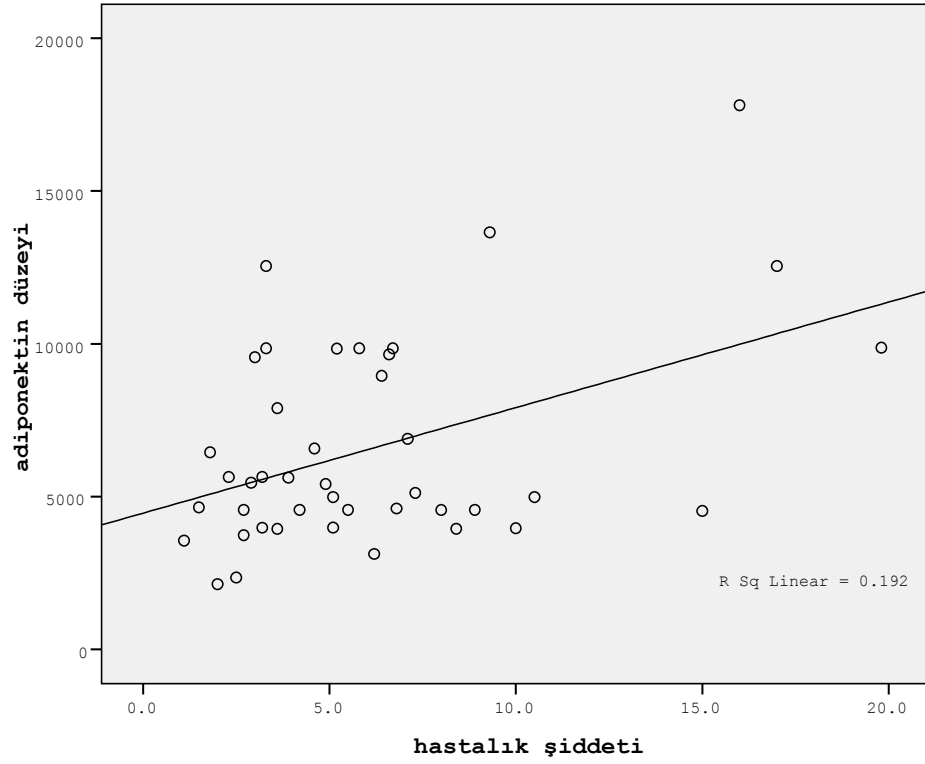
|                                |                     | <b>TNF- <math>\alpha</math></b> | <b>Adiponektin</b> | <b>Visfatin</b> |
|--------------------------------|---------------------|---------------------------------|--------------------|-----------------|
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | Pearson korelasyonu | 1                               | 0,311              | 0,140           |
|                                | Sig. (2-tailed)     |                                 | 0,045*             | 0,376           |
|                                | N                   | 42                              | 42                 | 42              |
| <b>Adiponektin</b>             | Pearson korelasyonu | 0,311                           | 1                  | -0,098          |
|                                | Sig. (2-tailed)     | 0,045*                          |                    | 0,536           |
|                                | N                   | 42                              | 42                 | 42              |
| <b>Visfatin</b>                | Pearson korelasyonu | 0,140                           | -0,098             | 1               |
|                                | Sig. (2-tailed)     | 0,376                           | 0,536              |                 |
|                                | N                   | 42                              | 42                 | 42              |

**Tablo 4.6:** Psoriasisli hastalarda hastalık süresi, adiponektin, TNF- $\alpha$ , visfatin seviyeleri ve vücut kitle indeksi korelasyonu

|            |                     | <b>VKİ</b> | <b>Hastalık Süresi</b> | <b>Adiponektin</b> | <b>TNF- <math>\alpha</math></b> | <b>Visfatin</b> |
|------------|---------------------|------------|------------------------|--------------------|---------------------------------|-----------------|
| <b>VKİ</b> | Pearson Korelasyonu | 1          | 0,192                  | -0,033             | 0,035                           | -0,333*         |
|            | Sig. (2-tailed)     |            | 0,224                  | 0,835              | 0,828                           | 0,031           |
|            | N                   | 42         | 42                     | 42                 | 42                              | 42              |



**Şekil 4.4:** Hastalık şiddeti ile TNF- $\alpha$  düzeyi arasındaki ilişki



**Şekil 4.5:** Hastalık şiddeti ile adiponektin düzeyi arasındaki ilişki

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis, T hücre-bağımlı keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterize, kronik inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Güçlü bir genetik zeminde oluşur ve travma, enfeksiyonlar, endokrin değişiklikler, beslenme, iklim ve mevsimsel değişiklikler, bazı ilaçlar ve çeşitli metabolik değişikliklerin tetikleyici faktör olarak rol oynaması sonucu epidermal büyüme ve diferansiasyonda kompleks değişikliklerin yanısıra birçok biyokimyasal, immünolojik ve vasküler patolojiler gözlenir (13,27,41,47). İmmün aracılı mekanizmalarla gelişen, anahtar sitokinlerdeki aksama ile karakterize immün bağımlı inflamatuvar hastalıklar grubu içinde en sık görülen hastalıklardan biri de psoriasisdir ve bu gruptaki diğer hastalıklarda olduğu gibi psoriasisde de komorbiditeler ortaya çıkmaktadır. Son yıllarda, psoriasise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriasisdeki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (87,88). Psoriasis ile ilişkili komorbiditeler arasında metabolik sendrom, dislipidemi, hipertansiyon, obezite, diabetes ve insülin rezistansı, crohn hastalığı, kutanöz T hücreli lenfoma, anksiyete, depresyon, sigara, yaşam kalitesine negatif etki ve alkol bulunmaktadır (89).

Genetik yatkınlık, azalan fiziksel aktivite ve yüksek enerjili diyet alımı sonucu obez veya fazla kilolu kişi sayısı dünyada gittikçe artmaktadır. Obezite, diğer negatif faktörlerden bağımsız olarak mortalite riski taşır. Vücut kitle indeksi obezite ölçümünde kullanılır, yüksek değerleri artmış vücut yağ oranı ile ilişkilidir. Henseler ve arkadaşları 1995 yılında psoriasis ve obezite arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir (90). Naldi ve arkadaşları vaka kontrollü çalışmalarında 560 psoriasis hastasını değerlendirmişler ve psoriasis ile vücut kitle indeksi arasında pozitif ilişki tespit etmişlerdir (38). Herron ve arkadaşları ise psoriasisli hastalarda obesitenin daha sık olduğunu bildirmişler, 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 (91). Çalışmamızda ise hasta ve kontrol grubu arasında vücut kitle indeksi ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ), fakat hasta

grubunda bel çevresi ölçümü istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p=0,019$ ). Bu durum çalıştığımız sitokinleri etkilememesi yönünden hasta ve kontrol grubunu vücut kitle indeksi uyumlu kişilerden seçmemizden kaynaklanıyor olabilir.

Psoriasisde ve obezitede benzer inflamatuvar mediatörler salınır. Obezitede, makrofajlar ile infiltre adipoz dokudan TNF- $\alpha$ , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimi ve salınımı artar. Psoriasisde de, TNF-  $\alpha$  seviyesi lokal ve sistemik olarak artış gösterir. Bu durum, obezitenin psoriasisde TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın sürdürdüğü inflamasyonu artırdığını düşündürmektedir (90,92). Neimann ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 127706 hafif şiddetli psoriasis hastası ve 3854 şiddetli psoriasis hastası değerlendirilmiş ve şiddetli seyir gösteren psoriasis hastalarında hafif şiddetli psoriasis hastalarına göre obezitenin daha yaygın olduğu tespit edilmiştir (93). Özdemir ve arkadaşlarının 38 psoriasis hastası ve sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada vücut kitle indeksi ile PASI skoru arasında ilişki bulunamamıştır (94). Gönül ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrollü çalışmada da 54 psoriasis hastası değerlendirilmiş ve vücut kitle indeksi ile PASI değerleri arasında korelasyon saptanamamıştır (95). Çalışmamızda ise psoriasisli hastalarda PASI değerleri ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ). Bu durum vücut kitle indeksinin hastalık yaygınlığı ve şiddetini etkilemediğini düşündürmekle beraber obezitenin psoriasisde sonuç mu yoksa neden mi olduğu konusunda daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

TNF- $\alpha$  yapımı lezyonsuz ve sağlıklı deri ile karşılaştırıldığında, psoriatik deride artmıştır. TNF- $\alpha$ ; IL-1, IL-6, IL-8, TGF- $\alpha$ , GM-CSF gibi bir çok mediatörün, LTB4, PGE2 gibi maddelerin sentezini ve E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır. TNF- $\alpha$ , çoklu etkileri nedeniyle psoriasis etyolojisinde anahtar role sahiptir. Bu sitokinin etkili tedavi sonrası serum ve lezyonel deride azaldığını gösteren çalışmalar, psoriasis patogenezindeki önemini desteklemektedir. Ayrıca lezyonel deri veya serumdaki TNF- $\alpha$  konsantrasyonlarının, PASI skoru ile doğrusal ilişkisini gösteren yayınlar da bu hipotezle uyumludur (7,71). Mussi ve arkadaşlarının 37 psoriasis hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada TNF- $\alpha$  seviyeleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş, TNF- $\alpha$  seviyeleri ile PASI değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmış ve etkili tedavi sonrası hem PASI skorları hem de sitokin seviyeleri anlamlı derecede

azalmıştır (96). Bonifati ve arkadaşlarının 20 psoriasis hastası ve 10 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada psoriasis hastalarındaki lezyonel derideki TNF- $\alpha$  seviyeleri ile PASI skorları arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (97). Arıcan ve arkadaşlarının 30 psoriasis hastası ve 23 sağlıklı kontrolde yaptığı çalışmada serum TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 seviyeleri psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, fakat IFN- $\gamma$ , IL-12, IL-18 ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki bulunurken, TNF- $\alpha$  seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır (98). Çalışmamızda da daha önce yapılan çalışmalara paralel olarak hasta grubunda TNF- $\alpha$  değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca hasta grubunda PASI değerleri ile TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki tespit edildi. Sonucumuz, TNF- $\alpha$ 'nın psoriasis patogenezinde rol oynadığını ve hastalık şiddetini değerlendiren bir belirteç olabileceğini desteklemektedir.

TNF- $\alpha$  başta olmak üzere proinflamatuvar sitokin ağı hem psoriasis hem de obezite patofizyolojisinde önemli rol oynar. Obezitede, makrofaj infiltrasyonu sonucu inflamme hale gelen adipoz dokuda yağ dokusu hücreleri inflamatuvar sitokin üretir, TNF- $\alpha$  ekspresyonu ve sekresyonu artar, vücut kitle indeksi ile pozitif korelasyon gösterir. Adipoz dokuda TNF- $\alpha$ 'nın aşırı üretimi obezite için önemli bir özelliktir ve bu durum insülin direncini arttırır (5,37). Takahashi ve arkadaşlarının 122 psoriasis hastası ve 78 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada, psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  seviyeleri ile vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Fakat bu çalışmada hasta grubundaki obezite parametrelerinde kontrol grubuna göre artış saptanmıştır (99). Çalışmamızda ise daha önceki yayınlardan farklı olarak hasta grubunda TNF- $\alpha$  seviyeleri ile vücut kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı. Ayrıca bel çevresi ve TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında da istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi. Bu durum bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasından ve hasta grubunda PASI değerlerinin düşük olması ile açıklanabilir.

Adiponektin, TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın tersi yönde işlev görür. Plazma adiponektin seviyeleri vücut kitle indeksi ve bel kalça oranı ile ters orantılı, kilo kaybıyla doğru orantılıdır. Adiponektin, TNF- $\alpha$  üretimini ve TNF- $\alpha$ 'nın indüklediği inflamatuvar

cevabı, monosit hücre adezyonunu, makrofajların fagositik aktivitesini ve makrofajların köpük hücrelere dönüşümünü azaltır. Adiponektinin antiinflamatuvar özelliklerinin anti TNF- $\alpha$  etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (3,90). Son zamanlarda düşük plazma adiponektin konsantrasyonlarının kardiyovasküler morbidite açısından yeni bir potansiyel risk faktörü olduğu kabul edilmektedir. Deneysel çalışmalarda inflamatuvar süreçlerin adiponektin salınımını düzenlediği gösterilmiştir, TNF- $\alpha$  ve IL-6 adiponektin gen ekspresyonunu inhibe ederler (81). Takahashi ve arkadaşlarının 122 psoriasis hastası ve 78 sağlıklı kontrol grubunda yaptığı çalışmada adiponektin, leptin ve TNF- $\alpha$  seviyeleri bakılmış, hasta grubunda plazma adiponektin seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Plazma adiponektin seviyeleri ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde psoriasis hastalarındaki plazma adiponektin seviyeleri ile PASI arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Aynı çalışmada TNF- $\alpha$  ve adiponektin seviyeleri arasında da negatif korelasyon gözlenmiştir ve sonuç olarak adiponektinin TNF- $\alpha$  ile ilişkili olarak psoriasis patogenezinde rol oynadığını bildirmişler, ayrıca adiponektinin psoriasis şiddetini değerlendirmede yararlı bir belirteç olabileceğini belirtmişlerdir. Fakat psoriasis hastalarından sistemik tedavi alanlar çalışma dışı bırakılmamış ve hastaların vücut kitle indeksleriyle ilgili herhangi bir ölçüm yapılmamıştır (83). Kaur ve arkadaşları yaptıkları vaka kontrollü çalışmada 22 psoriasis hastasını obez ve normal kilolu olarak iki gruba ayırmış, plazma adiponektin düzeyi normal kilolu psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunurken, obez psoriasis hastalarında ise yükseklik saptanmamıştır. PASI skorları ile adiponektin seviyeleri arasında ilişki gözlenmemiştir (100). Shibata ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasis vulgarisli 23 erkek hasta ve 22 sağlıklı erkek karşılaştırılmış ve hem total adiponektin düzeyi hem de yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Total adiponektin ve yüksek moleküler ağırlıklı adiponektin seviyeleri ile PASI skorları arasında ise anlamlı negatif korelasyon bulunmamıştır (101). Coimbra ve arkadaşlarının vaka kontrollü çalışmasında 56 psoriasis hastası değerlendirilmiş, psoriasis hastalarında adiponektin seviyesi düşük bulunmuştur, ayrıca hafif şiddette psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında orta ve şiddetli psoriasis formlarında adiponektin değerleri daha düşük saptanmıştır. Orta ve şiddetli

psoriasis formlarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük adiponektin değerleri gözlenmiştir (84). Oon ve arkadaşlarının 110 psoriasis hastasını değerlendirdikleri çalışmada adiponektin seviyeleri ve PASI skorları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (102). Çalışmamızda da daha önceki çalışmalar ile benzer şekilde psoriasis hastalarında adiponektin seviyesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu. Sonucumuz adiponektinin rol aldığı antiinflamatuvar etkilerin psoriasisli hastalarda azaldığını ve bu durumun psoriasisdeki inflamatuvar sürecin hızlanmasına sebep olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda adiponektin seviyeleri ile PASI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı doğrusal ilişki saptandı. Farklı merkezlerde yapılan çalışmalarda adiponektin ve PASI seviyeleri arasındaki ilişkide çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Herhangi bir korelasyon bulunmayan, negatif korelasyon saptanan, pozitif korelasyon tespit edilen sonuçlar literatürde yer almaktadır (83,100,102). Bu durum psoriasis şiddetini etkileyen multifaktöryel sebeplerin olduğunu, adiponektin düzeyinin tek başına yeterli bir veri olamayacağını düşündürmektedir.

Adiponektin seviyeleri ile insülin direnci ve obezite arasında ters ilişki vardır (5). Takahashi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriasis hastalarında plazma adiponektin seviyeleri ile vücut kitle indeksi arasında negatif korelasyon saptanmıştır (99). Coimbra ve arkadaşlarının çalışmasında adiponektin ve vücut kitle indeksi arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Fakat bu çalışmada hasta grubunu fazla kilolu veya obez kişiler oluşturmaktadır (84). Çalışmamızda psoriasis hastalarında adiponektin ile vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu durum hasta grubunda vücut kitle indeksi değerlerinin yüksek olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

TNF- $\alpha$  ve adiponektin hedef dokuda birbirlerinin etkilerini antagonize ederler. Birçok çalışmada da serum adiponektin seviyeleri ve TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar markerların fazla üretimi arasında ters ilişki saptanmıştır (82). Takahashi ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  ile adiponektin seviyeleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (83). Çalışmamızda ise hasta grubunda TNF- $\alpha$  ile adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulundu, kontrol grubunda ise herhangi bir korelasyon saptanmadı. Psoriasisli kadın hastalarda da benzer şekilde TNF- $\alpha$  ile adiponektin

seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulurken ( $p=0,031$ ), psoriasisli erkek hastalarda herhangi bir korelasyon saptanmadı ( $p>0,05$ ). Bu sonuç psoriasis hastalarında TNF- $\alpha$  seviyeleri ile adiponektin seviyeleri arasındaki ilişkiyi karşılaştırmak ve anlamlı bir sonuca varmak için daha fazla sayıda vaka kontrollü çalışmaya ihtiyaç duyulduğunu göstermektedir.

Visfatin, glukoz dengesinde rol oynayan bir adipokindir. Nampt enziminin ekstraselüler formu olarak da bilinir. Bu enzim pankreas  $\beta$  hücrelerinden glukozun uyardığı insülin sekresyonu için önemli olan NAD biyosentez yolu için gereklidir (76). Diyabetik hasta ve sağlıklı kontrollerde yapılan çalışmalar visfatin seviyelerinin glukoz tarafından düzenlenebileceğini göstermiştir. Birçok çalışmada tip 1 ve tip 2 diabet hastalarında visfatin seviyelerinin arttığı bildirilmiştir (9). Fakat Jian ve arkadaşlarının toplam 242 hastada yaptıkları vaka kontrollü çalışmada tip 2 diabet hastalarında, bozulmuş glukoz toleransı olan hastalarda ve glukoz toleransı normal olan hastalarda visfatin seviyeleri benzer olarak bulunmuştur (103). Chan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 20 gestasyonel diyabetli hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gebe incelenmiş, sonuç olarak gestasyonel diyabetli grupta sağlıklı kontrol grubuna göre plazma visfatin seviyeleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur (104). Obezite ile ilgili de çelişkili sonuçlar vardır. Bazı otörler obez kişilerde visfatin seviyesinin arttığını bildirmişlerdir (9). Chen ve arkadaşları ise 244 erkek ve 256 kadından oluşan toplam 500 hastada yaptıkları çalışmada visfatin seviyesi ile vücut kitle indeksi arasında erkek hastalarda negatif korelasyon, bayan hastalarda ise herhangi bir korelasyon saptamamışlardır (105). Pagano ve arkadaşları 30 zayıf ve 39 obez hastada yaptıkları çalışmada plazma visfatin seviyesi, subkutan adipoz doku ve visseral adipoz dokuda visfatin mRNA ekspresyonu bakmışlar, çalışma sonucunda plazma visfatin seviyesini ve subkutan adipoz doku visfatin mRNA'sını obez hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptamışlar; visseral adipoz doku visfatin mRNA'sını ise obez kişilerde kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek saptamışlardır (106). PBEF olarak da isimlendirilen visfatin, glukoz düzenleyici etkisinin yanında TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin hücresel ekspresyonunu artırır. Ayrıca CD54, CD40, CD80 gibi kostimulatör moleküllerin hücre yüzey ekspresyonunu artırır. Sepsis, akut akciğer hasarı, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları gibi çeşitli akut ve kronik

inflatuar hastalıklarda visfatin ekspresyonu artar ve nötrofil apoptozunu inhibe ederek inflamasyonun devamında anahtar rol oynar (9). Psoriasis hastalarında PBEF ile ilgili sadece gen ekspresyonu düzeyinde çalışma mevcuttur. Koczan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada şiddetli generalize psoriasis hastalarında tedavi ve kür dönemlerindeki periferik kan mononükleer hücrelerindeki gen ekspresyon profilleri araştırılmıştır. Çalışmaya alınan 11 psoriasis hastasının ditranol tedavisi öncesi ve sonrasında periferik kan mononükleer hücrelerinde mRNA ekspresyonu bakılmış ve hastalık döneminde IL-8 başta olmak üzere, anneksin A3, siklooksijenaz-2, hücre siklus regülatörü G0S2 ve PBEF ekspresyonunda artış saptanmıştır. Fakat çalışmada PBEF'nin psoriasis şiddetiyle, vücut kitle indeksiyle, hastalık süresi ve diğer sitokinlerle ilişkisi ile ilgili veri mevcut değildir (107). Çalışmamızda psoriasis hastalarında visfatin seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek olarak bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi. PASI ile visfatin seviyeleri arasında da istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Hasta grubunda vücut kitle indeksi ile visfatin düzeyleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi. Bel çevresi ile visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Psoriasisli erkek hastalarda visfatin ile TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken benzer bir korelasyon psoriasisli kadın hastalarda saptanmadı. Sonuçlarımız visfatinin visseral yağ kitlesi ile ilişkili olduğu görüşünü desteklemektedir, fakat psoriasis ve visfatin düzeyleri arasındaki ilişkiyi incelemek için benzer vücut kitle indeks değerlerine sahip hasta ve kontrol gruplarını içeren daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Coimbra ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık süresi ile adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır (84). Gönül ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık süresi ile leptin ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (95). Çerman ve arkadaşlarının bir diğer adipokin olan leptin ile ilgili yaptıkları çalışmada 43 psoriasisli hasta, psoriasis dışı hastalığı olan 10 kontrol ve 10 sağlıklı kontrol değerlendirilmiş, psoriasis hastalarında serum ve doku leptin düzeyleri ve leptin reseptör gösterimi ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (86). Bizim çalışmamızda hastalık süresi ile TNF- $\alpha$ , adiponektin ve visfatin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit

edilmedi. Bu sonuç hastalık süresinin psoriasisli hastalarda inflamatuvar sitokinleri etkilemediğini düşündürmektedir.

Çalışmalarda bulunan farklı sonuçlar, çalışmaya alınan hasta grubunun yaş, cinsiyet ve vücut kitle indekslerinin kontrol grubu ile eşdeğer alınmaması, sitokin düzeylerini etkileyebilecek sistemik hastalıkların ve sistemik tedavi alımının dışlanmamasından kaynaklanıyor olabilir. Biz çalışmamızda sonuçların etkilenmemesi açısından hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi açısından fark olmamasına, tüm çalışma grubunda herhangi bir sistemik hastalık bulunmamasına dikkat ettik. Mevcut faktörler dışlandıktan sonra yapılan çalışmamızın sonuçlarının daha anlamlı olduğu kanısındayız.

Sonuç olarak çalışmamızda TNF- $\alpha$  değerlerinin psoriasis hastalarında anlamlı olarak yüksek ve adiponektin değerlerinin ise anlamlı olarak düşük olduğunu tespit ettik. Bu sonuçlar TNF- $\alpha$ 'nın psoriasis sürecindeki inflamatuvar rolünü ve adiponektinin de antiinflamatuvar rolünü desteklemektedir. Psoriasis şiddeti ile TNF- $\alpha$  seviyeleri ve adiponektin düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptadığımız çalışmada TNF- $\alpha$ 'nın hastalık şiddetini değerlendiren bir belirteç olabileceği, fakat adiponektin ile hastalık şiddeti arasındaki ilişkinin yeni çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Psoriasis hastalarında visfatin seviyelerinde ve hastalık şiddetiyle visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık gözlenmemiştir. İnflamatuvar süreçlerde rol alan bu sitokinin ise psoriasis ile ilişkisinin vücut kitle indeksleri benzer vaka kontrollü daha fazla sayıda kapsamlı çalışma ile değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışma, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğe başvuran 42 psoriasis hastası ve 42 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubu ile yapıldı.

- 1) Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş ve vücut kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- 2) Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre TNF- $\alpha$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ( $p=0,00$ ).
- 3) Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre adiponektin değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı ( $p=0,024$ ).
- 4) Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre ortalama visfatin değerleri yüksek bulundu, fakat bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,73$ ).
- 5) Psoriasis hastalarında PASI skorları ile TNF- $\alpha$  değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p=0,009$ ).
- 6) Psoriasis hastalarında PASI skorları ile adiponektin değerleri arasında pozitif korelasyon tespit edildi ( $p=0,004$ ).
- 7) Psoriasis hastalarında PASI skorları ile visfatin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ( $p=0,895$ ).
- 8) Psoriasis hastalarında PASI skorları ile hastalık süresi, vücut kitle indeksi ve bel çevresi arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ).
- 9) Psoriasisli hastalarda TNF-  $\alpha$  ile adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf pozitif korelasyon tespit edildi ( $p=0,045$ ).
- 10) Psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile TNF- $\alpha$  seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- 11) Psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi ve bel çevresi ile adiponektin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).
- 12) Psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi ile visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ( $p=0,031$ ), bel çevresi ile visfatin düzeyleri arasında ise istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ( $p>0,05$ ).

Sonuç olarak çalışmamız inflamatuvar süreçlerde rol oynayan adipoz doku sitokinlerinden TNF- $\alpha$ 'nın inflamasyonu tetikleyici etkilerini, adiponektinin de antiinflamatuvar etkilerini desteklemektedir. İnflamatuvar bir mediatör olarak kabul edilen visfatinin psoriasis patogenezindeki rolünü, ayrıca adiponektin ile TNF- $\alpha$  arasındaki ilişkiyi ve adiponektinin psoriasis şiddeti ile ilişkisini incelemek için hasta grubunun yaş, cinsiyet ve vücut kitle indekslerinin kontrol grubu ile eşdeğer alındığı daha fazla sayıda yeni çalışmaya ihtiyaç olduğu düşüncesindeyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Nestle FO. Psoriasis. *Curr Dir Autoimmun* 2008; 10: 65-75.
2. Krueger G, Ellis CN. Ellis, Psoriasis--recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 94-100.
3. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008; 34: 2-11.
4. Summers LK. Adipose tissue metabolism, diabetes and vascular disease-lessons from in vivo studies. *Diab Vasc Dis Res* 2006; 3: 12-21.
5. Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MIC, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl): 192-203.
6. Ahima RS, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends Endocrinol Metab* 2000; 11: 327-332.
7. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38:241-251.
8. Guzik TJ, Mangalat D, Korb R. Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol* 2006; 57: 505-528.
9. Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 804-816.
10. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (editors). *Dermatology*. Cilt 1. London: Mosby, 2003: 125-149.
11. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 13: 1-4.
12. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol* 2007; 25: 535-546.
13. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editors). *Dermatoloji*. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2008: 745-756.
14. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-224.
15. Langley RGB, Krueger GC, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II):ii18-ii23.
16. Barker JN: Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-325.
17. Van Steensel MA, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Dermatol* 1997; 15: 669-675.
18. Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, ve ark. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 303-310.

19. 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.
20. 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.
21. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2: ii37-39; discussion ii40-41.
22. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl II): ii30-ii36.
23. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.
24. Mehlis SB, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003;49 (2 Suppl): 44-50
25. Lee MR, Cooper AJ. İmmünopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 151-159.
26. Ergun T. Psoriasisın Etiyopatogenezi. *Turkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 18-22.
27. Gudjonson JE, Johnnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. İmmünopathogenetic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp İmmunol* 2004; 135: 1-8.
28. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-1675.
29. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-615.
30. Fry L, Powles AV, Corcoran S, ve ark. HLA-Cw6 is not essential for streptococcal-induced psoriasis. *Br J Dermatol* 2006; 154: 850-853
31. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS, Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
32. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 107-110.
33. Naldi L. Cigarette Smoking and Psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 16: 571-574.
34. Schmid-Ott G, Jaeger B, Boehm T, ve ark. İmmünological effects of stress in psoriasis. *Br J Dermatol* 2009; 160 : 782-785.
35. Farber EM, Nall L. Psoriasis: a stres-related disease. *Cutis* 1993; 51: 322-326.
36. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 241-248.

37. Hamminga EA, Van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006; 67: 768-773.
38. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, ve ark. 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.
39. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-271.
40. Bilen N. Non-Püstüler Psoriasis. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 22-26
41. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 7.baskı. Cilt.1, New York: Mc Graw Hill Medical, 2008: 169-193.
42. Lizuka H, Takahashi H, Yamamoto AI. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 55-59.
43. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 510-518.
44. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 317-321.
45. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 1-2.
46. Gladman DD, Antoni C, Mease P, Clegg DO, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 2:ii14-17.
47. Pitzalis C, Pipitone N. Psoriatic arthritis. *J R Soc Med* 2000; 93: 412-415.
48. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat.* 2008;19: 5-21.
49. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, ve ark. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-509.
50. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-328.
51. Dreier J, Weitzman D, Shapiro J, ve ark. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case control study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 956-960.
52. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 524-528.

53. Brasie FRA. Psoriyaside dermatopatolojik özellikler. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 16-21.
54. Akkaya VB, Ceyhan M. Psoriyaside tanı ve ayırıcı tanı. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 62-67.
55. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 68-73.
56. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 487-498.
57. Gottlieb AB. Therapeutic options in the treatment of psoriasis and atopic dermatitis. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 3-16.
58. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. J Clin Pharm Ther 2000; 25: 1-10.
59. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. J Am Acad Dermatol 2005; 53: 59-69.
60. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. Clin Dermatol 2008; 26: 464-476.
61. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis Tedavisinde Fototerapi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005, 1: 80-83.
62. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis-new insights into pathogenesis and treatment. Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 11-19.
63. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 1001-1017.
64. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. J Am Acad Dermatol 2001; 45: 649-661.
65. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 824-837.
66. Warren RB, Griffiths CEM. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. Clin Dermatol 2008; 26: 438-447.
67. Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. Lancet 2007; 370: 272-284.
68. Başkan EB. Psoriasiste Biyolojik Ajanlar. Turkderm 2008; 42 Suppl 2: 42-50.
69. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, ve ark. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. J Am Acad Dermatol 2008; 58: 826-850.

70. Papp KA. Monitoring biologics for the treatment of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 515-521.
71. Victor FC, Gottlieb AB, Menter A. Changing paradigms in dermatology: tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) blockade in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clin Dermatol* 2003; 21: 392-397.
72. Mössner R, Schön MP, Reich K. Tumor necrosis factor antagonists in the therapy of psoriasis. *Clin Dermatol* 2008; 26: 486-502.
73. Weinberg JM. An overview of infliximab, etanercept, efalizumab, and alefacept as biologic therapy for psoriasis. *Clin Ther* 2003; 25: 2487-2505.
74. Papoutsaki M, Chimenti MS, Costanzo A, ve ark. Adalimumab for severe psoriasis and psoriatic arthritis: an open-label study in 30 patients previously treated with other biologics. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 269-275.
75. Andersson CX, Gustafson B, Hammarstedt A, Hedjazifar S, Smith U. Inflamed adipose tissue, insulin resistance and vascular injury. *Diabetes Metab Res Rev* 2008; 24: 595-603.
76. Vazquez- Vela ME, Torres N, Tovar AR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-728.
77. Rabe K, Lehrke M, Parhofer KG, Broedl UC. Adipokines and insulin resistance. *Mol Med* 2008; 14: 741-751.
78. Krueger G, Callis K. Potential of tumor necrosis factor inhibitörs in psoriasis and psoriatic arthritis. *Arch Dermatol* 2004; 140: 218-225.
79. Sabat R, Philipp S, Höflich C. İmmünopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007; 16: 779-798.
80. Jackson JM. TNF- $\alpha$  inhibitors. *Dermatol Ther* 2007; 20: 251-264.
81. Chudek J, Wiecek A. Adipose tissue, inflammation and endothelial dysfunction. *Pharmacol Rep* 2006; 58 Suppl: 81-88.
82. Shetty S, Kusminski CM, Scherer PE. Adiponectin in health and disease: evaluation of adiponectin-targeted drug development strategies. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30: 234-239.
83. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, ve ark. Plasma adiponektin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1207-1208.
84. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, ve ark. Circulating levels of adiponectin, oxidized LDL and C-reactive protein in Portuguese patients with psoriasis vulgaris, according to body mass index, severity and duration of the disease. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 202-204.
85. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, ve ark. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426-430.

86. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, ve ark. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 820-826.
87. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007; 25: 529-534.
88. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve Komorbiditeler. *Turkderm* 2008; 42 Özel Sayı 2: 23-25.
89. Puig-Sanz L. Psoriasis, a systemic disease? *Actas Dermosifiliogr* 2007; 98: 396-402.
90. Sterry 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.
91. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, ve ark. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-1534.
92. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw* 2006 ; 17: 4-12.
93. Neimann AL, Shin DB, Wang X, ve ark. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-835.
94. 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.
95. Gönül T, Başak PY, Kara Y, Akkaya VB, Vural H. Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin araştırılması. *Turkderm* 2009; 43: 48-52.
96. Mussi A, Bonifati C, Carducci M, ve ark. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997; 11: 115-118.
97. Bonifati C, Carducci M, Cordiali-Fei P, ve ark. Correlated increases of tumor necrosis factor-alpha, 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.
98. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, 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.
99. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, ve ark. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2009; 55: 74-76.
100. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1364-1367.

- 101.** Shibata S, Saeki H, Tada Y, ve ark. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 62-63.
- 102.** Oon HH, Liew CF, Theng CCT, Ho MSL. Adiponectin is associated with disease activity of psoriasis (abstract). *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: AB 163. Abstract P 3307.
- 103.** Jian WX, Luo TH, Gu YY, ve ark. The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med* 2006; 23: 967-973.
- 104.** Chan TF, Chen YL, Lee CH. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus. *J Soc Gynecol Investig* 2006; 13: 364-367.
- 105.** Chen CC, Li TC, Li CI, ve ark. The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism* 2007; 56: 1216-1220.
- 106.** Pagano C, Pilon C, Olivieri M, ve ark. Reduced plasma visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obesity is not related to insulin resistance in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3165-3170.
- 107.** Koczan D, Guthke R, Thiesen HJ, ve ark. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol* 2005; 15: 251-257.