



T. C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİAZİS HASTALARINDA BİR
KOMORBİDİTE OLARAK KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ
VARLIĞI VE SERUM İNFLAMATUAR
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR.HASİP KARAKUŞ

DANIŞMAN

PROF. DR. NESLİHAN ŞENDUR

AYDIN-2013

T. C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**PSORİAZİS HASTALARINDA BİR
KOMORBİDİTE OLARAK KRONİK
OBSTRÜKTİF AKCİĞER HASTALIĞININ
VARLIĞI VE SERUM İNFLAMATUAR
SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ
DR.HASİP KARAKUŞ
DANIŞMAN
PROF. DR. NESLİHAN ŞENDUR

AYDIN-2013

Bu araştırma Türk Dermatoloji Derneği tarafından bilimsel araştırma projesi
olarak desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim esnasında bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, başarılı bir dermatolog olmamı sağlayan; tez çalışmalarında sabırla yardım ve desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen Deri ve Zührevi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve tez danışmanım sayın Prof.Dr.Neslihan Şendür'a çok teşekkür etmek istiyorum. Mesleğimi en doğru şekilde gerçekleştirebilmem için değerli katkıları bulunan, her zaman yanımda olduklarını hissettiğim sayın hocalarım Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Ekin Şavk'a, Deri ve Zührevi Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof.Dr.Göksun Karaman'a, Prof.Dr. Kübra Eren Bozdağ'a, Doç.Dr.Meltem Uslu'ya dört yıl boyunca gösterdikleri emek ve özveri için çok teşekkür etmek istiyorum. Tezime sağladıkları maddi destekle ve katılmamı sağladıkları 2012 kış okuluyla eğitimime sağladıkları katkıdan dolayı Türk Dermatoloji Derneği'ne çok teşekkür ederim. Tezimin hazırlanmasında ve verilerinin çalışmasında çok değerli emeğini esirgemeyen Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Doç Dr. Emel Ceylan'a ve Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi sayın Prof.Dr.Leyla Didem Kozacı'ya ,tez hastalarımın tüm yoğunluklarına rağmen kanları alan tüm hemşire hanımlara, tüm tez hastalarımın Solunum fonksiyon testlerini çalışan SFT teknisyeni Arzu Kaldı'ya ve tez hastalarımın kanları muhafaza eden biyolog Sanem Tüker'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu süre içinde her türlü destek yardımı büyük bir sabırla sağlayan ve her an yanımda olan başta sevgili eşim Ayşe Karakuş'a ve sevgileriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan annem, babam ve en önemli moral kaynağım canım oğlum Egehan'a, Mustafa Kemal babam ve Ümmühanı anneme, asistanlığım sırasında üç buçuk yıl beraber çalıştığım, her günümde yanımda olan Dr. Serkan Demirkan'a Deri ve Zührevi Anabilim Dalı'nda beraber çalıştığım arkadaşlarım Dr.Gizem Yağcıoğlu'n'a Teknisyen Selma Karabıyık'a sekreter Serpil Özcan'a çok teşekkür ederim.

Dr.Hasip Karakuş

Temmuz 2013

İÇİNDEKİLER

TABLolar DİZİNİ.....	ii
SİMGELER DİZİNİ.....	iv
I-GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
II-GENEL BİLGİLER.....	4
1. PSORİAZİS GENEL BİLGİLER.....	4
1.1. TANIM.....	4
1.2. TARİHÇE.....	4
1.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
1.4. ETYOLOJİ VE HASTALIĞI ARTIRAN FAKTÖRLER.....	5
1.5. PSORİAZİS KLİNİK TİPLERİ.....	8
1.6. PSORİAZİS ÖZEL BÖLGELER.....	14
1.7. PATOGENEZ.....	17
1.8. PSORİAZİSTE ROLÜ OLAN İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ.....	19
1.9. PSORİAZİSTE BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE SİTOKİNLER.....	24
1.10. PSORİATİK ARTRİT.....	28
1.11. PSORİAZİSTE TANI.....	29
1.12. AYIRICI TANI.....	32
1.13. LABORATUAR.....	33
1.14. PROGNOZ.....	34
2. KOAH GENEL BİLGİLER.....	34
III-GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
IV-BULGULAR.....	51
V-TARTIŞMA.....	65
VI-SONUÇ VE ÖNERİLER.....	74
VII-ÖZET.....	75
VIII-İNGİLİZCE ÖZET.....	77
IX-KAYNAKLAR.....	79
X-EKLER.....	98

TABLO DİZİNİ

Tablo I: Psoriasisin Farklı Özelliklerine Göre Sınıflandırılması.....	9
Tablo II: Psoriasis klinik formları ile HLA ilişkisi.....	11
TabloIII: PAŞİ skoru hesaplanması.....	31
Tablo IV: KOAH ‘da risk faktörleri.....	36
Tablo V: KOAH‘da patolojik değişiklikler	37
Tablo VI: KOAH’la ilgili inflamasyonun temel belirteçleri.....	40
Tablo VII: KOAH’da Spirometrik Sınıflandırma.....	45
Tablo VIII: Olgu ve kontrollerin yaş ortalaması ve cinsiyete göre dağılımları.....	51
Tablo IX: Olgu ve kontrollerin demografik özellikleri.....	51
Tablo X: Olgu ve kontrollerin solunum fonksiyon testi ile ilgili özellikleri.....	52
Tablo XI: Olgu ve kontrollerin inflamatuvar ve sitokin parametreleri.....	53
Tablo XII: Psoriasis, psoriasis ile birlikte komorbidite ve kontrol olgularının demografik özellikleri.....	54
TabloXIII: Psoriasis, psoriasis ile birlikte komorbidite ve kontrol olgularının solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması.....	54
Tablo XIV: Psoriasis, psoriasis ile birlikte komorbidite ve kontrol olgularının inflamatuvar ve sitokin parametreleri.....	55
Tablo XV: PASI skora gruplarının demografik ve solunum fonksiyon testleri yönünden karşılaştırmaları.....	56
Tablo XVI: PASI skora gruplarının inflamatuvar ve sitokin değerleri yönünden karşılaştırmaları.....	57
Tablo XVII: KOAH hastası olan ve olmayan olguların demografik verilerinin karşılaştırılması.....	58
Tablo XVIII: KOAH hastası olan ve olmayan psoriasis olgularının inflamatuvar ve sitokin sonuçlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo XIX: Psoriasis olguları arasında vücut kitle indeksine (VKİ) göre yapılan gruplamada demografik özelliklerin karşılaştırılması.....	60
Tablo XX: Psoriasis olguları arasında vücut kitle indeksine (VKİ) göre yapılan gruplamada inflamatuvar ve sitokin düzeylerinin karşılaştırılması.....	61
Tablo XXI: Psoriasis olguları arasında vücut kitle indeksine (VKİ) göre yapılan grupların çeşitli özellikleri yönünden karşılaştırılması.....	62

Tablo XXII: Psoriazis hasta grubunda çeşitli demografik özellikler ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler.....	63
Tablo XXIII: Psoriazis hasta grubunda inflamatuvar parametreler ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler.....	63
Tablo XXIV: Psoriazis hasta grubunda inflamatuvar parametreler ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler.....	64

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ASO:	Anti-streptolizin O
APC:	Antiden-Presenting Cells (Antijen sunan hücreler)
BAL:	Bronko-alveolar lavaj
CLA:	Kutanöz lenfosit ilişkili antijen
CD:	Cluster of Differentiation(Farklılaşma kümeleri)
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diyabetes Mellitus
DNA:	Deoksiribonükleik asit
DH:	Dentritik hücreler
ET:	Endotelin
ETA:	Endotelin A
ETB:	Endotelin B
ESR:	Eritrosit sedimentasyon hızı
FEF 25-75%:	Maksimal Ekspirasyon Ortası Akım Hızı
FVC:	Zorlu vital kapasite
FEV1:	Birinci saniye zorlu ekspirasyon volümü
GM-CSF:	Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor (Granülosit/Makrofaj koloni stimüle edici faktör)
HT:	Hipertansiyon
HSP:	Heat Shock Protein(Isı şok proteini)
HDL:	High Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)
HLA:	Human Leukocyte Associated Antigen (İnsan lökosit ilişkili antijen)
HIV:	Human immunodeficiency virus (İnsan immünyetmezlik virüsü)
IGF-1:	Insulin-like growth factor (İnsülin benzeri büyüme faktörü-1)
IL:	İnterlökin
IMID:	İmmün aracılı inflamatuvar hastalık grubu
Ig :	İmmünglobulin
İFN γ :	İnterferon gama
iNOS:	İndüklenbilir nitrik oksit sentaz
ICAM-1:	Intercellular Adhesion Molecule (Hücrelerarası adezyon molekülü-1)
KAH:	Koroner arter hastalığı

KGF:	Keratinocyte growth factor(Keratinosit büyüme faktörü)
KOAH:	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVH:	Kardiyovasküler hastalık
LDL:	Low Density Lipoprotein(Düşük dansiteli lipoprotein)
LFA:	Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen
M.S:	Milattan sonra
M.Ö:	Milattan önce
MHC:	Majör Histokompatibilite kompleks
NSAİ:	Nonsteroid anti inflamatuvar
NK:	Natürel killer
PASI:	Psoriasis Area Severity Index (Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi)
PSORS1:	Psoriasis Susceptibility1= Psoriasis duyarlılık geni 1
PDGF:	Platelet türemiş büyüme faktörü
PUVA:	Psoralen+UVA
PEF:	Tepe akım hızı
RNA:	Ribonükleik asit
RF:	Romatoid faktör
s ICAM-1:	Solubl ICAM-1
TG:	Trigliserit
TC1:	Sitotoksik T hücresi 1
Th1:	Yardımcı T hücresi 1
TCR:	T Cell Reseptor (T hücre reseptörü)
TNF- α :	Tumor necrosis factor (Tümör nekroze edici faktör)
UV:	Ultraviyole(Mor ötesi)
VKİ:	Vücut Kitle İndeksi
VCAM-1:	Vascular cell adhesion molecule (Vasküler hücre adezyon Molekülü-1)
VEGF:	Vascular endothelial growth factor (Vasküler endotelial büyüme faktörü)
WHO:	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, gümüş beyazı skuamlarla kaplı, infiltrate plaklarla karakterize sık görülen, immün aracılı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Çok az mortalite riski taşımasına rağmen önemli derecede morbiditeye sahiptir.

Henüz kesin nedeni bilinmemekle birlikte Psoriasis Th1 dominant bir hastalıktır ve salınan sitokinler temel olarak Th1 sitokinlerdir. Dolayısıyla psoriatik plakta Th1 sitokinler varken Th2 sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-10 bulunmaz. Psoriasis patogenezinde rol alan sitokinler, özellikle T hücrelerinden salınan ve Th1 sitokinler olarak adlandırılan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IFN- γ and TNF- α 'dır. Bu Th1 sitokinler hem aktive CD4+, hemde aktive CD 8+ T hücrelerince salınmaktadır. Diğer bir çalışmada psoriasisli hastalarla kontrol grubunun serum TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 seviyeleri arasında yapılan karşılaştırmada IL-17 haricindeki sitokinlerde anlamlı artış bulunmuştur. Psoriazisteki inflamatuvar süreçte, artan IL-8, IL-1 α , TNF- α gibi mediatörlerin etkisi ile keratinositlerden ET-1 (Endotelin-1) sentezlenmektedir. ET-1, otokrin büyüme faktörü etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna yol açmaktadır. Yine ET-1'in dermal papillalardaki mikrodamarlarda mitojenik etkisi ile angiogenesis indüklenmektedir. T hücreleri, monositler ve nötrofillerin ekstrasvazasyonu adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Psoriatik lezyonda endotelyal hücrelerde ICAM-1, E-selektin ekspresyonu ve E-selektin bağlayan hücrelerin sayısının belirgin oranda arttığı bildirilmektedir. Bir T lenfosit adezyon molekülü olan LFA-1, ICAM-1'e bağlanarak psoriasis patogenezinde önemi olan T lenfositlerin periferik kandan dermis ve epidermise migrasyonu ve reaktivasyonu gibi olayları tetikler. Adipoz doku leptin, rezistin, adiponektin gibi birçok hormon ve sitokin salgılayan (TNF- α , IL-6, IL-8) aktif bir endokrin organdır. Bu nedenle obez hastalarda TNF- α 'nın artması psoriazisi tetikleyebileceği belirtilmiştir. Psoriazisin özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Şiddetli psoriasis vulgaris, jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriaziste negatif nitrojen dengesi saptanabilir. Özellikle de serum albümininde azalma gözlemlenebilir. C-reaktif protein (CRP), α 2-makroglobülin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hastalığın aktivitesine, yaygınlığına ve psoriatik artrit varlığına bağlı olarak artmaktadır

Etyolojisi kesin olarak bilinmeyen hastalıkta immünolojik ve genetik faktörlerle birlikte çeşitli çevresel etkenlerin neden olduğu bilinmektedir. Olguların yaklaşık

%30'unda aile öyküsünün olması, monozigot ikizlerden birinde varsa diğerinde de çok yüksek oranda ortaya çıkma olasılığı (%73) kalıtımın önemli bir etken olduğunu gösteren bulgulardır. Psoriasis 1980'li yılların başına kadar primer olarak epidermal keratinosit proliferasyonu ve sekonder olarak gelişen inflamatuvar infiltrat ile karakterize bir hastalık olarak düşünülmekteydi. Ancak günümüzde yapılan çalışmalarda psoriasisın primer olarak keratinosit hastalığı olmadığını ve hastalıkta hücre aracılı adaptif immün yanıtın temel olay olduğunu gösteren kanıtlar bulunmuştur. Psoriasis'deki lökosit infiltratı başlıca CD4+ ve CD8+ T hücreleri oluşturmaktadır ve bu epidermal hiperplaziden önce gerçekleşebilir. Psoriasis plaklarında interferon gamma (IFN γ), interlökin 2 (IL-2) ve IL-12 gibi T helper 1 tipi sitokinlerin artmış varlığı da belirgin olarak ortaya konmuştur. T lenfositleri hedefleyen siklosporin gibi ajanların psoriasis tedavisinde etkin olması da bu bulguları desteklemektedir. Bu nedenlerle psoriasisın Th1 hastalığı olduğu görüşü ağırlık kazanmaktadır. Ancak güncel görüş, psoriasisın tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı görüşüdür.

Diğer taraftan kesin nedeni bilinmemekle birlikte son yıllarda yapılan araştırmalar immun-etyopatogenez konusunda bazı ipuçlarının saptanmasına neden olmuştur. Patofizyolojisi; artmış antijen sunumu, artmış kutan T lenfosit aktivitesi ve Tip 1 T helper sitokinlerinin up-regülasyonu ile karakterizedir. Tespit edilen bulgular Th1, Th17, dendritik hücrelerin disregülasyonu ve sitokinlerin (IL 1, IL 6, Tümör Nekrosis Faktör(TNF)- α 'nın arttığını göstermektedir. Son yıllarda psoriazisteki araştırmalar bu sitokinlerin sadece deride ve eklemde artmadığını aynı zamanda bu yükselişin dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi, iskemik kalp hastalığı riskini de arttırdığını göstermektedir. Bu nedenle son yıllarda yapılan yayınlara bakıldığında psoriasisın sistemik kronik inflamatuvar bir bozukluk olduğu üzerinde durulduğu görülmektedir.

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOAH) ise; kronik obstriktif bronşit ve amfizemin birlikte görüldüğü, genel popülasyonda %10 sıklıkla görülen bir hastalıktır.

KOAH'la ilgili çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür. İmmün regülasyon, genetik yatkınlık, enfeksiyonlar ve çevresel faktörler KOAH oluşumunda etkilidir. KOAH' ın temel nedeni sigara içimidir. Arkasından pulmoner inflamasyon gelişir. Aynı zamanda Th1 hücreleri, B hücreleri ve CD8 + T hücreleri bu inflamasyonda rol oynarlar. Bu immün

ilişkili reaksiyonlar küçük hava yollarında kalınlaşmaya ve alveolar destrüksiyona neden olur. Bu nedenle KOAH tüm endüstriyel kalkınma gösteren ülkelerde birinci sıradaki ölüm nedenidir.

Psoriasis komorbiditeleri olarak bilinen hastalıklar hipertansiyon, tip II diabet, hiperlipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendromdur. Bu sistemik hastalıklara benzer inflamasyon mekanizmasının KOAH' ta da etkili olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda psoriatik hastaların komorbiditeler yönünden sorgulanması, hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili değişiklik gösterebileceğini düşündüğümüz KOAH açısından araştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda Psoriasis ile KOAH varlığı ve olası birlikteliğin hangi mekanizmalar ile oluştuğu araştırılacaktır.

1. PSORİAZİS GENEL BİLGİLER

1.1. TANIM

Psoriasis eritem ve skuamla karakterize, kronik seyirli bir deri hastalığıdır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok etken suçlanmıştır (1,2). Hastalığın patogenezinde çeşitli hipotezler ileri sürülmektedir. Keratinosit proliferasyonunda artış ve immün sistem aktivasyonu patogeneizde en çok üzerinde durulan mekanizmalardır (3). Halk arasında ‘sedef hastalığı’ olarak bilinmektedir(4).

1.2. TARİHÇE

Psoriasisın tarihçesi tıbbın başlangıcına kadar uzanmaktadır. Hastalık ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından tanımlanmış ve ölümünden 100 yıl sonra Alexandria tarafından yayınlamıştır. Hipokrat psoriasis için psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Daha sonra Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) 40 farklı dermatozu, impetigonun formu olarak tanımlamıştır. R. Willian (1757-1812) bunun psoriasis olduğunu belirtmiş, ancak, lepradan ayırımını yapamamıştır. 1841’de Viyana’lı bir dermatolog olan Ferdinand von Hebra (1816-1880) bu ayırımı yaparak, psoriazisi ayrı bir hastalık olarak sınıflandırmıştır (5).

1.3. EPİDEMİYOLOJİ

Ülke, coğrafik bölge ve etnik grup gibi farklılıkların göz önünde bulundurulduğu kapsamlı bir çalışmada psoriasis prevalansı %0-11.8 aralığında bildirilmiştir. Psoriasis prevalansı genel olarak, soğuk olan kuzey iklimlerinde tropikal bölgelere göre daha yüksektir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya’ da yapılan birçok çalışmada beyaz ırkın diğerlerine göre daha çok etkilendiği bildirilmekle birlikte beyaz ırkta %2.5 ve Afro-Amerikalılar için %1.3 olarak bildirilmiştir. Prevalans ülkelere göre farklılık göstermekle beraber Almanya’da %6.5, İrlanda’da %5.5, İskoçya’da %4.8, İspanyada %3.7, İsveç’te %2.3, Amerikada %4.6 Kanada’da %4.7(6) Türkiye’de ise prevalans %1.3 oranında görülmektedir (7) .

Tüm psoriasis hastalarının yaklaşık 1/3'ünün hastalık başlangıcının ilk iki dekat olduğu düşünülecek olursa, çocuklar arasında da yaygın bir dermatoz olduğu batı literatürleri çocuklardaki psoriasis prevalansını % 0.71 olarak bildirmektedir(8). Türkiye'deki pediatrik psoriasis prevalansı ise %3.8 olarak bildirilmiştir (9).

Başlangıç yaşına göre bimodal seyir izleyen psoriasis Tip 1(<40 yaş) ve Tip 2(>40 yaş) olarak iki gruba indirgenmiştir. Vakaların çoğunu (%75) oluşturan Tip-1 daha yüksek oranlarda aile hikayesi ve genetik yatkınlığa (HLA Cw6 pozitifliği) sahiptir. Tip 1 psoriastada en sık görülme yaşı erkekler için 22, kadınlar için ise 16 olarak bildirilmiştir. Tip 2 hastalarda ise 55-60 yaşlarında daha sık görülmektedir (10).

1.4. ETYOLOJİ VE HASTALIĞI ARTIRAN FAKTÖRLER

Psoriasis multifaktöryel bir hastalıktır, nedeni tam olarak aydınlatılmış değildir. Çeşitli etyolojik faktörlerin üzerinde durulmaktadır. Temel olarak hücresel immünitede oluşan bir disregülasyon sonucu deride artan uyarılmış T hücrelerin ve salınan sitokinler ile proliferasyon olarak karakteristik lezyonları oluşturan keratinositlerin rol aldığı otoimmün, inflamatuvar bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir. Genetik yatkınlığın psoriasis oluşumunda etkili olduğu düşünülmekte, ancak çevresel faktörler, enfeksiyonlar, ilaçlar, psikojenik faktörler ve travmanın hastalığın çıkışını tetiklediği ve alevlemesine neden olduğuna inanılmaktadır (1).

1.4.1. Genetik

Psoriasisın farklı ırklarda farklı oranlarda görülmesi ve ailesel olguların varlığı hastalığın genetik faktörlerle ilişkisini desteklemektedir. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigotlarda psoriasis gelişme oranının %35-73 arasında, dizigotlarda ise %12-20 arasında değiştiği saptanmıştır (11).

Eğer evelerinden birinde psoriasis varsa çocuğunda psoriasis gelişme oranı %14, eğer her iki evelerinde psoriasis varsa % 41, kardeşlerden birinde psoriasis varsa diğer kardeşte % 6 oranında psoriasis gelişebilmekte, normal popülasyonda ise bu oran % 2 oranında kalmaktadır (12).

Yapılan genetik çalışmalarda yaklaşık 20 kadar lokus psoriasis ile ilişkili olarak bildirilse de, halen bunlardan sadece 6.kromozomun "P" kolu üzerinde bulunan MHC

Class 1 gen lokusu PSORS1 uluslararası sahada kabul görmüştür. Bu gen lokusundaki HLA-Cw6 gen alleli Tip-1 psoriasis hastalarında %43-54'ünde görülürken Tip-2 psoriasis hastalarında %17-29'unda tespit edilmiştir. Genel popülasyonda bu allelin görülme oranı %14-20 oranında olduğu göz önünde bulundurulacak olursa, TİP-1 ve TİP-2 psoriasisın HLA-Cw6 ile ilişkileri rahatlıkla kıyaslanabilir(13,14).

1.4.2. Fiziksel Travma

İlk kez Köbner tarafından 1872 yılında tanımlanan, travma uygulanan alanlarda epidermin hasar görmesi sonucu travma alanlarında yeni psoriasis plaklarının oluşması Köbner fenomeni olarak tanımlanmaktadır. Köbner fenomeni hastaların % 25'inde gelişir ve psoriasisın sistemik bir hastalık olduğunu destekler(2). Yeni lezyonlar travmayı takiben 2-6 hafta arasında gelişir (15). Hayvan ve böcek ısırıkları, yanıklar, strialar, donma, elektrodisseksiyon, dövme, enjeksiyon, deri greftleri, cerrahi eksizyon, sürtme, kaşıma, traşlama gibi travmalar yeni lezyon gelişimini tetikleyebilmektedir(16). Köbner pozitif hastalarda psoriasis genellikle daha erken ortaya çıkmakta ve hastalığın kontrolü daha zor olmaktadır (2,17).

1.4.3. İlaçlar

İlaçlardan en iyi bilinenleri beta blokerler, lityum tuzları, ACE inhibitörleri, klorokin başta olmak üzere antimalaryal ilaçlardır. Son yıllarda kullanımları artan biyolojik ajanlardan interferonlar, interlekinler ve anti-TNF ajanlarda psoriasisı tetikleyebilen ilaçlardandır. Sistemik yada potent topikal steroidlerin kullanılmalarının kesilmesi psoriasisde alevlenme yada püstüler psoriasis gelişimine yol açabilmektedir (15,18).

Lityum kullanımını takiben psoriasisde ortalama 20 haftada alevlenme görülürken, antimalaryal tedaviyi takiben psoriasisli hastaların %30'unda 3 hafta içinde alevlenme görülür(18).

1.4.4. Enfeksiyonlar

Çeşitli mikroorganizmaların psoriasisın ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde etkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu mikroorganizmalar; bakteriler (Streptokokus pyogenes, Stafilokokus aureus), mantarlar (Malassezia, Candida albicans) ve virüslerdir

(papilloma virüs, retrovirüs, endojen retrovirüsler) (19). Sıklıkla akut guttat psoriazisin akut streptokokal enfeksiyonları izleyen 1–2 hafta içinde ortaya çıktığı bilinmektedir (1).

Streptokokal M proteini keratin 16 ve keratin 17 ile yapısal olarak aynıdır. Guttat psoriaziste Streptokok spesifik T hücreleri tonsillerden deriye doğru göç eder ve keratinositlerden türeyen çapraz reaktif antijenleri tanıyarak inflamatuvar aktiviteyi oluştururlar. Eğer etkin çapraz reaksiyon oluşmazsa hastalık kendini sınırlar. Ancak sekonder lenfoid doku gibi davranan deride çapraz reaksiyon etkin bir hal alırsa otoreaktif T hücreler üretilmeye devam eder ve kronik hastalığın oluşmasına sebep olurlar (20).

HIV enfeksiyonu mevcut psoriaziste alevlenmeye yol açabilmektedir. Bazı olgularda ise psoriazis gelişimi HIV hastalığının ilk bulgusu olarak karşımıza çıkabilmektedir. HIV’li olgularda psoriazis daha şiddetli olma eğiliminde olup, tedaviye dirençli seyredebilmektedir(21). HIV pozitif kişilerde psoriazis normal popülasyona göre %5-6 oranında artmış olduğu bildirilmektedir (22).

1.4.5. Ultraviyole

Hastaların ve hekimlerin bir kısmı güneşin hastalığa iyi geldiğini düşünmektedir. Oysa güneş birçok hastada yaz aylarında alevlenmelere yol açabilmektedir. Psoriazis hastalarında fotosensitivite % 5,5 görülmekle birlikte deri tipi 1 olanlarda, kadınlarda, aile öyküsü olan, erken yaşta başlayan, HLA-Cw0602 pozitifliği saptanan olgularda daha çok görüldüğü belirtilmektedir. Bu olgularda UV maruziyetinden 6-48 gün içinde alevlenme görülmektedir. Ancak bu alevlenmenin patogenezi bilinmemektedir (23).

1.4.6. Endokrinolojik faktörler

Hipokalsemi püstüler psoriazis için özellikle de hamilelik döneminde tetikleyici olabilmektedir. Vitamin D3 analogları psoriazisi düzeltebilmesine rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri hastalığı kötüleştirir. Gebelikte generalize püstüler psoriazis gelişebilir(2,15).

Gebelikte olguların % 55’inde spontan remisyon, %23’ünde kötüleşme, postpartum dönemde ise sadece %9 oranında görülen iyileşmeye karşın, % 65 olguda kötüleşme olduğu bildirilmiştir (24).

1.4.7. Alkol ve Sigara

Alkol ve sigara bağımlılığı hastalığın yol açtığı psikolojik problemlerle ilişkili olarak bu olgularda daha sık görülmektedir. Alkol kullananlarda psoriasis daha sık geliştiği ve alkol kullanmayan olgulara göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (25).

Alkol kullanımının yanı sıra çevresel faktörlerden özellikle sigara kullanımında psoriasis gelişimi açısından bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Sigara kullanan popülasyonda psoriasis gelişimi normal popülasyona göre belirgin derecede artmıştır. Bu artışın özellikle de püstüler formda ve kadınlarda belirgin olduğu belirtilmektedir. Uzun süre sigara kullanımı ile psoriasis gelişme riski artmakta ve sigara bırakıldıktan sonra psoriasis gelişme riski normal popülasyona benzer oranlara dönmektedir (26). Sigara, Anti-TNF alfa gibi kullanılan bazı tedavi ajanlarının etkinliğini azaltabilmektedir (27).

1.4.8. Psikolojik stres

Emosyonel stres hem psoriasis ilk defa gelişimini hemde hastalık seyrindeki atakları etkileyebilmektedir. Psoriasis, hastaların yaklaşık %30 ile %40'ında stres ile kötüleşmektedir.

Psoriasis ile daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu veya özelliği saptanmamıştır (15).

Genellikle psoriasis hastaları da hastalıklarının en önemli nedeni olarak stresi öngörmektedirler. 162 psoriasis hastasına hastalıklarının en önemli nedeni sorulduğunda %60,1'inin stresi neden olarak düşündüğü öğrenilmiştir(28). Erken başlangıçlı (<40 yaş) psoriasis hastalarının geç başlangıçlı olanlara göre daha kolay stresten etkilendiği bildirilmiştir (29).

1.5. PSORİAZİS KLİNİK TİPLER

Psoriasis klinik görünümü lezyonun yerleşim yeri ve meydana geliş süresine göre farklılıklar gösterebilir. Psoriasis lezyonları morfolojik görünüşlerine göre plak, guttat, püstüler ve eritrodermik form olmak üzere dört farklı klinik patern gösterir. Yerleşim yerlerine göre ise saçlı deri psoriasis, palmoplantar psoriasis, intertriginöz psoriasis,

invers psoriazis, tırnak psoriazisi, psoriatik artrit, yüz, genital ve perianal psoriazis ve napkin psoriazis olarak sınıflandırılabilir (30).

Psoriazisin klinik olarak sınıflandırılması (30)

1- Non-püstüler psoriazis

Psoriazis vulgaris (erken ve geç başlangıçlı)

Psoriatik eritrodermi

2- Püstüler psoriazis

Jeneralize püstüler psoriazis (Von Zumbusch tipi)

Anüler püstüler psoriazis

İmpetigo herpetiformis

Lokalize püstüler psoriazis - Palmoplantar püstüler psoriazis

- Akrodermatitis continua of Hallopeau

Psoriazisin farklı özelliklerine göre sınıflandırılması Tablo 1’de görülmektedir(31).

Tablo I. Psoriazisin Farklı Özelliklerine Göre Sınıflandırılması

Morfolojik görünüm	Püstüler, Punktat, Guttat, Plak, Numuler, Girat, Rupoid, Elefantine, Universal
İnflamasyon derecesine göre	İnflamatuvar yada hiperkeratotik
Dağılım şekline göre	Ekstensör , İnvers, Seboreik, Yaygın
Dağılım	Bir bölge (saçlı deri, tırnak gibi), Birden fazla, Generalize
Yayılım hızına göre	Stabil, Stabil olmayan, Erüptif
Başlangıç yaşına göre	Erken , Geç

1.5.1. Psoriasis vulgaris (Kronik Stabil Psoriasis)

Psoriasisin en sık görülen tipidir. Hastaların yaklaşık 90’ında görülür. Ekstremitelerde travmaya maruziyetin sık olduğu ekstensörlerde özellikle de diz ve dirseklere, saçlı deride, alt lumbosakral bölgeye, kalçaya lokalize olabilen, genital tutulumun görülebildiği, kırmızı, skuamlı, bilateral, simetrik yerlesimli plaklardır (1,2,4,15).

Yeni oluşan lezyonlar toplu iğne başı büyüklüğünde papüllerle başlar ve takiben üzerinde skuamlar gelişir. Başlangıç papülleri zamanla genişleyerek plakları oluşturur. Plakların üzerindeki kepekler künt bir cisimle kazınınca kuru-beyaz lameller halinde dökülürler. Buna ‘mum lekesi belirtisi’ denir. Kazıma işlemine devam edilirse ‘Auspitz belirtisi’ olarak bilinen küçük kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür. Genişleyen psoriatik lezyonlar şekil ve büyüklüklerine göre değişik isimler alırlar. Nokta büyüklüğündeki lezyonlar (1-2 mm) “psoriasis punktata”; damla şeklinde olanlar (3-10 mm) “psoriasis guttata”; madeni para büyüklüğünde olanlar (1-3cm) “psoriasis numularis”, el ayası büyüklüğünde olanlar (3-10 cm) “plak psoriasis”; el ayasından daha büyük olanlar “placard psoriasis” adını alırlar. Tek ve küçük lezyonlar birleserek harita benzeri sınır olusturursa “psoriasis jeografika”, lezyonlar laterale doğru genişleyip birçok plağın birlesmesiyle sirsine sekiler oluştursa “psoriasis gyrata” olarak isimlendirilir. Skuamlar üst üste birikerek konik şekilli, salyangoza benzer görünüm alması ise rupoid psoriasis adını alır. Genellikle merkezde kısmi iyileşme görülür ve yuvarlak lezyonlarla sonuçlanırsa “annular psoriasis” adını alır. Psoriasis vulgaris kronik seyir gösterir. Kendiliğinden iyileşmez. Tedavi ile iyileşen psoriatik lezyonların yerinde çoğu kez post inflamatuvar hipopigmentasyon veya depigmentasyon kalır. Sıklıkla psoriatik plaktaki melanin üretiminin inhibisyonuna bağlı hipopigmentasyon görülür ki bu duruma psoriatik lökoderma denir. İyileşen plakların çevresinde Woronoff halkası da görülebilir (1,2,4,15).

Psoriasis hastalarında subjektif yakınma olarak kaşıntı çok sık bulunabilir. Kaşıntı genellikle lezyonların yayıldığı dönmelerde sık görülür. En sık alt ,üst extremitte ve gövde gibi lezyonların fazla görüldüğü bölgelerde olduğu bildirilmiştir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada % 96.6 sında kaşıntı olduğu bunun yanı sıra % 36.8 ‘ inde acıma hissi ,%56.3 ‘ünde yanma, %42.5’inde hassasiyet, %16.1’inde ağrı gibi diğer subjektif şikayetlerin olduğu tespit edilmiştir (32).

1.5.2. Guttat (Eruptif) Psoriasis

Guttat psoriasis genellikle gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşim gösteren ani başlangıçlı, yaygın, birbirinden ayrı küçük (2-15 mm) eritemli skuamlı papüllerdir. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Guttat psoriasis HLA-Cw6 ve yüksek Anti-streptolizin O (ASO) titreleri ile güçlü bir birliktelik gösterir. Streptokokal üst solunum yolu enfeksiyonu lezyonların başlamasını ve alevlenmesinin tetikleyen bir faktördür. Guttat psoriasis, psoriasisın ilk bulgusu olarak görülebileceği gibi daha önce var olan kronik plak psoriasisın alevlenmesi şeklinde de görülebilir. Gövde ve ekstremiteler sıklıkla tutulur. Aile hikayesi pozitif olan guttat psoriasisli hastalar yaşamın ileri dönemlerinde kronik plak psoriasis gelişmesine eğilimindedir. Guttat psoriasisin prognozu diğer tiplere göre daha iyi olduğu bilinmektedir (1,2,33) .

Psoriasisın bazı klinik formlarında da, guttat psoriasisdeki gibi HLA tipleri arasında pozitif bir ilişki mevcuttur. (Tablo 2) (34).

Tablo II. Psoriasis klinik formları ile HLA ilişkisi.

Psoriasis	HLA
Guttat psoriasis	Cw6
Eritrodermik Psoriasis	B13, B17
Püstüler psoriasis	B17, B27
Psoriatik artrit	B27

1.5.3. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasis yetişkinlerde eritroderminin en sık rastlanan sebebidir. Diğer taraftan psoriatik hastalarda yaşamları boyunca % 1-2 oranında eritrodermi gelişir. Psoriatik eritrodermi kronik plak yada guttat psoriasis üzerinden spontan gelişebilir, ancak çok daha sık psoriasis vulgarisin uygun olmayan tedavisinin sonucu olarak ortaya çıkar (2).

Eritrodermik psoriasis yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteler dahil tüm deri yüzeyini etkileyen belirgin eritem ve skuamla karakterize psoriasis tipidir. Tüm vücudun %80'inden fazlası eritem ve skuamla kaplıdır. Psoriasisın tüm bulguları görülmesine karşın eritem en baskın özelliğidir ve skuam, psoriasis vulgaristen daha az görülür (1).

Eritrodermili hastada nedeni ne olursa olsun ateş, üşüme titreme, halsizlik gibi genel semptomlar görülebilir. Tırnak tutulumu şiddetli görülebilir. Onikoliz ve tırnak düşmesi olabilir. Deri ekleri etkilendiği için saç dökülmesi görülebilir. Kan volumunun artması sonucu kardiyak outputta artış ve taşikardi görülerek yüksek debili kalp yetmezliği oluşabilir (15).

Katabolik durum nedeniyle psoriatik eritrodermili hastalarda laboratuvar bulguları olarak eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, lenfositoz, anemi, hiperürisemi hipoproteinemi ve lenfadenopati görülebilir (2,4).

1.5.4. Püstüler Psoriasis

Steril püstüllerle seyreden ve inatçı bir psoriasis formu olan bu alt tipin çeşitli klinik varyantları mevcuttur: Jeneralize püstüler psoriasis (Von Zumbusch tipi), anüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis, lokalize püstüler psoriasis (Barber tipi püstüler psoriasis), akrodermatitis continua (1,30).

1.5.4.1. Generalize püstüler psoriasis (Von Zumbusch tipi)

Generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch); Oldukça nadir görülen, her iki cinsi eşit olarak etkileyen, akut başlangıçlı, ateş ve tekrarlayan ataklarla karakterize aktif ve stabil olmayan klinik bir formdur. Püstüller, eritemli zeminde, yüksek ateş, halsizlik, poliartralji gibi genel semptomlarla birden bire ortaya çıkar. Genellikle püstüllerin çevresindeki eritem yaygınlaşıp birleserek eritrodermiye döner. Hastalık tüm vücutta görülebilirse de özellikle kıvrım bölgeleri tutulmuştur. Hastalık ateş ve 2-3 mm çapında, nonfoliküler, steril püstül atakları halinde seyredebilmektedir. Psoriasisın diğer tipleri gibi yüz tutulumu olmaz. Lezyonlar tırnak yatağı dahil her yerde olabilseler de özellikle kıvrım bölgeleri tutulmuştur (1,4,15,35).

Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda özellikle HLA-B27 suçlanmaktadır (34). Generalize püstüler psoriazisin tetikleyici faktörleri arasında enfeksiyonlar, sistemik steroid kullanımı, (özellikle kesilmesinden sonra), gebelik (impetigo herpetiformis), kömür katranı veya ditranol gibi iritan topikal tedaviler, hipokalsemi ve ilaçlar sayılabilir. Anti malaryal ilaçlar, betablokörler, NSAİ ilaçlar, lityum, oral kontraseptifler, interferon gibi sıklıkla psoriazisi tetiklediği bilinen ilaçların yanı sıra daha nadiren fluoksetin ve paroksetin gibi antidepresan ilaçlar da neden olabilir (35,36).

Hastalarda ateş, hipokalsemi, eritrodermi ve kaşeksi ile giden ağır bir tablo ve laboratuvar bulgusu olarak da, sedimentasyon artışı, lökositoz, lenfopeni, negatif azot dengesi ve hipoalbuminemi görülebilir. Pnömoni, konjestif kalp yetmezliği ve hepatit bu hastalıkta görülebilecek komplikasyonlardandır (1,4,15).

1.5.4.2. Annüler Püstüler Psoriazis

Püstüler psoriazisin annuler, sirsine şekil ile seyreden nadir bir formudur. Aktif olarak ilerleyen halka şeklindeki lezyonların kenar kısımlarında püstüller oluşur ve bu püstüller kuruyarak skuam bırakırlar (1, 37).

Karakteristik özelliği halka gibi eritemin üzerinde steril püstül varlığı olup bazen eritema annulare sentirfigumu andırır (1).

1.5.4.3. İmpetigo Herpetiformis

İmpetigo herpetiformis (İH) tanımı ilk kez 1872 yılında Hebra tarafından gebelikte ortaya çıkan spesifik bir dermatozu tanımlamak için kullanılmıştır. Kesin patofizyolojisi bilinmemektedir. Hem klinik olarak hem de histolojik olarak jeneralize püstüler psoriazise benzemektedir. Hastalık genellikle 6 aydan önce başlar, progresif bir seyir gösterir ve doğumdan önce gerilemez. Genellikle daha önce kişisel yada ailesel psoriazis öyküsü olmayan kadınlarda gözlenir, doğumdan hemen sonra geriler ve takip eden gebeliklerde ve gebelik sonrası menstrual periyotlarda tekrarlar (38,39).

Lezyonlar, üzerinde püstüllerin izlendiği, simetrik eritemli yamalar ve plaklar şeklinde, önce fleksural alanlarda ortaya çıkar, 7-10 gün içerisinde ekstremitelere yayılır. İyileştikten sonra lezyonların üzerinde steril püstüller ve postinflamatuvar

hiperpigmentasyon kalır. Hastalar genellikle ateş, terleme, halsizlik, kusma, terleme ve artraljinin eşlik ettiği semptomlarla başvururlar (40).

1.5.4.4. Lokalize Püstüler Psoriazis

Özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında eritemli zeminde yerleşmiş steril püstüller ile karakterizedir. Sistemik semptomların olmadığı bu grupta Palmoplantar püstüler psoriazis (Barber'in püstüler psoriazisi) ve Akrodermatitis continua (Hallopeau) olmak üzere iki varyant izlenir (2).

1.5.4.4.1. Palmoplantar püstüloz' un nedeni tam olarak bilinmemektedir. Bayanlarda 3 kat daha sık ve özellikle 20-60 yaşları arasında görülür. Palmoplantar psoriaziste genellikle simetrik tutulum gösteren, 2-4 mm çapındaki simetrik püstüller, normal görünümlü deri üzerinde, el ve ayakların volar yüzlerinde, daha çok orta kısımlarda ve kenarlarda izlenir. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma dışında semptom görülmeyip, püstüller 8-10 içerisinde kaybolurlar (30).

1.5.4.4.2. Akrodermatitis Continua; Genellikle el ve ayak parmaklarının distal falankslarından başlayan 1-3 mm çapında steril püstüllerle karakterize kronik, inatçı bir tablodur. En sık püstüller tırnak kenarından başlar. Tırnak matriksi ve yatağına yerleşen püstüller tırnak plağı kaybına ve onikodistrofiye neden olabilir. Hastalık tek parmakta sınırlı kaldığında dermatitis repens adını alır. Tırnaklar hemen hemen her zaman zarar görmüştür. Kaşıntı olabilir ancak sıklıkla hastalarda tutulan tırnağın kullanımından dolayı ağrı eşlik eder (2,4).

1.6. PSORİAZİS ÖZEL BÖLGELER

1.6.1. Saçlı deri psoriazisi

Saçlı deri; psoriazisin en sık tutulduğu bölgelerden birisidir. Psoriazis hastalarının % 50-80'inde saçlı deride lezyon görülür. Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık rastlanır. Klinik görüntüsü ince skuamaların görüldüğü hafif formda olabileceği gibi şiddetli de olabilir. En temel görüntüsü keskin sınırlı eritemli, üzere beyaz skuamla kaplı lezyonlar saçlı deri psoriazisinin en temel bulgusudur. Saçlı deri psoriazisinin bir diğer özelliği yüz, ense ve retroaurikular bölgede saç sınırına kadar ilerleyebilmesidir. Kural olarak

hastaların çoğunda saç kaybı görülmez. Şiddetli dirençli veya uzun süreli hastalıkta alopesi gelişebilir (41,42) .

Ciddi püstüler psoriaziste ve psoriatik eritrodermide anagen alopesi gelişebileceği, psoriasis vulgarisli hastalarda ise hastalığın alevli dönemlerinden sonra telogen alopesi görülebileceği bildirilmektedir. Psoriasis hastalarında nadiren skatrisyel alopesi gelişebileceği de öne sürülmektedir (2,4).

1.6.2. Psoriaziste Tırnak Tutulumu

Psoriazisli hastalarda tırnak tutulumu %10-55 oranında görülür. Daha çok el tırnak tutulumu olur. Tırnak tutulumunun psoriazisin şiddeti ile değil süresi ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Psoriaziste görülen tırnak değişiklikleri; psoriatik paronişi, pitting, onikoliz, subungual hiperkeratoz, kaba tırnak distrofisi, yağ damlası, splinter hemorajiler ve tırnakta renk değişikliği şeklinde karşımıza çıkar. Pitting, en sık rastlanan ve ilk önce ortaya çıkan bulgudur. Tırnak plağında küçük nokta şeklinde çukurcuklar bulunur. Sayıları çok olduğunda tırnağın bu görünümünden dolayı yüksük tırnak da denir. Pitting oluşumundan, tırnak matriksine yerleşmiş psoriasis lezyonlarına bağlı gelişen parakeratoz sorumlu tutulmaktadır. Onikoliz ise tırnak plağına veya hiponişyuma yerleşmiş psoriasis lezyonlarından dolayı, tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasıyla oluşur (1,2,15).

1.6.3. Fleksural (invers/intertriginöz) Psoriasis

Aksiller meme altı, perine, inguinal bölge, popliteal fossa gibi fleksural bölgelerin tutulduğu tipe denir ve %8-36 oranında görülür. Genellikle obez ve seboreik yaşlılarda çocuklara göre daha sık görülmektedir. Ağırlıklı olarak fleksural alanlarda görülen psoriasis lezyonlarına eksternal bölgelerdeki psoriasis lezyonları eşlik ediyorsa intertriginöz psoriasis terimi tercih edilirken, sadece fleksural alanlarda tutulum varsa invers psoriasis denmektedir. Lezyonlarda sürtünme ve nemden dolayı skuam görülmez. Lezyonlar eritemli, keskin kenarlı infiltratif plaklar şeklindedir. Kaşıntı çok sık görülür (42,43).

1.6.4. Yüz psoriazisi

Psoriaziste yüz tutulumu şiddetli psoriazis belirtici olması nedeniyle önemlidir. Sanılanın aksine yüz tutulumu % 49-67 oranı ile daha sık görülmektedir. Keskin sınırlı eritemli skuamli küçük plaklar şeklindedir. Sıklık sırasına göre alnın üst kısmı, malar bölge, alnın alt kısmı ve periaurikuler bölge tutulur. Psoriaziste Köbner fenomeni, kaşıntı, tırnak tutulumunun yanı sıra yüz tutulumunun görülmesinin de agresif klinik gidişle ilişkili olduğu bildirilmiştir(43-45).

1.6.5. Genital ve Perianal Psoriazis

Genital psoriazis generalize plak psoriazisin bir parçası olarak görülür. Genital bölgede izole psoriazis tutulumu oldukça nadir olup %2-5 oranındadır. Genital bölge lezyonları genellikle erkeklerde görülmektedir. Semptomatik olmamasına rağmen genital psoriazis hastaları çok rahatsız edicidir, yaşam kalitesini bozar ve seksüel aktivitede kısıtlamaya neden olur (46,47). Penil tutulum genellikle psoriatik artritle beraberdir (2).

Kadınlarda % 2 oranında görülen genital psoriazis lezyonları en sık vulvada gözlenir. Vulvar psoriazis, penil psoriazisin aksine daha çok çocuklarda görülür(48).

1.6.6. Palmoplantar Psoriazis

Palmoplantar psoriazis ise, el içi ve ayak tabanında kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlerle kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psoriaziste eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir (49).

1.6.7. Perianal psoriazis

Üç ile altı aylık infantlarda görülen psoriazisin yerleşim yerlerinden biri olan napkin yani ara bezi bölgesini nitelemek için kullanılan bir terimdir (1).

1.7. PATOGENEZ

Psoriazisin etyopatogenezi son yıllarda büyük ivme kazanan araştırmalara rağmen hâlâ çok açık değildir. Psoriazis patogenezinde immun sistemin primer rol oynadığı düşünülmektedir. Psoriazisin karakteristik özellikleri olan keratinosit hiperproliferasyonu, dermal damarlarda genişlemeler, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu hem doğal hem de kazanılmış immun sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (1,4).

Psoriazis inflamasyon, hiperproliferasyon, anormal diferansiasyon, ile karakterize bir hastalıktır. Psoriazisli derinin bazal tabakasında DNA sentezi ve mitotik aktivite artmıştır. Psoriyatik deride hücre siklusunda G1 fazı oldukça kısalmakta ve normal deride istirahat halindeki G0 ve G2 fazlarındaki hücreler de mitoz olayına katılmaktadırlar. Tüm bunların sonucunda epidermal proliferasyon artmaktadır. Bazal tabaka hücreleri normalde çekirdeklerini kaybederek 28 günde stratum korneumu oluştururken, psoriazisli deride epidermal hücre siklusu yaklaşık 8 kat kısalarak bazal tabaka hücreleri 3-4 günde stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş bir şekilde ulaşır. Psoriazis epidermiste doğal immun sistemin bir parçası gibi davranarak adaptif immün yanıtın gelişmesini etkilemektedir. Bu nedenle psorazis inflamatuvar epitelyal hastalık olarak da adlandırılmaktadır (2,15).

İmmün sistemin psoriazisin etyoloji ve patogenezinde rolü olduğuna dair birçok bulgu vardır. En önemlileri arasında psoriyatik lezyonlarda çok sayıda aktive T lenfosit varlığı, belli HLA antijenleri ile birlikteliği, antipsoriyatik etki gösteren tedavi modalitelerinin T hücre aktivasyonu ve infiltrasyonunu azaltması, psoriyatik keratinositlerde immünite bağımlı adezyon molekülü salgılanması, Langerhans hücre sayısının belirgin artışı, anti CD4, anti CD3 ve TNF α - monoklonal antikoru gibi T lenfosit antijenlerine karşı monoklonal antikor uygulanması, T hücre selektif olduğu bilinen takrolimus ve yine T hücrelere duyarlı bir immünotoksin olan DAB 389 IL-2 veya alefacept gibi füzyon proteinleri ile tedavinin psoriyatik lezyonlarda düzelme sağlaması, psoriazisli kişilerde atopik dermatit ve ürtiker gibi T helper 2 bağımlı hastalıkların daha az görülmesi ve T helper 1 kaynaklı olduğu düşünülen lenfokin profili sayılabilir (1).

Atopik dermatitte Th2 baskındır. Atopik dermatitte psoriazisin nadir gelişmesi psoriazisin Th1 hastalığı olduğunu destekler. Henseler ve arkadaşları (50) 1956-92 yılları

arasında 40000 psoriasis hastayı incelemiş ve psoriasis hastalarında atopik dermatit, ürtiker, alerjik kontakt dermatit gibi Th2 sitokin hastalığı olmadığını göstermiştir. Psoriasis patogeneğinde psoriatik artırtte IFN γ çalışmasında IFN γ ' nın anahtar sitokin olduğu gözlemlenmiştir (50).

Günümüzde ortak düşünce, psoriasisin patogeneğinde hem hücrel immunité, hem de keratinosit biyolojisini ilgilendiren genetik polimorfizmin rol oynadığıdır. Bu bağlamda yapılan genetik çalışmalarda hem epidermiste hem immün sistem hücrelerinde ilişkili genler saptanmıştır. Ayrıca epidermis doğal bağışıklıkta aktif rol oynayan ve indirekt yolla kazanılmış bağışıklık sistemini uyarma özelliğı olan bir dokudur. Sonuçta psoriasis hem T hücrelerin baş aktör olduğu kazanılmış bağışıklık sisteminin, hem de epidermal hücrelerin rol oynadığı doğal bağışıklık sistem anormalliklerinin bir arada görüldüğü inflamatuvar epitelyal bir hastalıktır (51).

Psoriasis etyopatogenezi henüz tam açıklık kazanamamakla beraber oluşumunda kalıtsal bir yatkınlığının olduğu ve yaşam süresi içinde herhangi bir zamanda tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir. Psoriasis, deride antijen sunan hücreler (Antigen-Presenting Cells= APC) tarafından başlatılan, kronik T hücre stimülasyonunun olduğu “immün aracılı” inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve keratinositlerin T hücre aracılı proliferasyonu ile karakterizedir (52,53).

İmmün yanıtı olan ihtiyaç ortadan kalktığında düzenleyici mekanizmalar vasıtasıyla bu yanıt ortadan kaldırılır. Bu şekilde gereksiz doku hasarı önlenmiş olur. Ancak, bilinmeyen nedenlerle bu immün yanıt ortadan kaldırılamazsa psoriasisde de görülen kronik inflamasyon ortaya çıkar. Kontrol edilemeyen bu immün yanıtta T hücrelerinin antijen stimülasyonu olmadan proliferé olabilmelerinin de sorumlu olabileceğı düşünülmektedir. İnflamé dokulardan salınan bazı faktörler herhangi bir uyarı olmaksızın T hücrelerinin proliferasyonuna neden olabilmektedir. Psoriasisli deride T hücrelerinin lokal olarak çoğaldıkları gösterilmiştir. Kronik inflamasyonu artıran diğér bir durum da lezyonlu deride kontrolsüz çoğalan T hücrelerinin kendilerinin de bu inflamasyonu tetiklemeleridir (54,55).

Her ne kadar son bir kaç dekaddır psoriazisin T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da, güncel görüş psoriazisin tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı yönündedir (56).

1.8. PSORİAZİSTE ROLÜ OLAN İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİ

1.8 .1 T Lenfositler

Psoriasis lezyonlarındaki esas aktive hücreler tip I helper T hücreler (Th1) (CD4+) ve tip I sitotoksik T hücreler (Tc1) (CD8+)’ dir. Bu hücrelerin IFN- γ ve TNF- α gibi inflamatuvar sitokinleri üretebilme yetenekleri vardır ve efektör hücrelerdir (özellikle tip 2 yolundaki regülatuar hücrelerin tersine). Psoriasisde; Th1 hücreler dermisde, Tc1 CD8+ hücreler epidermisde yoğun olarak gösterilmiştir. Bu hücrelerin çoğunluğu CLA (deri yönelim reseptörü) ve CCR4 (kemokin reseptörü) taşıyan hafıza T hücreleridir (57,58).

İmmünoregülatuar fonksiyonda görevli T lenfosit alt gruplarından biri CD4(+) CD25(+) T regülatör hücrelerdir. Bu hücreler IL-10 ve TGF- β gibi immünosupresif sitokinler salgılayarak CD4(+) ve CD8(+) T lenfosit fonksiyonlarını baskılar. Bu hücrelerin sayılarının normal olmasına rağmen aktivitelerinin yetersiz olması, psoriazisi tetikleyen diğer T lenfosit alt gruplarının baskılanamaması ve hastalık gelişiminin engellenememesi sonucunu doğurmaktadır (59).

Yeni yapılan çalışmalarda psoriasis ve diğer otoimmün inflamatuvar hastalarda yeni Th subtipi tespit edilmistir. IL-6, IL-17 ve IL-22 gibi sitokin salgılayan CD4 (+) T hücrelere T helper 17 (Th 17) hücreleri denir. Bu hücrelerin fonksiyonu Th 1 ve Th 2’den farklıdır. Bu hücreler psoriatik deri lezyonunda dermiste bulunurlar (60,61). Th 17 hücreleri başlıca IL-23 tarafından uyarılırlar. Psoriasisli hastalarda Th 17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17 seviyesi psoriatik deri lezyonunda ve periferel kanda yüksek tespit edilmistir ve bu yükseklik hastalığın aktivesi ile artış gösterir (62). IL-17, TNF-a ve IL-1, IL-6, IL8 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyarır. IL-17’nin bu mediyatörleri uyarması psoriatik plakta epidermal aktivasyon için önemli anahtar oynamaktadır. Etanercept gibi immünmodülatör ilaçların Th 17 üzerinde erken inhibisyon yapmaları hastalığın rezolüsyonuna yol açmaktadır (63-64). Th 17 hücrelerinden salgılanan

IL-22 ise keratinosit proliferasyonunu uyarır. IL-22 psoriatik deri lezyonunda IFN- γ 'dan 10 kat daha fazla tespit edilmiştir (65).

Tip1 sitokinler arasında IFN- γ ve TNF- α yer alırken tip2 sitokinler arasında ise IL-4 ve IL-5 yer alır. Tip1 sitokin üreten Th hücreleri temel olarak intraselüler mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin, tip 2 sitokin üreten Th hücreleri ise ekstraselüler mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynamaktadır. Psoriasis Th-1 kökenli hastalıkların bir prototipidir (52).

1.8.2. T hücre aktivasyonu

Lezyonlarda klonal T hücre topluluklarının bulunması, psoriasis patogenezinde henüz belirlenemeyen bir antijenin immün sistem aktivasyonunu başlattığı görüşünü desteklemektedir. Patogenezinde rol oynayabilecek ekzojen ve endojen antijenleri tanımaya yönelik çalışmalarda; aralarında bakteriyel süperantijenler, retrovirüs (HIV), streptokokkal M proteini, homolog keratin peptitleri, insan papilloma virüsü ve substance P gibi nöropeptitlerin de bulunduğu pek çok infeksiyöz ve noninfeksiyöz faktörlerin sorumlu olabileceği öne sürülmektedir. Henüz belirlenememiş bu antijenin T hücrelerine kronik sunumu ve T hücre aktivasyonu, psoriatik süreci başlatmaktadır (67).

Normal deride T hücrelerinin çoğu damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve antijen (Ag) sunumu ile maturasyon için uyarılmamış “naive-saf” (CD45RA+) T hücrelerini temsil ederler. Dermis ve epidermisde nadir bulunan T-hücreleri ise daha önceki immün aktivasyonlardan kalma rezidüel “hafıza” (CD45RO+) T hücreleridir. Bunlar T helper (CD4+) veya T sitotoksik/suppressör (CD8+) subgrupundan olabilir (32). CD4+ T hücreler dermiste, CD8+ T hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermoepidermal bileskede yerleşirler. Psoriaziste, hem T helper hücreleri (CD4+), hem de T sitotoksik/supresör hücreler (CD8+) önemli rol oynar (68-70)

Psoriazisin patogenezinde bahsedilen immunolojik mekanizma ve bunun tetiklediği epidermal hiperproliferasyon kaskadının temelinde ekzojen viral ya da bakteriyel polisakkarit yapıda antijenlerin veya çapraz reaksiyona neden olan keratinosit yüzeyindeki otoantijenlerin immatür antijen sunucu hücreler (ASH) tarafından fagosit edildikten sonra bu hücrelerin aktivasyon ve olgunlaşma sürecine girip deriyi drene eden lenfatiklerdeki naif CD45RA(+) T lenfositlere kronik olarak bu antijeni sunması vardır (52,62). Bu

basamak ilk basamaktır ve primer antijen sunumu olarak adlandırılır. Primer antijen sunumunda; intraselüler antijenler MHC I aracılığıyla, ekstraselüler antijenler ise MHC II aracılığıyla T hücre reseptörüne (TCR) sunulmaktadır (71,72).

Bu basamağı takiben iki hücre arasında antijene spesifik olmayan TCR sinyali iletilmesiyle birlikte T hücresindeki aktivasyon ve olgunlaşmayı sağlayan ve kostimulasyon adı verilen bir etkileşim olur. Kostimulasyonda diğer aksesuar moleküllerin de (LFA-3/CD2, ICAM-1/LFA1, VLA4/VCAM-1, CD40/CD40 ligant, B7 kompleks/CD28) birbirleri ile etkileşimi gelişmektedir. ASH ve T hücresindeki karşıt reseptörler Şekil 2.'de özetlenmiştir (71,72).

T hücreler bu basamaktan sonra (CD45RO+) bellek yardımcı veya sitotoksik T lenfositlerine dönüşürler. Hücre yüzeyinde CD2, IL-2 ve IL-2 reseptör moleküllerini içeren matür T hücreleri, IL-12 ve IFN- γ etkisi altında hızlı proliferasyon evresine girerler. Lenfatiklerden kan yoluyla deriye göç etmeleri gereken T hücreleri özel bir membran proteini olan kutanöz lenfosit ilişkili antijeni (CLA) eksprese ederler. Bu protein kutanöz vasküler endotele adezyondan sorumludur. Endotel hücresine tutunan T hücrelerden CD8(+) olanlar epidermise, CD4(+) olanlar dermise yavaşça yuvarlanma yoluyla hareket ederler(71,72).

Aktive T lenfositler deriye ulaştıktan sonra ağırlıklı olarak tip 1 yolunda diferansiye olarak proinflatuvar sitokinler olan IL-2, TNF- α (tümör nekroze edici faktör alfa) ve IFN- γ (interferon gama)'yı yüksek miktarlarda salgırlar. Tip 2 differansiasyon ve dolayısı ile IL-10 gibi antiinflatuvar sitokinlerin salınımı ise azalmıştır. IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. Bu sitokinler ve büyüme faktörleri keratinositlerde hızlı ve yoğun bir proliferasyona neden olur. Özellikle IL-8 ağırlıklı olarak polimorfonükleer lökositlerden zengin inflamatuvar hücrelerin epidermise göçünü sağlar. Nötrofilden zengin inflamasyon epidermisteki hücreler arası bağlantılara ve bazal membrana yoğun hasar verir. Keratinositler ise bu hasara bir takım mitojenik sitokinlerin salınmasıyla yara iyileşmesindekine benzer bir proliferasyonla yanıt verir. Bu inflamasyon ve hiperproliferasyon, tekrarlayan keratinosit yüzey antijen ekspresyonu ve sürekli T lenfosit ile Langerhans ve dendritik hücre antijen sunumu şeklindeki etkileşimlerle kronik bir hal alır (71,72).

T hücre aktivasyonuna ek olarak, nonspesifik immün yanıtın da psoriasis patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu immün yanıt, mikroorganizmalarla sürekli karşılaşılan bölgelerde (solunum yolları, gastrointestinal sistem ve deri) koruyucu rol oynar (73). Yapılan çalışmalar keratinositlerin, nonspesifik immün yanıtta rol oynayan peptitler üretebildiğini göstermiştir. Bu peptitler 13-defensinler ve katelisidinler olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve bakteriyel, viral, fungal patojenlere karşı ilk savunmada yer alırlar. Psoriaziste lezyonlu deride bu peptitlerin yapımının normal deriden farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Defensinlerden hBD-2 ve hBD-3'ün psoriatik deride arttığı tespit edilmiştir (74). Bunun yanı sıra psoriazisli deride ısı şok proteinleri (HSP)-27, -60, ve -70'in arttığı görülmüştür. Bu proteinler ve ligandları immün sistemi değişik yollardan aktive edebilmektedir (75).

1.8.3. Dendritik hücreler

DH(dendritik hücreler) özelleşmiş, profesyonel APC(antijen sunan hücre) grubu hücrelerdir. Görevleri ekzojen ve çapraz reaksiyonla ortaya çıkan endojen antijenleri fagosit ederek komşu lenfatiklerdeki naive T lenfositlere sunmak ve bu hücrelerin aktive olmasını sağlamaktadır. Psoriazisli hastalarda hem lezyonlu hem normal deride sayıları artmıştır. CD80, CD86, CD40, LFA-3 (lenfosit fonksiyon ilişkili antijen =LFA) ve ICAM-1 adı verilen ve karşıt reseptörler olarak isimlendirilen membran proteinlerini ekspres ederler. Psoriazisli hastalarda epidermiste Langerhans hücreleri ve dermisteki dermal dendrositler haricinde inflamatuvar DH ve plazmositoid DH'ler olarak bilinen farklı subtipteki DH'ler bulunmaktadır. Bu farklı özellikteki DH'ler uyarıldıklarında T lenfosit proliferasyonunu uyaran IFN- α , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-23 gibi sitokinleri yüksek miktarlarda üretebilmektedirler. Ayrıca dendritik hücreler Th1 (yardımcı T hücreleri) ve Th2 yol ayrımında etkin sitokinler olan IL-12 ve IL-18'i Toll-like reseptörler denilen doğuştan bağışıklık sisteminin bir komponenti olan bir transmembran proteini uyarısıyla salgırlar. Dendritik hücrelerden salınan IL-12; p40 ve p35 subünitelerinden oluşur. T hücrelerinden ve NK hücrelerinden IFN- γ salınımı sağlar. IL-12'nin p40 subünitesinin p35'den daha önemli olduğu gözlenmiştir. Yeni tanımlanan IL-23'ün de p40 subünitesi vardır, fakat IL-23 özellikle CD4+ T hücrelerini stimülasyonunu sağlar ve IL-17 salınımını artırır. IL-17 otoimmün inflamasyonda rol oynayan önemli bir sitokindir ve endotelial hücreler ve makrofajlardan proinflamatuvar sitokinlerin salınımını sağlar. IL-17 ile IFN- γ 'nın sinerjistik etki gösterdiğine inanılmaktadır(76-78).

1.8.4. Keratinosit

Artmış keratinosit proliferasyonu psoriazisin patogenezindeki ana mekanizmalardan biri olarak uzun yıllardan beri kabul görmüştür. Klasik olarak geçerli olan açıklama T hücrelerinden salınan sitokinlerin etkisiyle ortalama keratinosit bölünme, olgunlaşma ve dökülmesi için geçen sürenin 26 günden 4 güne inmesidir. Büyüme fraksiyonuna giren germinatif hücre oranı %60'lardan %100'e kadar yükselmektedir. T hücre sub gruplarından salgılanan büyüme faktörlerine karşı keratinositlerin hiperreaktivitesi sonucu olduğu düşünülmektedir (79). Son yıllarda yapılan çalışmalar, keratinositlerin sadece bariyer oluşturmadıklarını, salgıladıkları maddelerle ve yapılarında bulundurdıkları doğal immünolojik aktivite ile psoriatik lezyonlarda bulunan diğer immünolojik hücrelerle sürekli iletişim içinde olduklarını ve immünolojik cevabın devamını sağladıklarını göstermektedir. Keratinositlerden salgılanan IL-12'nin tip 1 T hücre cevabının başlatılmasında önemli rolü bulunmaktadır. Düzenleyici T hücrelerin aktivasyonunda önemi olan IL-23 de keratinositlerce salgılanmaktadır. Ömürleri kısa olduğundan sürekli kandan dokuya göç etmeleri gereken nötrofillerin, epidermise göçü için gerekli olan kemotaktik uyarılar keratinositlerden salgılanan IL-8 ve GRO- α 'yı (*growth-regulated oncogene- α*) içermektedir. Uyarılmış keratinositler birçok mediatör (IL-1a, IL-1b, TNF- α , kompleman-5a, prostaglandin, lökotrien) sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonunu indükleyebilir ve dolayan lenfositlerin dokuya göçüne imkan sağlayarak inflamatuvar olaylarda baslatıcı rol oynayabilirler. Keratinositlerden türemiş ve psoriasis patogenezinde yer aldığı bilinen mediatörler; VEGF, transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , epidermal büyüme faktörü (EGF), plateletten türemiş büyüme faktörü (PDGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF), insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), IL-1, 6, 15, 18, 9, 20, 23, TNF- α , iNOS, amfipregülin, kemokinleri içermektedir (179-181).

1.8.5. Natürel killer (NK) T hücreleri

NK T hücreleri en önemli IFN gamma üreticileri olup doğal immünite ile kazanılmış immünite arasında köprü görevi görür. Bu hücreler psoriatik plaklarda, lezyon dışı ve normal insan derisine oranla daha fazla sayıda bulunur. NK (natural killer) veya NK reseptörlerini taşıyan CD8(+) sitotoksik T hücreleri psoriasis lezyonlarında artmış sayıda bulunmaktadır. NK hücre belirteçleri CD16, CD56, CD57, CD94 and CD158a ve

NK-T hücre belirteci CD 161 ekspresyonu lezyonlu deride belirgindir. Özellikle virüs ile enfekte veya malign transformasyon gösteren hücrelere yanıtta görevli ve doğal bağışıklık sisteminin bir elemanı olan doğuştan katil T hücrelerinin psoriazisteki rolü tam olarak anlaşılamamıştır. Literatürde bu hücrelerin otoimmün inflamasyonun tetiklenmesinde ve Th-1 tipi sitokinlerin salınımında rol aldığına ilişkin kanıtlar bulunmuştur. Bu hücreler özellikle keratinosit yüzeyinde bulunan CD1d molekülü ile sunulan glikolipit antijeni tanıyarak aktive olurlar ve önemli miktarda IFN- γ üretirler (82,83).

1.8.6. Nötrofilik Granülositler

Psoriaziste erken çalışmalarda başlangıç lezyonlarında histolojik olarak perivasküler nötrofil birikiminin olduğu Kogoj tarafından belirtilmiştir. Daha sonra bu nötrofil birikiminin mikroskopik olarak tespit edilebilen Munro olarak adlandırılan mikroabselere neden olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerin varlığı psoriatik deri lezyonu oluşumu için önemli olup remisyonda agranülositoz olur. Nötrofiller insan lökosit derive elastazı etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunabilir (84).

1.9 . PSORİAZİSTE BÜYÜME FAKTÖRLERİ VE SİTOKİNLER

Psoriazis Th1 dominant bir hastalıktır ve salınan sitokinler temel olarak Th1 sitokinlerdir. Dolayısıyla psoriatik plakta Th1 sitokinler varken Th2 sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-10 bulunmaz. Psoriazis patogenezinde rol alan sitokinler, özellikle T hücrelerinden salınan ve Tip1 sitokinler olarak adlandırılan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IFN- γ ve TNF- α 'dır. Bu Th1 sitokinler hem aktive CD4+, hem de aktive CD8+ T hücrelerince salınmaktadır (85).

Diğer bir çalışmada psoriazisli hastalarla kontrol grubunun serum TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18 seviyeleri arasında yapılan karşılaştırmada IL-17 haricindeki sitokinlerde anlamlı artış bulunmuştur (86).

VEGF, TGF- α , ILGF-1, KGF, NGF, Amfiredulin gibi büyüme faktörleri psoriazis lezyonlarında artmış bulunmuştur. Bu epidermal büyüme faktörleri epidermal hiperplazi, apoptoza rezistans, neoanjiogenez ve T hücre büyümesinde amplifikasyona yol açar (85).

1.9.1 TNF- α

TNF- α psoriasisdeki en temel proinflamatuvar sitokindir. Psoriatik lezyonlarda artmış TNF- α konsantrasyonu gösterilmiş olup, TNF- α tüm deri hücreleri tarafından salgılanan ve hedef olan primer proinflamatuvar sitokindir (85).

Tedavi seçeneklerinde hedef sitokinlerin başlıcası olan TNF- α lökosit infiltrasyonunu uyaran adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonundan ve T hücrelerinin aktivasyonun arttıran Langerhans hücrelerinin olgunlaşmasından sorumludur. T hücreler dışında dermal dendrositlerden de salınan TNF- α , komşuluğundaki keratinositleri uyarak bu hücrelerden IL-8 ve TGF- α salınımını arttırmaktadır. IL-8 bölgeye nötrofil ve yeni T hücrelerin göçünden, TGF- α ise artmış keratinosit proliferasyonundan sorumludur. TNF- α etkilerini psoriasis lezyonlarında artmış olduğu belirlenen nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) üzerinden göstermektedir. TNF- α 'nın uyarısıyla keratinosit ve endotel hücrelerinden eksprese edilen ICAM-1 (hücreler arası adezyon molekülü-1) ile T hücre yüzey antijeni olan LFA-1 (lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen-1) etkileşerek keratinosit, endotel hücreleri ve T lenfositler arasında etkileşimi sağlar. TNF- α 'nın anjiyogenezi uyarması, T lenfositlerin dolaşımdan epidermise ulaşması için ayrı bir yolak oluşturur. Vasküler yapıların oluşmasını uyaran başlıca faktör keratinositlerden salınan VEGF (vasküler endotelyal büyüme faktörü)'dür (85,87).

1.9.2. IL-1

Keratinositler ve immün hücrelerce üretilen bir sitokindir ve en potent keratinosit mitojenlerdendir. Endotelde ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu artırarak deriye lökosit gücünü ivmelendirmekte, fibroblastlardan KGF üretimini artırmaktadır. Psoriasisde IL-1a seviyeleri normal veya azalmış ,IL-1b seviyeleri ise yüksek bulunmuştur(79).

1.9.3.IL-6,IL-8

Psoriasisli deride IL-6 ve IL-8 sentezi artmıştır. IL-6, Naive T hücrelerinin Th 17 yönünde farklılaşmasını ve keratinosit proliferasyonunu düzenler. Psoriasisli deride mast hücreleri ve nötrofiller tarafından IL-8 üretilir. IL-8 ,IL-6 ile birlikte Th17 hücrelerinin ve IL-17 üreten nötrofillerin gelişimini düzenler (1,88). IL-17 ile salınımı uyarılan TNF-

□□ve IL-6 inflamatuvar sitokinler olup psoriasis dışında koroner arter hastalığı, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendromda da artar (89).

Psoriasis hastalarında plazma IL-6 seviyelerinde artış artmış sistemik inflmasyon göstergesi olabilmektedir (80). Normal epidermiste bulunmayan aktif IL-8 proteinini psoriatik epidermiste yüksek oranda saptanır. Ayrıca keratinositlerden ICAM-1 ekspresyonunu uyarır (80). IL-8 psoriatik deri içerisine nötrofil akümülyasyonundan sorumlu tutulmaktadır (69).

1.9.4. IL-15

Psoriatik lezyonal deride IL-15 ve IL-15 reseptör ekspresyonu, tutulmamış ve normal deriden fazladır. IL-15 proinflamatuvar sitokin olup özellikle CD8⁺ lenfosit ekspresyonunu regüle eder. IL-15 keratinositler üzerine apoptozisi azaltma ve hiperplaziyi indüklemeye gibi etkileri vardır. İlginç olarak fare ksenograftlarında IL-15 blokan antikorları verilmesi çoğu hastalık aktivitesini tersine çevirmiştir (90).

1.9.5. IL-17

IL-17 son yıllarda tanımlanan Th17 hücrelerinden salınan, psoriasis patogeneğinde üzerinde özellikle durulmaya başlanan bir sitokindir. IL-17 salınımı IL-23 tarafından uyarılırken birlikte salındığı IL-6 ve IL-22 gibi sitokinlerle birlikte TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarmaktadır. IL-17'nin psoriasis lezyonlarında iNOS (uyarılabilir nitrik oksit sentetaz) geninin artmış ekspresyonundan sorumlu olduğu düşünülmektedir (91).

1.9.6. IL-18

Primer kaynağı monosit ve makrofajlar olan IL-18, T hücreleri ve NK hücrelerinden IFN gamma üretimini indükler. Bu sitokin psoriatik lezyonda fazla eksprese edilir. IL-18 reseptörü T hücreleri, NK hücreleri, B hücreler ve DC'lerde bulunur. DC'lerde IL-18 ile indüklenen CD54 (ICAM-1), CD83, CD86 ve HLA-DR ekspresyonu gösterilmiştir. Aynı zamanda DC'lerde IL-18 ile uyarılmış IFN gamma salınımı gözlenmiştir. Bundan dolayı bu sitokin psoriasis gelişiminde rol oynayabilir (90).

1.9.7. IL-12, IL-23

IL-12 ve IL-23 psoriasis lezyonlarından sorumlu tutulmaktadır (76) . IL23 yapısı olarak IL-12 'ye benzemektedir. IL-12 ve IL-23'ün ortak bir p40 mRNA alt ünitesi IL-23 p19 mRNA IL-12 'nin p35 mRNA subünitlerinden oluşur. IL-23'ün farelerde yapılan deneysel otoimmün ensefalit modelinde anahtar sitokin olabileceği belirtilmiştir . Psoriasis lezyonlarındaki IL-23'ün ana hücre kaynakları CD11c (+) DC ve CD83 (+) DC'ler olarak görünmektedir. IL-23 ve IL-12'nin ortak paylaştığı p40 subünitine karşı oluşan monoklonal antikorlar psoriasis tedavisinde etkili bulunmuştur. IL-23 keratinositleri ve Th 17 hücrelerini stimüle etmesi nedeni ile psoriasisde önemli anahtar sitokindir. Bu bilgi, aktive edilmiş/matür DC'lerin deri bölgelerinde toplanmasıyla bunu takiben tip 1 yolun aktive olmasının bir diğer bağıntısıdır . IL-23 keratinositleri ve Th 17 hücrelerini stimüle etmesi nedeni ile psoriasisde önemli anahtar sitokindir. Yeni tedavi çalışmaları Th 17 ve IL-23 üzerinde yoğunlaşmaktadır (76,90,92).

1.9.8. Endotelinler

Endotelinler değişik organizmaların çeşitli hücre kültürlerinden elde edilmektedir . Geniş dağılımı, otojenite ve erişkin hayatı esnasındaki ekspresyonları, hücre içi faktörler olarak primer rolleri ve biyolojik etkilerinin kompleksliği nedeniyle otokoidler ve sitokinler olarak kabul edilmektedirler. Yapılarına katılan aminoasitler arasındaki çok az farklılıklarla; endotelin-1 (ET-1), endotelin-2 (ET-2) ve endotelin-3 (ET-3) olmak üzere üç izoformu vardır.

Endotelin A (ETA) ve endotelin B (ETB) olmak üzere birbirine benzer iki endotelin reseptörü tanımlanmıştır. Bu reseptörler glikoproteinlerden oluşmuşlardır. ETA reseptörü, en yüksek afiniteyi ET1'e gösterirken, ETB reseptörü her üç forma eşit derecede afinite gösterir. Etkilerini G proteinler aracılığı ile oluştururlar (93).

Psöriazisteki inflamatuvar süreçte, artan IL-8, IL-1 α , TNF- α gibi mediatörlerin etkisi ile keratinositlerden ET-1 sentezlenmektedir. ET-1, otokrin büyüme faktörü etkisiyle keratinosit hiperproliferasiyonuna yol açmaktadır. Yine ET-1'in dermal papillalardaki mikrodamarlarda mitojenik etkisi ile angiogenezis indüklenmektedir. Bu çalışmada hastaların PASI skorları ile serum ET-1 düzeyleri arasında direkt bir korelasyon mevcut olup psöriaziste ortalama serum ET-1 düzeyi kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (93).

1.9.9. ICAM-1

ICAM-1, hücre membranında bulunan bir transmembran glikoproteindir. Endotel hücreleri, fibroblastlar, lenfositler, monositler ve düz kas hücrelerinde eksprese edilir. Vasküler endotelyal hücrelerde düşük oranlarda eksprese edilir, fakat keratinositlerde eksprese edilmez. Psoriazisde ise, keratinositlerde IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinlerin etkisi ile ekspresyonları artar (94).

T hücreleri, monositler ve nötrofillerin ekstravazasyonu adezyon molekülleri aracılığıyla gerçekleşmektedir. Psoriatik lezyonda endotelyal hücrelerde ICAM-1, E-selektin ekspresyonu ve E-selektin bağlayan hücrelerin sayısının belirgin oranda arttığı bildirilmektedir. Bir T lenfosit adezyon molekülü olan LFA-1, ICAM-1'e bağlanarak psoriazis patogenezinde önemi olan T lenfositlerin periferik kandan dermis ve epidermise migrasyonu ve reaktivasyonu gibi olayları tetikler. Yapılan çalışmalar, lezyon bölgesine lökosit göçünün ilk basamağının, hücrelerindamar endoteline adezyon molekülü aracılığıyla yapışması olduğunu göstermektedir. İL-8 ICAM-1 ekspresyonunu uyarır. Bu çalışmada tüm psoriazis hastalarının tedavi öncesi ICAM-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanıp, tedavi sonrasındaki ICAM-1 serum seviyeleri tedavi öncesine göre azalma gözlemlendi (94).

1.10.PSORİATİK ARTRİT

Ortak klinik özellikleri dolayısıyla psoriatik artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı ve inflamatuvar barsak hastalıklarının seyrinde görülen artrit HLA-B27 ile ilişkili spondiloartropatiler grubunda sınıflanır. Psoriazis hastalarının %5-42'sinde görülen psoriatik artrit, %70 olguda deri lezyonlarından sonra başlar. Hastalığın başlangıcından itibaren ortalama 10-20 yıl içinde gelişir ve hastaların çoğunda plak tip psoriazis vardır (95,96).

Artrit %70 olguda deri tutulumundan sonra görülürken, %10 olguda önce, %15 olguda ise deri tutulumu ile birliktelik gösterir. En sık distal interfalangeal eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. HLA-B27 ile birlikteliği olan hastalık aynı zamanda seronegatif spondiloartropati grubunda yer alır. Psoriatik artrit Wright tarafından tanımlanan 5 ayrı klinik tablo şeklinde görülür; asimetrik oligoartriküler artrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum, artrit mutilans. En sık

görülen tipi asimetrik oligoartrit olup bu tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemler birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu bulunur. Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit izlenebilir. Distal interfalangial eklemlerin inflamasyonu psoriasis için oldukça özel bir tablodur. Tek başına distal interfalangial eklemlerin tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tiple birlikte görülür. Distal interfalangial eklem tutulumu olanların %80-100'ünde görülür. Psoriasisli vakaların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir (95,96).

Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise spondilit de eşlik edebilir. Arthritis mutilans klinik olarak, eroziv artrit, deformite, dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyon sonucu kısalmış falanksların üzerinde oluşan deri kıvrımları nedeniyle "opera dürbünü" deformitesi olarak bilinmektedir (95,96). Psoriatik artrit romatoid artritten farkı; B hücre aktivitesinin olmaması, romatoid Faktör (RF) olmaması, kemik yıkımı olmaması, sıklıkla entesitis varlığı, HLA-B27 pozitifliği olmasıdır (97).

Bu nedenle hastaların romatolojik sorgulanmaları yapılmalı, örneğin sabahları 30 dakikadan uzun süren el, ayak, kalça eklemünde tutukluk olup olmadığı rutin anamnezde sorgulanmalıdır. Dermatolojik muayenede tendon, ligaman ve eklem kapsülünün kemiğe yapıştığı alanlarda inflamasyon olup olmadığı, entezit ve daktilit varlığına dikkat edilmeli, gerekli görüldüğünde X-ray, serum inflamatuvar belirteçleri ve romatoloji konsültasyonu istenmelidir(98).

Psoriazise eşlik eden diğer komorbiditeler ise Metabolik sendrom, Obezite, Hiperlipidemi, Hipertansiyon, Kardiyovasküler hastalıklar, Tip 2 DM, Akciğer hastalıkları ve Crohn hastalığıdır (97,98).

1.11. PSORİAZİSTE TANI

Psoriaziste tanı konulurken detaylı sorgulama, klinik muayene ,hastalığa özgü fenomenlere bakılması ve histopatolojik incelemeden faydalanılır.Psoriazis vulgariste tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur.

1.11.1. Psoriaziste Fenomenler

Bazı deri hastalıklarının kendilerine özgü belirtileri vardır. Dermatolojide tanıda yol gösterici, hastalıklara özgü bu işaret veya belirtilere fenomen denir (99).

Mum lekesi fenomeni: Psoriazis lezyonunun üstü künt bir cisimle kazınacak olursa skuamalar kuru beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme, kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka şeklinde kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka şeklinde kalkmasına benzetildiği için bu şekilde isimlendirilmiştir. Bu fenomen histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (99,100).

Son Zar Fenomeni: Psoriazis plağında skuamaların kaldırılmasından sonra kazıma işine devam edilirse lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriazis için patognomonik bir bulgudur ve son zar fenomeni olarak bilinir (99,100).

Autspitz Fenomeni: Psoriazis plağı kazındığında altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktalar şeklinde kanama odakları görülür. Bu kanama odakları histopatolojik olarak uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve noktavi kanama belirtisi veya Autspitz belirtisi olarak bilinir (99,100).

Woronoff Halkası: İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanmıştır. İyileşen psoriazis plaklarının çevresinde hipopigmente bir zon gelişir. Bu perilezyononel halkanın lokal olarak prostaglandin E2'nin sentezlenmemesine bağlı vazokonstriksiyon sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (99,100).

Köbner Fenomeni: Kutanöz travmayı takiben psoriazis hastalarının etkilenmemiş deri bölgelerinde psoriaziform lezyonların ortaya çıkmasıdır. Psoriaziste genellikle travmadan 10 ile 20 gün sonra yeni lezyonlar gelişir. Bununla birlikte travmayla birlikte yeni lezyon çıkışı 3 gün -2 yıl sürebilir (99,100).

1.11.2. Klinik skarlama

Psoriazis Şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skarlama sistemi psoriazis alan Şiddet indeksi (PASİ)'dir. PASİ, dört vücut bölgesindeki (baş[b], gövde [g],

üst ekstremiteler [u], alt ekstremiteler [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PASİ hesaplanırken şu formül kullanılır: $0.1x(Eb+İb+Db)xAb + 0.2x(Eu+İu+Du)xAu + 0.3x(Eg+İg+Dg)xAg + 0.4x(Ea+İa+Da)xAa$. Formülde 'A' için verilecek değer psoriasis lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir. Psoriaziste etkilenen vücut yüzey alanının oranlaması ve psoriatik plakların eritem, infiltrasyon ve deskuamasyon derecesinin belirlenmesi esasına dayanır. PASİ skoru daha yüksek skorlar daha şiddetli hastalığı yansıtacak şekilde 0 ile 72 arasında değişmektedir. PASİ skorunun hesaplanması Tablo III'te özetlenmiştir (101).

Tablo III. PASİ skoru hesaplanması (101).

Etkilenen yüzey alanı(A): 0: yok 1: <%10 2: %10-30 3: % 30-50 4: %50-70 5: %70-90 6: %90-100
Eritem(E), İnfiltrasyon (İ), Deskuamasyon (D) 0: yok 1: hafif 2: orta derecede belirgin 3: belirgin 4: çok belirgin
$PASI=0.1XAb(Eb+İb+Db)+0.2XAü(Eü+İü+Dü)+0.3Ag(Eg+İg+Dg)+0.4XAa(Ea+İa+Da)$ b: baş , ü:üst ekstremiteler g:gövde, a:alt ekstremiteler

1.11.3. Histopatoloji

Psoriasis, histopatolojik olarak tanı koydurucu özelliklere sahiptir. Psoriasis lezyonlarında ortak histopatolojik özellikleri lezyonun yaşına göre farklılıklar gösterse de genellikle ortak olan bazı temel özellikler vardır . Psoriazise özgül patolojik bulgular özellikle epidermisi ilgilendirir ve üst dermiste nonspesifik inflamatuvar değişiklikler vardır. Psoriazisin epidermiste sık görülen belirtileri düzenli akantoz, rete çıkıntılarında uzama, stratum korneumda çekirdekli hücrelerin görülmesiyle karakterize parakeratozun olduğu hiperkeratoz, granüler tabakada kayıp veya incelmeye, dermal papillalar üzerinde

epiderminin incilmesi, nötrofilik kümelenmeye bağlı stratum korneumda fokal parakeratoz alanlarının üstünde izlenen Munro mikroabseleri ve stratum spinosumda Kogoj püstülleri. Püstüler psoriaziste nötrofilik mikroabseler sık rastlanan histopatolojik bulgular iken plak tip psoriaziste odaklar halinde bulunmaları nedeniyle bazen kesitlerde rastlanmayabilir. Rölatif olarak spongiozun olmaması veya nadiren görülmesi dermatitten ayırımında önemli bir faktördür. Suprapapiller incelme ve üst dermiste genişlemiş kıvrıntılı kapiller yapıların görülmesi klinikte Auspitz işareti ile korele bulgulardır (102).

Palmoplantar bölgeler gibi akral yerleşimli lezyonlarda klasik psoriazisin histopatolojisinden farklı olarak epidermiste belirgin spongioz görülmesi sıktır. Ayırıcı tanıda yer alan kronik spongioziform dermatitten ayrımı zordur çünkü tipik epidermal değişiklikler bu bölgelerde genellikle izlenmez. Eruptif guttat psoriazis özellikle sadece birkaç günlük olduğunda kronik plak psoriazisten su farkları ile ayrılır: 1-) Epidermal hiperplazi daha az belirgindir. Rete çıkıntıları normalden biraz daha uzundur. Dermal papilla uçlarının üst kısmındaki epidermiste spongioz olabilir. Granüler tabaka fokal olarak yoktur. 2-) Papillanın uçlarından serum epidermise geçer ve nötrofiller birikir. Bu hücreler bazal membrandan geçerek bazen suprapapiller bölgelerde birikerek subkorneal püstüller yapar. Suprapapiller bölgenin üst kısımlarında damar dışına çıkmış eritrositler bulunabilir (1).

1.12. AYIRICI TANI

Ayırıcı tanıda lezyon lokalizasyonu ve lezyon morfolojisi dikkate alınmalıdır. Kronik plak tip psoriazis; seboreik dermatit, liken simpleks kronikus, numuler ekzema, pitriazis rubra pilaris, mikozis fungoides, Bowen hastalığı, hipertrofik liken planus ile karışabilir. Palmoplantar psoriazis; palmoplantar hiperkeratotik ekzema, mikozis fungoides, sifiliz II. devir papülleri, dermatofit enfeksiyonları, edinsel keratodermiler, Reiter hastalığı, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus ile karışabilir. Eritrodermik psoriazis; Sezary sendromu, pitriazis rubra pilaris, pitriazis rozea, ilaca bağlı eritrodermiler ile karışabilir. Guttat psoriazis ise pitriazis likenoides kronika, seboreik dermatit, pitriazis rozea, sifiliz II. devir papülleri ile ayırıcı tanıya girer. İnvers psoriaziste ayırıcı tanıda seboreik dermatit, kandidiyazis, bakteriyel intertrigo, tinea inkognito, meme dışı Paget hastalığı ve kontakt dermatit akla gelmelidir. Jeneralize püstüler psoriazisin ayırıcı

tanısında; püstüler ilaç erüpsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus düşünülmelidir (1,2,103).

1.13. LABORATUVAR BULGULARI

Psoriazisin özgün bir laboratuvar bulgusu yoktur. Psoriazisli hastalarda hızlı epidermal turnover sekonder olarak serum ürik asit düzeyleri yükselir ve hastalık aktivasyonu, lezyon yaygınlığıyla korelasyon gösterir. Artmış serum ürik asit düzeyi tedavi sonrasında genellikle düzelir. Şiddetli psoriazis vulgaris, jeneralize püstüler psoriazis ve eritrodermik psoriaziste negatif nitrojen dengesi saptanabilir. Özellikle de serum albümininde azalma gözlenebilir. Psoriazisli hastaların lipid profillerinde değişiklik görülebilir. C-reaktif protein (CRP), α 2-makroglobülin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hastalığın aktivitesine, yaygınlığına ve psoriatik artrit varlığına bağlı olarak artmaktadır. CRP, ESR (eritrosit sedimentasyon oranı)'ye göre akut faz yanıtını daha duyarlı ve keskin olarak gösterir. İlk 24 saatte ESR normal değerlerde iken CRP yükselmiştir. Tedavi yanıtında CRP, ESR'den çok daha kısa sürede normal değerlerine düşer (1,2). □

C-reaktif protein (CRP) 5 eşit alt birimden oluşan, 125.000 molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir. Bir akut faz reaktanıdır. CRP, enflamasyonun nonspesifik bir göstergesidir. Enflamasyon, enfeksiyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP serum düzeylerinde artışa yol açar. Psoriazisli hastalarda yapılan bir çalışmada sağlıklı gönüllülerle yapılan karşılaştırmada genç psoriazis hastasında damar sertliği oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuş, daha önemlisi hsCRP (yüksek sensitif CRP) değerleri ile pozitif korelasyon gösterilmiştir. Bu durumda psoriazis hastalarında sistemik inflamasyonun prematür ateroskleroza yol açtığı sonucuna varılmıştır (104).

Psoriazis hastalarında CRP düzeyleri ve lökosit aktivasyon belirteçlerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada hastalara topikal, dar band UVB, PUVA tedavileri alan hastalar değerlendirilmiş. Sonuçlarda PAŞİ değerlerinde artış ile korele artmış CRP, lökosit/nötrofil sayısı, laktoferrin ve α 1-antitripsin düzeyleri izlenmiş. Bu sonuçlarla CRP, PAŞİ ve elastaz değerlerinin psoriazis hastalığının şiddetinin ve ciddiyetinin değerlendirilmesini sağlayan belirteçler olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (105). Bir başka çalışmada ise psoriazisli hastalarda LDL, CRP ve adiponektin düzeyleri

değerlendirilmiş ve bu parametrelerin inflamasyonu belirlemedeki değerleri ortaya konulmuştur (106).

Kalaycı OM. ve arkadaşlarının (71) yaptığı bir çalışmada Psoriazisli hasta grubunda inflamatuvar belirteçlerden sensitif CRP değerleri kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulunmuş. Tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde de anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlara göre sensitif CRP'nin psoriazis hastalarında inflamasyon şiddeti ve tedavilere yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabileceğini, tüm tedaviler ile sensitif CRP'nin anlamlı olarak düşmesi tedavilerin her birinin etki mekanizmaları arasında antiinflamatuvar etkinlik olduğunu göstermektedir, ve bu etkinlikleri ile sistemik inflamasyonla ilişkili eşlik edebilecek sistemik hastalık riskini de azaltabileceğini düşündürmüştür.

1.14. PROGNOZ

Psoriazisin seyri oldukça değişkendir ve hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların lokalizasyonu, psoriazisin klinik tipi, hastanın tedaviye uyumu prognoz açısından önemlidir. Bazı hastalarda lezyonlar uzun süre stabil kalırken bazılarında yeni lezyon çıkışı devam etmektedir. Sınırlı sürelerle lezyonsuz dönemler görülebilir ve nadiren tam iyileşme de izlenebilir. Psöriazis vulgariste en sık izlenen komplikasyon atipik psoriazis şekillerine dönüşebilmesidir (2).

2. KOAH GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

KOAH, ilerleyici ve kalıcı hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalık olup, genetik yatkınlığı olan kişilerin çevresel faktörlere kronik maruziyeti ile oluşmaktadır. Önlenebilir ve tedavi edilebilir bir hastalık olan KOAH, zararlı gaz ve partiküllere özellikle sigara dumanına karşı oluşan kronik inflamatuvar bir süreç sonucu gelişir. İnflamasyon yalnızca akciğerlerle sınırlı olmayıp, sistemik özellikler de göstermektedir. Alevlenmeler ve komorbiditeler hastalığın doğal gidişini etkilemektedir (107).

2.2 Epidemiyoloji

Hava akımı obstrüksiyonunu tanımlayacak genel kabul görmüş bir ölçütün henüz bulunmamış olması, KOAH'la ilgili prevalans çalışmalarında büyük güçlük yaratmaktadır.

Nitekim, 2001 yılında (Global initiative for chronic obstructive lung disease) tarafından pratik nedenlerle önerilen ve daha sonra Amerikan Toraks Derneği (ATS) ve Avrupa Solunum Derneği (ERS) tarafından da kabul edilen sabit oran ölçütünün (postbronkodilatör FEV1 / FVC < % 70), FEV1/FVC'nin yaşla azalması nedeniyle yaşlı nüfusta KOAH prevalansını olduğundan fazla, genç nüfusta ise olduğundan düşük gösterdiği bildirilmiştir (108,109).

1990-2001 yılları arasında yayınlanan toplum tabanlı 32 prevalans çalışmasının metaanalizinde, 40 yaş üstü yetişkinlerde KOAH prevalansının % 9-10 olduğu bildirilmiştir (110).

KOAH prevalansını ve hastalığın sosyal ve ekonomik yükünü ölçmek amacıyla standart yöntemlerin kullanıldığı BOLD girişiyle 18 ülkede yapılan çalışmada; sabit oran ölçütü (FEV1/ FVC< % 70) kullanıldığında KOAH prevalansının % 20'ler düzeyinde olduğu, hastalığın yaş ve sigara içme yoğunluğu ile ilişkili olarak arttığı, gelişmiş ülkelerde sigara içme yaygınlığı ile ilişkili olarak erkek ve kadınlarda benzer prevalans değerlerinin elde edildiği, gelişmekte olan ülkelerde ise hastalığın erkeklerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (111).

2.3. Risk Faktörleri

KOAH'ta prevalans, morbidite ve mortalite ülkeler arasında ve aynı ülkedeki farklı gruplar arasında değişkenlik gösterir; ancak çoğunlukla tütün kullanım alışkanlığı ile doğrudan ilişkilidir. Birçok az gelişmiş ve gelişmekte olan ülkede odun ve diğer biyomas yakıtların kapalı ortamlarda ısınmak ve/veya yemek pişirmek amacıyla kullanımına bağlı dumanına maruz kalma ve buna bağlı hava kirliliğinin de KOAH için risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi ve dünyadaki yaşlı nüfusun artması nedeniyle, önümüzdeki dönemde KOAH prevalansının ve yükünün artacağı öngörülmektedir (107).

KOAH gelişiminden sorumlu risk faktörleri kişiye ait faktörleri ve çevresel etkenleri içerir. Kesin olarak kanıtlanmış risk faktörleri, sigara içimi, genetik eğilim (α -1 anti-tripsin yetmezliği), iç ortam hava kirliliği ve mesleki maruziyettir. KOAH'ın gelişmesi ve ilerlemesinde en belirgin faktörün sigara olduğu bilinmesine rağmen, sigara içenlerin %25'inden azında KOAH gelişmesi, sigara içmeyenlerde de KOAH'a bağlı mortalitenin

%15'ten fazla olması, sigaradan başka faktörlerinde etiyolojide önemli olduğunu desteklemektedir. KOAH gelişimi ile ilgili risk faktörleri Tablo IV'da özetlenmiştir (112,113).

Tablo IV. KOAH 'da risk faktörleri.

Çevresel Faktörler	Kişiye ait faktörler
Sigara içimi Aktif sigara içimi Pasif sigara içimi Annenin sigara içimi Mesleki maruziyet Hava kirliliği İç ortam Dış ortam Sosyoekonomik faktörler Diyetle ilgili faktörler Yüksek tuzlu diyet Diyette antioksidan vitaminlerin azlığı Diyette doymamış yağ asitlerinin varlığı Enfeksiyonlar	Genetik faktörler Yaş, Cinsiyet Etnik faktörler Akciğer büyüme ve gelişimi Hava yolu aşırı cevaplılığı Atopi Düşük doğum ağırlığı

2.1.4 Patoloji

KOAH'a özgü patolojik değişiklikler büyük hava yolları, periferik hava yolları, akciğer parankimi ve akciğer damar yatağında izlenir. Bu patolojik değişiklikler; inflamatuvar hücre infiltrasyonunun neden olduğu kronik inflamasyonla birlikte tekrarlayan hasar ve tamir mekanizmalarının yol açtığı yapısal değişiklikleri içerir. KOAH patolojisinde gözlenen değişiklikler Tablo V'de özetlenmiştir (114).

Tablo V. KOAH ‘da patolojik değişiklikler

	İltihabi hücreler	Yapısal değişiklikler
Büyük havayolları (trakea, bronş ve çapı > 2 mm havayolları)	Makrofaj CD8 T lenfosit Az sayıda polimorf nüveli lökosit (PMNL),Eozinofil	Goblet hücre hiperplazisi Mukus glandlarında artış Skvamöz metaplazi
Periferik havayolları (çapı< 2mm havayolları)	Makrofaj T lenfosit CD8 > CD4 B Lenfosit Fibroblast Az sayıda PMNL,Eozinofil	Bronş duvarlarında kalınlaşma Peribronşioler fibrozis İntralüminal inflamatuvar eksuda Havayollarında daralma (obliteratif bronşiolit)
Akciğer parankimi	Makrofaj CD8 T lenfosit	Alveol duvar hasarı Alveol epitelinde apoptoz Sentrilobüler amfizem Panasiner amfizem
Vasküler yapı	Makrofaj Lenfosit	İntimal kalınlaşma Endotel disfonksiyonu Düz kas hiperplazisi

2.4.1. Büyük Hava Yolları

Kronik bronşitin temel özelliği olan aşırı mukus salgılanması, büyük hava yollarındaki inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Sigara dumanı, sık geçirilen bakteriyel enfeksiyonlar ve diğer iritanlara kronik olarak maruziyet, submukozal bez kütlelerinde (bez hücrelerinin sayı ve büyüklüğünde), kas dokusunda ve yüzey epitelinde birçok değişikliğe yol açmaktadır. Epitelde; yerel skuamöz metaplazi, atrofi, siliyer hücrelerin sayısında ve ortalama siliyer uzunlukta azalma ile birlikte mukus salgılayan goblet hücrelerinin sayısında artış meydana gelir (115).

2.4.2. Küçük Hava Yolları

Çapı 2 mm'den küçük periferik hava yollarında histopatolojik olarak başlıca; bronş lümeninde mukus artışı ve tıkaçları, goblet hücre metaplazisi, bronş duvarında inflamasyon, peribronşiyal fibrozis, düz kas hipertrofisi ve daralma gibi bulgular görülür(115).

2.4.3. Akciğer parankimi

Gaz değişiminin olduğu respiratuvar bronşiyoller, alveoller ve pulmoner kapiller sistemden oluşur. KOAH'lı hastalarda akciğer parankiminde amfizem gelişir. Amfizeme ikincil olarak da alveolar tutamalarda ciddi kayıplar oluşur ve bu durum küçük hava yolu kollapsına katkıda bulunur. Asinüs içindeki dağılıma göre iki tip amfizem gelişir.

a- Sentrilobüler amfizem; respiratuvar bronşiyollerin dilatasyonu ve destrüksiyonu ile karakterizedir.

b- Panlobüler amfizem; tüm asinusu tutar.

Sentrilobüler amfizem KOAH'da en yaygın görülen amfizem tipi olup, genellikle üst lobları tutar. Buna karşın panlobüler amfizem daha çok alfa-1 antitripsin enzim eksikliği bulunan kişilerde gelişir ve daha çok alt loblarda yer alır. Alveol duvarlarında ve hava boşluklarında hava yollarındakine benzer inflamatuvar hücre profili görülür ve hastalığın tüm seyri boyunca varlığını sürdürür (116).

2.4.4. Akciğer damarları

Akciğer damarlarındaki değişiklikler hastalığın erken döneminde başlar. Başlangıçta bu değişiklikler damar duvarında kalınlaşma ve endotel disfonksiyonu ile karakterize iken, daha sonra bunları damar düz kas kitlesinde artma ve damar duvarının makrofaj ve CD8+ T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerle infiltrasyonu izler. Hastalığın ileri aşamalarında kollajen birikimi ve kapiller yatağın harabiyeti gelişir. Sonuçta bu yapısal değişiklikler, pulmoner hipertansiyon ve sağ kalp fonksiyon bozukluğuna (kor pulmonale) neden olur. (115)

2.5. Fizyopatoloji

KOAH'a özgü fizyopatolojik değişiklikler; aşırı mukus sekresyonu, siliyer disfonksiyon, hava akım kısıtlanması, pulmoner hiperinflasyon, gaz alışverişinde bozulma, pulmoner hipertansiyon ve kor pulmonaledir(116).

KOAH'da ki inflamasyona özgü patolojik değişiklikler, aşırı mukus sekresyonu ve siliyer fonksiyon bozukluğu, hava akımı kısıtlanması ve hiperinflasyon, gaz değişim anormallikleri, pulmoner hipertansiyon ve sistemik etkiler gibi fizyolojik anormalliklerin ortaya çıkmasına neden olur. KOAH'da lökotrienler, proteazlar ve nöropeptidler gibi inflamatuvar belirteçlerin etkisiyle mukus salgılayan bezlerde hiperplazi ve goblet hücrelerinde sayısal artış meydana gelir. Ekspiratuvar hava akım kısıtlılığı; mukoza inflamasyonu ve ödem, hava yollarında yeniden yapılanma, peribronşiyoler fibrozis ve sekresyonların etkisiyle hava yolu direncinin artması ve elastik yapının parçalanması sonucunda, hava yollarını açık tutan alveoler tutamaların kaybı ile ekspirasyon akımı için gerekli itici basıncın azalması sonucunda ortaya çıkar. Ekspiratuvar hava akım kısıtlanması ve alveoler duvar hasarı nedeniyle destek yapısından yoksun kalan periferik hava yollarının ekspirasyon sırasında pozitif plevral basıncın etkisiyle dinamik kompresyona uğrayarak erken kapanması, hava hapsi ve pulmoner hiperinflasyona neden olur. KOAH'lı hastalarda, istirahatte hava hapsi nedeniyle inspiratuvar kapasite belirgin olarak azalır, efor sırasında da inspiratuvar kapasite progresif olarak azalmaya devam eder, hasta daha yüksek volümlerde hızlı ve yüzeysel solunum yapar. Bu durum solunum kasları üzerindeki mekanik işin ve oksijen tüketiminin artması sonucunda dispne, pulmoner gaz alışverişinde bozulma, solunum işinde artma, solunum kas yorgunluğu ve egzersiz kapasitesinde azalmaya neden olur. KOAH'da hipoksemi gelişiminde en önemli mekanizma, ventilasyon/perfüzyon dengesizliğidir. KOAH'lı hastalarda ventilasyon/perfüzyon dengesizliği; solunum mekaniğinde değişme, pulmoner hiperinflasyon ve hızlı yüzeysel solunum biçimi gaz alışverişinde bozulmaya ve solunum yetmezliğine neden olabilir. Pulmoner arterlerde destrüksiyon ile doku kaybı, hipoksik vazokonstriksiyon, endotel adezyonundaki artışa bağlı trombüs oluşumu, tromboemboliler de perfüzyonu etkileyerek hipoksi gelişimine katkıda bulunur (117).

2.6. KOAH’da Sistemik İnflamasyon

KOAH hastalarında, özellikle hastalık şiddetli olduğunda ve alevlenmeler sırasında, dolaşımdaki sitokin, kemokin ve akut faz proteinlerindeki artış veya dolaşımdaki hücrelerin anormallikleri ile ölçülen sistemik inflamasyona dair kanıtlar vardır . Sigara iciminin kendisi sistemik inflamasyona neden olabilir, örneğin toplam lökosit sayısının artması gibi, ancak KOAH hastalarında sistemik inflamasyonun derecesi daha yüksektir. Daha önce tartışıldığı gibi bu sistemik inflamasyon belirteçlerinin akciğer periferindeki inflamasyonun bir yayılımı mı, paralel anormallikler mi yoksa akciğer üzerinde daha sonra etki gösteren bir komorbid hastalıkla mı ilişkili olduğu hala açık değildir. Her durumda bu sistemik inflamasyonun bileşenleri KOAH’nın sistemik belirtilerinden sorumlu olabilir ve komorbid hastalıkları kötüleştirebilir. Bu nedenle, klinik sonuçlara ve tedaviye verilen yanıtları ön görmeye yardımcı olabileceği ve tedavi için yeni hedefler belirleyebileceği düşüncesiyle sistemik inflamasyonun doğasını tanımlamaya büyük bir ilgi duyulmuştur. Sistemik inflamasyonun akciğer fonksiyonundaki ivmeli düşüş ile ilişkili olduğu görülmekte olup alevlenmeler sırasında artmaktadır. Tablo VI’de sistemik inflamasyon belirteçleri özetlenmiştir (118).

Tablo VI. KOAH’la ilgili inflamasyonun temel belirteçleri

Sitokinler
TNF- α
İL-6
İL-1 β
İL-8
AAT
Leptin
Homosistein
Akut faz proteinleri
C-reaktif protein
Fibrinojen
Serum Amiloid A
Sümfaktan protein D
Periferik kan hücreleri
Monositler
Nötrofiller
T Lenfositler
Reaktif oksijen türevleri

2.6.1. Sitokinler

Tümör nekrozis faktör-alfa

TNF- α farklı hücrelerden sentez edilen bir proinflamatuvar sitokindir. İki farklı hücreyel reseptöre bağlanır (sTNF-R55, sTNF-R75) ve farklı genlerin ekspresyonunu düzenleyerek, NF- κ B gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder. KOAH'da nötrofil, makrofaj, monosit ve epitel hücrelerinin uyarılması, proteinazların salınımı ile akciğer parankim harabiyeti gibi inflamatuvar bir çok etkileri vardır. TNF- α inflamasyonu, lökositlerin ve endotelial hücrelerin üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırarak yönetir (IL-1 ve IL-6 üretiminin artırılması). KOAH'lı hastaların plazmalarında TNF- α ve çözünür reseptörlerinin (sTNF-R55 ve sTNF-R75) konsantrasyonları artmıştır ve hastalık evresi, hipoksemi, kas güçsüzlüğü ve kaşeksi gibi sistemik belirtilerle ilişkili olduğu gösterilmiştir (119).

TNF- α 'nın KOAH patogeneğinde önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Plazma TNF- α ve çözünür reseptör düzeyleri KOAH'lı hastalarda artmıştır. Bununla birlikte KOAH'lı hastalarda elde edilen dolaşımdaki monosit ve bronkoalveolar lavajdaki (BAL) T lenfositlerin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında daha fazla TNF- α ürettiği saptanmıştır. TNF- α 'nın kaşeksi, kas yıkımı ve osteopeni gibi sistemik belirtilerin patofizyolojisinde önemli bir yer aldığı düşünülmektedir. Ancak anti TNF- α ilaçlarla yapılan ilk çalışmada hafif- orta KOAH'lı hastalarda Etanercept ile, FEV1 ve yaşam kalitesinde herhangi bir düzelme olmadığı ve balgam nötrofil, IL-6 ve IL-8 ile bakılan havayolu inflamasyonunda da değişiklik olmadığı saptanmıştır. Çift kör plasebo kontrollü bir başka çalışmada kaşektik olan 16 KOAH'lı hastada infliximab ile lokal ve sistemik inflamatuvar belirteç düzeylerinde herhangi bir değişiklik olmadığı izlenmiştir. Çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü orta ve ağır KOAH'da yapılan bir başka çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur. Tüm bu bulgular KOAH'lı hastaların TNF- α inhibitörleri ile tedavilerinin kısa dönemde önemli bir yarar sağlamadığını göstermiştir. Bu ise TNF- α 'nın KOAH patogeneğinde küçük bir rol oynadığını düşündürülebilir. Ancak inflamatuvar sitokinlerin görece düşük düzeyde olduğu KOAH hastalarında hastalık yavaş progresyon gösterir. TNF- α inhibisyonunun etkilerinin anlaşılabilmesi için uzun bir periyot gerektiriyor olması ve yapılan bu çalışmalarda da ilaç etkilerinin kısa dönemde değerlendirilmiş olması ilaçların etkisiz görünüyormuş olmasını açıklayabilir (120,121).

IL-6

Temel olarak makrofajlardan salınan proinflamatuvar bir sitokindir. IL-6 ekspresyonunun artışı TNF- α ve IF-d ile olur ve IL-1 reseptör antagonisti ve CRP üretiminde artışa yol açar. IL-6 lipolizi ve yağ oksidasyonunu indükler ve farklı akut faz reaktanlarının ekspresyonunu ve protein metabolizmasını düzenler. KOAH'lı hastaların sistemik dolaşımında, özellikle alevlenmeler sırasında IL-6 düzeyinin arttığı gösterilmiştir (122). Akut faz proteinlerindeki artış dışında, dolaşımdaki IL-6'nın fonksiyonel etkileri henüz belirlenmiş değildir ancak iskelet kası güçsüzlüğü ile ilişkili olabileceğine dair kanıt mevcuttur (123).

IL-1

IL-1 β esas olarak makrofajlardan salınmakla birlikte, fibroblastlar, T lenfositler ve hava yolu epitel hücrelerinden de salgınır. Kemik iliğinden nötrofillerin salgınımı ile lökositöze katkıda bulunur ve çeşitli hücrelerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve TNF- α gibi sitokin ve büyüme faktörlerinin salgınmasını uyarır. IL-1 β da kaşeksi ile ilişkilendirilmiştir, ancak KOAH ile IL-1 β gen polimorfizmi arasında bir ilişki olmasına rağmen, KOAH hastalarında plazma konsantrasyonlarında artış veya endojen antagonisti olan IL-1 reseptör antagonistinin konsantrasyonlarında bir düşüş bulunmamıştır (124).

IL-8

IL-8 güçlü, selektif bir nötrofil kemoatraktan sitokindir. Aynı zamanda nötrofillerin aktivasyonunda da görev almaktadır. IL-8 makrofaj, nötrofil ve hava yolu epitelinden salgınmaktadır. Sigara içenlerde ve KOAH'lı hastaların balgam ve BAL örneklerinde, IL-8 seviyesi yükselmiş ve akciğerlerde nötrofil sayısı artmıştır. IL-8 aynı zamanda nötrofil ve eozinofil aktivasyonunda da temel rol oynamakta ve hava yolundaki inflamasyonun ciddiyetinin belirleyicisi olarak kullanılabilir. Özellikle de ataklar sırasında balgamda IL-8 düzeylerindeki artışın daha belirgin olduğu gösterilmiştir (119).

2.6.2 Akut faz proteinleri

CRP

CRP çoğunlukla doku hasarı ve/veya inflamasyona yanıt olarak sentezlenen akut faz proteinidir. Salınımı esas olarak karaciğerde, inflamasyon olan dokudan salgılanan sitokinlerin (en önemlisi IL-6) etkisi ile gerçekleşir. KOAH'lı hastaların plazmasında özellikle enfeksiyöz alevlenmeler sırasında artar. Stabil KOAH'da plazma konsantrasyonları Evre I ve II olan hastalarda mortalite ile ilişkilidir ancak evre III ve IV te böyle bir ilişki bulunmamıştı (125,126). CRP yüksekliği ayrıca sağlık durumu ve egzersiz kapasitesi ile ilişkilidir ve vücut kitle indeksinin önemli bir prediktörü olduğu görülmektedir (127).Çapraz-kesitsel çalışmalarda CRP'nin birinci saniyedeki zorlu ekspiratuvar hacim (FEV1) ile ilişkili olduğu gösterilmesine rağmen longitudinal çalışmalarda FEV1'deki progresif düşüş ile ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (128).

2.6.3. Periferik kan hücreleri

Makrofajlar için KOAH'daki inflamasyonun lider hücreleri denilebilir. KOAH'da BAL sıvısında ve balgamda, havayolları ve akciğer parenkiminde normale göre makrofaj sayısının 5-10 kat artmış olduğu ve bu artışın hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olduğu bildirilmiştir . Makrofaj sayısındaki bu artma akciğerlere kandan artmış sayıda monosit birikimine, akciğerlerde yaşam sürelerinin uzamış olması ve proliferasyonlarının artmış olmasına ve solunum yollarında bozulmuş makrofaj klirensine bağlı olabilir . Sigara dumanı ile aktive olan makrofajlardan tümör nekrozis faktör-alfa (TNF-A), IL-8 diğer CXC kemokinler, monosit kemoatraktik protein-1 (MCP-1), LTB4 ve reaktif oksijen radikalleri salınır. Alveolar makrofajlar ayrıca MMP-2, MMP-9, MMP-12 gibi elastolitik etki gösteren matriks metalloproteinazların salınımına da neden olurlar (129,130).

Nötrofiller KOAH patogenezinde temel hücre olup nötrofil elastaz başta olmak üzere salgıladıkları diğer proteinazlarla oluşan patolojik değişiklikler ve mukus hipersekresyonundan sorumludur. Salgıladıkları serin proteazlar alveol hasarı yapabilirken aynı zamanda güçlü mukus uyarıcılar olarak Goblet hücreleri ve müköz bezlerden hipersekresyona neden olmaktadır. KOAH'lıların balgam ve BAL sıvısında yüksek oranda aktive olmuş nötrofil bulunurken havayolu ve parankimde daha az sayıdadır. Bunun nedeninin nötrofillerin havayolu ve parankimden hızlı geçişleri ile ilişkili olduğu

düşünülmektedir. KOAH'da alveolar hasar miktarı ile nötrofil sayısı arasında negatif bir ilişki saptanmıştır. Fakat kronik bronşitte nötrofili, mukus hipersekresyonu ile ilişkilidir ve bronşiyal biyopsi ve balgamdaki nötrofil sayıları hastalık şiddeti ile koreledir . Nötrofillerin patogenezdaki diğer etkileri de matriks metalloproteinaz üretimi ve oksijen radikali oluşumuna katkı şeklindedir (129,130).

KOAH patogenezindeki rolleri halen kesin olmamakla birlikte T lenfositlerin KOAH'ta akciğer parankimi, santral ve periferik havayolları ve havayolu düz kasında arttığı görülmüştür. Bu artış oranında CD8+ T hücreleri daha baskındır ancak CD4+ hücrelerde de artış vardır. T hücre sayısı ile havayolu obstrüksiyonu ve alveolar hasar arasında da korelasyon olduğu saptanmıştır . CD8+ T hücreler salgıladıkları perforin ve granzim gibi litik maddelerle akciğer parenkim hasarı oluşturduğu gibi tip I alveolar hücrelerde apoptozu da indükleyerek patofizyolojiye katkıda bulunur. CD4+ hücrelerin bu süreçteki rolleri net olmamakla beraber immünolojik belleğe sahip oldukları, sigara dumanının olmadığı durumlarda da inflamatuvar sürecin devamını sağladıkları düşünülmektedir (129,130).

2.7. Tanı

Dispne, kronik öksürük, balgam çıkarma yakınması olan veya hastalıkla ilgili risk faktörlerine (tütün dumanı, biomass yakıt kullanımı, mesleki toz ve kimyasallar) maruziyeti olan hastalarda KOAH düşünülmelidir. KOAH tanısı, hava yolu obstrüksiyonu varlığının spirometrik olarak gösterilmesiyle konulur. PA akciğer grafisi tanı koydurucu değildir. Benzer yakınmalarla ortaya çıkan diğer hastalıklarla ayırıcı tanı yapılması, kalp yetmezliği gibi ek hastalıkların tanınması ve büyük-cerrahi müdahale gerektirecek bulguların saptanması açısından faydalı olması nedeniyle istenebilir. KOAH ile ayırıcı tanısı yapılması gereken hastalıklar; astım, kronik kalp yetmezliği, tüberküloz, bronşektazi, bronş karsinomu, kistik fibrozis, obliteratif bronşiyolit, diffüz panbronşiyolittir. Bazen de KOAH'ın ve ayırıcı tanıya giren diğer hastalıkların yeterince bilinmemesi nedeniyle "kurtarıcı tanı" olarak KOAH kullanılabilir. Solunum fonksiyon testleri KOAH'ın tanısı, şiddetinin belirlenmesi, hastalık seyrinin izlenmesi ve prognozun belirlenmesi için kullanılmaktadır. KOAH ile ilgili olarak yayınlanan rehberlerde tanının spirometre ile doğrulanması konusunda görüş birliği vardır ancak spirometrik kriterin ne olması gerektiği konusu net değildir. Spirometride maksimum inspirasyon noktasında zorlu bir nefes

vermeyle çıkarılan hava miktarı (FVC) ve bu manevranın ilk saniyesinde çıkarılan hava miktarı (FEV1) ölçülmeli ve bu iki ölçümün oranı (FEV1/FVC) hesaplanmalıdır. Spirometri ölçümleri yaş, boy, cinsiyet ve ırka uygun referans değerleriyle karşılaştırılmalıdır. Tipik KOAH' lı hastalarda hem FEV1, hem de FVC azalmıştır. Hava akım kısıtlaması varlığı bronkodilatör sonrası FEV1/FVC < 0,70 şeklinde tanımlanır (Tablo VII). Yaşlılarda olduğundan fazla KOAH tanısı konulmasını önlemek için bu oran yaşla ilişkili normal değerlerle karşılaştırılmalıdır (107).

Tablo VII. KOAH'da Spirometrik Sınıflandırma

Evre I: Hafif	FEV1/FVC <0,70 FEV1 $\geq$ %80 (beklenenin)
Evre II: Orta	FEV1/FVC <0,70 %50 $\leq$ FEV1<%80 (beklenenin)
Evre III: Ağır	FEV1/FVC <0,70 %30 $\leq$ FEV1<%50 (beklenenin)
Evre IV: Çok ağır	FEV1/FVC <0,70 FEV1<%30 (beklenenin) ya da FEV1<%50 (beklenenin) ve kronik solunum yetmezliği

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğinde, Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik kurulu onayı (2011/055) alındıktan sonra, 19 Eylül 2011-19 Eylül 2012 tarihleri arasında yapıldı. Çalışma grubu, çalışmaya katılmaya gönüllü kişiler arasından seçilerek oluşturuldu. Tek merkezli, kesitsel araştırma olarak yürütülen çalışmamız Türk Dermatoloji Derneği tarafından “Bilimsel Araştırma Projesi” bursu ile desteklendi.

Bu çalışma sırasında bireyler psoriasis ve kontrol olmak üzere iki gruba, psoriasis hastaları da kendi aralarında komorbiditesi olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayrıldı.

Çalışmaya klinik ve histopatolojik bulgularla psoriasis tanısı konmuş herhangi bir komorbid hastalığı olmayan 18 yaş üstü 30 hasta, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gibi bir veya daha fazla psoriatik komorbiditeye sahip 18 yaş üstü 30 psoriasis hastası ve sistemik bir hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu 28 sağlıklı birey seçilerek kontrol grubu belirlendi.

Çalışma esnasında sağlıklı kontrol ve hasta grubunda solunum sistemini etkileyebilecek herhangi bir işte çalışmaması esas alındı.

Psoriasisın şiddeti, (PASI) standart formülü kullanılarak hesaplandı (101). Bu formül: dört vücut bölgesindeki (baş[b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplandı. PASİ hesaplanırken şu formül kullanıldı: $0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times A_b + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times A_g + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times A_a$. Formülde ‘A’ için verilecek değer psoriasis lezyonlarının yaygınlığı %10’un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlendi. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlendi. PASİ skoru ≤ 10 olan vakalar hafif, >10 olan vakalar orta ve şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi.

Vücut kitle indeksi (BMI);VKİ vücut ağırlığının (kg), boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplandı. VKİ'nin 25-29.9kg/m² arasında olması aşırı kilolu, 30-40 kg/m² arasında olması obezite, VKİ≥40 kg/m² olması ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır. VKİ< 25 kg/m² olanlar ise normal kilolu kullanılarak kabul edildi.

Çalışmamıza katılan tüm hastalardan ve kontrol grubu kişilerden çalışma öncesi bilgilendirilmiş olur metni ve bilgilendirilmiş olur formu okunarak gönüllülük esasına göre imzalı onayları alındı.

Çalışmaya başlangıcında her hastanın adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, tespit edilen komorbiditeleri, alışkanlıkları, boy ve kiloları, (VKİ) ve PASI skorları hesaplanıp, kullandığı ilaçları, solunum sistemini etkileyen bir işte çalışıp çalışmadığı ve iletişim bilgileri kaydedildi. Kontrol grubunu oluşturan gönüllülerin adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, alışkanlıkları, boyları, kiloları, VKİ hesaplanıp, solunum sistemini etkileyecek bir işte çalışıp çalışmadığı ve adres bilgileri sorgulanarak önceden hazırlanmış formlara kaydedildi.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan kan alma işlemi bölümümüzde gerçekleştirildi. Hastalar ve kontrol grubundan alınan kan örnekleri ‘‘Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’’nda santrifüj edilip serumlar ayrılarak, kapaklı Eppendorf tüplerinde serum sitokin ve mediatör düzeyleri çalışılincaya kadar -70 °C’de muhafaza edildi. Serum sitokin ve mediatör düzeyleri piyasada mevcut ELISA kitleri kullanılarak saptandı. Çalışmaya dahil edilecek tüm bireyler tamamlandıktan sonra ‘‘Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarı’’nda serumlarda medyatör olarak TNFα, IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, sICAM 1, Endotelin-1, Endotelin- 2 çalışıldı. Kullanılan medyatörleri çalışılma yöntemi her bir kit için aşağıda sıralandığı gibi değerlendirildi.

Human Interlökin-6 (IL-6) ; Serumda IL-6 tayini, human IL-6 Platinum sandviç ELISA kiti (eBioscience, Kat No: BMS213/2) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektusunda verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 3,4 ve % 5,2 idi. IL-6 için minimal saptanabilir düzey 0,92 pg/mL idi.

Human İnterlökin-1Beta (IL-1 β); Serumda IL-1 β tayini, human IL-1 β Platinum sandviç ELISA kiti (eBioscience, Kat No: BMS224/2) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektusunda verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 5,1 ve % 8,6 idi. IL-1 β için minimal saptanabilir düzey 0,3 pg/mL idi.

Human TNF-alfa (TNF- α); Serumda TNF- α tayini, human TNF- α Platinum sandviç ELISA kiti (eBioscience, Kat No: BMS223/4) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektusunda verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 6 ve % 7,4 idi. TNF- α için minimal saptanabilir düzey 2,3 pg/mL idi.

Human sICAM-1; Serumda sICAM-1 tayini, human sICAM-1Platinum sandviç ELISA kiti (eBioscience, Kat No: BMS201) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektusunda verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 4,1 ve % 7,7 idi. sICAM-1 için minimal saptanabilir düzey 2,2 ng/mL idi.

Human IL-8/NAP-1; Serumda IL-8/NAP-1tayini, human IL-8/NAP-1Platinum sandviç ELISA kiti (eBioscience, Kat No: BMS204/3) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektusunda verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuclar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 6,3 ve % 8,7 idi. IL-8/NAP-1 için minimal saptanabilir düzey 2 pg/mL idi.

Human İnterlökin-10 (IL-10) ; Serumda IL-10 tayini, human IL-10 Platinum sandviç ELISA kiti (eBioscience, Kat No: BMS215/2) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektusunda verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 3,2 ve % 5,6 idi. IL-10 için minimal saptanabilir düzey 1 pg/mL idi.

Human Endotelin 2 (ET-2); Serumda ET-2 tayini, human ET-2 sandviç ELISA kiti (CUSABIO, Kat No: CSB-E07007h) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektusunda verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, <% 8 ve <% 10 idi. ET-2 için minimal saptanabilir düzey 0,78 pg/mL idi.

Human big Endotelin 1 (big ET); Serumda big ET-1 tayini, human big ET sandviç ELISA kiti (BioMedica Gruppe, bmgrp Kat No: BI-20082) kullanılarak, üretici firmanın kit prospektüsünde verdiği talimatlar doğrultusunda yapıldı. Sonuçlar ELISA okuyucusu (ThermoLab Systems) kullanılarak 450 nm’de kaydedildi. Intraassay ve interassay varyasyon katsayısı sırasıyla, % 4,5 ve % 7,5 idi. Big ET için minimal saptanabilir düzey 0,02 fmol/mL idi.

Tüm hastalardan ve kontrol grubundan kan alma işleminin ardından akciğer filmi çekilip en az 15 dakika dinlendirildikten sonra solunum fonksiyon testi yapıldı. Ardından Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından veriler değerlendirildi. Solunum fonksiyon testleri Jaegar MasterScope PC ile ATS/ERS standartlarına uygun olarak yapıldı. Her ölçüm üç kez tekrarlanarak en iyi değerler seçildi. Spirometrik değerlendirmelerden FEV1, FEV1%, FEV1/FVC, MMEF kullanıldı. KOAH tanısı için ,uygun öykü ve risk faktörleri olan kişilerde postbronkodilatatör FEV1/FVC <%70 olması ile konuldu. KOAH ağırlığı GOLD 2011 rehberinde güncelleştirilen şekli ile belirlendi.



Resim1 ve 2 . Psoriasis ve kontrol hastalarında SFT çekilirken

Veritabanının oluşturulmasında ve istatistiksel analizlerde SPSS for Windows v.17 istatistik programı kullanıldı. Verilerin normal dağılımına ilişkin değerlendirme Kolmogorov-Smirnov Testi ile yapıldı. Yaş, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF verileri normal dağılım göstermediği için grup ortalamalarının karşılaştırılması, parametrik olmayan Mann Whitney U testi ile yapıldı. İki den fazla grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis Testi ile yapıldı. Nonparametrik testler uygulanmış olması nedeniyle tablolarda ortalama değerler standart hatalarla birlikte verilmiştir. FEV1%, FEV1/FVC% VKİ, SICAM gibi dağılımı normal olan verilerin grup ortalamalarının karşılaştırmaları Student's T testi ile yapıldı. İstatistiksel anlamlılık için p değeri 0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubu; yaş ortalaması $50,36 \pm 10,04$ (minimum: 33-maksimum:85) yıl olan 60 psoriazis ve 28 sağlıklı olmak üzere gönüllü kişilerden oluşturuldu. Psoriazis olgularının 25'i kadın (%41.6) ve 35'i erkek (%51.4); kontrol olgularının 16'sı kadın(%57.1) ve 12'si erkek (%42.9) gönüllülerden oluşmaktaydı. Olgu ve kontrollerin yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımları benzerdi. Tablo VIII'de olgu ve kontrol olgularının yaş ve cinsiyet dağılımları verilmiştir. Bu bölümdeki tüm tablolarda istatistiksel anlamlılık gösteren değerler kalın punto ile gösterilmiştir

Olguların hastalık süreleri; ortalama $17,25 \pm 13,91$ (minimum: 1-maksimum: 55) yıl olup, PASI skorları ortalama $12,54 \pm 5,86$ idi.

Tablo VIII. Olgu ve kontrollerin yaş ortalaması ve cinsiyete göre dağılımları

	Yaş Ort $\pm$ SD	Cinsiyet*	
		Kadın n=43	Erkek n=49
Hasta (n=60)	$51,12 \pm 10,89$	25 (%41,9)	35 (%58,1)
Kontrol (n=28)	$48,75 \pm 7,8$	16 (%56,7)	12 (%43,3)
Tüm grup	$50,40 \pm 9,77$	41 (%46,7)	47 (% 53,3)

SD: Standart Deviasyon; * Ki-kare:1,268 df:1 $p < 0.260$

Tablo IX. Olgu ve kontrollerin demografik özellikleri

	Olgu n=60	Kontrol n=28	p değeri
Yaş (yıl)	$51,12 \pm 10,89$	$48,75 \pm 7,83$	0,306
Cinsiyet dağılımı (K/E)	25 /35	16 /12	0,256
VKİ (kg/m^2)	$28,72 \pm 4,74$	$30,72 \pm 4,58$	0,065
&Sigara öyküsü varlığı	32 (%53,3)	6 (%17,9)	0,004

Tablo X. Olgu ve kontrollerin solunum fonksiyon testi ile ilgili özellikleri

	Olgu n=60	Kontrol n=28	P değeri
*FEV1/FVC%	76,49 ± 7,57	77,04± 3,85	0.654
*FEV1 (Litre)	2,76 ± 0.74	2,95 ± 0.78	0.263
*FEV1%	95,46 ± 16,99	98,54 ± 17,66	0.436
*FEF(%25-75)(%)	66,42 ± 25,87	67,69 ± 20,97	0.821

*FEV1: 1.sn.deki zorlu ekspiratuvar volüm (Litre), FEV1%: FEV1'in beklenen değere göre oranı

*FEV1/FVC: FEV1'in zorlu vital kapasiteye oranı (%); FEF(%25-75)(%) : Küçük havayolu testi

&: Ki-kare:8,458 df:1 p=0.004

Olgu ve kontrollerin demografik özellikleri Tablo IX'de karşılaştırılarak verilmiştir. VKİ gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu (p=0.118). Sigara içme öyküsü psoriasis olgularında kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulundu (psoriasis olgularının %56,2'sinde ve kontrollerin %20'sinde sigara öyküsü vardı; Ki-kare:7,08 df:1 p<0.008).

Olgu ve kontrollerin solunum fonksiyon testi ile ilgili özellikleri Tablo 12'de karşılaştırılarak verilmiştir. Solunum fonksiyon testleri arasında da gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p>0.05). Erken havayolu obstrüksiyonunu gösteren FEF %25-75 değeri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. (p=0.531). FEF%25-75 değeri %60'ın altında olmasını küçük havayolu hastalığı lehine değerlendirdiğimizde psoriasis grubunda 25 (%41,7) olguda küçük havayolu hastalığı varlığı tespit edildi. Kontrol grubunda ise 9 (%28,6) olguda küçük havayolu hastalığı tespit edildi. Olgu grubunda küçük havayolu hastalığı daha yüksek oranda saptanmış olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Ki-kare:0,894; df:1; p=0,344).

Tablo XI. Olgu ve kontrollerin inflamatuvar sitokin parametreleri

	Olgu (n=60) ortalama $\pm$ SD	Kontrol (n=28) ortalama $\pm$ SD	p değeri
IL-1beta (pg/ml)*	1,54 $\pm$ 0,13	2,10 $\pm$ 0,56	0,0001
IL-6 (pg/ml)	0,88 $\pm$ 0,27	0,80 $\pm$ 0,18	0,296
IL-8 (pg/ml)	6,26 $\pm$ 1,75	6,70 $\pm$ 1,62	0,192
IL-10 (pg/ml)	2,15 $\pm$ 0,74	1,99 $\pm$ 0,26	0,989
TNF (pg/ml)	4,13 $\pm$ 2,54	3,78 $\pm$ 0,33	0,186
sICAM (ng/ml)*	46,18 $\pm$ 8.05	36,73 $\pm$ 6.07	0,0001
Endotelin-1 (Big) (mol/ml)	0,28 $\pm$ 0,21	0,27 $\pm$ 0,13	0,713
Endotelin-2 (pg/ml)	0,48 $\pm$ 0,53	0,42 $\pm$ 0,20	0,737

Olgu ve kontroller, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, sICAM parametreleri yönünden grup ortalama değerleri yönünden karşılaştırıldı. sICAM, olgu grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.0001$). IL-1beta ise, kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı oranda daha yüksek değerdeydi ($p < 0.0001$). Diğer parametreler açısından gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. Küçük havayolu hastalığı olan olgularla olmayan olgularda araştırılan parametreler açısından anlamlı farklılık saptanmadı. PASI skoru ile araştırılan parametreler arasında korelasyon saptanmadı .

Olgu grubunun 49 (%81.7)'unda olmak üzere obezite en sık görülen komorbidite olarak dikkat çekti. Obezite şiddetine göre bu olgular %36,7'si obez ve %45'i aşırı kilolu olarak sınıflandı. 19 (%31,7) olguda hipertansiyon 2.sıklıkta eşlik eden komorbidite idi. 13 (%21.7) olguda dislipidemi, 8 (%13.3) olguda KOAH ve 4 (%6,7)olguda diabet eşlik eden diğer komorbiditeler olarak ayırt edildi.

Tablo XII'de psoriasis, komorbidite tanımlayan psoriasis ve kontrol olgularının bazı demografik özellikleri karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Her üç grubun yaşları ve cinsiyet dağılımlarında farklılık bulunmamıştır. Ancak psoriasis grubunda VKİ, diğer 2 gruba göre daha düşük değerde bulunmuştur. Ek olarak kontrol grubundaki sigara içme oranı, diğer iki gruba göre anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Tablo X'de her üç grubun

solunum fonksiyon testi parametreleri karşılaştırılarak belirtilmiştir. Gruplar arasında solunum fonksiyonları açısından anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo XII. Psoriazis, psoriazis ile birlikte komorbidite ve kontrol olgularının demografik özellikleri

	Psoriazis n=30 Ort±SD	Psoriazis +Komorbidite n=30 Ort±SD	Kontrol n=28 Ort±SD
Yaş	49,43±2,19	52,80±1,74	48,75±7,83
VKİ*	26,98±0,79	30,46±0,83	30,72±0,86
E/K	17/13	18/12	12/16
Sigara öyküsü varlığı &	16 (%53,3)	16(%53,3)	5 (%17,9)

SE: Standart Deviasyon, *Ki-kare:13.783;df:2;p<0,001, &Ki-kare:10,570; df:2; p=0,005

Psoriazis, psoriazis ile birlikte komorbidite ve kontrol olgularının inflamatuvar sitokin parametreleri Tablo XI’te karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Araştırılan parametreler arasından yalnızca IL-1beta ve sICAM parametreleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. IL-1beta, kontrol grubunda diğer gruba kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak psoriazisli olgular ile komorbiditesi olan psoriazisli olguların kendi içerisindeki değerlendirmelerinde farklılık görülmemiştir. sICAM ise her iki psoriazis grubunda da kontrollere göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. Psoriazis’li hasta gruplarının aralarında karşılaştırılmasında ise anlamlı farklılık yoktu.

Tablo XIII. Psoriazis, psoriazis ile birlikte komorbidite ve kontrol olgularının solunum fonksiyon testi parametrelerinin karşılaştırılması

	Psoriazis n=30 Ort±SD	Psoriazis +Komorbidite n=30 Ort±SD	Kontrol n=28 Ort±SD
*FEV1/FVC%	76,54±7,24	76,45±8,01	77,04±3,85
*FEV1 (Litre)	2,95± 0,79	2,58± 0,62	2,92±0,74
*FEV1%	96,67± 16,63	94,24 ±17,55	98,54 ± 17,66
*FEF(%25- 75)(%)	66,63 ±25,34	66,19 ±26,83	67,69 ±29,96

*FEV1: 1.sn.deki zorlu ekspiratuvar volüm (Litre), FEV1%: FEV1'in beklenen değere göre oranı

*FEV1/FVC: FEV1'in zorlu vital kapasiteye oranı (%); FEF(%25-75)(%) : Küçük havayolu testi

Tablo IV. Psoriasis, psoriasis ile birlikte komorbidite ve kontrol olgularının inflamatuvar ve sitokin parametreleri

	Psoriasis n=30 Ort±SE	Psoriasis +Komorbidite n=30 Ort±SE	Kontrol n=28 Ort±SE
IL-1beta (pg/ml)*	1,52± 0,02	1,54± 0,02	2,09 ± 0,11
IL-6 (pg/ml)	0,85 ± 0,05	0,92 ± 0,05	0,80 ± 0,03
IL-8 (pg/ml)	5,96±0,33	6,58±0,31	6,70±0,31
IL-10 (pg/ml)	2,14±0,13	2,15±0,14	1,99±0,05
TNF (pg/ml)	3,87±0,16	3,82±0,30	3,78±0,06
sICAM (ng/ml)*	45,52±1,32	46,83±1,62	36,73±1,15
Endotelin-1 (Big) (mol/ml)	0,24±0,01	0,32±0,05	0,27±0,02
Endotelin-2 (pg/ml)	0,38±0,04	0,59±0,13	0,42±0,04

* **p<0,0001**

Hastalık süresi, havayolu obstrüksiyon derecesi ve PASI skorları ile inflamatuvar sitokin parametreleri arasındaki ilişki korelasyon analizi ile değerlendirildi. Hastalık süresi ile PASI skoru arasında pozitif korelasyon saptandı ancak bu ilişki zayıftı ($r=0,286$, $p=0,028$). Bu sonuçlar bize hastalık süresi uzadıkça PASI skorunun arttığını göstermektedir. Benzer şekilde IL-6 ile hastalık süresi arasında negatif yönde ancak zayıf bir ilişki saptandı ($r=-0,276$; $p=0,036$).

PASI skoru 10 ve altı olanlar hafif ve orta şiddette; 10'un üzerinde olanlar şiddetli psoriasis olgusu olarak ele alınarak yapılan grupta ilgili parametreler karşılaştırıldı. Gerek sistemik inflamasyon parametreleri gerekse havayolu obstrüksiyon parametreleri yönünden gruplar arasında anlamlı istatistiksel farklılık görülmedi. Tablo XV ve Tablo XVI, belirtilen gruplar arasındaki karşılaştırmaları göstermektedir. Tablo XV'de görüleceği gibi PASI skoru düşük olanların yaşları daha küçük ve hastalık süresi de bu

grupta daha düşüktü. Yine de aradaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $p=0,051$ ve $p=0,222$). Sigara kullanma öyküsü gruplar arasında farklı değildi (Ki-kare:0,851; df:1; $p=0,356$). Komorbidite varlığı açısından da gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Ki-kare:0,293; df:1; $p=0,588$).

Tablo XV. Farklı şiddette psoriazis hasta gruplarının demografik ve solunum fonksiyon testleri yönünden karşılaştırmaları

	PASI skoru $\leq$ 10 (n=21) ortalama $\pm$ SD	PASI skoru $>$ 10 (n=39) ortalama $\pm$ SD
Yaş (yıl)	42,38 $\pm$ 8,02	53,13 $\pm$ 11,78
VKİ (kg/m ²)	28,64 $\pm$ 4,47	28,76 $\pm$ 4,94
Hastalık süresi (yıl)	14,39 $\pm$ 12,69	18,84 $\pm$ 14,46
FEV1/FVC%	76,92 $\pm$ 6,66	76,27 $\pm$ 8,09
FEV1 (Litre)	2,79 $\pm$ 0,71	2,75 $\pm$ 0,75
FEV1%	98,35 $\pm$ 12,03	98,90 $\pm$ 19,11
FEF(%25-75)(%)	65,01 $\pm$ 22,12	67,17 $\pm$ 27,93

Tablo XVI. Farklı şiddette psoriasis hasta gruplarının inflamatuvar sitokin değerleri yönünden karşılaştırmaları

	PASI skoru≤10 (n=21) ortalama ± SD	PASI skoru>10 (n=39) ortalama ± SD
IL-1beta (pg/ml)	1,55 ± 0,14	1,52 ± 0,13
IL-6 (pg/ml)	0,83 ± 0,17	0,91 ± 0,30
IL-8 (pg/ml)	5,72 ± 1,75	6,56 ± 1,76
IL-10 (pg/ml)	2,03± 0,36	2,21±0,88
TNF (pg/ml)	4,16 ± 1,24	3,68 ± 1,33
sICAM (ng/ml)	45,66 ± 6,86	46,46± 8.70
Endotelin-1 (Big) (mol/ml)	0,25 ± 0,09	0,29 ± 0,25
Endotelin-2 (pg/ml)	0,46 ± 0,41	0,49 ± 0,59

Tablo XVII ve XVIII’de KOAH olan ve olmayan olguların dermografik verileri ve sitokin değerleri verilmektedir. Psoriasisli hasta grubunda KOAH oranı %13.3 olarak belirlenmiştir. KOAH olanlarda yaş anlamlı ölçüde yüksek bulundu. Vücut kitle indeksi ise KOAH olmayan grupta daha yüksek saptanmadı . Bu iki grup arasında hastalık süresi ve PASI skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Beklenildiği gibi solunum fonksiyon testi parametreleri KOAH grubunda daha düşüktü. Gruplar arasında sitokin ve inflamatuvar parametreleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo XVII. KOAH hastası olan ve olmayan olguların demografik verilerinin karşılaştırılması

	FEV1/FVC<70 KOAH var (n=8) ortalama ± SD	FEV1/FVC≥70 KOAH yok (n=52) ortalama ± SD	p değeri
Yaş (yıl)*	59,38±9,59	49,85±10,60	0,013
VKİ (kg/m ²)	26,35±5,99	29,08±4,48	0,056
Hastalık süresi (yıl)	27,88±19,59	15,59±12,24	0,094
PASI skoru	11,19±3,59	12,75±6,13	0,586
FEV1/FVC%*	62,95 ± 6,86	78,58±5,16	0,0001
FEV1 (Litre)	2,11±0,65	2,87±0,69	0,015
FEV1%*	71,11±20,03	99,20±13,11	0,0001
FEF(%25-75)(%)*	31,66±10,65	71,76±23,24	0,0001

Tablo XVIII. KOAH hastası olan ve olmayan psoriasis olgularının inflamatuvar sitokin sonuçlarının karşılaştırılması

	FEV1/FVC<%70 KOAH var (n=8) ortalama $\pm$ SD	FEV1/FVC $\geq$ %70 KOAH yok (n=52) ortalama $\pm$ SD	p değeri
IL-1beta (pg/ml)	1,53 $\pm$ 0,18	1,53 $\pm$ 0,12	0,666
IL-6 (pg/ml)	0,78 $\pm$ 0,09	0,89 $\pm$ 0,28	0,446
IL-8 (pg/ml)	6,50 $\pm$ 1,91	6,22 $\pm$ 1,74	0,565
IL-10 (pg/ml)	2,43 $\pm$ 1,39	2,10 $\pm$ 0,59	0,836
TNF (pg/ml)	3,73 $\pm$ 0,23	3,86 $\pm$ 1,41	0,938
SICAM (ng/ml)	45,25 $\pm$ 4,71	46,32 $\pm$ 8,48	0,744
Endotelin-1 (Big) (mol/ml)	0,24 $\pm$ 0,05	0,28 $\pm$ 0,22	0,617
Endotelin-2 (pg/ml)	0,32 $\pm$ 0,14	0,51 $\pm$ 0,57	0,473

Tablo XIX. Psoriasis olguları arasında VKİ'ne göre yapılan grupta demografik özelliklerin karşılaştırılması

	OLGU GRUPLARI		
	VKİ<25 kg/m ² n=11 Ort±SD	VKİ=25-29,9 kg/m ² n=27 Ort±SD	VKİ≥30 kg/m ² n=22 Ort±SD
Yaş (yıl)	49,91 ± 16,33	53,44 ± 11,17	48,86 ± 6,27
VKİ (kg/m ²)*	22,95 ± 1,67	26,99 ± 1,59	33,72 ± 3,34
Hastalık süresi (yıl)	22,27 ± 15,78	18,81 ± 15,65	12,62 ± 8,86
PASI skoru	13,51 ± 6,21	11,76 ± 5,31	13,02 ± 6,46
FEV1/FVC% ^{&}	77,11 ± 7,58	73,98 ± 8,07	79,26 ± 6,05
FEV1 (Litre)	3,12 ± 0,94	2,61 ± 0,52	2,78 ± 0,79
FEV1%	99,65 ± 20,57	92,37 ± 15,84	97,16 ± 16,59
FEF(%25-75)(%)	71,84 ± 28,83	58,54 ± 22,26	73,37 ± 26,94

* p<0,0001 & p=0,014

Tablo XX. Psoriasis olguları arasında VKİ'ne göre yapılan grupta inflamatuvar sitokin düzeylerinin karşılaştırılması

	OLGU GRUPLARI		
İnflamatuvar belirteçler	BMI<25 kg/m ² n=11 Ort±SD	BMI=25-29,9 kg/m ² n=27 Ort±SD	BMI≥30 kg/m ² n=22 Ort±SD
IL-1beta (pg/ml)	1,53± 0,16	1,53 ± 0,12	1,55 ± 0,12
IL-6 (pg/ml)	1,00 ± 0,47	0,86 ± 0,19	0,85 ± 0,19
IL-8 (pg/ml)*	7,02 ± 1,96	5,64 ± 1,29	6,61 ± 1,93
IL-10 (pg/ml)	2,26 ± 0,96	2,19 ± 0,89	2,03 ± 0,33
TNF (pg/ml)	3,72 ± 0,35	4,00 ± 1,66	3,70 ± 1,14
SICAM (ng/ml)	45,22 ± 6,19	46,72 ± 7,53	45,99 ± 9,64
Endotelin-1 (Big) (mol/ml)	0,24 ± 0,07	0,31 ± 0,29	0,25 ± 0,09
Endotelin-2 (pg/ml)	0,41 ± 0,17	0,46±0,70	0,55 ± 0,40

* p<0.043

Tablo XIX ve XX'de psoriasis hastalarının VKİ'ye göre normal, kilolu (hafif derecede obez) ve obez olarak gruplanarak yapılan analiz sonuçları verilmektedir. Ayrıca FEV1/FVC oranı da hafif obez grubunda diğer gruplara göre anlamlı ölçüde daha düşük bulunmuştur (p=0,014).

Tablo XXI'de VKİ'ye göre gruplandırılmış olgu gruplarının sigara öyküsü, KOAH, küçük havayolu hastalığı varlığı ve komorbidite durumlarının oranları karşılaştırmalı olarak verilmektedir.

Tablo XXI. Psoriazis olguları arasında VKİ göre yapılan grupların çeşitli özellikleri yönünden karşılaştırılması

	OLGU GRUPLARI		
	VKİ<25 kg/m ² n=11	VKİ=25-29,9 kg/m ² n=27	VKİ≥30 kg/m ² n=22
Sigara içme oranı	(5) %45,5	(17) %63,0	(10) %45,5
KOAH oranı	(2) %18,2	(5) %18,5	(1) %4,5
Küçük havayolu hastalığı varlığı*	(4) %36,4	(16/) %59,3	(5) %22,7
Komorbidite varlığı &	(1) %9,1	(14) %51,9	(15) %68,2

&: Ki-kare:11,561; df:2; p=0,003

Farklı VKİ'e göre yapılan gruplamalarda küçük havayolu hastalığı bulunma oranı hafif obez grupta en yüksekti ve farklılık istatistiksel analizlerde anlamlı bulundu (Fisher's Exact Ki-kare: 7,002;df:2; p=0,030). Komorbidite varlığı açısından da farklı VKİ'e göre yapılan gruplamalarda gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı (Tablo XXI).

Tablo XXII. Psoriasis hasta grubunda çeşitli demografik özellikler ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler (n=69)

	Komorbidite	VKİ	Yaş	Hastalık süresi	FEV1/FVC %	FEV1%	FEF _(%25-75) %
Komorbidite	-	r:0,331 p:0,002	r: 0,222 p:0,042	AD	AD	AD	AD
VKİ		-	AD	r: -0,374 p: 0,004	r:0,285 p:0,027	AD	AD
Yaş			-	r: 0,341 p: 0,008	AD	AD	AD
Hastalık süresi				-	r:-0,324 p: 0,012	AD	AD

AD:Anlamlı değil

Tablo XXIII. Psoriasis hasta grubunda inflamatuvar parametreler ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler (n=60)

	Hastalık süresi	Yaş	PASI skoru	VKİ	Komorbidite
IL-1beta (pg/ml)	AD	AD	AD	AD	AD
IL-6 (pg/ml)	AD	r:0,381 p:0,003	AD	AD	AD
IL-8 (pg/ml)	AD	AD	AD	AD	AD
IL-10 (pg/ml)	r: 0,367 p: 0,004	r: 0,451 p: 0,000	AD	AD	AD
TNF (pg/ml)	AD	AD	AD	AD	AD
SICAM (ng/ml)	AD	AD	AD	AD	AD
Endotelin-1 (Big) (mol/ml)	AD	AD	AD	AD	AD
Endotelin-2 (pg/ml)	AD	AD	AD	AD	AD

AD:Anlamlı değil

Tablo XXIV. Psoriasis hasta grubunda inflamatuvar parametreler ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler (n=60)

	FEV1 % beklenen	FEF%25-75 % beklenen	FEV1/ FVC %
IL-1beta (pg/ml)	AD	AD	AD
IL-6 (pg/ml)	AD	r:0,274 p:0,036	AD
IL-8 (pg/ml)	AD	AD	AD
IL-10 (pg/ml)	AD	AD	r:-0,290 p:0,025
TNF (pg/ml)	AD	AD	AD
SICAM (ng/ml)	AD	AD	AD
Endotelin-1 (Big) (mol/ml)	AD	AD	AD
Endotelin-2 (pg/ml)	AD	AD	AD

AD:Anlamalı değil

Çalışma sonucunda elde edilen tüm veriler, Psoriasisli hasta grubunda çeşitli demografik özellikler ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler (Tablo XXII), inflamatuvar parametreler ve klinik özellikler arasındaki ilişkiler (Tablo XXIII), ile inflamatuvar parametreler ve solunum fonksiyon testleri arasındaki ilişkiler (TabloXXIV) belirtilen tablolarda özetlenmiştir.

TARTIşMA

Psoriasis, deri hastalıkları arasında sık görülen, immün aracılı kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Çok az mortalite riski taşımasına rağmen önemli derecede morbiditeye sahiptir.

Psoriasis; immunpatogenezinde belirgin şekilde inflamasyonun ön plana çıktığı ve günümüzde inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen bir hastalıktır. Psoriasis; 50 yıl öncesine kadar sadece deriyi etkileyen bir hastalık olarak bilinmekteydi. İlk kez 1974 yılında psoriazisin sistemik bir hastalık olabileceği söylenmiştir. Psoriasis hastalarında inflamatuvar artrit tanınmasıyla, bu hastalıktaki inflamasyonun deriye sınırlı olmadığı anlaşılmıştır. İlginç olarak, Crohn hastalığı, ateroskleroz, kalp yetmezliği, obezite, insülin direnci, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gibi klinik olarak psoriasisle ilişkili görünmeyen hastalıkların da patogenezinde psoriazistekine benzer mekanizmaların rol aldığı fark edilmiştir. Diğer inflamatuvar hastalıklarla sık birliktelik göstermesi, şiddetli olgularda sistemik inflamasyon belirtilerinin yüksek olması sistemik bir hastalık olabileceği konusunu gündeme getirmiştir (131,132).

Günümüzde psoriazisin birden fazla organı etkileyebilen sistemik bir hastalık olduğu görüşü giderek yaygınlaşmakta ve bazı araştırmacılar tarafından ‘‘Psoriatik hastalık’’ olarak yeniden isimlendirilmesi önerilmektedir (100).

Henüz kesin nedeni bilinmemekle birlikte Psoriasis Th1 dominant bir hastalıktır ve salınan sitokinler temel olarak Th1 sitokinlerdir. Dolayısıyla psoriatik plakta Th1 sitokinler varken Th2 sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-10 bulunmaz. Psoriasis patogenezinde rol alan sitokinler, özellikle T hücrelerinden salınan ve Th1 sitokinler olarak adlandırılan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-23, IFN- γ and TNF- α ’dır. Bu Th1 sitokinler hem aktive CD4+, hem de aktive CD 8+ T hücrelerince salınmaktadır. Psoriazisteki inflamatuvar süreçte ise artan IL-8, IL-1 α , TNF- α gibi mediatörlerin etkisi ile keratinositlerden ET-1 (Endotelin-1) sentezlenmektedir. ET-1, otokrin büyüme faktörü etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna yol açmaktadır. Yine ET-1’in dermal papillalardaki mikrodamarlarda mitojenik etkisi ile angiogenezis indüklenmektedir. Güncel görüş, psoriazisin tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı görüşüdür.

Günümüzde psoriasis immunpatogenezinde sitokinlerin ve inflamatuvar mediatörlerin rolü araştırılmaya devam etmektedir.

Biz de çalışmamızda psoriasis ile obstrüktif akciğer hastalıkları arasında birliktelik olup olmadığını, eğer varsa hangi mekanizma ile oluştuğunu ve inflamatuvar sitokinlerin bu mekanizmada aldığı yeri belirlemeyi amaçladık. Bu bölümde çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatür bilgileri ile karşılaştırılarak sunulmaktadır.

Psoriasis henüz tam olarak tanımlanmamış antijenik uyarana yanıt olarak artmış keratinosit proliferasyonu ve aktive olmuş T hücre birikimi ile karakterize T hücre aracılı otoimmün bir deri hastalığıdır (161). Yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklarla benzer düzeyde etkilemesi, sürekli tedavi gerektirmesi ve eşlik eden komorbiditeler sebebiyle deriye sınırlı hastalıktan ziyade sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlanmıştır (162). Son yıllarda psoriasis ülseratif kolit, Crohn hastalığı, romatoid artrit, ankilozan spondilit, Behçet hastalığı gibi immün aracılı inflamatuvar (IMID) hastalık grubu içerisinde sınıflandırılmaktadır (163). Psoriasis IMID grubu hastalıklar içerisinde en sık görülenidir ve bu gruptaki diğer hastalıklar gibi komorbiditeler ortaya çıkmaktadır (97,138). Eşlik eden komorbiditeler psoriatik artrit, tip 2 DM, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalıklar ve malignitelerdir. KOAH'ın da bu komorbiditeler arasında yer alıp, almadığı araştırılmaktadır.

Hastalığın klinik gidişini belirlemek ve tedavi stratejileri oluşturmak için inflamatuvar sürecin aktivasyonunu gösteren parametreler önem taşımaktadır. Günümüzde hastalığın aktivitesini belirleyecek bir laboratuvar belirteci bulunmamaktadır. Psoriasis patogenezinin yönelik yapılan çalışmalarda çeşitli antijenik uyarılara karşı artmış Th1 hücre cevabına bağlı olarak tip 1 proinflamatuvar sitokinlerin psoriatik lezyonlarda ve serumda arttığı gösterilmiştir. TNF- α , psoriasis patogenezinde anahtar ol oynayan bir sitokin olup E-selektin, P-selektin, ICAM ve VCAM gibi adezyon moleküllerinin, çeşitli büyüme faktörlerinin ve IL-8'in salınımını artırarak inflamatuvar cevabın başlamasında ve keratinosit proliferasyonunun indüklenmesinde oldukça önemli rol oynamaktadır (165). Mussi ve ark.(166) plak psoriasisli hastalarda serum TNF- α düzeylerini hastalık şiddeti ile korele olarak daha yüksek düzeylerde saptamışlar ve etkili tedavi sonrasında anlamlı şekilde azaldığını rapor etmişlerdir. İki farklı çalışmada Bozkurt ve ark.(167) ve Gönül ve ark.(168) serum TNF- α düzeylerini psoriasisli hastalarda kontrole kıyasla daha yüksek

bulmuşlar ve bu değerlerin PASI ile korele olduğunu tespit etmişlerdir. Ragab ve ark. (169) TNF- α düzeylerini psoriazisli hastalarda daha yüksek bulmuşlar ve ilave olarak şiddetli psoriaziste bu yüksekliğin hafif psoriazise kıyasla daha anlamlı olduğunu rapor etmişlerdir. Chodorowska (170) orta şiddetli psoriazisi olan hastalarda serum TNF- α düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulmuş ancak PASI skoruyla korelasyon saptamamıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak Borska ve ark. (165) ise psoriazisli hastalar ve kontrol grubu arasında TNF- α düzeyleri açısından anlamlı fark saptamamıştır. Tigalnova ve ark (171) tarafından yürütülen bir diğer çalışmada da TNF- α düzeyleri psoriazis ve kontrol grubunda farklı bulunmamış ve hastalık aktivitesi ile ilişkisiz olduğu bildirilmiştir. Bizim sonuçlarımıza göre de psoriazisli hasta grubu ve kontrol grubu arasında TNF sonuçları arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Ayrıca komorbiditesi olan psoriazis grubunda da olmayan gruba ve kontrollere göre TNF- α düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık. Hastalar PASI skoruna göre değerlendirildiğinde 10 'un altında olan ve üstünde olan gruplarda TNF- α düzeylerinde anlamlı farklılık izlenmedi.

ICAM-1 endotel hücreleri, fibroblast, lenfosit ve monositlerde eksprese edilirken keratinositlerde eksprese edilmez ancak psoriaziste keratinositlerde IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi sitokinlerin etkisi ile ekspresyonları artar (94). Dowlatshahi ve ark. (172) 3085 hastayı içeren meta- analizlerinde ciddi plak psoriazisli hastalarda kontrollere göre ICAM-1 düzeylerinde anlamlı artış tespit etmişlerdir. Takahashive ve ark. (173) ise psoriazisli hastalar ile kontrol grubu arasında ICAM-1 düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptamadıklarını bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda solubl ICAM -1 (sICAM) düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptadık. Ayrıca psoriazis ve komorbiditesi olanlarda kontrol grubuna göre sICAM düzeyleri yüksek bulundu. Yalnız psoriazisi olanlarla psoriazis ve komorbiditesi olan gruplar karşılaştırıldığında sICAM düzeylerinde anlamlı bir farklılık yoktu.

Deride keratinositler hem IL-1 alfa ve hem de IL-1 beta' nın ana kaynağıdır ve pro-IL-1 alfa ve pro IL-1 beta prekürsörleri olarak depolanırlar (174,175). Her iki molekül ya direk veya sekonder modülatörler aracılığı ile farklı patolojik değişikliklere aracılık eder: E-selektin, ICAM-1, VCAM-1 gibi kandan deriye PNL, T lenfositleri ve monositlerin geçişinde adezyon moleküllerinin angienezisi ve endotelial ekspresyonu, TNF-alfa, IL-6, IL-8 GM-CSF, TGF-alfa IFN-gama gibi sitokinlerin aktivasyonu, T lenfosit aktivasyonu, keratinosit proliferasyonu (173,176) yapar. Debets ve ark. (177), yaptığı

çalışmada psoriatik deri lezyonlarından alınarak izole edilen epidermal hücrelerde sağlıklı deriden salınanlar ile karşılaştırdıklarında aktive IL-1 alfa ve IL-1 beta düzeylerinde % 25 artma olduğunu saptadılar. Cooper ve ark.(178), IL-1 beta' nın seviyesinde artma izlemelerine rağmen biyolojik aktivitesinde azalma rapor etmişlerdir. Biz de çalışmamızda IL-1 beta seviyelerinde kontrollere göre karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı düşme saptadık. PASI skoru yüksek olan ve olmayan grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmada ise IL-1 beta seviyelerinde anlamlı farklılık saptamadık. Çalışmamızdaki bu sonuç ile IL-1 beta düzeyinin literatürde bildirilen fonksiyon azalması yanında serum düzeyinin de azaldığını saptadık.

Diğer sitokinlerden IL-6 ve IL-8 psoriastiste aşırı üretilen sitokinler olup, kana salınımları IL-4 gibi sitokinler tarafından baskılanır. IL-10 ise anti inflamatuvar etkili bir sitokin olup Th-1 tarafından kontrol edilen sitokinlerin üretimini (IL-2, IFN- gama) inhibe eder. Sitokin ekspresyonu ve lezyonlu deride reseptörlerinin baskılandığını gösteren çalışmalar mevcuttur (176). Çalışmamızda psoriazisli olgularımızda IL-6 ve IL-8 seviyelerinde kontrollere göre anlamlı bir artış izlemedik. IL-10 seviyesinde ise artış mevcuttu ancak gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. PASI skoruna göre değerlendirildiğinde yine bu sitokinlerde hastalık aktivitesi fazla olanlarda artış mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Endotelinler sitokin ailesinin bir üyesi olarak sınıflandırılmamaktadırlar. Farklı çalışmalarda psoriazisli hastalarda ET-1 seviyelerinde artma olduğu bildirilmiştir. Serum seviyeleri de PASI skoru ile korele olarak artmaktadır. Bu artış inflamasyon ve keratinosit hiperproliferasyonunu ET-1' in mitojenik ve nötrofil kemoatraktan özellikleri ile düzenlemektedir. Diğer yandan ET-1, vazokonsriktör özelliği nedeni ile reaktif olarak oluşan nitrogen ürünleri ile vazodilatasyon oluşturarak inflamasyon ve keratinosit proliferasyonunu module etmektedirler (176). ET-2 ise Travisian ve ark.nın(179) yaptığı çalışmada psoriazisli hastalarda kontrollere göre artmış olarak tespit edilmiştir. Biz çalışmamızda psoriazisli olgularımız ile kontrol grubu arasında ET-1 ve ET -2 seviyelerinde kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık izlemedik. Gene PASI değeri 10'un altı ve üstü olanlarda hastalığın şiddetine göre anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Obezite ve psoriasis birlikteliği bir dekat önce Henseler ve Christophers (180) tarafından ve sonrasında çok sayıda büyük klinik deneyler, derleme ve kohort çalışmaları ile kanıtlanmıştır. Obezite VKİ'nin 30 üzerinde olması olarak tanımlanmıştır. Sterry ve ark. (181) kendi merkezlerinde orta ve ciddi seviyede lezyonu olan 10.000 psoriasisli vakada VKİ ortalamasını 30.6 kg/m² olarak saptamışlardır. VKİ, psoriasisli hastalarda özellikle de kadınlarda normal popülasyondan daha yüksektir (182,183). Bu nedenle de VKİ'nin 30'dan büyük olmasının psoriasis gelişme riskini arttırdığı öne sürülmektedir (182). Sakai ve ark. (184) 169 psoriasisli hastayı 10 yıldan uzun sürelerle takip ettikleri çalışmalarında vücut kitle indeksinin 25'in üzerinde olmasının psoriasisde kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Psoriasisli hastalarda obezite sıklığındaki artış, psoriasisin kronik seyri ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle hastaların sedanter yaşaması ile ilişkili olabilir, bununla birlikte son yıllarda psoriasis ile obezitenin patofizyolojik olarak da ortak yönleri bulunduğu gösterilmiştir (181). Utah çalışmasında obezitenin psoriasis seyrinde ortaya çıktığı ve psoriasisye yol açan inflamatuvar sürecin obezite gelişimine katkısının olduğu iddia edilmiştir (182). Bu çalışmada obez/aşırı kilolu psoriasisli olguların %71'i hastalık başladıktan sonra kilo değişimi tariflemişlerdir. Adipoz doku ile psoriasis arasındaki ilişki konusunda ise çeşitli hipotezler vardır (181-183). Lenf nodları, dalak ve deri gibi immün mekanizmalarda hayati fonksiyonları olan organların komşuluğundaki adipositler de dolaylı olarak doğal immünitinin parçası olurlar. Adipositlerin yabancı antijenlere erken immün yanıt oluşturmaya ve IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin salınmasına aracı olan toll benzeri reseptörler tanımlanmıştır. Bu sitokinler psoriasis gelişimiyle yakından ilişkili olan sitokinlerdir. Leptin adipoz doku sitokinidir ve hem vücut ağırlığı hem de doğal ve adaptif immün yanıtın oluşturulmasında önemli rolleri vardır. Leptinin T lenfosit yanıtını uyarıcı etkisi vardır. Bu nedenle de derideki inflamasyon ve komşuluğundaki yağ dokusunun sitokinleri birbirinin aşırı üretilmesine olanak sağlayabilir (181). Çalışmamızda olgularımızın VKİ ortalaması 28.6 saptandı ve literatürle uyumlu olarak yüksek olarak değerlendirildi. Ayrıca komorbite olanlarda VKİ 30.4 olarak obezite sınırının üstünde daha yüksek olarak saptandı. PASI skoru 10'un altında ve üstünde olanlarda VKİ arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ek olarak hastalık şiddeti arttıkça VKİ parametrelerinde artış saptamadık. Buna karşın hastalık süresi ile değerlendirildiğinde; VKİ ile hastalık süresi arasında anlamlı istatistiksel ilişki gözlemlendi. VKİ'nin yaş ile ilişkisi anlamlılık göstermiyordu. Bu da bize göstermektedir ki çeşitli komorbiditeler ile ilişkisi olan VKİ yaştan bağımsız olarak uzun süreli psoriasis

hastalarında artış göstermektedir. Bir başka deyişle psoriasis çeşitli komorbiditelere zemin hazırladığı bilinen VKİ artışına yol açan faktörlerden biri olabilir.

VKİ 25 altında olan gruplarımızda, VKİ 25'in üzeri olanlara göre IL-8 düzeyinde artma izledik. IL-4 normalde IL-6, IL-8 ve TNF alfa gibi sitokinlerin üretimini baskılayabilmektedir. VKİ yüksek olan gruba göre saptanan IL-8 yüksekliği bu baskılama sonucu olabilir. Çalışmamızda IL-4 bakmadığımız için bu yorum, ileri çalışmalar yapılmasını desteklemektedir.

Psoriazisin kronik inflamasyona neden olan seyri, şifa sağlanamaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi gibi nedenlerle bu hastalarda obezite ve alkol kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Psoriazisde oklüzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle; koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumların söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda psoriazisin özellikle de şiddetli olduğu durumlarda risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırmalı çalışmalarda da belirgin olarak ortaya konmaktadır. Popülasyon bazlı çalışmalarda psoriasis tedavilerinin kardiyovasküler riske etkileri ise açıklığa kavuşturulamamıştır. Psoriazisli hastalarda kardiyovasküler riskin artmasında, depresyon, alkol, obezite ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk oluşturan davranışsal faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir (185,186).

Psoriazisdeki gibi kronik inflamasyon durumlarında vasküler endotel hasarı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca psoriazisli hastalarda prevalansı artan sigara içiciliği, obezite, hiperinsülinemi ve hipertansiyon durumları da endotel hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan önemli risk faktörleridir. Psoriazisli hastalarda hiper homosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir (186). Major kardiyovasküler risk faktörlerinin içinde yer alan hipertansiyon, obezite, yaş cinsiyet, sigara içme ve VKİ gibi etmenlerin kontrol altına alınmasına rağmen genel popülasyona göre özellikle ciddi psoriazisli genç hastalarda miyokard infarktüs olasılığı artmaktadır. Sonraki gözlemlerde Miami VA hastanesi verilerine göre yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, sigara içimi gibi faktörlerin dahilinde

miyokard infarktüsü, serebrovasküler hastalık ve mortalite açısından odds oranı sırasıyla 1.78, 1.70 ve 1.86 olmak üzere artma saptandığı belirtilmiştir (187). Bizim çalışmamızda hipertansiyon olguların % 31.7'sinde, diabetes mellitus % 6'sında, dislipidemi ise % 21.7'sinde ve KOAH ise %13,3'sinde mevcuttu. Psoriasis olgularının % 45 'i aşırı kilolu ve 36,7'si orta düzeyde obez olmak üzere % 81.7 oranında obezite saptadık. Çalışmamızda VKİ 25'in altında olan 11 vakanın 1' inde (%9) komorbidite saptanırken, VKİ 25-30 arasında olan 27 vakanın 14' ünde (% 51.9) komorbidite izlendi. VKİ 30'un üzerinde olan olgularda ise 22 vakanın 15'inde (% 68.2) komorbidite saptanmıştır. Bu da obezite arttıkça psoriasisli olgularda komorbidite oranlarımızın arttığını göstermektedir ve bu yönden bulgularımızı literatür ile uyumlu olarak saptadık.

Yaşın kardiyovasküler risk açısından önemi bilinmektedir. Psoriasis olgularımızda yaş attıkça IL-6 düzeylerinde artma şeklinde pozitif bir korelasyon saptadık. Hastalık süresi ve yaş arttıkça IL-10 düzeylerinde artma saptamamız bize, yaşın inflamatuvar süreçte olumsuz bir faktör olduğunu düşündürmektedir .

Çalışmamızda sigara içme oranı % 53.3 gibi yüksek oranda olup, literatür ile uyumlu olarak değerlendirdik. Sigara polimorfonükleer lökositlerde (PNL) fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere ve PNL'den kemotaktik faktörlerin salgılanmasına neden olur. İnterlökinler, TNF- α , TGF- β gibi psoriasis şiddetine etkili sitokinlerin salınımını uyarır (188). Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis ile sigara içiciliği arasında ilişki olduğu ve psoriasislilerde sigara alışkanlığının normal popülasyondan fazla olduğu tespit edilmiştir (182,188). Fortes ve ark.(189), çalışmalarında 818 psoriasisli hastadan %65'inin sigara içtiği, oranın kadınlarda %50 erkeklerde ise %75 olduğu; günde 20'den fazla sigara içenlerde şiddetli psoriasis gelişme riskinin 10 kat arttığını göstermişlerdir. Bizim çalışmamızla uyumlu olan, sigara alışkanlığındaki bu oranların psoriasisin kronik seyrinin ve yaşam kalitesine olumsuz etkisinin doğal sonucu olarak ortaya çıkmış olabileceği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmalarda psoriasisli hastalarda KOAH sıklığı %5.7 oranında saptanmış ve KOAH'lı hastalarda proinflamatuvar sitokinlerin artmış olduğu gösterilmiştir (154). Söz konusu çalışmada KOAH'da akciğer parankiminde tip 1 yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T lenfositler bronş, bronş ilişkili lenfoid dokularda B lenfosit aktivitesi, periferel kandan nötrofiller ve bu hastalarda TNF-alfa, IL-6, IL-8 artmaktadır. Otoimmün

markırların da artığı düşünülmektedir. Literatürden farklı olarak bizim çalışmamızda KOAH sıklığı % 13.3 ile daha yüksek oranda saptanmıştır. Ek olarak KOAH sıklığı daha yüksek olmasına rağmen bakılan sitokinlerinde anlamlı artış saptanmamıştır.

Bozulmuş immün sistem ile bağlantılı olarak kronik inflamatuvar cevabın diğer kronik inflamatuvar hastalıklara neden olduğu veya hastalığı şiddetlendirdiği yönünde hipotezler bulunmaktadır. Serum TNF-alfa serum seviyesi VKİ, insulin rezistansı artması ile artar ve endotel hücrelerinden adezyon moleküllerinin salınımına neden olur (195). İnflamatuvar sitokinlerdeki artış sonucunda ve adipositokinlerin artışı çeşitli organlarda yıkıma neden olmaktadır (196,197). KOAH'lı hastaların balgam ve bronko alveolar sıvılarında TNF-alfa, IL-8 ve IL-6 seviyelerinde artış saptandığı bildirilmiştir (198,199). TNF-alfa ile ilişkili genetik varyasyonlar akciğer fonksiyonlarına ilişkin parametreler yanı sıra KOAH'a hassasiyeti etkilemektedir (195). TNF-308 gen polimorfizm KOAH'a yatkınlıkta önemli rol oynamaktadır (196). RA ve KOAH komorbitesi birlikte olan hastalarda TNF alfa blokörü verilmesi sonrasında KOAH'dan kaynaklanan hastaneye yatma oranında azalma bildiren çalışma mevcuttur (197). TNF ve nitrik oksit sentaz üretebilir DC olarak bilinen (TIP-DC) CD 11c + dendritik hücrelerin psoriasisle ilişkili olduğu bulunmuştur (198). TIP-DC iNOS mRNA transkripsiyonunu aktive edebilir ve IL-23 aracılığı ile Th17 hücrelerini stimüle eder ve TNF alfa üretimini artırır. DC de meydana gelen düzenleme yetersizliği KOAH gelişimine katkıda bulunabilir. Psoriatik deri ve hava yollarında üretilen NO süperoksit anyonlar ve/veya peroksidaz bağımlı mekanizmalar yolu ile tüketilir. Yüksek outputlu iNOS, peroksinitrit formasyonuna neden olur ve hücre toksisitesi meydana gelir (199,200). Bu epitelial ve DC arası çapraz bağlantı psoriasis veya KOAH'lı hastalardan herhangi birinde kronik inflamasyona neden olabilir. Kronik inflamasyonla yakından ilişkili olan psoriasis hastalarında da KOAH görülmesi beklenebilir.

Çalışmamızda KOAH sıklığı literatüre göre daha fazla bulunmuştur. Bu da uzun süre takipleri yapılan hastalarımızın hastalık sürelerinin uzun olması ve bu süreçte gelişen mevcut inflamatuvar mekanizmalar sonucu olabilir. Literatürde yapılan hasta takiplerinde daha kısa izlem süreleri mevcutken, bizim çalışmamızda hastaların ortalama izlem süresi 13 yıldır.

Yaşla ilgili epigenetik değişiklikler, oksidatif hasar ve hücre sessizliği inflamasyonu artırabilir ve doku tamirini bozar (201). Psoriazisin kişinin emosyonel ve psikososyal ve fiziksel negatif etkileri de unutulmamalıdır. Klinisyenlerin buna göre bu kronik hastalığı tedavi etmelerinde tedavi yöntemlerini gözden geçirmeleri, aynı zamanda psoriazise eşlik edebilecek tüm komorbiditeler yönünden hastaların araştırılması gerekmektedir. Özellikle kilolu, hastalığı uzun süreli olan psoriatik hastaların KOAH açısından konsülte edilmeleri uygun olacaktır.

SONUÇ

Çalışmamızda psoriasis ve komorbiditelere bakıldığında; hipertansiyon olguların % 31.7'sinde, diabetes mellitus % 6'sında, dislipidemi ise % 21.7'sinde ve KOAH ise %13,3'sinde mevcuttu. Psoriasis olgularının % 45 i aşırı kilolu ve 36,7'si orta düzeyde obez olmak üzere toplam % 81.7 oranında obezite saptadık. Obezite ile komorbidite artışının korelasyon gösterdiğini gözlemledik.

Psoriasisli hastalarda KOAH varlığının %13.3 oranında olduğu görüldü. Ek olarak KOAH sıklığı literatür verilerine göre daha yüksek olmasına rağmen bakılan sitokinlerinde anlamlı artış saptanmadı. KOAH'ın, bizim hastalarımızda daha sık olmasının, hastalarımızın hastalık sürelerinin uzun olması ve bu süreçte ilerlediğini düşündüğümüz mevcut inflamatuvar mekanizmalar sonucu olduğunu düşündük. Özellikle kilolu, hastalığı uzun süreli olan psoriatik hastaların KOAH açısından konsülte edilmeleri uygun olacaktır.

Serumda bakılan sitokinlerden sICAM, olgu grubunda anlamlı olarak yüksek, IL-1 beta ise düşük değerlerde bulundu. Bu farklılıkların hastalığın ilerleyen dönemlerde keratinosit fonksiyonlarındaki bozukluktan daha çok, inflamasyonun ilerlemesi ile ilgili olabileceğini göstermektedir. Sonuç olarak, psoriasisli hastaların bilinen komorbiditeler dışında diğer sistemik inflamatuvar hastalıklar açısından da sorgulanması ve araştırılması gerekmektedir diyebiliriz.

ÖZET

PSORİAZİS HASTALARINDA BİR KOMORBİDİTE OLARAK KOAH VARLIĞININ VE SERUM SİTOKİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Amaç-Hipotez: Çalışmamızda psoriatik hastaların komorbiditeler yönünden sorgulanması, hastalık şiddeti ve süresi ile ilişkili değişiklik gösterebileceğini düşündüğümüz Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalıkları açısından araştırılması planlanmıştır. Aynı zamanda Psoriasis hastalarında inflamatuvar sitokin düzeylerinin araştırılarak, Psoriasis ile KOAH varlığında olası birlikteliğin hangi mekanizmalar ile oluştuğunun saptanması hedeflenmiştir.

Yöntem: Çalışmaya klinik ve histopatolojik bulgularla psoriasis tanısı konmuş, herhangi bir komorbid hastalığı olmayan 18 yaş üstü 30 hasta, Psoriasis takip polikliniğinde izlenen, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, obezite, kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom gibi bir veya daha fazla psoriatik komorbiditeye sahip 18 yaş üstü 30 psoriasis hastası ve sistemik bir hastalığı bulunmayan, herhangi bir ilaç kullanmayan, yaş ve cinsiyeti hasta grubu ile uyumlu 28 sağlıklı birey seçilerek kontrol grubu belirlendi. Tüm hastalardan ve kontrol grubundan kan alma işleminin ardından Akciğer filmi çekilip en az 15 dakika dinlendirildikten sonra Solunum Fonksiyon testi yapıldı. Serumlarda medyatör olarak $TNF\alpha$, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, sICAM 1, Endotelin-1, Endotelin-2 çalışıldı.

Bulgular: Vücut Kitle İndeksi (VKİ) gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiyordu ($p>0.118$). Sigara içme öyküsü psoriasis olgularında kontrollere göre anlamlı oranda yüksek bulundu (psoriasis olgularının %56,2'sinde ve kontrollerin %20'sinde sigara öyküsü vardı; Ki-kare:7,08 df:1 $p<0.008$). Solunum fonksiyon testleri arasında da gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0.05$). Erken havayolu obstrüksiyonunu gösteren FEF %25-75 değeri de gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiyordu. ($p=0.531$). FEF%25-75 değeri %60'ın altında olmasını küçük havayolu hastalığı lehine değerlendirdiğimizde psoriasis grubunda 25 (%41,7) olguda küçük havayolu hastalığı varlığı tespit edildi. Kontrol grubunda ise 9 olguda %28,6 olguda küçük havayolu hastalığı tespit edildi. Olgu grubunda küçük havayolu hastalığı daha yüksek oranda saptanmış olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Ki-kare:0,894; df:1; $p=0,344$). Psoriatik hasta grubunda KOAH sıklığı % 13.3

ile oranında saptanmıştır. Ek olarak KOAH sıklığı literatür verilerine göre daha yüksek olmasına rağmen bakılan sitokinlerinde anlamlı artış saptanmadı.

Olgu ve kontroller, IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-alfa, sICAM parametreleri yönünden ve grup ortalama değerleri yönünden karşılaştırıldı. sICAM, olgu grubunda anlamlı olarak yüksek, IL-1beta ise, olgu grubunda anlamlı olarak düşük bulundu.

Tartışma ve Sonuç: Çalışmamızda KOAH sıklığı % 13.3 oranında saptanmış, ancak KOAH sıklığı literatür bilgilerine göre daha yüksek olmasına rağmen bakılan inflamatuvar sitokinlerinde anlamlı artış saptanmamıştır. sICAM-1 düzeylerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanmış, ayrıca psoriasis ve komorbiditesi olanlarda kontrol grubuna göre sICAM düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yalnız psoriasis olanlarla psoriasis ve komorbiditesi olan gruplara göre sICAM düzeylerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Literatür bilgileri ile uyumlu olan bu durumun uzun süreli, şişman ve hastalığı şiddetli olan psoriatik hastalarda kronik inflamasyonun giderek artması nedeni ile oluştuğu düşünülmüştür.

Kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunan IL-1 beta seviyeleri, PASI skoru yüksek olan ve olmayan grupların kendi aralarında yapılan karşılaştırmada ise anlamlı farklılık göstermemiştir. Çalışmamızdaki bu sonuç ile IL-1 beta düzeyinin literatürde bildirilen fonksiyon azalması yanında, serum düzeyinin de azaldığı saptanmıştır. Bu durumun yine çalışmaya alınan hastaların, hastalık sürelerinin uzun olması nedeni ile olabileceği düşünülmektedir. Keratinosit fonksiyonlarını belirleyen bu sitokinin serumda düşük bulunması, hastalığın ilerleyen dönemlerde keratinosit fonksiyonlarındaki bozukluktan daha çok, inflamasyonun ilerlemesi ile ilgili olabileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda elde ettiğimiz tüm veriler bir bütün olarak düşünüldüğünde, psoriasisin şiddetli olmasından çok, ilerleyen sürelerde yani hastalığın uzun süreli olması ile yakından ilişkili olduğu, inflamasyonun etkilerine bağlı olarak ortaya çıkabilecek sistemik etkilerin bu hastalarda daha fazla görülebileceği söylenebilir. Bu nedenle bilinen komorbiditeler dışında KOAH ve diğer sistemik inflamatuvar hastalıkların da psoriatik hastalarda araştırılması gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, komorbidite, KOAH, IL-1 β (beta), solubl ICAM, IL-6, IL-8, IL-10

SUMMARY

INVESTIGATION OF COPD AS A COMORBIDITY AND SERUM CYTOKINE LEVELS IN PSORIASIS PATIENTS

Objectives – Hypothesis: In this study, we planned to examine psoriatic patients according to the comorbidities and aimed to research chronic obstructive pulmonary diseases which was thought to be possibly in relation with disease's severity and duration. Therewithal, by studying inflammatory cytokine levels in psoriatic patients, we aimed to investigate which mechanisms could lead to possible association of psoriasis and COPD.

Materials-Methods: We included 30 patients who were above 18, were diagnosed as psoriasis clinically and histopathologically and hadn't any comorbidities; 30 patients who were older than 18, were being followed by our psoriasis clinic with diagnosis of psoriasis and got one or more co-morbidities including hypertension, DM, hyperlipidemia, obesity, cardiovascular diseases and metabolic syndrome; and to determine a control group, we chose 28 healthy individuals in accord with patient group for age and gender. Blood samples and PA lung X-Rays were taken from all patients and control group. After they rested at least 15 minutes, pulmonary function tests were performed. In serum samples TNF- α , IL-1B, IL-6, IL-8, IL-10, sICAM1, Endothelin-1, Endothelin-2 were studied as mediators.

Findings: Body mass index (BMI) did not differ between groups ($p>0.118$). Smoking history was found significantly higher in psoriatic cases than control group (smoking rate was 56,2% in psoriatic cases and 20% in controls; chi-square:7,08 df:1 $p<0.008$). pulmonary function tests also did not show significant difference between groups ($p>0.05$). FEF25-75% values that shows early airway obstruction also did not show significant difference between groups ($p=0.531$). Since we assessed FEF25-75% values under 60% in favor of small airway disease, in 25 patients from psoriasis group (41,7%) this disease detected. In control group, 9 patients (28,6%) had small airway disease. Although case group had higher small airway disease rates, difference between case and control group were not statistically significant (Chi-square:0.894; df:1, $p=0.344$). COPD prevalence was 13.3% in psoriasis group. In addition, even though COPD prevalence was higher according to the literature data, we did not assign any significant increase in studies cytokines. Cases and controls were compared according to the IL-1B, IL-6, IL-8,

IL-10, TNF-a, sICAM parameters and group mean values. While sICAM was found significantly higher in the case group, IL-1B was found lower.

Discussion and Conclusion: In this study COPD prevalence was %13.3; although this prevalence was higher than literature data, we did not find any significant increase in inflammatory cytokine levels which were being studied. sCAM-1 levels were detected higher in the patient group than control group, moreover, sICAM levels were found higher also in psoriasis with co-morbidities group than control group. There was no significant difference between psoriasis group and psoriasis with co-morbidities group. This situation that consistent with literature data may be caused by gradually increase in chronic inflammation in the psoriasis patients who have long term and severe illness and are fat.

IL-1B levels which were found to be significantly lower than controls, did not show significant difference between high PASI score group and low PASI score group in a comparison that made between these two groups. By this result in our study, we found decrease in IL-1 levels as well as decrease in function which was mentioned in literature data before. Again, we thought that this situation could be result of patients' long term disease. Finding level of this cytokine low in serum which determines keratinocyte functions showed that this may regard with progression of inflammation more than keratinocyte disfunction at the advanced stages of illness.

Given the fact that all data obtained in our study, co-morbidities are much more related with duration of Psoriasis than its severity and systemic effects which are due to inflammation could be seen on these patients more. Therefore, it is necessary that except well-known co-morbidities, COPD and other systemic inflammatory diseases must be researched in Psoriatic patients.

Keywords: Psoriasis, co-morbidity, COPD, IL-1B(Beta), soluble ICAM, IL-6, IL-10

KAYNAKLAR

- 1.Gudjonsson JE, Elder JT: Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed.Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7 th ed.Volume I. New york, McGraw Hill 2008;169-194.
- 2.Christopher E, Mrowietz U:Psoriasis. Braun-Falco's Dermatology.Ed. Burgdorf WHC, Plewig G,Wolff HH,Landthaler.3 th.Italy,Springer,2009;506-26.
3. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. Int J Dermatol 1999;38:241-51.
- 4-Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.
- 5-Holubar K.Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years,respectively.J Eur Dermatol Venerol 2003;17:126-127.
- 6-Yeşil H: Epidemiyoloji. Psoriasis Güncel yaklaşımlar Ed. Özdemir M, Koç E.1.Baskı,İstanbul:Nobel Tıp kitapevleri,2012:3-9.
- 7- 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: 220-4.
- 8-Augustin M,Glaeske G,Radtke MA, et al.Epidemiology and comorbidity of psoriasis in children. Br J Dermatol 2010;162:633-6.
- 9-Seyhan M,Coşkun BK, Sağlam H,et al.Psoriasis in childhood an adolescence:evaluation of dermographic and clinical features.Pediatr Int 2006,48:525-30.
- 10-Henseler T, Christophers H. Psoriasis of early and late onset characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13:450-6.
- 11-Duffy DL, Spelman LS,Martin NG.Psoriasis in Austuralian twins. J Am Acad Dermatol 1993;29:428-34.
- 12-Andressen C,Henseler T: Inheritance of psoriasis: analyses of 2035 family histories.Hautartz 1982;33:214-7.

- 13-Allen MH,Ameen H,Veal C, et al.The major psoriasis susceptibility locus PSORS1is not a risk factor for late onset psoriasis. *J Invers Dermatol.* 2005;124:103-6.
- 14-Valdimarsson H.The genetic basis of psoriasis.*Clin Dermatol* 2007;25:563-7.
- 15-Van de Keerhof PCM,Schalkwijk J:Psoriasis.*Dermatology*.Ed.Bologna JL, Jorizzo JL,Rapini RP.2 nd ed.Spain,Mosby-Elsevier,2008;115-35.
- 16-Smith SF, Feldman SR:Tattoo sites and psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2011;10:1199-200
- 17-Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner Phenomenon: Review Of The Literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002;16(3):241–8.
- 18-Basavaraj KH,Ashok NM,Rasmi R,Praveen TK:The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49:1351-61.
19. Fry L, Baker BS. Triggering Psoriasis: The Role Of Infections And Medications. *Clin Dermatol* 2007;25(6):606–15.
- 20-Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. PeripheralBlood T Cell Responses To Keratin Peptides That Share Sequences With Streptococcal MProteins Are Largely Restricted To Skin Homing CD8+ T Cells. *Clin Exp Immunol*2004;138(1):83–93.
- 21-Morar N,Willis-Owen SA, Mauer T, Bunker CB:HIV-associated psoriasis: pathogenesis,clinical features,and manegement.*Lancet Infect Dis* 2010;10:470-8.
- 22-Menon K, Van Voorhees AS, Bebo BF et al:Psoriasis in patients with HIV infection:*J am Acad Dermatol* 2010;62:291-9.
- 23-Buhl T, KrügerU, Emmert S,Bertsch HP,Mössner R:Photosensitive psoriasis vulgaris inducible by a single suberythematous dose of ultraviolet B irradiation.*Acta Derm Venereol* 2008;88:414-16.
- 24-Murasse JE, Chan KK, GariteTJ, Cooper DM, Weinstein GD: Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and postpartum. *Arch Dermatol* 2005;141:601-6.

- 25-Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA: Alcohol, psoriasis, liver disease, and antipsoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011;50:1323-31.
- 26-Armstrong AW, Armstrong EJ, Fuller EN, Sockolov ME, Voyles SV: smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol* 2011; 165:1162-8.
- 27-Abhishek A, Butt S, Gadsby K, Zhang W, Deighton CM: Anti TNF-alpha agents are less effective for the treatment of rheumatoid arthritis in current smokers. *J Clin Rheumatol* 2010;16:15-8.
- 28-Fortune DG, Richards HL, Main CJ, Griffiths CE. What patients with psoriasis believe about their condition. *J Am Acad Dermatol*. 1998;39:196-201.
- 29-Gupta MA, Gupta AK, Wateel GN. Early onset (< 40 years age) psoriasis is comorbid with greater psychopathology than late onset psoriasis: a study of 137 patients *Acta Derm Venereol*. 1996;76:464-6.
- 30-Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI .5th ed. New York, Mc Graw Hill Inc, 1999; 495-521.
- 31-Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:510-18
- 32-Bilac C, Ermertcan AT, Bilac DB, Deveci A, Horasan GD. The relationship between symptoms and patient characteristics among psoriasis patients. *Indian J Dermatol Venerol Leprol*. 2009;75(5):551.
- 33-Ko HC, JWA SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: Long-term follow-up study. *J Dermatol* 2010;37:894-99.
- 34- Cassia FF, Carneiro SC, Marques MTQ, Pontes LF, Filgueira AL, Porto LCS. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:303-10.
- 35- Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003;295:55-9.

- 36-Tamer E, Gür G, Polat M, Allı N, Flare-up of pustular psoriasis with fluoksetin:possible of a serotoninergic influence? J Dermatol Treat 2009;20:3;137-40.
37. Aktaş A. Püstüler Psoriyazis ve Tedavisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1: 27-31.
- 38-Oumeish OY, Parish JL:Impetigo herpetiformis.Clin Dermatol 2006; 24:101-4.
- 39-Chaidemenos G,Lefaki I, Mourellou O: Impetigo herpetiformis: menstrual exacerbations for 7 years postpartum.J Eur Acad Dermatol Venerol 2005;19:466-9.
- 40- Şentürk N:Psoriasis ve Gebelik. Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Özdemir M,Koç E.1.Baskı,İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2012:3-9.
- 41-Papp K, Berth- Jones j, Kragballe K,Wozel G, Brassinne M. Scalp psoriasis: a review of curent to topikal options. J Eur Acad Dermatol Venerol 2007;21:1151-60.
- 42-Wozel G. Psoriasis in difficult locations: scalp, nail and intertriginous areas.Clin Dermatol 2008;26:448-59.
- 43-Van de Kerkof PCM, Murphy GM, Austad J, Ljungberg A, Cambazard F, Duvold LB.Psoriasis of the face and flexures.JDermatol Treat 2007;18:351-60.
- 44-Park JY, Kim JH, Choe YB.Facial psoriasis:Comparison of patients with and without facial involvement. J Am Acad Dermatol 2004;50:582-4.
- 45-Canpolat F, Çevirgen Cemil B,Eskioğlu F,Kaya Akış H.Is a facial involvement a sign of severe psoriasis? Eur J Dermatol. 2008; 18(2):169-71.
- 46-Meeuwis KAP,De Hullu JA,Massuger LFAG, Van de Kerkof PCM.Genital psoriasis:A systematic literature review on this disease. Acta Derm Venerol 2011;91:5-11.
- 47-Buechner SA.Common skin disorders of the penis. BJU Int 2002;90:498-506.
- 48-Fischer G,Spurrett B, Fischer A. The chronically symptomatic vulva:aetiology and maagement. Br J Obstet Gynaecol 1995;102:773-79.

- 49-Petty AA, Balkishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 271-5.
50. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatoz* 2010;1(2)91-108.
51. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nature reviews. Immunology*. 2005;5(9):699–711.
- 52-Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135:1-8.
53. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3:137-44.
54. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Sute M, Nestle FO. Spontaneous Development of Psoriasis in a New Animal Model Shows an Essential Role for Resident T Cells and Tumor Necrosis Factor- (alpha). *J Exp Med* 2004; 199: 731-6.
55. Schluns KS, Lefrancois L. Cytokine control of memory T-Cell development and survival. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 269-279.
56. Sabat R, Philipps S, Höflich C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007;16:779-98.
- 57-Teraki Y, Miyake A, Takebayashi R, Shiohara T. Homing receptor and chemokine receptor on intraepidermal T cells in psoriasis vulgaris. *Clin Exp Dermatol*. 2004;29(6):658–63.
- 58- Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis And Role Of T Cells In Psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):574–80.
- 59.Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, ve ark. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 2005;174(1):164–73.

- 60-Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. Interleukin 17-producing CD4 (+) effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123-32.
- 61-. Park H, Li Z, Yang XO. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6:1133-41.
62. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th 1 and Th 17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-11.
63. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:699-706.
64. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116:1218-22.
65. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* 2004;21:241-54.
66. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Lmmunol Today* 1996; 17: 138-46.
67. Lee MR, Cooper J. Immunopathogenesis of psoriasis. *Aus J Dermatol* 2006;47:151-9.
- 68-Ertugrul E, Turgay M. Psoriyazis immünopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;13:13-5.
- 69-Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 113: 1664-1675, 2004.
- 70-Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 257-70.

71. Kalaycı OM. Plak tip psoriasisli hastalarda kırmızı küre hacim dağılım genişliğinin, trombosit aktivasyon parametrelerinin ve inflamasyon belirteçlerinin; inflamasyon, eşlik edebilecek sistemik hastalıklar, klinik aktivite ve tedavi yanıtı ile ilişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji, Uzmanlık Tezi. Ankara, 2012.
72. Kevlekçi C. Psoriasiste darbant UVB ve E vitamininin mutajenik risk üzerine etkilerinin comet tekniği ile araştırılması, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji, Uzmanlık tezi. Ankara 2008.
73. Bos JD. Psoriasis, innate immunity and gene pools. J Am Acad Dermatol 2007; 56: 468-71.
74. Pernet I, Reymermier C, Guezennec A, Branka JE, Guesnet J, Perrier E, et al. Calcium triggers β - defensin (hBD-2 and hBD-3) and chemokine macrophage inflammatory protein-3 α (MIP- 3 α /CCL20) expression in monolayers of activated human keratinocytes. Exp Dermatol 2003; 12:755-60.
75. Boyman O, Conrad C, Dudli C, Kielhorn E, Nickoloff BJ, Nestle FO. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. Br J Dermatol 2005; 152: 1211-8.
76. Torti DC, Feldman SR. Interleukin 12, Interleukin 23, And Psoriasis: Current Prospects. J Am Acad Dermatol 2007;57(6):1059–68.
77. Bachelez H. Immunopathogenesis Of Psoriasis: Recent Insights On The Role Of Adaptive And Innate Immunity. J Autoimmun 2005;25:69–73.
78. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis And Role Of T Cells In Psoriasis. Clin Dermatol. 2007;25(6):574–80.
79. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. Türkiye klinikleri J Dermatol-Spesial Topics 2008; 1(3):1-12.
80. Krueger, J. G. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. J Am Acad Dermatol 2002;46:1-23.

81. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2001;293:334-42.
- 82-Tobin AM, Lynch L, Kirby B, O'Farrelly C. Natural killer cells in psoriasis. *J Innate Immun*. 2011;3(4):403-10.
- 83-Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al: Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN gamma production by NK-T cells. *J Immunol*. 2000;165(7):4076-85.
- 84.Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi.*Dermatoz* 2010;1(2)91-108.
- 85.Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:67-80.
- 86- 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; (5):273-9.
- 87-Terajima S, Higaki M, Igarashi Y, Nogita T, Kawashima M. An important role of tumor necrosis factor-alpha in the induction of adhesion molecules in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 1998;290(5):246-52.
- 88-Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B: Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011;303:691-705.
- 89.Bennermo M, Held C, Stemme S. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem*. 2004;50:2136-40.
90. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet*. 1998;7:1537-45.
- 91-Lee E, Trepicchio WL, Oestreicher JL, Pittman D, Wang F, Chamian F, et al. Increased expression of interleukin 23 p19 and p40 in lesional skin of patients with psoriasis vulgaris. *J Exp Med*. 2004;199(1):125-30.

- 92-Ma HL, Liang S, Li S, Napierata L, Brown T, Benoit S, et al. IL-22 is required for Th 17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest.* 2008;118:597-607.
- 93.Kalaycı B.N.Psorazis hastalarında serum endotelin-1 ve nitik oksit düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkisi,İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi,Dermatoloji, Uzmanlık tezi,Malatya 2008.
- 94-Yıldız H.Psoriasisli hastalarda asitretin, darbant UVB ve asitretin-darbant UVB uygulamalarının klinik sonuçları ile periferik kanda ICAM-1 düzeylerinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası karşılaştırılması.Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji, Uzmanlık tezi,Kayseri 2010.
- 95.Ş. A.Bilgen. Psoriatik artrit.Türkiye Klinikleri J Dermatol-Spesial Topics 2008;1(3):49-54.
- 96.Gençoğlu G. Psoriasis ile ilişkili diğer tutulumlar. .Psoriasis Güncel Yaklaşımlar.Ed. Özdemir M,Koç E.1.Baskı,İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2012:51-5.
- 97.Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007; 25: 529-34.
- 98.Atakan N, Doğan S.Psoriasis sistemik bir hastalıkmıdır? *Turk J Dermatol.* 2012;6:119-22.
- 99-Canpolat F. Klinik Özellikler ve Fenomenler. Özdemir M, Koç E. Psoriasiste Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı,İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2012:29-47.
- 100.Türsen Ü.Dermatolojide Fenomenler.Türkiye Klinikleri J Dermatol 2009;19(2):85-97.
101. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:563-9.70.
- 102.Mobini N,Toussaint S, Kamino H: Noninfectious erthmematous, papuler ans squamous diseases.Lever's Histopatology of skin.10.erd. Phiadelphia, Lippincott Wiliams and Wilkins,2009;174-9.

- 103.Karaca S.Tanı Ve Ayırıcı Tanı. Özdemir M, Koç E. Psoriasisste Güncel Yaklaşımlar. 1. Baskı,İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2012:71-7.
- 104.Yiu K-H, Yeung C-K, Chan H-T, Wong RMY, Tam S, Lam K-F, ve ark. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol.* 2011;164(3):514–20.
105. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, ve ark. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24(7):789–96.
106. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, 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(3):202–4.
- 107.Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease revised 2011.
108. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Murk O. Risk of over diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers *Eur Respir J* 2002; 20:1117-22.
109. Hnizdo E, Glindmeyer HW, Petsonk EL, Enright P, Buist AS. Case definitions for chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2006; 3:95-100.
110. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav A, Buist AS, Manino DM. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-32.
- 111.Buist AS, Vollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG. The Burden of Obstructive Lung Disease Initiative (BOLD): Rationale and Design. *COPD* 2005; 2:277-83.
- 112.Polatlı M. KOAH: Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri. In Özlü T, Metintaş M, Karadağ M, Kaya A (eds) *Solunum Sistemi ve Hastalıkları.* İstanbul Tıp Kitabevi (2010); 663-9.

113. Samurkaşoğlu B. Güncel Bilgiler Işığında Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Saryal SB, Acıcan T. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri, Ankara: Bilimsel Tıp Kitabevi 2003; 12-32.
114. Öz B. Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında patoloji. In Bilgiç H, Karadağ M (eds) Tanımdan Tedaviye Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı. Toraks Kitapları (2008); 23-36.
115. Ocak M.C.Koah'da vitamin d'nin rolü.Çukurova üniversitesi,Göğüs Hastalıkları,Uzmanlık tezi.Adana,2012.
116. Global Initiative For Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Updated 2008, chapter 4: 24-30.
117. Türk Toraks Derneği Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı Tanı ve Tedavi Uzlaş Raporu 2010.
118. Türkkkan S.KOAH hastalarının 35 yaş üzeri ve birinci derece akrabalarında KOAH prevalansının araştırılması.İnönü Üniversitesi,Göğüs Hastalıkları,Uzmanlık tezi.2012, Malatya .
- 119.Tezçağırır G.KOAH'lı hastalarda komorbiditeler ve sistemik inflamasyon arasındaki ilişki. Çukurova üniversitesi,Göğüs Hastalıkları,Uzmanlık tezi.Adana,2011.
120. Rennard SI, Fogarty C, Kelsen S, Long W, Ramsdell J, Allison J, Mahler D, Saadeh C, Siler T,Snell P. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:926-34.
121. Dentener MA, Creutzberg EC, Pennings HJ, Rijkers GT, Mercken E, Wouters EF. Effect of infliximab on local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. Respiration 2008; 76:275-82.
- 122.Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. Thorax 2000; 55:114-20.

123. Yende S, Waterer GW, Tolley EA, Newman AB, Bauer DC, Taaffe DR, Jensen R, Crapo R, Rubin S, Nevitt M, Simonsick EM, Satterfield S, Harris T, Kritchevsky SB. Inflammatory markers are associated with ventilatory limitation and muscle dysfunction in obstructive lung disease in well functioning elderly subjects. *Thorax* 2006; 61: 10-16.
124. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, et al. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1 β -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1059-64.
- 125- Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg- Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:250-5.
- 126- Torres JP, Pinto-Plata V, Casanova C, Mullerova H, Cordoba-Lanus E, Muros de Fuentes M, Aguirre-Jaime A, Celli BR. C-reactive protein levels and survival in patients with moderate to very severe COPD. *Chest* 2008; 133:1336-43.
- 127- Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, Schols AM. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006; 61:17-22.
- 128- Fogarty AW, Jones S, Britton JR, Lewis SA, McKeever TM. Systemic inflammation and decline in lung function in a general population: a prospective study. *Thorax* 2007; 62:515-20.
129. Çalıkoglu M. KOAH Patogenezi. Türkiye Solunum Araştırmaları Derneği KOAH Bülteni. 2009; 1: 2-5.
130. Tatlıcıoğlu T. KOAH Patogenezi. *Sendrom Dergisi* (2008); 20: 8-20.
131. Simin A. Psoriasis sistemik bir hastalık mıdır.? Türkiye Klinikleri J Dermatol-Spesial Topics 2008;1(3):45-9.
132. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol.* 2006;33:210-2.
133. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.

- 134-Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G,Başkal N, Beyhan Z, Bolu E,Can S, Çorakçı A, Dağdelen S, Güvener Demirağ N, Nar Demirel A, Erbaş T, Gürsoy A, Güllü S, Dağcı Ilgın Ş, Karakoç A, Kulaksızoğlu M, Şahin M, Tanacı N, Törüner F Başçıl Tütüncü N, Üçkaya G, Yetkin İ, Yılmaz M. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Kılavuzu 2009.
135. Wenk K, Arrington K, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Apr;25(4):383-91.
136. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology*. 2008;216:152-5.
- 137.Neimann AL,Sherf M, Vidavsky L,Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J:Association between psoriasis and the metabolic syndrome.*Dermatology* 2008;216:152-5.
- 138.Gisoni P, Tessari G, Conti A et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis:a hospital-based case-control study.*Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
139. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
- 140.Çelik R,Derviş E, Balaban D,Günay C: Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliği.*Türkderm* 2010;44:204-8.
141. Döner N, Yaşar Ş, Ekmekçi TR: Obezite ile ilişkili Dermatolojik Hastalıkların Obezlerde ve Aşırı Kilolularda Araştırılması. *Türkderm* 2011;45:146-51.
142. Wenk K, Arrington K, Ehrlich A. Psoriasis and non-alcoholic fatty liver disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010 Sep 14. [Epub ahead of print]
143. Mehta S, Farmer JA: Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:134-8.
- 144.Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al: Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.

145. Hamminga EA, Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):768-73.
146. Gürer M.A, Gökalp H:Psoriasis ve Obezite.Türkderm 2012;46:3-6.
147. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21:1330-2.
148. Vanizor Kural B, Orem A, Cimşit G, Yandi YE, Calapoglu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta*. 2003;328:71-82.
149. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J*. 2003;44:24-6.
150. Ahlehoff O, Gislason GH et al. Psoriasis and risk of atrial fibrillation and ischaemic stroke: Danish Nationwide Cohort Study. *Eur Heart J* 2012;33:2054-64.
151. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R .et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124:775.e1-6.
152. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-41.
153. Brauchli YB, Jick SS, Meier CR. Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2008;159:1331-7.
154. Dreier J, Weitzman D, Shapiro J, et al. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008;159:956-60.
155. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications of disease management. *JEADV* 2012;26(suppl.2):3-11.
156. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006; 28:1245-57.

- 157-Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2009 update. Available at. www.goldcopd.com
158. Barnes P.J, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. Eur Respir J 2009; 33: 1165-85.
159. Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 333-93.
160. Foster TS, Miller JD, Marton JP, et al. Assessment of the economic burden of COPD in the US: a review and synthesis of the literature. COPD 2006; 3: 211-8.
- 161.Koc E, Tunca M, Akgul EO, et al: Effects of etanercept on urine neopterin levels in patients with psoriasis in a controlled, open-label study. J Dermatol2009;36:191-6.
- 162.Adışen E, Gürer MA: Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. Türkderm 2008; 42: 15-7.
- 163.Davidovici BB, Sattar N, Prinz JC, et al: Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. J Invest Dermatol 2010;13:1785-96.
- 164.Gülekon A, Adışen E: Psoriasis ve Komorbiditeler. Türkderm 2008; 42: 23-17.
- 165.Borská L, Fiala Z, Krejsek J, et al: Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. Physiol Res 2006;55:699-706.
- 166.Mussi A, Bonifati C, Carducci M, et al: Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. J Biol Regul Homeost Agents 1997;11:115-8.
- 167.Bozkurt NM, Yıldırım M, Ceyhan AM, Kara Y, Vural Y: Psoriasisli hastalarda serum visfatin düzeylerinin araştırılması. Türkderm 2010;44:15-8.
- 168.Gönül T, Başak PY, Kara Y Akaya VB, Vural H: Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin araştırılması. Türkderm 2009;43:48-52.

169. Ragab HM, El Maksoud NA, Farid Roaiah MM: Biochemical Significance of Proinflammatory Cytokines in Psoriasis vulgaris among Egyptian Patients. *J Am Sci* 2010;6:423-9.
170. Chodorowska G: Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:147-51.
171. Tigalnova M, Bjerke JR, Gallati H, et al: Serum levels of interferons and TNFalpha are not correlated to psoriasis activity and therapy. *Acta Derm Venereol* 1994;186:25-7.
172. Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013 Apr 1. Doi:10.1111/bjd.12355. [Epub ahead of print]
173. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2010 Aug;35(6):645-9.
174. Dinarello CA, Wolff Sheldon M. The role of interleukin -1 in disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 106-113.
175. Zepter K, Haffner A, Soohoo LF, et al. Induction of biologically active IL-1 beta-converting enzyme and mature IL-1 beta in keratinocytes by inflammatory and immunologic stimuli. *J Immunol* 1997; 159. 6203-8.
176. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J of Dermatology*. 1999,38,241-51.
177. Debets R, Hengmans JPJJ, Troost JJ, et al. Enhanced production of biologically active interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta by psoriatic epidermal cells ex vivo: evidence of increased cytosolic interleukin-1 beta levels and facilitated interleukin 1 release. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1624-30.
178. Cooper KD, Hammerberger C, Baadsgaard O, et al. IL-1 activity is reduced in psoriatic skin. Decreased IL-1 alpha and increased non functional IL- 1 beta. *J immunol* 1990; 144: 4593-4603.

179. Trevisan G, Stinco G, Giansante C et al. Psoriasis and endothelins. *Acta Derm Venereol Supply*(Stockh). 1994; 186: 139-140.
180. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32: 982-86.
181. 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.
182. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
183. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A: Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16.
184. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, et al. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology* 2005;211:103-6.
185. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National psoriasis foundation. Clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-42.
186. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
187. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009; 145: 700-703.
188. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61- 7.
189. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al.: Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1580- 4.

- 190 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415–28.
191. Poulain M, Doucet M, Drapeau V et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis* 2008; 5: 35–41.
192. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 342–350.
193. Sethi S, Maloney J, Grove L, Wrona C, Berenson CS. Airway inflammation and bronchial bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:991–98.
194. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Siafakas NM. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir Med* 2003; 97: 863–871.
195. Sapey E, Wood AM, Ahmad A, Stockley RA. TNF{alpha} rs361525 polymorphism is associated with increased local production and downstream inflammation in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:192–199.
196. Zhan P, Wang J, Wei SZ et al. TNF-308 gene polymorphism is associated with COPD risk among Asians: meta-analysis of data for 6,118 subjects. *Mol Biol Rep* 2011; 38: 219–227
197. Suissa S, Ernst P, Hudson M. TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2008; 21: 234–238.
198. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl. 2): ii30–36.
199. Morhenn VB. Langerhans cells may trigger the psoriatic disease process via production of nitric oxide. *Immunol Today* 1997; 18: 433–436.
200. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 701–706.

201. Ito K, Barnes PJ. COPD as a disease of accelerated lung aging. *Chest* 2009; 135: 173–180.

EKLER

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Sedef hastalarında eşlik edebileceği düşünülen akciğer hastalığının araştırılmasıdır

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Özel bir koşul gerekmemektedir.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Kontrollerinizde yapıldığı gibi Dermatoloji uzmanınca muayeneniz yapılacaktır. Hastalığınızın şiddeti hesaplandıktan sonra Göğüs Hastalıkları uzmanı tarafından muayeneniz yapılacaktır. kanınızda bu hastalıkta rol oynadığını düşündüğümüz bazı maddelere bakılmak üzere sizden kan örneği alınacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Çalışma boyunca en fazla ik kez muayene için hastaneye başvurmanız gerekmektedir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

15.09.2011- 15.09.2012 tarihleri arasında bavyuracak olan hastalar çalışmaya dahil edilecektir. 12 aylık süre içerisinde tahminen 60 psoriasis (sedef) hastasının başvurması beklenmektedir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Sadece muayene olduğunuz süre (1 kez)

ÇALIşMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu araştırmada sizin için beklenen yararlar başka hastaların da yararına kullanılabilecek bir çalışmaya katılmış olmanızdır. Bunun dışında tedavi edici özelliği olmayan bir çalışmadır. Sedef hastalığının akciğerleri etkileyen bir hastalık olup olmadığı araştırılacaktır.

HANGİ KOşULLARDA ARAşTIRMA DIşI BIRAKILABİLİRİM?

Eşlik eden başka bir hastalığın (yüksek tansiyon, astım vs,) olması, herhangi bir nedenle ağızdan tedavi almıyor olmak, herhangi bir solunum yolu hastalığının varlığı, solunum yollarını etkileyen bir işte çalışıyor olmak, yer değiştirme, ulaşılamama gibi nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

ARAşTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırıcıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, ya da diğer rahatsızlıklarınız için 554 570 32 18no.lu telefondan Dr Hasip Karakuş’a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 3 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAşTIRMA EKİBİ DIşINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

PSORİAZİS HASTALARININ PARAMETRELERİ

Tarih:

Adı soyadı:

Hasta no:

Dosya no:

Yaş:

Cinsiyet:

Boy:

Kilo:

Meslek:

Dermatolojik inceleme:

Klinik tip:

Hastalık süresi :

VKI:(Vücut kitle indeksi):

PASI:(Psoriazis alan şiddet indeksi)

VYA:Vücut yüzey alanı:

Diğer bulgular:

Diğer sistemlerle ilgili yakınma yada bulgular:

Ek hastalık öyküsü: (Astım, KOAH, Diabet, Kardiovasküler Hastalık vb)

Alışkanlıkları:

Soygeçmiş:

Laboratuvar bulguları:

KONTROL GRUBU PARAMETRELERİ

Tarih:

Adı soyadı:

Yaş:

Cinsiyet:

Dosya no:

Boy:

Kilo:

VKI:

Meslek:

Dermatolojik inceleme:

Hastalık öyküsü:

Diğer sistemlerle ilgili yakınma yada bulgular:

Soygeçmiş:

Ek hastalık öyküsü (Astım, KOAH, Diabet, Kardiovasküler Hastalık vb)

Alışkanlıkları:

Laboratuar Bulguları: