

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

**SEBOREİK KERATOZLU HASTALARDA  
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. İSMAİL ÖRS**

**BOLU**

**2011**



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

**SEBOREİK KERATOZLU HASTALARDA  
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**DR. İSMAİL ÖRS**

**TEZ DANIŞMANI  
DOÇ. DR. ALİ HAYDAR PARLAK**

**BOLU**

**2011**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında sağladığı uyumlu, titiz ve bilimsel çalışma ortamıyla eğitimimde desteğini ve yardımını gördüğüm, yanında çalışmaktan her zaman onur duyduğum, bana her zaman sabır, özveri ve hoşgörü gösteren, ayrıca tez danışmanım olarak da yardım ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ali Haydar Parlak’a, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalanmama sonsuz imkan tanıyan değerli hocalarım Doç. Dr. Mualla Polat ve Doç. Dr. Nadir Göksügür’e, Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı değerli hocam Prof. Dr. Başak Kandi’ye, asistanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum, her zaman yardımlarını gördüğüm Uzm. Dr. Yaşar İbrahimbaş, Uzm. Dr. Berna Kılıç, Uzm. Dr. Betül Şereflican, Uzm. Dr. Yasemin Yıldırım, Dr. Erkan Kılıç, Dr. Anıl Makara ve Dr. Hatice Kaya’ya, endokrinolojik konulardaki bilgilerini paylaşan değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Oğuz Dikbaş’a, çalışmalarım sırasında biyokimya laboratuvarı imkânlarını kullanma olanağı sağlayan Doç. Dr. Güler Buğdaycı’ya ve diğer tüm biyokimya laboratuvarı çalışanlarına, verilerin istatistiksel analizinin değerlendirilmesinde yardımcı olan kıymetli arkadaşım Uzm. Dr. Murat Dıramalı’ya ve Uzm. Dr. Ahmet Dudak’a, asistanlığım süresince uyum içinde çalıştığım, her zaman yardım ve dostluklarını gördüğüm hemşirelere, hastanenin diğer tüm personeline, hastalarım, hayatım boyunca hiçbir konuda beni yalnız bırakmayan, daima sabır ve anlayışla yanımda olduklarını bildiğim anneme, babama, kardeşlerime, benim her türlü kahrımı çeken, benden desteğini hiçbir zaman esirgemeyen eşime ve beni hayata bağlayan, yaşama sevincim, kızım Fatma İlay’a çok teşekkür ederim.

Dr. İsmail Örs

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa

|                                             |      |
|---------------------------------------------|------|
| TEŞEKKÜR                                    | iii  |
| İÇİNDEKİLER                                 | iv   |
| SİMGELER VE KISALTMALAR                     | vi   |
| ŞEKİLLER                                    | vii  |
| TABLolar                                    | viii |
| ÖZET                                        | ix   |
| ABSTRACT                                    | x    |
| 1 GİRİŞ VE AMAÇ                             | 1    |
| 2 GENEL BİLGİLER                            | 3    |
| 2.1 Seboreik keratoz                        | 3    |
| 2.1.1 Epidemiyoloji                         | 3    |
| 2.1.2 Etiyoloji ve patogeneZ                | 4    |
| 2.1.3 Klinik                                | 6    |
| 2.1.3.1 Stukko keratoz                      | 7    |
| 2.1.3.2 Dermatozis papüloza nigra           | 7    |
| 2.1.3.3 Ters folliküler keratoz             | 8    |
| 2.1.4 Histopatoloji                         | 8    |
| 2.1.4.1 Akantotik tip seboreik keratoz      | 9    |
| 2.1.4.2 Hiperkeratotik tip seboreik keratoz | 9    |
| 2.1.4.3 Adenoid tip seboreik keratoz        | 10   |
| 2.1.4.4 Klonal tip seboreik keratoz         | 10   |
| 2.1.4.5 İrrite tip seboreik keratoz         | 10   |
| 2.1.4.6 Melanoakantom                       | 10   |
| 2.1.5 Tanı                                  | 11   |
| 2.1.6 Ayırıcı tanı                          | 11   |
| 2.1.7 Tedavi                                | 12   |
| 2.1.8 Prognoz                               | 13   |
| 2.2 Metabolik sendrom                       | 14   |
| 2.2.1 Epidemiyoloji                         | 14   |
| 2.2.2 Etiyoloji ve patogeneZ                | 15   |
| 2.2.3 Tanı kriterleri                       | 16   |

|                                                       |    |
|-------------------------------------------------------|----|
| 2.2.4 Metabolik sendromda koruyucu önlemler ve tedavi | 17 |
| 2.2.4.1 Koruyucu önlemler                             | 17 |
| 2.2.4.2 Farmakolojik tedavi                           | 18 |
| 2.2.5 Prognoz                                         | 19 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                    | 20 |
| 4. BULGULAR                                           | 22 |
| 5. TARTIŞMA                                           | 30 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER                                  | 36 |
| 7. KAYNAKLAR                                          | 37 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                   |                                                                |
|-------------------|----------------------------------------------------------------|
| ACE:              | Anjiotensin Dönüştürücü Enzim                                  |
| AHA:              | Amerikan Kalp Birliği                                          |
| AKŞ:              | Açlık Kan Şekeri                                               |
| ARB:              | Anjiotensin Reseptör Blokeri                                   |
| ATP-III:          | Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli                                   |
| ATP-III A:        | Adapte Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli                            |
| CO <sub>2</sub> : | Karbondioksit                                                  |
| Erbium:YAG:       | Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet                                 |
| FGFR3:            | Fibroblast Growth Faktör Reseptör 3                            |
| HDL:              | Yüksek Dansiteli Lipoprotein                                   |
| HPV:              | Human papilloma virus                                          |
| IDF:              | Uluslararası Diyabet Federasyonu                               |
| LDL:              | Düşük Dansiteli Lipoprotein                                    |
| MS:               | Metabolik sendrom                                              |
| NCEP-ATP III:     | Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli |
| NHLBI:            | Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü                           |
| PIK3CA:           | Fosfotidilinositol 3 Kinaz, Katalitik, Alfa Polipeptit         |
| SK:               | Seboreik keratoz                                               |
| TA:               | Kan Basıncı                                                    |
| TG:               | Trigliserid                                                    |
| UV:               | Ultraviyole                                                    |
| VKİ:              | Vücut Kitle İndeksi                                            |
| VLDL:             | Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein                                |

**ŞEKİLLER****Sayfa****Şekil 1.** Yüz yerleşimli SK olgusu

28

**Şekil 2.** Gövde yerleşimli SK olgusu

28

| <b>TABLolar</b>                                                                                      | <b>Sayfa</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| <b>Tablo 1.</b> IDF metabolik sendrom tanı kriterleri                                                | 16           |
| <b>Tablo 2.</b> Hasta ve kontrol grubu metabolik parametrelerinin karşılaştırılması                  | 23           |
| <b>Tablo 3.</b> Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması             | 23           |
| <b>Tablo 4.</b> Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin metabolik parametrelerinin karşılaştırılması  | 24           |
| <b>Tablo 5.</b> Erkek hasta ve erkek kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması | 25           |
| <b>Tablo 6.</b> Hasta ve kontrol grubundaki kadınların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması  | 26           |
| <b>Tablo 7.</b> Kadın hasta ve kadın kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması | 26           |
| <b>Tablo 8.</b> SK sayılarına göre MS sıklığı                                                        | 27           |
| <b>Tablo 9.</b> Hasta ve kontrol gruplarında akrokordon ve MS birlikteliğinin karşılaştırılması      | 29           |
| <b>Tablo 10.</b> Akrokordonlu bireylerde metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması              | 29           |

## ÖZET

**İsmail Örs. Seboreik Keratozlu Hastalarda Metabolik Sendrom Sıklığı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Bolu, 2011.**

Seboreik keratoz sık görülen, kahverengi-siyah renklerde, papül veya plaklar ile karakterize benign bir deri tümörüdür. Etiyolojisi bilinmemekle birlikte genetik, UV ve enfeksiyonlar suçlanan nedenler arasındadır. Seboreik keratoz akrokordon ve akantozis nigrikans gibi etiyolojilerinde metabolik ve endokrinolojik faktörlerin rol oynadığı durumlarla sık birliktelik gösterir. Bizde çalışmamızda seboreik keratoz ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

Çalışma, Ağustos 2010 – Ağustos 2011 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 100 seboreik keratoz hastası ve 100 seboreik keratoz dışı dermatolojik hastalığı olan kontrol grubuyla, toplam 200 kişi üzerinde yapıldı. Akromegali, Cushing sendromu gibi obeziteye neden olabilecek endokrinolojik bozukluğu bulunan, insülin direnci yaratabilecek ilaç kullanan, hamileler, sekonder tansiyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm hastaların, bel çevreleri, kiloları, boyları, tansiyon arteriyel değerleri ölçüldü ve açlık kan şekeri, trigliserit, kolesterol, HDL, LDL, VLDL değerlerine bakıldı. Metabolik sendrom tanısı için Uluslararası Diyabet Federasyonu tanı kriterleri kullanıldı.

Seboreik keratoz hastalarında kontrol grubuna göre metabolik sendrom sıklığı daha fazla saptandı ( $p<0.001$ ). Hasta grubunda bel çevresi, VKİ, AKŞ, sistolik ve diastolik TA, TG ve VLDL değerlerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptandı.

Sonuç olarak çalışmamızda, seboreik keratozlu hastalarda metabolik sendrom sıklığı (%71), aynı yaş grubundaki kontrol grubundan (%32) anlamlı derecede yüksekti. Hastalarımızın %61'inde seboreik keratoz ve akrokordon birlikteliği bulunmaktaydı. Kilo alımı ile seboreik keratoz ve akrokordon görüme sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken seboreik keratoz sayısı, yerleşim yeri ile metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı. Metabolik sendromun yol açtığı endokrinolojik ve immünolojik değişikliklerin seboreik keratoz etiyolojisindeki rollerinin araştırıldığı yeni çalışmalar seboreik keratoz etiyolojisinin aydınlatılmasında faydalı olacaktır.

**Anahtar kelimeler: Seboreik keratoz, Metabolik sendrom**

## ABSTRACT

**İsmail Örs. Frequency of metabolic syndrome in patients with seborrheic keratosis. Medical Speciality Thesis in Dermatology, Bolu, 2011.**

Seborrheic keratosis is a commonly seen benign skin tumor which is characterized by brown-black colored papule or plaques. Although its etiology is not known, UV and infections are among the possible causes that are blamed. Seborrheic keratosis is commonly found with acrochordon and acanthosis nigricans which have endocrinologic and metabolic risk factors. In this study we aimed to investigate the relationship between seborrheic keratosis and metabolic syndrome.

The present study included 200 participants, 100 patients with seborrheic keratosis and 100 patients as control group, who referred to AIBU between August 2010 and August 2011. Patients with endocrinological disorders which can cause obesity such as acromegaly or Cushing's syndrome, patients using drugs which can cause insulin resistance, pregnant women and patients with secondary hypertension are excluded. Waist circumference, weight, height and blood pressure levels of all patients were measured and fasting plasma glucose, TG, Cholesterol, HDL, LDL, VLDL levels were performed. The diagnosis of metabolic syndrome was made using the criteria defined by the International Diabetes Federation.

When compared to control group, metabolic syndrome frequency was higher among patients with seborrheic keratosis ( $p<0.001$ ). In patient group waist circumference, BMI, FPG, systolic and diastolic blood pressure, triglyceride, VLDL levels were statistically significant.

As a result, in our study, metabolic syndrome frequency in seborrheic keratosis patients was significantly higher than age matched control group (71% vs 32% respectively). 61% of our patients had seborrheic keratosis and acrochordon together. There was a meaningful correlation between gaining weight and frequency of seborrheic keratosis and acrochordon. However there was not a meaningful correlation between the number and location of seborrheic keratosis and metabolic syndrome frequency. New studies on the effects of endocrinological and immunological changes due to metabolic syndrome in the etiology of seborrheic keratosis will be useful in clarifying the etiology of seborrheic keratosis

**Key words: Seborrheic Keratosis, Metabolic Syndrome**

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Seboreik keratoz (SK); patogenezi bilinmeyen, sık görülen, epidermal keratinositlerin proliferasyonu sonucu oluşan benign bir deri tümörüdür (1-4).

Deriden kabarık, oval, açık kahverengiden siyaha kadar farklı renklerde olabilen, keskin sınırlı, nadiren üç santimetreden büyük boyutlara ulaşabilen papül, plak ve nodüller şeklindedirler. En sık gövdede yerleşmekle birlikte yüzde, saçlı deride, kol ve bacaklarda da izlenebilir (4,5).

Etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Genetik faktörler, büyüme faktörleri, güneş maruziyeti ve *human papilloma virus* (HPV) suçlanan faktörler arasında yer almaktadır (4,5).

SK'nin histopatolojik incelemesinde tabanı komşu epidermisten çıkıntılı düz bir hat oluşturacak şekilde tümöral lezyonlara rastlanır. Çoğu olguda akantoz, belirgin papillomatoz, hiperkeratoz temel bulgulardır (1,4).

SK, genellikle 30 yaşın üzerinde ortaya çıkar. Görülme sıklığı ve sayısı yaşla birlikte artmaktadır (2,4,5).

SK ve akrokordon (skin tag) adı verilen deri tümörlerinin birlikteliği sık olarak görülmektedir ve her iki tümörün de kilolularda sayılarının arttığı bildirilmektedir (6-8). Ayrıca akrokordonlu bireylerle bozulmuş glukoz intoleransı, diyabet ve metabolik sendrom arasında ilişki bulunduğu dair çalışmalar mevcuttur (9-11). Diyabet, akantozis nigrikans, akrokordon ve SK birlikteliğini gösteren bir çalışma da bulunmaktadır (12). Yine diyabetli hastalarda SK'nin sık görüldüğü bildirilmektedir (13).

Metabolik sendrom (MS) ise patogenezi tam olarak bilinmeyen, insülin direnci zemininde gelişen, dislipidemi, glukoz intoleransı, hipertansiyon ve santral obezite ile birlikteliği tanımlayan bir risk faktörleri topluluğudur. İnsülin direnci sendromu, sendrom X gibi farklı adlarla da anılmaktadır (14-16). Dünyada ve ülkemizde erişkin toplumun yaklaşık üçte birinde MS bulunması, diyabet ve kardiyovasküler hastalıklara neden olması, morbidite ve mortaliteye yol açması MS'yi giderek büyüyen bir toplumsal sağlık sorunu haline getirmektedir (16).

SK sıklığının yaş ile ve kilo alımıyla artması, diyabetlilerde ve akrokordonlu bireylerde sık ortaya çıkması, akantozis nigrikans gibi endokrinolojik durumlarla

birliktelik göstermesi, SK'nin MS ile ilişkisi olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, literatürde bildiğimiz kadarı ile SK'nin MS ile ilişkisini araştıran çalışma bulunmamaktadır. SK ve MS arasındaki ilişkinin aydınlatılması SK etiyolojisinin anlaşılmasında faydalı olabileceği gibi MS'nin deri bulgularının daha iyi anlaşılmasına da katkısı olacaktır. Biz bu çalışmamızda SK hastalarında MS sıklığını araştırarak kontrol grubu ile karşılaştırdık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Seboreik keratoz

Seboreik keratoz, etiopatogenezi tam olarak açıklanamamış, genellikle göğüs ve sırtta yerleşmekle birlikte yüz ve boyun gibi diğer bölgelerde de izlenebilen, oval, deriden hafif kabarık, gri, kahverengi veya siyah renklerde olabilen papül ve plaklarla karakterize, iyi huylu bir deri tümörüdür (1,4).

Sinonimleri; senil keratoz, seboreik verrü, verruka seboreika senilis ve bazal hücreli epitelyomadır (3).

SK'nin ilk tanımlanma tarihi bilinmemekle birlikte, klinik ve histolojik özellikleri 1927 yılında Frudenthal tarafından tanımlanmıştır (5).

“*Seboreik*” kelimesi lezyonların yağlı görünümünü yansıtmaktadır ve sebace glandlarla ilgili bir patoloji söz konusu değildir. SK, “*verruka seboreika*” olarak da adlandırılmasına karşın HPV enfeksiyonu olarak kabul edilmemekte ve verrüköz yüzey gösterebilmesi nedeniyle bu isimle adlandırılmaktadır (4).

#### 2.1.1 Epidemiyoloji

SK, en sık görülen benign epidermal tümörüdür ve farklı klinik görünümü nedeniyle hastalarda sık olarak endişeye yol açar. SK, adolesanlarda da görülebmesine rağmen sayıları genellikle orta yaşlardan sonra artmaktadır (2). Kadın ve erkeklerde görülme oranı eşittir. SK'nin tipik lezyonunun beyaz ırkta daha sık, Asya'lılarda ise daha az sıklıkta olduğu bildirilmektedir. SK, siyah ırkta nadir görülmesine rağmen, SK'nin bir varyantı olan dermatosis papülloza nigra siyah ırkta daha sık olarak bulunmaktadır (1,17,18).

Avustralya' da yapılan bir çalışmada 50 yaş üzeri bireylerin tümünde SK varlığı saptanmıştır (19). Kwon ve arkadaşları, yaşları 40 ila 70 arasında değişen 303 Koreli erkekte yaptıkları çalışmada SK prevalansını %88.1 olarak bulmuşlardır (17). Furue ve arkadaşları Japonya'da kliniklere başvuran 67.448 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada SK prevalansını %1.62 olarak saptamışlardır (20). Patange ve arkadaşları ise Hindistan'da 55 yaş ve üzeri 200 hastada yaptıkları bir çalışmada SK sıklığını %37.5 olarak bulmuşlardır (21). Ülkemizde Baykal ve arkadaşları yaşları 65 ile 92 arasında değişen 210 hastada yaptıkları çalışmada SK'ye %5.2 oranında

rastlamışlardır (22). Yine ülkemizde 65 yaş ve üzeri 287 hastada yapılan bir başka çalışmada ise SK sıklığı %6.3 olarak saptanmıştır (23).

### 2.1.2 Etiyoloji ve patogenezi

SK'nin etiyolojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Bununla birlikte; genetik, güneş maruziyeti ve enfeksiyonlar etiyolojide suçlanan faktörler arasında bulunmaktadır (2,18).

SK gelişen bir çok hastanın, sıklıkla, pozitif aile hikayesine sahip olması genetik yatkınlığa işaret etmektedir (2). Aile öyküsü pozitif olanlarda otozomal dominant geçiş düşünülmektedir (5,18). Bugüne kadar herhangi bir genetik lokus veya kromozomal anomali saptanmamasına rağmen, apoptoz belirteçlerinden p53 ve Bcl-2'nin ekspresyonunda düzensizlikler gösterilmiştir (2). SK'lilerde yapılan çalışmalarda fibroblast büyüme faktörü reseptörü 3 (FGFR3)'ü kodlayan gende mutasyonlar saptanmıştır (5). Ayrıca SK'li hastalarda Klas 1 fosfatidilinozitol 3-Kinaz'ın katalitik p 110 subunitini kodlayan Fosfatidilinositol 3 Kinaz Aktivasyon, Katalitik, Alfa polipeptit (PIK3CA) geninde mutasyonlar bulunmuştur (18,24). Bütün bunlar SK gelişiminde genetik faktörlerin etiyolojide rol alabileceğini düşündürmektedir.

Elbise ile örtülü alanlarda daha sık görülmesine rağmen, güneş hasarına maruz kalan alanlarda da SK'nin sık olarak görülmesi ultraviyole (UV)'nin SK etiyolojisindeki rolünü desteklemektedir (5,18). Kwon ve arkadaşları hayat boyu günde 6 saatten fazla kümülatif güneş ışığına maruz kalanlarda, günde 3 saatten daha az maruz kalanlara oranla 2.28 kat daha fazla SK görülme riski saptamışlardır. Yine aynı çalışmada yaşla birlikte görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir (17).

HPV'nin etiyolojide rolü olmadığı düşünülmektedir (4). Lee ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SK ve HPV birlikteliğini gösteren bulguya rastlayamamışlardır (25). Zhao ve arkadaşları da 89 SK lezyonunda yaptıkları ışık ve elektron mikroskop incelemesinde sadece 4 lezyonda HPV enfeksiyonu ile ilişki saptamışlardır (26). Bu çalışmalar sonucunda HPV'nin etiyolojideki rolü ispatlanamamıştır.

Borenstein ve arkadaşları ise yaptıkları çalışmada, SK hastalarında *Pityrosporum ovale* sıklığını kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (27).

SK'nin inflamatuvar hastalıklar ve eksfoliatif dermatitlerle de ilişkisi saptanmıştır. Eritrodermiye yol açan nedenler ortadan kaldırıldığında SK'de gerileme gözlenmiştir (5,28).

SK'nin gebelikte sayı ve büyüklüğünde artış meydana gelebilmektedir. Gebeliğin sonlanmasıyla da lezyonlarda gerileme gözlenebilmektedir (5).

Ayrıca SK görülme sıklığının kilolularda sıklığının arttığını bildiren bir olgu sunumu olduğu gibi aralarında ilişki olmadığına dair bir çalışma da mevcuttur (8,29). Yine SK'lerin diyabetlilerde sık olarak görüldüğüne dair bir yayın bulunmaktadır (13).

SK, akrokordon hastalarıyla da sık birliktelik göstermektedir. Her iki lezyonun gelişiminden sorumlu olarak epidermal büyüme faktörlerinin etkisi üzerinde durulmaktadır (6,12,30).

İç organ malignitelerinin seyri sırasında da çok sayıda SK hızla ortaya çıkabilir. Buna Leser-Trélat bulgusu adı verilmektedir. Paraneoplastik bir sendrom olduğu düşünülmektedir (5). Malignitelerin % 60'ını adenokarsinomlar oluşturur ve primer olarak mide ve kolon kaynaklı adenokanserler sonucu ortaya çıkar (1,18). Olguların %40'dan fazlasına kaşıntı eşlik eder. Yine olguların % 20'sine başka bir paraneoplastik sendrom olan malign akantozis nigrikans eşlik edebilir (1,2,5). Lezyonlar genellikle malignitelere eşlik etmesine rağmen hipofiz ve testisin benign tümörlerine eşlik eden izole olgular da bildirilmiştir. Leser-Trélat bulgusunun patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte tümörden salgılanan büyüme faktörlerinin epitelyal hiperplaziye yol açması sonucu SK'lerin geliştiği düşünülmektedir (5,18). Ellis ve arkadaşları da büyüme faktörlerinin Leser-Trélat bulgusunun etiolojisinde rol alabileceğine dair; melanoma, Leser-Trélat bulgusu, akantozis nigrikans ve çok sayıda akrokordon birlikteliğini gösteren bir olgu bildirmişlerdir (31). Bazı araştırmacılar ise olguların genellikle yaşlılarda ortaya çıkması nedeniyle malignitelere ko-insidental olarak eşlik edebildiğini düşünmektedirler (18). Lezyonların büyük çoğunluğu sırtta görülür. Bunun dışında ekstremitelerde, yüzde ve karında da görülebilir. SK genellikle yaygın dağılım

göstermekle birlikte, lokalize lezyonlar şeklinde de ortaya çıkabilir. Örneğin göğüs kanserli hastalarda sadece kanserli meme üzerinde ortaya çıkan SK'ler bildirilmiştir (5,18). Bir vakanın Leser-Trélat bulgusu olabilmesi için seboreik keratoz kanserle yaklaşık aynı zamanda başlamalı, gelişme ve gerileme dönemleri yaklaşık olarak kanserle aynı seyretmelidir. Ayrıca tümör eksize edildiği veya başarılı bir şekilde tedavi edildiğinde genellikle geriler. Tümörün rekürrensi veya metastazı sonrası ise lezyonlar tekrar ortaya çıkabilir (1,5). Leser-Trélat bulgusu olan hastalarda tanı konduktan sonraki ortalama yaşam süresi 11 ay olarak belirtilmektedir (18).

### 2.1.3 Klinik

SK nadiren soliter olabileceği gibi genellikle multipl, pigmente, deriden kabarık, oval şekilli, keskin sınırlı, makül, papül veya plaklar şeklindedir (1,5). Lezyonların çapları genellikle 0.5-1.5 cm arasında olmakla birlikte, birkaç mm'den 5-10 cm'ye kadar değişebilmektedir (4). Genellikle açık kahverengi olmakla birlikte, deri renginde, koyu gri, kahverengi-siyah, veya siyah renklerde de olabilir (1,5). Bazen aynı lezyon içinde farklı renkler bir arada görülebilir (5). Erken lezyonlar genellikle daha açık renkte ve küçük olmakla birlikte, lezyonlar büyüdükçe renkleri koyulaşır (3).

SK, en sık gövdede yerleşmesine rağmen saçlı deri, yüz, boyun, kol ve bacaklarda da görülebilir (1). Saplı SK'ler intertrijinoz alanlarda sıktır (18). Fazla güneşe maruz kalmayan kalça bölgesinde ise nadir olarak görülürler (4). SK, müköz membranlar, avuç içi ve ayak tabanı dışında vücudun her yerinde ortaya çıkabilir (1,3).

Yaşlılarda sayıları yüzlerce olabilir (18). Çok sayıda oldukları zaman gövdede "çam ağacı" deseni oluşturacak şekilde deri kıvrımlarının uzun eksenine paralel olarak seyredebilir. Yine Blaschko çizgilerini de takip edebilirler (2). Çok sayıda SK'si olan bazı hastalarda lezyonlar birbirine paralel, lineer, ince uzun, deriden hafif kabarık şekilde seyredebilir. Klinik görünümlerinden dolayı bu tabloya "yağmur damlası deseni" adı verilmektedir (4). Lezyonlar kadifemsi, papillomatöz, verrüköz ve düzgün yüzeyli olabilir (4,18). Yüzeyinde invaginasyon gösteren keratin tıkaçları ve boynuzsu kistler görülebilir. Ayrıca lezyonların etrafında inflamatuvar bir sınır görülebilir ve buna "Meyerson fenomeni" adı verilir (18).

SK, çoğu zaman asemptomatik olmakla birlikte, travmatize veya inflame lezyonlar hassas, kaşıntılı, eritematöz, krutlu ve nadiren de püstüler olabilir (5). Göz kapağına veya dış kulak yoluna yerleşen lezyonlar görme ve duyma problemlerine yol açabilirler (18,32,33).

SK'nin stukko keratoz, dermatosis papüloza nigra, ters folliküler keratoz gibi klinik varyantları vardır (3,18).

#### **2.1.3.1 Stukko keratoz**

Hiperkeratotik, verriköz veya testere dişli SK olarak da adlandırılır (3). Amerika ve Avustralya'da yaygındır (1). Bacakların distallerinde, ayak sırtında, önkol ve el sırtında yerleşebilen, simetrik deri renginde veya gri-beyaz renkte 3-4 mm çaplarında papüllerle karakterizedir. Avuç içleri, ayak tabanı gövde ve baş genellikle tutulmaz (1,3,34). Daha çok güneş maruziyeti olan kişilerde ortaya çıkar (18). Lezyonlar alçı lekesine benzerler ve pürütlü yüzeyleri vardır. Sayıları bazen yüzlerce olabilir. Genellikle ileri yaşlarda ortaya çıkarlar (3,18). Histopatolojik olarak SK'nin hiperkeratotik tipi gibidir; keratinositik vakuoler veya viral sitopatik değişikliklerin görülmemesi ile viral siğillerden ayrılır (1,5). Tedavisi SK gibidir. Pullu lezyonların erken düşmesini sağlayacak nemlendiriciler de kullanılabilir (1,3).

#### **2.1.3.2 Dermatozis papüloza nigra**

Dermatozis papüloza nigra genellikle zencilerde görülmekle birlikte nadir olarak Asyalılarda da ortaya çıkabilir. Genellikle ergenlik döneminde gelişmeye başlar ve yaşla birlikte sayıları artar. Kadınlarda daha sık görülür (1,18). Malar bölgesinde, boyun ve gövde üst kısmında 1-5 mm çaplarında yuvarlak veya filiform, düzgün yüzeyli, normal deri renginde veya hiperpigmente papüler lezyonlar şeklindedir (1,3). Hastaların aile öyküsü tariflemesi nedeniyle etiyolojide genetik faktörler üzerinde durulmaktadır (18). Boynuzsu kistler ve psödokistler az görülmesine rağmen histopatolojik olarak SK'lerden ayrımı zordur (18). Lezyonlar spontan olarak gerilemez. Tedavi sonrası pigmentasyon bozuklukları gelişebilmesi nedeniyle agresif tedavilerden kaçınılmalıdır. Küretaj ve koterizasyon yapılabilir (1,3).

### 2.1.3.3 Ters folliküler keratoz

Ters folliküler keratoz baş ve boyunda yerleşen asemptomatik, soliter, 3-8 mm çapları arasında değişen boyutlarda papül veya nodüllerden oluşan, orta ve ileri yaşlı kişilerde ortaya çıkan bir hastalıktır. Erkeklerde kadınlara göre iki kat fazla görülür (3,35). Patolojisi bilinmemektedir (35). Özellikle göz kapakları, yanak, burun tutulur. (3,35). Gövde ve ekstremitelerde tutulumu nadirdir. Lezyonlar viral siğiller ve bazal hücreli karsinomlarla ayırıcı tanıya girer (35).

### 2.1.4 Histopatoloji

SK'ler çok değişik histopatolojik varyasyonlar gösterebilirler (36). Genel histolojilerinde egzofitik, endofitik ya da düz, iyi sınırlı, simetrik epidermal keratinosit proliferasyonları gözlenir. Tüm histopatolojik alt tiplerinde hiperkeratoz, akantoz ve papillomatoz ortak bulgulardır. Akantoz nedeniyle tümör yukarı ve yanlara doğru uzayabilir. Rete sırtlarında uzama ve köprüleşme saptanabilir. Papillomatoz belirgin olduğunda kilise kulesi şeklinde bir görüntüye yol açabilir. Tümör normal epidermisten keskin ince bir sınırla ayrılabilir. Bu görüntüye “ip belirtisi” adı verilir. Tümörlerde çok sayıda keratin kistleri ve keratin dolu kriptlerin oluşturduğu çok sayıda yalancı keratin kistleri görülebilir (3,5,36-38). Akantotik epidermiste skuamoz ve bazaloid olmak üzere 2 tip hücre bulunmaktadır. Skuamoz hücreler, epidermisdeki normal hücrelere benzerler. Bazaloid hücreler ise nükleus sitoplazma oranı 1:1 veya 1:0.5 olan küçük, düzgün keratinositlerden oluşurlar. Hücrelerde proliferasyon saptanır ve sıklıkla hiperpigmentedirler (18,36,37). Histolojik olarak SK'lerde melanosit sayıları normal olabileceği gibi biraz artmış olarak da saptanabilir (36,37). İnterselüler ödem varlığında hücreler arası bağlantılar görülebilir. Hücresel atipi genellikle görülmemekle birlikte irritasyon ve inflamasyon varlığında, orta şiddette keratinosit atipisi ve mitotik aktivite saptanabilir. Papiller dermis çoğu vakada normaldir (5).

SK'nin akantotik, hiperkeratotik, adenoid, klonal, irrite ve melanoakantom olarak 6 farklı histolojik alt tipi bildirilmiştir. Aynı lezyonda birden fazla alt tip birlikte de bulunabilir (36).

#### **2.1.4.1 Akantotik tip seboreik keratoz**

SK'nin histopatolojik olarak en sık rastlanan alt tipidir. Lezyonlar düzgün yüzeyli, keskin sınırlı papüller şeklindedir (5). Akantoz oldukça belirgin olup, epidermis ileri derecede kalınlaşmıştır, bazen 3 mm'den daha kalın olabilir. Hiperkeratoz ve papillomatoz hafiftir (18,36). Bazaloid hücreler skuamöz tipe göre daha fazladır. Keratin kistleri ve yalancı keratin kistleri sık olarak bulunur (18). Lezyonların % 30'unda melanosit proliferasyonu ve hiperpigmentasyon bulunur. Melanin çoğunlukla dermoepidermal sınırdaki keratinositlerde bulunur. Bunun dışında hiperpigmentasyonu fazla olan lezyonlarda, bazal hücrelerde de aşırı melanin birikimi vardır. SK'nin altında, dermiste; likenoid veya ekzematöz tipte mononükleer inflamatuvar hücre infiltrasyonu da sıklıkla bulunur. Likenoid tipte bazal hücre tabakasında bant tarzında infiltrat saptanır. Ekzematöz tipte ise egzozitoz sonucu ortaya çıkan spongiyoz görülür (5,18,36).

Akantotik tip SK içinde bowenoid transformasyon sonucu in situ karsinom gelişebilir. Genellikle güneş maruziyeti olan alanlarda ortaya çıkar, bu yüzden güneş hasarına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir vakada ise bölgesel lenf nodu metastazı bildirilmiştir. Bazı vakalarda ise akantotik SK'lerden gelişen ve epidermise uzanan bazal hücreli epitelyoma geliştiği bildirilmektedir (36).

Elektron mikroskop incelemesinde akantotik tip SK'deki bazaloid hücrelerin bazal hücreli karsinomdaki hücrelerden çok, normal epiderminin bazal tabakasındaki hücrelerle benzerlik gösterdiği görülmüştür. Bu bazaloid hücreler, epiderminin bazal hücre tabakasındaki hücrelerden daha az miktarda desmozom ve tonofilament bulundurmaktadırlar (36).

#### **2.1.4.2 Hiperkeratotik tip seboreik keratoz**

Papillomatöz tip olarak da bilinir. Histolojik olarak akantotik tipin tam tersi özelliklere sahiptir. Akantoz orta şiddettedir. Hiperkeratoz ve papillomatoz çok daha belirgindir. Skuamöz hücreler, bazaloid hücrelerden daha baskındır. Pigmentasyon ve keratin psödokistleri akantotik tipe göre daha azdır. Kural olarak, melanin miktarı normaldir (5,36). Ayrıca dermal papillaların parmaksı çıkıntılar şeklinde uzaması nedeniyle 'kilise çanı' şeklinde epidermal değişiklikler görülebilir (18). Bazı lezyonlar irrite tiptekine benzer inflamatuvar değişiklikler içerebilir (38).

#### **2.1.4.3 Adenoid tip seboreik keratoz**

Retiküler tip SK olarak da adlandırılır (36). Epidermal hücrelerden oluşan çok sayıda ince çıkıntı epidermisten dermise doğru uzanır. Çıkıntılar genellikle iki sıra bazaloid hücreden oluşur. Bu hücrelerde belirgin hiperpigmentasyon bulunur. Retiküler tip aynı zamanda akantotik tip komponent de içerebilir. Retiküler tip SK'de keratin ve yalancı keratin kistleri bulunmazken; akantotik komponent içeren alanlarda keratin ve yalancı keratin kistleri sık olarak görülür. Lezyonlar klinik ve histolojik olarak solar lentigolara benzer ve bazen solar lentigolardan da adenoid tip SK gelişebilir (18,36).

#### **2.1.4.4 Klonal tip seboreik keratoz**

SK'nin daha seyrek görülen bir varyantıdır (38). Epidermis içinde gevşek, eozinofilik hücre kümelerinden oluşan, iyi sınırlı alanlar bulunur. Hücrelerin çekirdekleri küçüktür ve koyu boyanırlar. Keratinositler arasındaki interselüler köprüler sadece birkaç alanda izlenebilir. Bu görünüm Borst-Jadasshon fenomeni olarakta bilinir. Bu alanlarda aynı zamanda melanositlerde bulunur (18,36).

#### **2.1.4.5 İrrite tip seboreik keratoz**

Mekanik ya da kimyasal irritasyon veya immünolojik cevap sonucu oluşurlar. Travmaya bağlı irritasyon sık görülmekle birlikte spontan olarakta inflamasyon gelişebilir (2). Lezyonlarda soğan kabuğu tarzında dizili, eozinofilik, yassılaştırmış skuamöz hücrelerden oluşmuş çok sayıda helezon veya girdaplar bulunur. Bunlara skuamöz girdaplar adı verilir. Skuamöz hücreler bazal hücrelerden fazla sayıdadır (18,36). Bunlar skuamöz hücreli karsinomdaki kötü differansiye keratin incilerine benzer, fakat boyutlarının küçük oluşu, çok sayıda olmaları ile ayırt edilirler (36). Bazal tabakada apoptotik hücreler bulunabilir. Akantoliz, diskeratoz ve spongiyoz genellikle saptanır (18). Lezyonların altındaki dermiste, genellikle lenfositlerden zengin inflamatuvar infiltrasyon mevcuttur. Bu inflamasyon, likenoid ya da nötrofilden zengin olabilir (2).

#### **2.1.4.6 Melanoakantom**

Pigmente SK olarak da bilinir (2). SK'nin nadir görülen bir histolojik alt tipidir (36). Akantotik tip SK'nin aşırı pigmente şeklidir (18). Melanosit sayısında

belirgin artış bulunmaktadır. Melanositler, lezyonun her yerinde bulunabilir ve melanositler arasında iyi sınırlı bazaloid hücre kümeleri saptanır. Melanositler geniş, dentritik çıkıntıları fazla ve melaninden zengindir. Melanositlerden keratinositlere melanin transferinde kısmi blokaj vardır, bazı vakalarda ise tam blokaj saptanır (5,36). Yavaş büyüyen bu lezyonlar melanomu taklit edebilirler (2).

### 2.1.5 Tanı

SK tanısı genellikle klinik görünüm ile konur. Klinikte çok sayıda, keskin sınırlı, verriköz yüzeyli, pigmente, üzerinde keratin tıkaçları görülebilen, sarı ya da kahverengi renkli, makül, papül ya da plaklar şeklinde fark edilebilirler (5,39).

Dermoskopik inceleme yardımcı tanı yöntemi olarak kullanılabilen oldukça basit ve non-invaziv bir yöntemdir (3,40). Dermoskopik inceleme ile melanositik ve non-melanositik lezyonların ayrımı yapılabilir. Melanositik lezyonlar için pigment ağı, agrege globüller, ışınal yapı ve homojen mavi pigmentasyon aranır. Şayet melanositik lezyonlar için karakteristik kriterler yoksa non-melanositik lezyon kriterleri aranmalıdır. SK için dermoskopik tanı, melanositik lezyon kriteri olmaması ve komedon benzeri açıklıklar, milia benzeri kistler gibi SK'nin klasik dermoskopik özelliklerinin saptanması ile konur. Ayrıca SK'de dermoskopik olarak beyin benzeri görünüm, "tombul parmak görünümü", yüzeysel serpiginöz vasküler ve ekzofitik papiller yapılar saptanabilir (18,41,42).

Şayet klinik ve dermoskopik bulgularla tanıda zorluk çekiliyorsa ve malignite ekarte edilemiyorsa histopatolojik inceleme yapılmalıdır (5,18).

### 2.1.6 Ayırıcı tanı

Genellikle klinik olarak kolaylıkla tanınsa da, bazı benign ve malign lezyonlarla ayrımı zor olabilir (1,18). Saplı papillomatöz SK'ler, akrokordonlarla ayırıcı tanıya girerler. Akrokordonlar genellikle daha düzgün yüzeyli ve küçüktürler (4,5).

Verrukalar ve kondiloma akimunata; HPV tarafından oluşturulan hiperplazilerdir. SK'yi taklit edebilirler. Her ikisi de SK'nin aksine daha çok gençlerde görülür. Verruka genellikle dermal papilladaki dilate ve tromboze kapiller damarlara bağlı olarak üzerlerinde kırmızı ya da siyah noktalar bulunduran pürüzlü yüzeylere sahip papüller şeklindedir (5).

Maküler ve pigmente SK; solar lentigo, melanositik nevüsler, malign melanom, pigmente bazal hücreli karsinom ve anjiokeratom ile ayırıcı tanıya girer (18). SK'lerdeki düzenli şekilli verriköz lezyon, melanomun pürüzsüz yüzeyli ve hafif infiltrate yapısından genellikle farklıdır. Solar lentigolar ise düzgün yüzeyli, hiperkeratoz içermeyen lezyonlardır. Pigmente bazal hücreli karsinomda ise genellikle rulo şeklinde kenar vardır. Üzerlerinde telenjektaziler ve bazen ülserler içeren ince parlak bir epidermise sahiptirler. Dermoskopi lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabilir (1,43).

Aktinik keratoz da SK'yle karışabilir. Aktinik keratozun eritemli, hiperkeratotik bir yüzeyi vardır. Keratotik tıkaç ve fissür bulunmaz. Lezyonun sınırları keskin değildir. Özellikle alın, yüz ve saçlı deri gibi güneş gören yerlerde görülür (1,4).

SK'nin tanısında çoğu vakada sorun yaşanmazken atipik görünüme sahip lezyona biyopsi yapmak gerekir. Çünkü düşük şüpheli lezyondan bile melanom gelişebilmektedir (1). Ayrıca Vun ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, malignite veya SK ayrımı yapılamadığı için biyopsi alınan 813 lezyondan 43 tanesinde malignite tespit edildiği bildirilmektedir (44).

### 2.1.7 Tedavi

SK'ler benign lezyonlardır. Tedavi genellikle semptomatik olanlarda; özellikle mekanik irritasyona bağlı inflamasyon, kanama ve kaşıntıya sebep olan lezyonlarda yapılmalıdır. Yine multipl lezyonu olanlarda ve kozmetik sorunlara yol açarlarda tedavi gerekebilir (3,5,18). Malignite şüphesi bulunan lezyonların da eksizyonu yapılmalıdır (18).

SK'ler; destrüksiyon, küretaj, cerrahi eksizyon, dermabrazyon, lazer ve ilaç tedavileri gibi birçok yöntemle ortadan kaldırılabilirler (2,3,5,18).

Destruktif yöntemler içerisinde en sık kullanılan yöntem kriyoterapidir. Kriyoterapi; dondurucu olarak likit nitrojen, nitrozoksit gibi gazlar kullanılarak yapılan bir tedavidir. Açık ve kapalı sprey, prob ve pamuk uçlu aplikatörler ile uygulama yapılabilmektedir (45). Yassı SK'lerde 5-10 sn uygulama yeterli iken, kalın lezyonlarda süre daha uzun tutulur veya ikinci bir donma halkası oluşturularak tedavi uygulanır (46).

Küretaj özellikle ufak, yüzeysel, yumuşak kıvamdaki lezyonlara uygulanır. Küretaj işlemi sonrası sıklıkla hipopigmente skar gelişebilmektedir. (18,47).

Özellikle sapsız lezyonlarda cerrahi eksizyon kullanılabilen başka bir yöntemdir (2). Shave biyopsi ve punch biyopsi yönteminde kullanılabilir. Biyopsi sonrası histopatolojik inceleme yapılabilir. Özellikle benign ve malign ayrımı yapılamayan lezyonlarda histopatolojik inceleme gereklidir (48,49).

SK tedavisinde kullanılan lazerler arasında karbondioksit (CO<sub>2</sub>), Erbium:Yttrium-Aluminum-Garnet (Erbium:YAG), argon, 532-nm diode lazer bulunmaktadır (5,50). Erbium:YAG lazer, CO<sub>2</sub> lazere göre daha az ağrılı, komplikasyon riski daha düşük ve işlem sonrası iyileşme daha hızlıdır (51).

SK tedavisinde topikal tedavilerin de başarılı olunduğuna dair bilgiler de bulunmaktadır (18,52,53). Topikal olarak etkinliği araştırılan maddeler arasında kalsipotriol, kalsipotrien, tazaroten ve imiquimod vardır (52,53). Kalsipotriol ve kalsipotrien gibi vitamin D analoglarının SK tedavisinde başarılı olduğu belirtilmekte ve bu etkisini keratinositlerdeki apoptozisi indükleyerek yaptığı düşünülmektedir (18,52,53).

Sonuç olarak tedavi seçimleri klinisyenlerin tecrübelerine ve tedavilerin uygulanabilirliğine göre değişebilmektedir. Multipl lezyonları olan hastalarda bir çok tedavi prosedürü aynı anda da kullanılabilir (18).

### **2.1.8 Prognoz**

SK, maligniteye eğilimi olmayan, benign deri tümörleridir. Genellikle kozmetik nedenlerle eksizyon gereklidir. Lezyonlar eksize edildikten sonra lokal rekürrens ortaya çıkabilir. Sayıları yaşla artabildiği için bireylerin tüm lezyonları çıkarılsa da zamanla yeni lezyonlar gelişebilir. Nadiren lezyonlar spontan regresyon da gösterebilirler (2,5,18).

SK'li bireylerde diğer malign deri tümörlerinin arttığına dair yayınlar bulunmaktadır. En sık birliktelik gösteren tümör bazal hücreli karsinom olmakla birlikte skuamöz hücreli karsinom ve malign melanom ile birlikteliği de bildirilmiştir. Fakat bunların direkt SK'den mi geliştiği yoksa ko-insidental olarak mı ortaya çıktığı kesinlik kazanmamıştır (5,44).

İç organ malignitesine bağlı gelişen multipl SK'li Leser-Trélat bulgusu olan bireylerde ise prognoz iyi değildir (18).

## 2.2 Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan, abdominal obezite, glukoz intoleransı, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, vasküler inflamasyon ve protrombotik durumlar gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği bir endokrinopatidir (15,16,54). Dünyada ve ülkemizde erişkinlerin yaklaşık üçte birinde bulunması, son yıllarda dramatik bir şekilde artış göstermesi, morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle MS giderek büyüyen toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmektedir (16,55).

MS yerine insülin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, hormonal metabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı isimler de kullanılmaktadır (16,56).

Bu gün MS olarak bilinen durum, hipertansiyon, hiperglisemi ve guttan oluşan metabolik bozukluklar birlikteliği şeklinde ilk olarak 1920'lerde Kylin tarafından tanımlanmıştır. Yaklaşık olarak iki dekat sonra ise Vague tarafından erkek tipi obezite ve metabolik anormalliklerin diyabet ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi belirtilmiştir. Reaven 1988'de MS patolojisinde hipotez olarak insülin rezistansının varlığını öne sürmüş ve tabloyu "sendrom X" olarak tanımlamıştır. Kaplan ise bu tabloyu 1989 yılında "ölümcül dördü" olarak yeniden isimlendirmiştir. Sonraki yıllarda ise diğer klinisyenler tarafından "insülin direnci sendromu" adı verilmiştir. Kardiyovasküler risk faktörleri ve diyabetle ilişkili bu metabolik anormalliklerin birlikteliğini tanımlayan ve tüm dünyada en çok kabul gören ifade ise "metabolik sendrom" terimidir (56,57).

"Metabolik" terimi vücudun biyokimyasal olarak normal işleyişiyle ilgili süreçleri ifade etmek için kullanılmaktadır (58).

### 2.2.1 Epidemiyoloji

MS prevalansı; etnik kökene, cinsiyete ve yaşa göre değişmektedir. Kadınlarda ve bazı toplumlarda daha sık olarak görülür. Yapılan çalışmalarda erişkin popülasyonun yaklaşık dörtte biri MS kriterlerini karşılamaktadır. Avrupa'da popülasyonun %30'unu, Amerika'da ise popülasyonun %40'dan fazlasını etkilemektedir. Hindistan'daki sıklığı ise %27'dir (16,58,59). Çin, Tayvan, Hong Kong ve Tayland gibi diğer Asya ülkelerinde ise sıklığı birbirlerine yakın olmakla

birlikte %10-15 arasında değişmektedir (60). Ülkemizdeki sıklığı ise erkeklerde % 28, kadınlarda % 40 gibi yüksek değerlerdedir (16). Çocuklardaki MS sıklığı %3-4 civarında olup erişkinlere göre daha düşüktür (61). Yaşla birlikte sıklığı artan MS, 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-69 yaş arasında ise %43.5 oranında görülmektedir (58,62)

Ülkemizde, ATP-III kriterlerini kullanarak Kozan ve arkadaşlarının 4259 kişilik erişkin üzerinde yaptıkları bir çalışmada MS sıklığı, %33.9 olarak yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu oran erkeklerde %28, kadınlarda ise %39.6 olarak bulunmuştur (63). Gemalmaz ve arkadaşlarının 20 yaş ve üzerindeki 244 hastada yaptıkları bir çalışmada ise MS sıklığı, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli III (ATPIII) ve Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tanımlarına göre sırasıyla %38.1 ve %41.4 şeklinde saptanmıştır. Yine aynı çalışmada MS sıklığı kadınlarda erkeklerden daha fazla olarak saptanmıştır (64). Ekecik ve arkadaşları 65 yaş ve üzerindeki toplam 61 hastada yaptıkları farklı bir çalışmada ise MS sıklığını erkeklerde %26, kadınlarda ise %42 olarak saptamışlardır (65).

### 2.2.2 Etiyoloji ve patogenezi

MS'nin etiyopatogenezi açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz veya çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır (16).

İnaktivite ve yüksek kalorili yiyeceklerle beslenme gibi çevresel faktörler etiyopatogenezi anahtar rol oynamaktadır (54,66). Ailesel kalıtsal geçişle de ilgili önemli kanıtlar bulunmaktadır (66). Ayrıca çalışmalarda ghrelin genindeki mutasyonların da MS gelişiminde risk faktörü oluşturabileceği bildirilmiştir (67). Yaşlılık da MS sıklığı için bir risk faktörüdür. Yirmili yaşlarda insanların %10'undan daha azında görülmekte iken 60'lı yaşlarda %40'ını etkilemektedir (58).

Cinsiyet ve ırk diğer risk faktörleridir. Afro-Amerikalı ve Meksika kökenli Amerikalı bayanlarda aynı ırka sahip erkeklerden daha sık MS saptanmaktadır. Ayrıca Meksika kökenli Amerikalılar arasında MS sıklığı beyaz ırktan ve Afro-Amerikalılardan daha sık görülmektedir (57,58).

Diyabet, yağlı karaciğer tanısı, safra kesesi taşı, uyku apnesi, kardiyovasküler hastalığı ve polikistik over sendromu (hormonal problemler nedeniyle) olanların da

MS görülme sıklığı için risk taşıdıkları bildirilmiştir (57,58). Sigara içme, düşük gelir düzeyi, postmenapozal dönem de MS sıklığını arttıran diğer nedenlerdir (59).

MS patogenezinde asıl rol aldığı düşünülen faktör ise insülin direnci ve obezite olarak belirtilmektedir (57). Ayrıca insülin direncinin obezite patogenezinin de sorumlu olduğu ve diğer taraftan obezitenin de insülin direnci gelişimine yol açtığı belirtilmektedir (54,57,68).

### 2.2.3 Tanı kriterleri

MS tanısı için uzmanlar çok sayıda, farklı kriterler tanımlamışlardır (16,57). Bu kriterlerden bir tanesi Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III) tarafından tanımlanmıştır (57). Bu tanımlama sonraki yıllarda Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Ulusal Kalp Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) tarafından revize (adapte) edilerek ATP-III A tanımlanmıştır (69-71). Her iki tanımlamada, abdominal obezite, trigliserid (TG) yüksekliği, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düşüklüğü, hipertansiyon ve açlık kan şekeri (AKŞ) değerlerinden oluşan 5 ölçüt belirlenmiş ve bunlardan herhangi üçünün birlikte bulunması MS olarak tanımlanmıştır. Her iki tanımlama arasındaki fark ATP-III ölçütlerine göre açlık kan şekeri sınırının 110 mg/dl, ATP III A ölçütlerine göre ise 100 mg/dl olarak kabul edilmesidir (69,71).

Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından yapılan tanımlamada ise bel çevresi uzunluğu daha aşağı çekilmiştir (71). Bu tanımlamaya göre bel çevresi zorunlu olmak şartıyla, kan basıncı yüksekliği, düşük HDL değeri, TG yüksekliği ve AKŞ yüksekliğinden ikisinin daha pozitifliği ile tanı konulmaktadır (15,57,71,72). MS tanısında kullanılan IDF kriterleri Tablo 1’de belirtilmiştir.

**Tablo 1.** IDF metabolik sendrom tanı kriterleri (57)

|                                                      |                     |                                     |
|------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| <b>Santral obezite</b>                               | Bel çevresi (cm)    | ≥94 (Erkek)<br>≥80 (Kadın)          |
| <b>Ayrıca aşağıdakilerden en az ikisinin varlığı</b> |                     |                                     |
| <b>TG yüksekliği</b>                                 | TG düzeyi (mg/dl)   | ≥150                                |
| <b>Düşük HDL</b>                                     | HDL düzeyi (mg/dl)  | <40 (Erkek)<br><50 (Kadın)          |
| <b>Hipertansiyon</b>                                 | Kan basıncı (mm/Hg) | ≥130 (Sistolik)<br>≥85 (Diyastolik) |
| <b>Hiperglisemi</b>                                  | AKŞ (mg/dl)         | ≥100                                |

Kişinin kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyunun karesine oranı ile elde edilen vücut kitle indeksinin (VKİ)  $30 \text{ kg/m}^2$ 'ye eşit veya büyük olması halinde ise bel çevresi ölçümüne gerek yoktur ve santral obezite pozitif olarak kabul edilir. Ayrıca kişi lipid anormallikleri için spesifik tedavi alıyorsa ilgili lipid komponenti, tanı konulmuş yüksek tansiyon nedeniyle ilaç kullanıyorsa hipertansiyonla ilgili komponent ve kişinin daha önceden tanı konulmuş tip 2 diyabeti mevcutsa glukoz yüksekliği ile ilgili komponent pozitif olarak kabul edilmektedir (57,72-74).

#### **2.2.4 Metabolik sendromda koruyucu önlemler ve tedavi**

MS tedavisinde amaç, insülin direncine neden olan risk faktörlerinin, yaşam tarzı değişiklikleri gibi koruyucu önlemler ile kontrol altına alınması ve gerekli koşullarda klinik hedeflere ulaşmak amacıyla ilaç tedavisinin (farmakolojik tedavi) başlanmasıdır. Bu sayede kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan patolojik değişikliklerin önlenmesi amaçlanmaktadır (16,75).

##### **2.2.4.1 Koruyucu önlemler**

Tedavinin başarılı olmasında erken tanı önemlidir (75). Klinik sağaltım; obezite, fiziksel inaktivite ve aterojenik diyeti önlemeye yönelik olmalıdır. MS'nin major sebebi olan obezite epidemilerinden beri, kilo verme ve egzersiz her türlü tedavi planının köşe taşı olmuştur. Kilo vermeyle tüm risk faktörleri kontrol altına alınabilir. Düzenli fiziksel egzersizler düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) kolesterol düzeylerini azaltırken, HDL düzeylerini artırır. Ayrıca kan basıncı yüksekliğini ve insülin duyarlılığını düzenler. Egzersiz programı ile kombine edilen kilo kaybı düzenlemeleri insülin direnci olan bireylerdeki diyabet gelişimini geciktirebilir, hatta engelleyebilir. Kilo kaybı olmadan, sadece fiziksel aktivite artışı bile insülin duyarlılığını ve glukoz toleransını düzenler (54-76). Kilo verme ve düşük kiloyu koruma; düzenlenmiş kalori alımı ve fiziksel aktivite düzenlenmesiyle sağlanmaktadır. Kilo vermedeki ilk amaç 6 ile 12 aylık bir dönemde, toplam vücut ağırlığının yaklaşık %7-10'u kadarlık bir düşüş elde etmektir. Buda günlük kalori alımını 500-1000 kalori azaltmayı gerektirir. Artmış fiziksel aktivite de kalori kaybını arttırmaya yardımcıdır. Fiziksel aktivite olarak günlük  $\geq 30$  dakika olacak şekilde tempolu yürüyüş şeklinde orta düzeydeki bir

aktivite önerilmektedir. Daha fazla egzersiz daha fazla yarar sağlamaktadır. Şayet kişide tek başına kardiyovasküler hastalık sebebi olan sigara kullanımı varsa derhal bırakılmalıdır (77).

Kilo kontrolü ve toplam kalori alımının azaltılması için diyet doymuş yağ, trans yağ, kolesterol, sodyum ve basit şeker içeriği yönünden düşük olmalıdır. Kolesterol düzeyleri yüksek ve/veya aterosklerotik hastalığı olanlarda yine yağlardan, özellikle doymuş yağlardan fakir diyet önerilmelidir. Bireylerin yeterli meyve, sebze ve tahıl alması sağlanmalıdır. Proteinden zengin ve karbonhidrattan fakir diyet önerilmelidir. Böylece obez bireylerin kilo vermesi sağlanabilmektedir. Fazla karbonhidrat alımından kaçınılmalıdır. Fazla karbonhidrat alımının MS'deki dislipidemiye arttırıcı özelliği bulunmaktadır (75,77,78).

#### **2.2.4.2 Farmakolojik tedavi**

Dislipidemi tedavisindeki primer hedeflerden biri yükselmiş LDL düzeylerini düşürmektir. Diğer amaçlar ise TG düzeyini azaltmak ve HDL düzeyini arttırmaktır. Statinler, fibratlar ve niasin gibi ilaçlar lipid bozukluklarının tedavisinde kullanılabilen ilaçlardır (54,57). Statinler tüm Apo-B içeren lipoprotein düzeylerini azaltmakta, LDL düzeylerinin düşmesine yardımcı olmaktadır. Fibratlar; aterojenik dislipideminin tüm komponentlerinde düzelme sağlamak ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltmaktadır (57). Statinler ve fibratların birlikte kullanımı ise daha etkili olabilmekle birlikte artmış miyopati riski taşımaktadır (79).

İnsülin direncini azaltıp, tip 2 diyabet gelişimini engelleyecek ve kardiyovasküler hastalık riskini azaltacak ilaçlara artmış bir ilgi bulunmaktadır. Metformin ve glitazonların bozulmuş glukoz toleransı olan bireylerde diyabet gelişimini engellediği veya geciktirdiği bilinmektedir. Yine orlistat ve akarbozun da bu tür etkilerinin olduğu bilinmektedir (57,77,80).

Yaşam tarzı değişiklikleri ile hipertansiyon kontrolü sağlanamadığı durumlarda hipertansiyonun miyokard infarktüsü, felç, kronik böbrek hastalığı gibi uzun dönem etkilerinden korunmak amacıyla antihipertansif ilaçlar kullanılabilmektedir. Bazı otörler anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerini özellikle tip 2 diyabet ve kronik böbrek yetmezliği olan MS'lilerdeki hipertansiyonun birinci basamak tedavisinde uygun olduğunu belirtmektedirler. ACE

inhibitörlerini tolere edemeyen hastalarda anjiotansin reseptör blokerleri (ARB) önerilmektedir (77).  $\beta$  blokörler de ACE inhibitörlerine alternatif olarak kullanılabilen ilaçlar arasında bulunmaktadır (81).

Yaşam tarzı değişiklikleri ile kilo kaybında başarı sağlanamayan hastalarda orlistat ve/veya sibutramin kullanılabilir (16).

Ayrıca MS'de gelişebilen protrombotik olaylar nedeniyle, özellikle yüksek risk altındaki hastalara düşük doz aspirin profilaksisi önerilmektedir. Aspirin profilaksisinin bu hastalarda trombotik ve vasküler olaylara karşı koruyucu olabileceği belirtilmektedir (77).

### **2.2.5 Prognoz**

MS kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörleri topluluğudur (75). Koroner arter hastalığı ve tip 2 diyabet gelişmesinde rol oynamaktadır ve sık olarak morbidite ve mortaliteye yol açabilmektedir (76). Bu etkilerinden dolayı MS'li bireylere erken tanı konulmaya ve tedavi edilmeye çalışılmalıdır (75). Kilo kontrolü ve fiziksel aktiviteyi arttırmaya yönelik yeni stratejiler belirlenmelidir (77).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

“Seboreik keratozlu hastalarda metabolik sendrom sıklığı” adlı tez çalışmamıza, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıbbi Araştırma Etik Kurulu tarafından 22.09.2010 tarih ve 2010/41 sayılı karar ile etik onay alındı.

Çalışmaya, Ağustos 2010 – Ağustos 2011 tarihleri arasında Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 100 SK hastası ve 100 SK dışı dermatolojik hastalığı olan kontrol grubu, toplam 200 kişi dahil edildi. Her bir hasta ve kontrol grubu için ayrı ayrı 50 erkek ve 50 kadın seçildi. Kontrol grubu pruritus etiyolojisi araştırılan 24 ve saç dökülmesi şikayeti olan 3 hastaya ek olarak; 10 tinea pedis, 7 ürtiker, 6 verruka vulgaris, 4 liken planus, 4 aktinik keratoz, 4 numuler dermatit, 4 nörodermatit, 4 onikomikoz, 4 seboreik dermatit, 4 kseroderma, 3 akne vulgaris, 3 rozasea, 3 tinea pedis ve tinea manum birlikteliği, 2 rekürren aftöz stomatit, 2 staz dermatiti, 2 pitriazis versikolor, 2 pigmente purpurik dermatoz, 2 tinea korporis, 1 glossodini, 1 herpes labialis ve milium tanısı olan 1 hastadan oluşmaktaydı.

Çalışmaya alınan her hastaya, çalışma hakkında bilgi içeren ve kişinin onayının alındığını belgeleyen “Bilgilendirilmiş Olur Formu” okutularak imzalatıldı.

SK tanısı; dermatolojik, dermoskopik ve histopatolojik değerlendirme ile konuldu. Daha önce histopatolojik incelemesi olan hastalar biyopsi tekrarı yapılmadan çalışmaya dahil edildi.

Hasta ve kontrol grubunun seçiminde aşağıdaki kriterlere dikkat edildi.

Çalışmamızda;

- Akromegali, Cushing sendromu gibi obeziteye neden olabilecek endokrinolojik bozukluğu bulunanlar,
- İnsülin direnci yaratabilecek ilaç kullananlar,
- Hamileler,
- Sekonder hipertansiyonu olan hastalar, dışlama kriterleri olarak

belirlendi.

Hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri alındı, ek hastalıklarının olup olmadığı sorgulandı, rutin fizik muayeneleri ve ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. SK’lerin yerleşim yerleri (baş, gövde, ekstremiteler), sayıları,

lezyonların başlangıç süreleri kaydedildi. Hasta ve kontrol grubundaki akrokordon varlığı araştırıldı.

Çalışmaya katılan tüm bireylerin; kan basınçları, bel çevreleri, kiloları, boy uzunlukları ölçüldü; açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, LDL ve VLDL değerleri için serum örnekleri alındı.

Kan basıncı (TA) ölçümleri; oskülatuar tansiyon aletiyle, kan basıncı ölçümü öncesi hasta sessiz bir odada oturtularak, en az on dakika dinlendirildikten sonra yapıldı.

Çalışmaya katılan tüm hastalardan sabah saat 08:00'de aç karnına olmak üzere anteküital venden kan alındı. Serum açlık kan glukozu için alınan kan örnekleri Architect ci 8200 (Abbot, Germany) cihazında aynı firmanın glikoz kiti ile çalışıldı. Kolesterol, trigliserit ve HDL ölçümleri Architect ci 8200 (Abbott, Germany) cihazında aynı firmanın kolesterol, trigliserit ve HDL kitleri kullanılarak değerlendirildi. LDL değerleri Friedewald formülü ( $LDL-K = Total\ Kolesterol - [HDL-K + trigliserit/5]$ ) ile hesaplandı (82).

Bel çevresi ölçümleri; kişilerin bel çevrelerinin çıplak olmasına dikkat edildikten sonra kaburgaların alt kenarı ve iliak krestin üst sınırı arasındaki çizginin orta noktasından yatay düzlemde, mezura yardımıyla, mezuranın rahat, cildi sıkımayacak şekilde kullanılmasına dikkat edilerek, kişi ayakta ve dik pozisyonda iken, rahat nefes alıp verirken, nefes vermesi sonrası yapıldı.

VKİ; kilogram cinsinden kilonun, metrekaare cinsinden boy uzunluğuna bölünmesiyle hesaplandı (73).

MS tanısı Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) kriterlerine göre konuldu (Tablo 1).

### **İstatistiksel Değerlendirme:**

Verilerin istatistiksel analizinde “SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0” paket programı kullanıldı. Kalitatif değişkenler için ki-kare ( $\chi^2$ ) testi, kantitatif değişkenler için parametrik değerlerde student's t testi nonparametrik değerlerde ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 güven aralığında değerlendirildi ve  $p < 0.05$  değeri anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza, İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 100 SK hastası ve 100 SK dışı hastalığı olan kontrol grubu alındı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyete göre fark yoktu.

Hasta grubunun yaş ortalaması  $58.24 \pm 11.54$  (22-80) yıl, kontrol grubunun yaş ortalaması  $58.69 \pm 11.67$  (30-86) yıl idi. Hasta ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ( $t=0.274$ ,  $p= 0.784$ ).

Hasta grubunun bel çevresi ortalaması  $96.61 \pm 11.09$  cm, VKİ ortalaması  $30.07 \pm 5.03$   $\text{kg/m}^2$ , AKŞ ortalaması  $107.26 \pm 26.78$  mg/dl, sistolik TA ortalaması  $123.80 \pm 9.27$  mm/Hg, diastolik TA ortalaması  $81.95 \pm 4.65$  mm/Hg, kolesterol ortalaması  $202.58 \pm 41.79$  mg/dl, TG ortalaması  $161.78 \pm 76.87$  mg/dL, HDL ortalaması  $42.74 \pm 10.55$  mg/dl ve LDL ortalaması  $129.69 \pm 34.76$  mg/dl, VLDL ortalaması  $31.64 \pm 14.97$  mg/dl olarak tespit edildi. Kontrol grubunun bel çevresi ortalaması  $91.15 \pm 8.76$  cm, VKİ ortalaması  $26.83 \pm 4.53$   $\text{kg/m}^2$ , AKŞ ortalaması  $98.66 \pm 22.05$  mg/dl, sistolik TA ortalaması  $118.80 \pm 8.11$  mm/Hg, diastolik TA ortalaması  $79.54 \pm 5.22$  mm/Hg, kolesterol ortalaması  $199.57 \pm 39.68$  mg/dl, TG ortalaması  $134.01 \pm 66.68$  mg/dL, HDL ortalaması  $45.02 \pm 11.97$  mg/dl ve LDL ortalaması  $126.64 \pm 33.35$  mg/dl, VLDL ortalaması  $26.94 \pm 13.51$  olarak bulundu (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubu metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

| Metabolik Parametreler   | Hasta<br>n:100 (ort±SS) | Kontrol<br>n:100 (ort±SS) | Karşılaştırma              |
|--------------------------|-------------------------|---------------------------|----------------------------|
| Bel çevresi (cm)         | 96.61±11.09             | 91.15±8.76                | <b>Z:-3.646 p&lt;0.001</b> |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 30.07±5.03              | 26.83±4.53                | <b>Z:-4.565 p&lt;0.001</b> |
| AKŞ (mg/dl)              | 107.26±26.78            | 98.66±22.05               | <b>Z:-3.276 p=0.001</b>    |
| Sistolik TA (mm/Hg)      | 123.80±9.27             | 118.80±8.11               | <b>Z:-4.129 p&lt;0.001</b> |
| Diastolik TA (mm/Hg)     | 81.95±4.65              | 79.54±5.22                | <b>Z:-4.115 p&lt;0.001</b> |
| Kolesterol               | 202.58±41.79            | 199.57±39.68              | t: 0.522 p=0.602           |
| TG (mg/dl)               | 161.78±76.87            | 134.01±66.68              | <b>Z:-3.020 p=0.003</b>    |
| HDL (mg/dl)              | 42.74±10.55             | 45.02±11.97               | Z:-1.117 p=0.264           |
| LDL (mg/dl)              | 129.69±34.76            | 126.64±33.35              | t: 0.633 p=0.527           |
| VLDL (mg/dl)             | 31.64±14.97             | 26.94±13.51               | <b>Z:-2.692 p=0.007</b>    |

n: denek sayısı, ort: ortalama, SS: standart sapma

Hasta ve kontrol grubu AKŞ, sistolik TA, diastolik TA, bel çevresi, VKİ, kolesterol TG, HDL, LDL, VLDL parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hasta grubunda bel çevresi, VKİ, AKŞ, sistolik ve diastolik TA, TG ve VLDL değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu; kolesterol, HDL ve LDL parametrelerinde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 2).

Hasta grubunda MS sıklığı %71 olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu MS sıklığı yönünden karşılaştırıldığında hasta grubunda MS sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.001) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması

|         | Metabolik sendrom var | Metabolik sendrom yok | Toplam |
|---------|-----------------------|-----------------------|--------|
| Hasta   | 71                    | 29                    | 100    |
| Kontrol | 32                    | 68                    | 100    |

$\chi^2$ : p<0.001

Erkek hasta grubunun yaş ortalaması 61.08±11.44 (31-80) yıl, erkek kontrol grubunun yaş ortalaması 61.78±12.37 (30-86) yıl idi. Erkek hasta ve kontrol grubunun yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak benzerdi (t=0.674, p= 0.770).

Erkek hasta grubunun bel çevresi ortalaması  $96.62 \pm 11.78$  cm, VKİ ortalaması  $29.29 \pm 4.08$  kg/m<sup>2</sup>, AKŞ ortalaması  $109.12 \pm 29.15$  mg/dl, sistolik TA ortalaması  $123.50 \pm 8.59$  mm/Hg, diastolik TA ortalaması  $82.00 \pm 4.04$  mm/Hg, kolesterol ortalaması  $198.90 \pm 43.78$  mg/dl, TG ortalaması  $168.34 \pm 84.92$  mg/dL, HDL ortalaması  $38.63 \pm 9.02$  mg/dl ve LDL ortalaması  $129.03 \pm 31.94$  mg/dl, VLDL ortalaması  $33.46 \pm 17.21$  mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunun bel çevresi ortalaması  $90.60 \pm 6.77$  cm, VKİ ortalaması  $25.75 \pm 3.80$  kg/m<sup>2</sup>, AKŞ ortalaması  $101.14 \pm 28.42$  mg/dl, sistolik TA ortalaması  $116.60 \pm 7.52$  mm/Hg, diastolik TA ortalaması  $79.20 \pm 4.81$  mm/Hg, kolesterol ortalaması  $196.06 \pm 46.13$  mg/dl, TG ortalaması  $142.46 \pm 75.99$  mg/dL, HDL ortalaması  $40.36 \pm 9.80$  mg/dl ve LDL ortalaması  $125.29 \pm 38.61$  mg/dl, VLDL ortalaması  $28.41 \pm 15.37$  olarak bulundu (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

| Metabolik Parametreler   | Hasta (erkek)<br>n:50 (ort±SS) | Kontrol (erkek)<br>n:50 (ort±SS) | Karşılaştırma              |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Bel çevresi (cm)         | 96.62±11.78                    | 90.60±6.77                       | <b>Z:-3.249 p=0.001</b>    |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 29.29±4.08                     | 25.75±3.80                       | <b>Z:-4.206 p&lt;0.001</b> |
| AKŞ (mg/dl)              | 109.12±29.15                   | 101.14±28.42                     | <b>Z:-2.287 p=0.022</b>    |
| Sistolik TA (mm/Hg)      | 123.50±8.59                    | 116.60±7.52                      | <b>Z:-3.970 p&lt;0.001</b> |
| Diastolik TA (mm/Hg)     | 82.00±4.04                     | 79.20±4.81                       | <b>Z:-3.189 p=0.001</b>    |
| Kolesterol               | 198.90±43.78                   | 196.06±46.13                     | t: 0.316 p: 0.753          |
| TG (mg/dl)               | 168.34±84.92                   | 142.46±75.99                     | Z:-1.930 p:0.054           |
| HDL (mg/dl)              | 38.63±9.02                     | 40.36±9.80                       | Z:-0.631 p:0.528           |
| LDL (mg/dl)              | 129.03±31.94                   | 125.29±38.61                     | t: 0.527 p: 0.599          |
| VLDL (mg/dl)             | 33.46±17.21                    | 28.41±15.37                      | Z:-1.796 p:0.073           |

n: denek sayısı, ort: ortalama, SS: standart sapma

Erkek hasta ve erkek kontrol grubu karşılaştırıldığında; erkek hasta grubunda bel çevresi, VKİ, AKŞ, sistolik ve diastolik TA, değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olacak düzeyde yüksek olduğu; kolesterol, TG, VLDL, HDL ve LDL parametrelerinde ise istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 4).

Erkek hasta ve erkek kontrol grubu MS sıklığı yönünden karşılaştırıldığında erkek hasta grubunda MS sıklığı erkek kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi ( $p<0.001$ ) (Tablo 5).

**Tablo 5.** Erkek hasta ve erkek kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması

|         | Metabolik sendrom var | Metabolik sendrom yok | Toplam |
|---------|-----------------------|-----------------------|--------|
| Hasta   | 32                    | 18                    | 50     |
| Kontrol | 11                    | 39                    | 50     |

$\chi^2$ :  $p<0.001$

Kadın hasta grubunun yaş ortalaması  $55.40\pm11.02$  (22-80) yıl, kadın kontrol grubunun yaş ortalaması  $55.60\pm10.13$  (32-80) yıl idi. Kadın hasta ve kadın kontrol grubunun yaşa göre dağılımı istatistiksel olarak benzerdi ( $t=0.94$ ,  $p= 0.925$ ).

Kadın hasta grubunun bel çevresi ortalaması  $96.60\pm10.47$  cm, VKİ ortalaması  $30.84\pm5.76$  kg/m<sup>2</sup>, AKŞ ortalaması  $105.40\pm24.32$  mg/dl, sistolik TA ortalaması  $124.10\pm9.98$  mm/Hg, diastolik TA ortalaması  $81.90\pm5.24$  mm/Hg, kolesterol ortalaması  $206.26\pm39.79$  mg/dl, TG ortalaması  $155.22\pm68.11$  mg/dL, HDL ortalaması  $46.84\pm10.43$  mg/dl ve LDL ortalaması  $130.35\pm37.69$  mg/dl, VLDL ortalaması  $29.81\pm12.23$  mg/dl olarak bulundu. Kontrol grubunun bel çevresi ortalaması  $91.70\pm10.41$  cm, VKİ ortalaması  $27.91\pm4.97$  kg/m<sup>2</sup>, AKŞ ortalaması  $96.18\pm12.73$  mg/dl, sistolik TA ortalaması  $121.00\pm8.14$  mm/Hg, diastolik TA ortalaması  $79.88\pm5.62$  mm/Hg, kolesterol ortalaması  $203.08\pm32.00$  mg/dl, TG ortalaması  $125.56\pm55.34$  mg/dL, HDL ortalaması  $49.68\pm12.20$  mg/dl ve LDL ortalaması  $127.98\pm27.44$  mg/dl, VLDL ortalaması  $25.46\pm11.31$  olarak bulundu (Tablo 6)

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol grubundaki kadınların metabolik parametrelerinin karşılaştırılması

| Metabolik Parametreler   | Hasta (kadın)<br>n:50 (ort±SS) | Kontrol (kadın)<br>n:50 (ort±SS) | Karşılaştırma            |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------|
| Bel çevresi (cm)         | 96.60±10.47                    | 91.70±10.41                      | Z:-1.856 p=0.063         |
| VKİ (kg/m <sup>2</sup> ) | 30.84±5.76                     | 27.91±4.97                       | <b>Z:-2.451 p=0.014</b>  |
| AKŞ (mg/dl)              | 105.40±24.32                   | 96.18±12.73                      | <b>Z:-2.459 p= 0.014</b> |
| Sistolik TA (mm/Hg)      | 124.10±9.98                    | 121.00±8.14                      | <b>Z:-2.048 p=0.041</b>  |
| Diastolik TA (mm/Hg)     | 81.90±5.24                     | 79.88±5.62                       | <b>Z:-2.058 p=0.041</b>  |
| Kolesterol               | 206.26±39.79                   | 203.08±32.00                     | t: 0.440 p=0.661         |
| TG (mg/dl)               | 155.22±68.11                   | 125.56±55.34                     | <b>Z:-2.365 p=0.018</b>  |
| HDL (mg/dl)              | 46.84±10.43                    | 49.68±12.20                      | Z:-1.065 p=0.287         |
| LDL (mg/dl)              | 130.35±37.69                   | 127.98±27.44                     | t: 0.359 p=0.721         |
| VLDL (mg/dl)             | 29.81±12.23                    | 25.46±11.31                      | Z:-1.796 p=0.073         |

n: denek sayısı, ort: ortalama, SS: standart sapma

Kadın hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında; kadın hasta grubunda VKİ, AKŞ, sistolik ve diastolik TA ve TG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu; bel çevresi, kolesterol, HDL, LDL ve VLDL parametrelerinde ise anlamlı fark olmadığı saptandı (Tablo 6).

Kadın hasta ve kadın kontrol grubu MS sıklığı yönünden karşılaştırıldığında kadın hasta grubunda MS sıklığı kadın kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek tespit edildi (p<0.001) (Tablo 7).

**Tablo 7.** Kadın hasta ve kadın kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması

|         | Metabolik sendrom var | Metabolik sendrom yok | Toplam |
|---------|-----------------------|-----------------------|--------|
| Hasta   | 39                    | 11                    | 50     |
| Kontrol | 21                    | 29                    | 50     |

$\chi^2$ : p<0.001

Hastaların 32'sinde 1 adet SK, 42'unda 2-5 adet SK, 26'unda ise 6 adet ve üzerinde SK saptandı. SK, 29 kişide başta, 39 kişide gövdede, 28 kişide baş ve gövdede, 2 kişide gövde ve ekstremitede, 2 kişide ise baş gövde ve ekstremitede bulunmaktaydı. Lezyonların yerleşim yerleri ile MS arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı (p=732). Yine lezyon sayıları ve MS arasında da istatistiksel anlamlılık

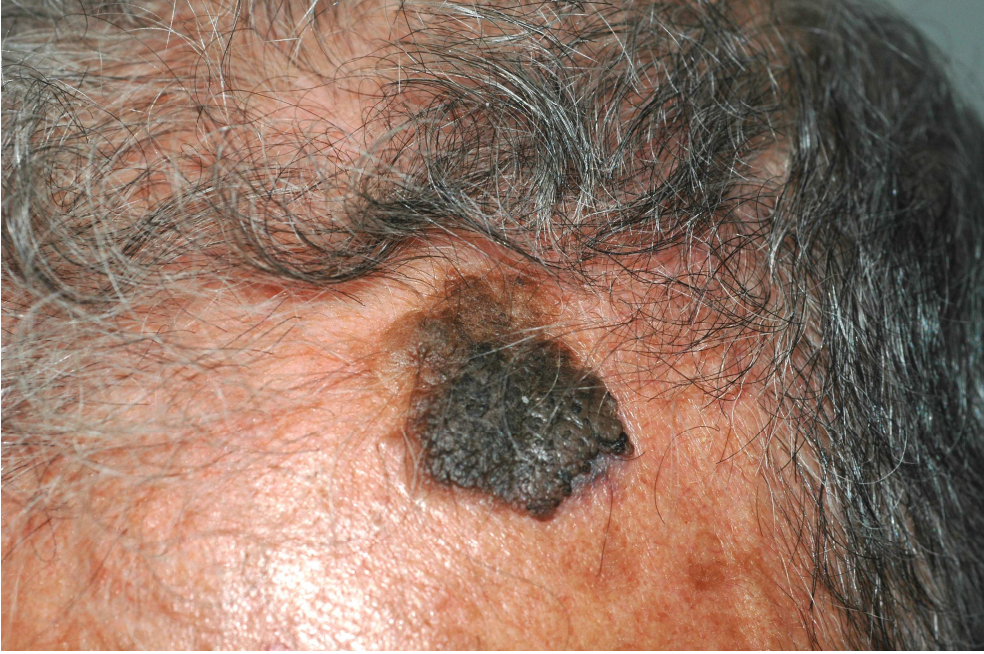
saptanmadı ( $p=758$ ). Tablo 8’de SK lezyon sayıları ve MS sıklığı arasındaki ilişki görülmektedir.

**Tablo 8.** SK sayılarına göre MS sıklığı

| SK sayısı | 1     | 2-5   | $\geq 6$ |
|-----------|-------|-------|----------|
| Hasta/MS  | 32/23 | 42/30 | 26/18    |

$\chi^2$ :  $p=758$ , MS: metabolik sendrom

Şekil 1 ve 2’de SK yerleşim yerleri ve şekilleri görülmektedir.



**Şekil 1.** Baş yerleşimli SK olgusu



**Şekil 2.** Gövde yerleşimli SK olgusu

Çalışmamızda yaş artışı ile SK sıklığı arasında istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=489$ ). Hastaların hiçbirinde eşlik eden malignite yoktu ve akantozis nigrikans birlikteliği saptanmadı.

Hasta ve kontrol gruplarında akrokordon birlikteliği karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak akrokordon yüksek saptandı ( $p<0.001$ ) (Tablo 9).

**Tablo 9.** Hasta ve kontrol gruplarında akrokordon ve MS birlikteliğinin karşılaştırılması

|            | Akrokordon var | Akrokordon yok | Toplam |
|------------|----------------|----------------|--------|
| Hasta/MS   | 61/47          | 39/24          | 100    |
| Kontrol/MS | 34/15          | 66/17          | 100    |

$\chi^2$ :  $p<0.001$ , MS: metabolik sendrom

Hasta ve kontrol gruplarında toplam 95 kişide akrokordon saptandı. Bu bireyler, akrokordon olmayan grupla karşılaştırıldığında MS sıklığı akrokordonlu bireylerde istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0.001$ ). Akrokordonlu bireylerde %65.3 olan MS sıklığı, diğer grupta %39 olarak saptandı (Tablo 10). Akrokordon ve SK birlikteliği olan hastalarda ise MS sıklığı %77 olarak saptandı.

**Tablo 10.** Akrokordonlu bireylerde metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması

|                       | Akrokordon var | Akrokordon yok |
|-----------------------|----------------|----------------|
| Metabolik Sendrom var | 62             | 41             |
| Metabolik Sendrom yok | 33             | 64             |
| Toplam                | 95             | 105            |

$\chi^2$ :  $p<0.001$

## 5. TARTIŞMA

SK; etiyojisi kesin olarak bilinmeyen, benign, epidermal bir tümördür (1,4). Toplumda sık olarak görülmektedir. SK, kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta bildirilmektedir (18). Beyaz ırkta daha fazla görüldüğü bildirilmekle beraber farklı topluluklarda prevalansı oldukça büyük farklılıklar (%1.62-%100) göstermektedir (1,18-20). Furue ve arkadaşlarının Japonya’da kliniklere başvuran 67.448 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada SK prevalansını %1.62 olarak saptamışlardır (20). Her yaşta görülebilmekle birlikte yaşla birlikte SK sıklığı artmaktadır (4,18). Ülkemizde Şaşmaz ve arkadaşları 2003 yılında yaptıkları bir çalışmada 65 yaş üzeri hastalarda SK sıklığını %6.3 olarak bulmuşlardır (23). Baykal ve arkadaşlarının ülkemizde, yaşları 65 ile 92 arasında değişen 210 hastada yaptıkları çalışmada ise SK sıklığı %5.2 oranında bulunmuştur (22). Patange ve arkadaşları 55 yaş ve üzeri 200 hastada yaptıkları bir çalışmada SK sıklığını %37.5 olarak bulmuşlardır (21). Avusturalya’da 1997 yılında Yeatman ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada SK sıklığını 15-25 yaş arasında %12, 50 yaş üzerindeki bireylerde ise %100 olarak saptamışlardır (19). Kwon ve arkadaşları da Kore’de 40 yaş üzeri 303 erkek hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada %78.9 olan prevalansın 50 yaşında %93.9’a, 60 yaş üzerinde ise %98.7’ye yükseldiğini saptamışlardır (17). Bizim yaptığımız çalışmada da SK’li bireylerin yaş ortalaması 58.24 olarak orta yaşın üzerindeydi. Bu durum SK’nin yaşlılarda daha sık görülmesiyle ilişkili olabilir.

SK’nin etiyojisi ve patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte etiyojide genetik, güneş maruziyeti ve enfeksiyonların rolleri üzerinde durulmaktadır (2,18). Bazı inflamatuvar dermatozlar ve malignitelerin seyri sırasında da yaygın seboreik keratozlar gelişebilmektedir (43).

SK gelişen birçok hastanın, sıklıkla ailelerinde de SK öyküsünün olması genetik yatkınlığa işaret etmektedir ve aile öyküsü pozitif olanlarda otozomal dominant geçiş düşünülmektedir (2,5,18). SK’yle ilişkili bugüne kadar herhangi bir genetik lokus veya kromozomal anomali saptanmamasına rağmen, apoptoz belirteçlerinden p53 ve Bcl-2’nin ekspresyonunda düzensizlikler gösterilmiştir (2). SK’nin epidermal nevüsler ve akantozis nigrikanstan farklı klinik ve yapısal özellikleri olmasına rağmen histopatolojik olarak akantoz, hiperkeratoz ve papillomatoz gibi ortak özellikleri de bulunabilmektedir. Bunun dışında FGFR3

reseptör mutasyonları SK, epidermal nevüsler ve akantozis nigrikans ortakdır. SK'lerin %39'unda bu mutasyonlar saptanmıştır. Ayrıca son zamanlarda SK'lerin etiolojisinde PIK3CA genindeki mutasyonlar üzerinde de durulmaktadır (24,43).

SK etiolojisinde ultraviyolenin rolüne yönelik çalışmaların dayanak noktasını ise güneş gören alanlarda SK'nin sık olarak görülmesi oluşturmaktadır. Bu konuda yapılan çok fazla çalışma bulunmamakla birlikte Kwon ve arkadaşları Kore'li hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada SK'leri güneş gören bölgelerde diğer bölgelere oranla daha fazla saptamışlardır (17). Çalışmamızda da yüz gibi açık alanlarda lezyonu olan hasta sayısı fazlaydı. Bununla birlikte SK'lerin güneş görmeyen alanlarda daha sık görüldüğünü belirten yazarlarda bulunmaktadır (4,18).

SK etiolojisinde üzerinde durulan ve etiolojide rol alabileceği düşünülen enfeksiyon etkenleri ise HPV ve *Pityrosporum*'dur (26,27).

Verriköz görünümünden dolayı "*verruca seboreika*" ismi de verilen SK'lerin etiolojisinde HPV'nin rolünü incelemeye yönelik, Zhao ve arkadaşları 89 SK lezyonunda yaptıkları ışık ve elektron mikroskop incelemesinde sadece 4 lezyonda HPV enfeksiyonu ile ilişki saptamışlardır (26). Lee ve arkadaşları da genital bölge dışında lezyonu olan, 40 SK'li hastadan alınan biyopsi materyalinde HPV DNA varlığını incelemişler fakat HPV DNA'sına rastlamamışlardır (25). Bu çalışmalar ile HPV'nin etiolojideki rolü desteklenememiştir.

Etiyolojiye yönelik Borenstein ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ise SK hastalarında *Pityrosporum ovale* sıklığını %61 oranında saptamışlar ve kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğunu belirtmişlerdir (27). Fakat bu birlikteliğin rastlantısal olarak mı sık olduğu, yoksa *Pityrosporum*'ların SK etiolojisinde rolü var mı, bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir.

SK, özellikle GİS malignitelerinde ve obez hastalarda akantozis nigrikans ve akrokordonlara eşlik edebilmektedir (5,12). Çeşitli malignitelerin seyri sırasında da çok sayıda SK hızla ortaya çıkabilmekte ve Leser-Trélat bulgusu olarak adlandırılmaktadır (5,43). Ellis ve arkadaşları melanoma, Leser-Trélat bulgusu, akantozis nigrikans ve çok sayıda akrokordon birlikteliğini gösteren bir olgu bildirmişler ve melanom hücrelerinden salgılanan epidermal büyüme faktörlerinin SK, akrokordon ve akantozis nigrikans gibi deri tümörlerinin gelişmesinde rol alabileceğini belirtmişlerdir (31).

Literatürde SK hastalarında MS sıklığını araştıran çalışma bulunmamakla birlikte bu ilişkinin düşünülmesine işaret eden bazı veriler mevcuttur (8,12,83). Bir olgu sunumunda kilo artışıyla SK'lerin arttığı bildirilmektedir (8). Bhargava ve Mathur, akrokordon ile diyabet ve diğer hastalıklar arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmalarında SK, akrokordon, psödoakantozis nigrikans, obezite ve bozulmuş glukoz toleransı birlikteliğinin yeni bir sendrom olabileceğini belirtmişlerdir (12). Ayrıca SK'lerin; yaşlılık, gebelik, diyabet ve immünsüpresyon tedavisi alan transplantasyon hastalarında sık olarak görülebildiğini belirten yayınlar da bulunmaktadır (5,13,17,83-86).

MS görülme sıklığı da SK'ye benzer şekilde yaşla birlikte artmaktadır. MS, insülin direnciyle başlayıp, abdominal obezite, glukoz intoleransı, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, vasküler inflamasyon ve protrombotik durumlar gibi bir çok sistemik bozukluklara yol açan kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörleri topluluğudur (15,16,54).

MS sıklığı, Amerika'da, Ford ve arkadaşları tarafından 1988-1994 yılları arasında 20 yaş ve üzeri 8814 kadın ve erkek üzerinde ATP-III kriterleri kullanılarak yapılan bir araştırmada %21.8 olarak bulunmuştur ve 20-29 yaş arasında %6.7 olan sıklığın, 60-69 yaş arasında %43.5'e çıktığını belirlenmiştir. Aynı çalışmada erkeklerde %24 olarak bulunan MS sıklığı, kadınlarda %23.4 olarak saptanmıştır (62). Ülkemizdeki MS sıklığının ise %22 oranında olduğu belirtilmektedir (16). Kozan ve arkadaşlarının ATP-III kriterlerini kullanarak 2007 yılında, 4259 kişilik erişkinler üzerinde yaptıkları bir çalışmada MS sıklığı, %33.9 olarak yüksek bir oranda saptanmıştır. Bu oran erkeklerde %28, kadınlarda ise %39.6 olarak bulunmuştur (63). Aynı çalışmada yaşla birlikte MS sıklığının arttığı saptanmış ve 20-29 yaş arasında %10.7 olan MS sıklığının, 70 yaş ve üzerinde %49'a çıktığı belirlenmiştir (63). Gemalmaz ve arkadaşları ise Batı Anadolu'da, 20 yaş ve üzerindeki 244 hastada yaptıkları bir çalışmada, MS sıklığını, ATP-III ve IDF kriterlerine göre sırasıyla %38.1 ve %41.4 şeklinde saptamışlardır. Aynı çalışmada ATP-III ve IDF kriterlerine göre MS sıklığı, sırasıyla, erkeklerde %33.3 ve %34.3, kadınlarda ise %41.4 ve %46.2 olarak saptanmış, benzer şekilde yaşla birlikte metabolik sendrom sıklığının arttığını tespit etmişlerdir (64). Ekecik ve arkadaşlarının 65 yaş ve üzerindeki yaşlı hastalarda ATP-III kriterlerini kullanarak

yaptıkları farklı bir çalışmada ise bireylerin %36.1'inde MS saptanmıştır. Aynı çalışmada MS sıklığı erkeklerde %26, kadınlarda ise %42 olarak bulunmuştur (65).

Çalışmamızda SK'li bireylerde MS sıklığı (%71) kontrol grubuna (%32) göre anlamlı şekilde yüksek saptandı ( $p<0.001$ ). Hastalarda sıklığı daha önce Kozan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalardan yüksek bulunurken, kontrol grubundaki MS prevalansı ise ülkemizde belirtilen değerlerle benzerlik göstermekteydi (16).

Çalışmamızdaki erkek ve kadın SK hastalarında MS sıklığı ayrı ayrı değerlendirildiği zaman (sırasıyla %64, %78) olarak saptandı, bu değerler erkek ve kadın kontrol gruplarına (sırasıyla %22, %42) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ). Erkek ve kadın hasta gruplarında oranlar ülkemizdeki değerlerden oldukça yüksek olmakla birlikte, kontrol gruplarında saptanan oranlar ise ülkemizde belirtilen değerler ve yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermekteydi (16,64,65).

SK, birçok hastada akrokordon ile birlikte görülmektedir. Ayrıca akantozis nigrikans, seboreik keratoz ve akrokordon aynı hastada bulunabilmektedir (12,31). Çalışmamızda SK'li hastalarımızda (%61), kontrol grubuna göre (%34) anlamlı derecede yüksek akrokordon saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Bu bulgu akrokordon ve SK'nin birlikte sık olarak bulunduğunu desteklemektedir.

El Safoury ve arkadaşları IDF kriterleri kullanarak yaptıkları araştırmada MS sıklığını %65 gibi anlamlı şekilde yüksek saptamışlardır. MS'nin komponentlerinden, bel çevresi, VKİ, AKŞ, TG seviyelerinin kontrol grubuna göre yüksek, HDL değerlerinin ise düşük olduğunu bulmuşlardır (11). Çalışmamızda da MS sıklığı, akrokordonlu hastalarda %65.3 oranında yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p<0.001$ ). Akrokordon ve SK birlikteliği olan hastalarda ise MS sıklığı %77 şeklinde daha yüksek değerlerde saptandı. Bu oran akrokordon veya SK için MS sıklığı ayrı ayrı değerlendirildiği zaman saptanan MS sıklığından daha yüksekti.

El Safoury ve arkadaşları çalışmalarında akrokordonlu hastalarda leptin seviyelerini yüksek olarak saptamışlardır ve akrokordon gelişiminde de leptinin rolü olabileceğini bildirmişlerdir (11). Yine akrokordon görülme sıklığının kilo alımıyla arttığı belirtilmektedir (7). Bizim çalışmamızda da kilo alımı ile akrokordon ve SK'nin her ikisinin de sıklığı arasında istatistiksel anlamlılık mevcuttu ( $p<0.05$ ).

Sudy ve arkadaşları 2008 yılında akrokordonlu hastalar üzerinde yaptıkları bir çalışmada ise 8 ve daha üzerinde lezyonu bulunan bireylerin glukoz/insülin dengesizliğine daha duyarlı oldukları ve diyabet gelişiminde daha fazla riske sahip olduklarını bulmuşlardır (87). Çalışmamızda ise SK'li bireylerde lezyon sayısı ve MS sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptayamadık. Yine SK'lerin yerleşim yerleri ile MS sıklığı arasında da istatistiksel anlamlılık bulunmadı.

MS patogenezinde rol aldığı düşünülen en önemli faktörler insülin direnci ve obezitedir (57). Adipoz dokunun enerji deposu olması yanında endokrin organ olarak da görev yaptığı bilinmektedir (88). Adipoz dokudan transforming growth factor  $\beta$  gibi faktörler ve leptin gibi birçok adipokinler salgılanmaktadır. Salgılanan adipokinler glukoz ve lipid metabolizması, kan basıncı kontrolü, angiogenez, koagülasyon ve inflamasyonda rol almaktadır. Konjenital leptin eksikliğinde obezite, anormal T hücre sayı ve fonksiyonları görülebilmektedir (88-93). Yine leptinin son zamanlarda bazı hücre tiplerinde proliferasyona neden olduğu bildirilmektedir ve growth faktör olarak görev aldığı düşünülmektedir (94,95). Başka bir çalışmada ise keratinositlerin leptin reseptörlerine sahip oldukları ve leptinin bu hücreler üzerinde mitojenik etkileri bulunduğu gösterilmiştir (96). Keratinositler üzerinde reseptörleri bulunan, bazı hücrelerde proliferasyona yol açtığı bildirilen ve immünitede değişikliklere yol açtığı bilinen leptinin, diğer adipokinlerin ve epidermal büyüme faktörlerinin SK etiyojisindeki rolleri araştırılmamıştır. Ayrıca immün sistemin, tümör gelişimine sebep olan hücrelerin çoğalmasını engelleyici rolü olduğu bilinmektedir (97). İmmün sistem baskılandığı zaman, kanser oluşumu artmaktadır (98). Yaşlılık, gebelik, obezite ve diyabet gibi durumlarda oluşabilecek immün değişikliklerin bazı benign ve malign tümöral oluşumları gelişme riskini arttırdığı düşünülebilir. Belirtilen durumlarda SK gibi benign tümöral lezyonların da sık görülüyor olması bu durumu destekler niteliktedir.

Sonuç olarak; Bizim çalışmamız SK ile MS sıklığının arttığını gösteren ilk çalışmadır. Çalışmamızda SK'li hastalarda MS sıklığı %71 oranında yüksek bulunmuştur. Bu aynı yaş grubundaki kontrol grubundan anlamlı derecede yüksektir. Hastalarımızın %61'inde SK ile akrokordon birlikteliği bulunmaktaydı. Kilo alımı ile SK görüme sıklığı arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken; SK sayısı, yerleşim yeri ile MS arasında anlamlı bir korelasyon saptayamadık.

SK'li hastalarda MS sıklığının yüksek olması, MS hastalarında sık görülen deri bulgularından biri olabileceğini düşündürmektedir. Daha önce MS ile ilişkili olduğu bildirilen akrokordon ile sık olarak birliktelik göstermesi de bunu destekler niteliktedir. MS'de ortaya çıkan immünolojik ve endokrinolojik değişikliklerin (adipoz dokudan salgılanan hormonların ve büyüme faktörlerinin) akrokordona benzer şekilde SK etiyolojisinde rolü olabilir. Bununla birlikte adipokinlerin ve epidermal büyüme faktörlerinin SK etiyolojisindeki rolleri henüz araştırılmamıştır. MS'de ortaya çıkan immünolojik ve endokrinolojik değişikliklerin SK ile ilişkilerinin araştırıldığı yeni çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır. Bu konuda yapılacak yeni çalışmaların SK etiyolojisinin açıklığa kavuşmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

## 6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışmada, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğe başvuran ardışık 100 SK hastasını ve 100 kişiden oluşan kontrol grubunun detaylı incelemelerini yaptık.

SK hastalarında MS'nin klinik ve laboratuvar bulgularının sıklığını tespit etmeyi amaçladığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

- SK hastalarında kontrol grubuna göre MS sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla saptandı ( $p<0.001$ ).
- SK'li erkek hastalar ile kontrol grubundaki erkekler arasında MS sıklığı açısından istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0.001$ ).
- SK'li kadın hastalarda kontrol grubundaki kadın hastalara göre MS sıklığı açısından daha yüksek istatistiksel anlamlılık bulundu ( $p<0.001$ ).
- SK hastalarında bel çevresi, VKİ, AKŞ, sistolik ve diastolik TA, TG ve VLDL değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulundu; kolesterol, TG, VLDL, HDL ve LDL parametrelerinde ise anlamlı fark olmadığı saptandı.
- SK'li erkek hastalarda bel çevresi, VKİ, AKŞ, sistolik ve diastolik TA, değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi.
- SK'li kadın hastalarda VKİ, AKŞ, sistolik ve diastolik TA ve TG değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.
- Hasta ve kontrol gruplarında akrokordon birlikteliği karşılaştırıldığında hasta grubunda anlamlı olarak akrokordon yüksek saptandı ( $p<0.001$ ).
- Akrokordon ve MS sıklığı arasında istatistiksel olarak anlamlı birliktelik görüldü ( $p<0.001$ ).

Sonuç olarak SK hastalarında MS sıklığının anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiş olması, SK hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir fakat bu konuda daha geniş hasta serilerinde yapılacak çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## 7. KAYNAKLAR

1. James WD, Berger T, Elston D. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. 10<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 633-83.
2. Thomas VD, Swanson NA, Lee KK. Benign epithelial tumors, hamartomas and hyperplasias. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. Eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7<sup>th</sup> ed., New York: McGraw Hill, 2008: 1054-67.
3. Harman M, Akdeniz S. Benign epidermal tümör ve proliferasyonlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Eds. Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 1785-90.
4. Baykal C. Dermatoloji Atlası. 2. Baskı, İstanbul: ARGOS, 2004: 482-93.
5. Cockerell CJ, Larsen F. Benign epidermal tumors and proliferations. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Eds. Dermatology. 2<sup>th</sup> ed., ABD: Mosby, 2008: 1661-80.
6. Jowkar F, Fallahi A, Namazi MR. Is there any relation between serum insulin and insulin-like growth factor-1 in non-diabetic patients with skin tag? J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24(1): 73-4.
7. James WD, Berger T, Elston D. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology. 10<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Saunders Elsevier, 2006: 581-632.
8. Bhuiyan ZH. Seborrheic keratosis: a case report. The Orion 2007; 26: 441-42.
9. Rasi A, Soltani-Arabshahi R, Shahbazi N. Skin tag as a cutaneous marker for impaired carbohydrate metabolism: a case control study. Int J Dermatol 2007; 46: 1155-59.
10. Kahana M, Grossman E, Feinstein A, et al. Skin tags: a cutaneous marker for diabetes mellitus. Acta Derm Venerol 1987; 67: 175-77.
11. El Safoury OS, Abdel Hay RM, Fawzy MM, et al. Skin tags, metabolic syndrome and change of the life style. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2011; 77(5): 577-81.
12. Bhargava P, Mathur D. Acrochordon, diabetes and associations. Indian J Dermatol Venereol Leprol 1996; 62: 226-8.
13. Goyal A, Raina S, Kaushal SS, Mahajan V, Lal Sharma N. Pattern of cutaneous manifestations in diabetes mellitus. Indian J Dermatol 2010; 55(1): 39-41.
14. Powers AC. Diabetes Mellitus (Part 14). In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Eds. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Co., 2005: 2152-80.
15. Rydén L, Standl E, Bartnik M, et al. Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Eur Heart J 2007; 28: 88-136.
16. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
17. Kwon OS, Hwang E, Bae J, et al. Seborrheic keratosis in the Korean males: causative role of sunlight. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2003; 19: 73-80.
18. Hafner C, Vogt T. Seborrheic keratosis. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6: 664-77.

19. Yeatman JM, Kilkenny M, Marks R. The prevalence of seborrheic keratosis in an Australian population: does exposure to sunlight play a part in their frequency? *Br J Dermatol* 1997; 137: 411-4.
20. Furue M, Yamazaki S, Jimbow K, et al. Prevalence of dermatological disorders in Japan: a nationwide cross-sectional, seasonal, multicenter, hospital-based study. *J Dermatol* 2011; 38: 310-20.
21. Patange VS, Fernandez RJ. A study of geriatric dermatoses. *Indian J Dermatol* 1995; 61(4): 206-8.
22. Baykal Y, Karaduman A, Bükülmez G. Yaşlı hastalarda deri sorunları. *Geriatrici* 1999; 2(4): 156-9.
23. Şaşmaz S, Çelik M, Kerbiçer HÇ, Çetinkaya A. Yaşlılarda deri hastalıkları. *Geriatrici* 2003; 6(2): 51-4.
24. Hafner C, López-Knowles E, Luis NM, et al. Oncogenic PIK3CA mutations occur in 1 and seborrheic keratoses with a characteristic mutation pattern. *Proc Natl Acad Sci* 2007; 104: 13450-54.
25. Lee ES, Whang MR, Kang WH. Absence of human papillomavirus DNA in nongenital seborrheic keratosis. *J Korean Med Sci* 2001; 16(5): 619-22.
26. Zhao YK, Lin YX, Luo RY, et al. Human papillomavirus (HPV) infection in seborrheic keratosis. *Am J Dermatopathol* 1989; 11: 209-12.
27. Borenstein M, Mirzabeigi M, Vincek V. Pityrosporum and seborrheic keratosis: an association. *Dermatol Online J* 2005; 11(2): 3.
28. Flugman SL, McClain SA, Clark RA. Transient eruptive seborrheic keratoses associated with erythrodermic psoriasis and erythrodermic drug eruption: report of two cases. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 212-4.
29. Boza JC, Trindade J, Peruzzo J, et al. Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 1-3.
30. Nanney LB, 31, Levine J, King LE. Epidermal growth factor receptors in idiopathic and virally induced skin diseases. *Am J Pathol* 1992; 140(4): 915-25.
31. Ellis DL, Kafka SP, Chow JC, et al. Melanoma, growth factors, acanthosis nigricans, the sign of Leser-Trélat, and multiple acrochordons. A possible role for alpha-transforming growth factor in cutaneous paraneoplastic syndromes. *N Engl J Med* 1987; 317: 1582-87.
32. Kharrat W, Benzina Z, Khelif H, et al. Palpebral seborrheic keratosis: a case study. *J Fr Ophtalmol* 2004; 27(10): 1146-49.
33. Kobayashi M, Hiruma M, Suga Y, Nishimura K, Ogawa H. A patient with a seborrheic keratosis which caused impaired hearing by closure of the external auditory meatus. *Int J Dermatol* 2000; 39(7): 550-51.
34. Willoughby C, Soter NA. Stucco keratosis. *Arch Dermatol* 1972; 105(6): 859-61.
35. Azzopardi JG, Laurini R. Inverted follicular keratosis. *J Clin Path* 1975; 28: 465-71.

36. Kirkham N. Tumors and cysts of the epidermis. In: Elder D, Elenitsas R, Johnson BL, Murphy GF. Eds. *Lever's Histopatology of the skin*. 9<sup>th</sup> ed., Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005: 805-66.
37. Spielvogel RL. Benign epithelial neoplasms and cysts. In: Grant-Kels JM. Ed. *Dermatology: clinical and basic science series color atlas of dermatopathology*. USA: Informa Healthcare, 2007: 173-90.
38. Weedon D, Williamson RM, Haneke E, et al. Acanthomas. In: LeBoit PE, Burg G, 38, Sarasin A. Eds. *World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Skin Tumours*. Lyon: IARC Pres, 2006: 39-47.
39. Tilgen W. Benign epithelial tumors. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Eds. *Dermatology*. 3<sup>th</sup> ed., Heidelberg: Springer, 2009: 1340-47.
40. Braun RP, Rabinovitz H, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopic diagnosis of seborrheic keratosis. *Clin Dermatol* 2002; 20(3): 270-72.
41. Kılınç Karaarslan I, Yüksel Bıyıklı E, Akalın T, Özdemir F. Seboreik keratozların dermoskopik özellikleri; yalancı melanositik lezyon kriterlerinin yeri nedir? *Turk J Dermatol* 2009; 3: 1-4.
42. Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. *Arch Dermatol* 2002; 138(12): 1556-60.
43. Quinn AG, Perkins W. Non-melanoma skin cancer and other epidermal skin tumours. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8<sup>th</sup> ed., Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 52.1-52.48.
44. Vun Y, De'Ambrosis B, Spelman L, et al. Seborrheic keratosis and malignancy: collision tumour or malignant transformation. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 106-8.
45. Yücel A, Akçalı C, Özpoyraz M. Kriyoterapi. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008; 2295-98.
46. Andrews MD. Cryosurgery for common skin conditions. *Am Fam Physician* 2004; 69: 2365-72.
47. Fetil E. Küretaj ve elektrocerrahi. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 2298-302.
48. Ergun T. Sık kullanılan biyopsi teknikleri. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 2289-94.
49. Olbricht S. Biopsy techniques and basic excisions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al. Eds. *Dermatology*. 2<sup>th</sup> ed., ABD: Mosby, 2008: 2: 1661-80.
50. Culbertson GR. 532-nm diode laser treatment of seborrheic keratoses with color enhancement. *Dermatol Surg* 2008; 34: 525-28.
51. Oram Y. Dermatolojik lazerler. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008: 2303-9.
52. Mitsuhashi Y, Kawaguchi M, Hozumi Y, Kondo S. Topical vitamin D3 is effective in treating senile warts possibly by inducing apoptosis. *J Dermatol* 2005; 32: 420-23.

53. Herron MD, Bowen AR, Krueger GG. Seborrheic keratoses: a study comparing the standard cryosurgery with topical calcipotriene, topical tazarotene, and topical imiquimod. *Int J Dermatol* 2004; 43: 300-2.
54. Gören B, Fen T. Metabolik sendrom. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008; 28: 686-96.
55. Andreassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene-environment interaction. *Mutat Res* 2009; 667(1-2): 35-43.
56. Gedik O. Metabolik sendromun tanımı ve tanı kriterleri. *Klinik Aktüel Tıp İç Hastalıkları Forumu* 2009; 1(1): 1-4.
57. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006; 23(5): 469-80.
58. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? *Biosci Trends* 2010; 4(5): 204-12.
59. Balcı MK. Metabolik sendrom (insülin rezistans sendromu). *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi* 2008; S102-S106.
60. Pan WH, Yeh WT, Weng LC. Epidemiology of metabolic syndrome in Asia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008; 17(1): 37-42.
61. Hatun Ş, Çizmecioğlu F. Çocukluk çağında metabolik sendrom. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2005; 48: 257-65.
62. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults. Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-59.
63. Kozan O, Oğuz A, Abacı A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr* 2007; 61: 548-53.
64. Gemalmaz A, Aydın S, Başak O, Dişçigil G, Karul A. Prevalence of the metabolic syndrome in a rural Turkish population: comparison and concordance of two diagnostic criteria. *Turk J Med Sci* 2008; 38(2): 159-65.
65. Ekecik A, Akdeniz Ö, Akyürek AB. 65 yaş üzerindeki geriyatrik hastalarda metabolik sendrom sıklığı. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2009; 18(3): 154-58.
66. Lyessenko V, Sjögren M, Almgren P, et al. Groop L for the Botnia study. Genetic prediction of the metabolic syndrome. *Diabetes and Metabolic syndrome: Clinical Research and Reviews* 2008; 2: 245-52.
67. Steinle NI, Pollin TI, Connell JR, et al. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order Amish. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 4: 72-83.
68. İslamoğlu Y, Koplay M, Sunay S, Açikel M. Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi* 2008; 6(3): 168-74.
69. Gotto AM Jr, Blackburn GL, Dailey GE 3<sup>rd</sup>, et al. The metabolic syndrome: a call to action. *Coron Artery Dis* 2006; 17: 77-80.
70. van Winkel R, De Hert M, Van Eyck D, et al. Prevalence of diabetes and the metabolic syndrome in a sample of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2008; 10(2): 342-48.

71. Cerit C, Özten E, Yıldız M. Şizofreni hastalarında metabolik sendrom sıklığı ve ilişkili etmenler. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2008; 19(2): 124-32.
72. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation, Brussels, 2006.
73. Flier SJ, Maratos-Flier E. Obesity (Part 4). In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, et al. Eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16<sup>th</sup> ed., McGraw-Hill Co., 2005: 422-29.
74. Sunar H, Halıcı Ü, Canbaz S, ve ark. Obezitenin koroner bypass cerrahisi üzerine etkisi. *Gülhane Tıp Dergisi* 2003; 45 (4): 338-42.
75. Timar O, Sestier F, Levy E. Metabolic syndrome x: a review. *Can J Cardiol* 2000; 16(6): 779-89.
76. Singh B, Arora S, Goswami B, Mallika V. Metabolic syndrome: A review of emerging markers and management. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* 2009; 3240-54.
77. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American heart association/national heart, lung, and blood institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112: 2735-52.
78. Schwenke DC. Insulin resistance, low-fat diets, and low carbohydrate diets: time to test new menus. *Curr Opin Lipidol* 2005; 16: 55-60.
79. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet* 2005; 365: 1415-28
80. Buchanan TA, Xiang AH, Peters RK, et al. Preservation of pancreatic beta-cell function and prevention of type 2 diabetes by pharmacological treatment of insulin resistance in high-risk hispanic women. *Diabetes* 2002; 51(9) : 2796-803.
81. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease: understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8(20): S635-S653.
82. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972; 18: 499-502.
83. Artüz RF. Gebeliğin diğer dermatozlar üzerine etkisi. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008; 1167-69.
84. Karakaş M, Durdu M. Diyabetin deri bulguları. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. Eds. *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Kitapevleri, 2008; 1: 1145-49.
85. Aw D, Silva AB, Palmer DB. Immunosenescence: emerging challenges for an ageing population. *Immunology* 2007; 120: 435-46.
86. Qi Ping C, Derrick CW A, Epidemiology of skin diseases in renal transplant recipients in a tertiary hospital. *Ann Acad Med Singapore* 2010; 39: 904-908.
87. Sudy E, Urbina F, Maliqueo M, Sir T. Screening of glucose/insulin metabolic alterations in men with multiple skin tags on the neck. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 852-55.
88. McGibbon DH. Subcutaneous Fat. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8<sup>th</sup> ed., Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 46.1-46.49.

89. Millington GWM, Graham-Brown RAC. Skin and skin disease throughout life. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. Eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8<sup>th</sup> ed., Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 8.1-8.29.
90. Vettor R, Milan G, Rossato M, Federspil G. Review article: adipocytokines and insulin resistance. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22(2): 3-10.
91. Frühbeck G. Overview of adipose tissue and its role in obesity and metabolic disorders. *Methods Mol Biol* 2008; 456: 1-22.
92. Athyros VG, Tziomalos K, Karagiannis A, Anagnostis P, Mikhailidis DP. Should adipokines be considered in the choice of the treatment of obesity-related health problems? *Curr Drug Targets* 2010; 11(1): 122-35.
93. Chandra RK. Nutrition and the immune system: an introduction. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 460S-463S.
94. Ahima RS, Osei SY. Leptin signaling. *Physiol Behav* 2004; 81: 223-41.
95. Takahashi Y, Okimura Y, Mizuno I, et al. Leptin induced mitogen-activated protein kinase-dependent proliferation of C3H10T1/2 cells. *J Biol Chem* 1997; 272: 12897-900.
96. Stallmeyer B, Kämpfer H, Podda M, et al. A novel keratinocyte mitogen: regulation of leptin and its functional receptor in skin repair. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 98-105.
97. Gerloni M, Zanetti M. CD4 T cells in tumor immunity. *Springer Semin Immun* 2005; 27: 37-48.
98. Aliustaoğlu M. Temel kanser fizyopatolojisi. *Klinik Gelişim* 2009; 3: 46-49.