

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI



**PSORİASİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROM
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE BETATROFİN, İRİSİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. BENGİSU ÖZARSLAN

TEZ DANIŞMANI
YARD.DOÇ. DR. SELDA IŞIK MERMUTLU
ÇANAKKALE- 2017

T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSORİASİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROM
VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE BETATROFİN, İRİSİN
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. BENGİSU ÖZARSLAN

TEZ DANIŞMANI

YARD.DOÇ. DR. SELDA IŞIK MERMUTLU

ÇANAKKALE- 2017

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2016-786 No' lu proje kodu ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Arş.Gör.Dr. Bengisu Özarslan' ın Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20.02.2017

TEZ KONU BAŞLIĞI

"Psoriasis hastalarında metabolik sendrom varlığının araştırılması ve betatrofin, insin düzeylerinin değerlendirilmesi"

Tez Danışmanı: Yard. Doç. Dr. Selda Işık Mermutlu

Tez Jürisi Üyeleri:

Adı Soyadı

Prof. Dr. Zerrin Öğretmen

İmzası



Prof. Dr. Arzu Kılıç



Yard. Doç. Dr. Selda Işık
Mermutlu



ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun **24/02/2017** tarih ve **10/05** sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Halil İbrahim TAŞ
Dekan V.

Dekan



TEŞEKKÜRLER

Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden bu yana çalışmalarım ve tezimin her aşamasında bana her türlü yardım ve imkanı sağlayan başta tez hocam Yard.Doç.Dr. Selda Işık Mermutlu olmak üzere değerli hocalarım Prof.Dr Zerrin Öğretmen ve Yard. Doç. Dr. Sevilay Kılıç'a , tezimin yapım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Yard.Doç Dr. Hakan Türkön'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarım İsmail Dağ, Ekin Özge Aykan, Duygu Alptekin Avcı, Ceren Gül' e ve sevgili hemşiremiz Dilek Kayalı Bulgan'a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Coşkun Bakar'a, değerli meslektaşım Merve Çelik'e katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Bu süreçte bana manevi desteğini esirgemeyen sevgili Nursen Aktan'a, bilgi ve yardımları için Kadir Bulut'a teşekkür ederim.

Son olarak; yaşamımın her evresinde olduğu gibi asistanlık dönemimde de sabırlarını ve sevgilerini benden esirgemeyen aileme, sevgili annem Sevgi Özarıslan ve sevgili kardeşim Fatma Özarıslan'a sonsuz teşekkürler ederim.

I. İÇİNDEKİLER:	v
II. ÖZET	vi
III. KISALTMALAR	xi
IV. TABLO LİSTESİ	xv
V. ŞEKİL LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Psoriasis.....	2
2.1.1. Tanım.....	2
2.1.2. Tarihçe.....	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler.....	3
2.1.5. Genetik.....	7
2.1.6. Patogenez.....	9
2.1.7. Histopatoloji.....	15
2.1.8. Klinik.....	15
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	22
2.1.10. Laboratuvar.....	23
2.1.11. Tedavi.....	24
2.1.12. Komorbiditeler.....	42
2.2.Betatrofin ve İrisin.....	49
3. MATERYAL VE METOD	53
3.1.Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması.....	53
3.2.İstatistiksel Analiz.....	55

4. BULGULAR.....	57
5. TARTIŞMA.....	73
6. SONUÇ.....	79
7. KAYNAKÇA.....	80



ÖZET

Amaç : Psoriasis toplumda sık görülen kronik, tekrarlayıcı, enflamatuar ve sistemik bir hastalıktır. Deri tutulumu dışında artrit, metabolik sendrom, insülin rezistansı, enflamatuar barsak hastalığı gibi komorbiditeler ile birliktelik gösterebilmektedir. Betatrofin ve irisin glukoz homeostazisinde, lipit regülasyonunda rolü olduğu düşünülen yeni kuşak hormonlardır.

Psoriasisın, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom ile olan yakın ilişkisi nedeni ile betatrofin ve irisin düzeylerindeki değişikliklerin hastalığın patogenezi ve komorbidite gelişimini aydınlatmada yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sebeple çalışmamızda psoriasis hastalarında metabolik sendrom varlığı, betatrofin ve irisin düzeyleri değerlendirilmiştir.

Yöntem: Çalışmaya Onsekiz Mart Üniversitesi yerel etik kurul komitesi tarafından verilen onay doğrultusunda; Onsekiz Mart Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 25.12.2015-25.03.2016 tarihleri arasında başvuran 91 hasta dahil edildi. Çalışmamızda 3 grup meydana getirildi. İlk grup metabolik sendrom tanısı koyulan 33 psoriasis hastası ile oluşturuldu. İkinci grup için metabolik sendrom tanısı olmayan, metabolik sendrom tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan 26 psoriasisli hasta seçildi. Kontrol grubuna 32 sağlıklı birey alındı. Hastaların bel çevresi, basen çevresi, boy ve kilo ölçümleri dermatoloji polikliniğinde yapıldı, vücut kitle indeksleri ve PASİ değerleri hesaplandı. Betatrofin ve irisin düzeyleri hastanemiz klinik biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemiyle değerlendirildi.

Bulgular: Betatrofin konsantrasyonu psoriasis hastalarında daha düşük seviyede saptanmıştır ($p=0,001$). Kontrol grubunun betatrofin değeri anlamlı olarak her iki gruptan yüksek (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,004$); MS(-) hasta grubunun betatrofin değeri anlamlı olarak MS (+) hasta grubundan fazla ($p<0,001$) tespit edilmiştir. İrisinin betatrofin ile korele olduğu izlenmiş; ancak

gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,281$). Psoriasis hasta grubunda betatrofin VKİ, insülin, insülin direnci, açlık kan şekeri ile negatif korele saptanmıştır (sırasıyla $p=0,020$, $r=-0,302$; $p<0,001$, $r=-0,470$; $p<0,001$, $r=-0,531$; $p=0,001$, $r=-0,425$). Diğer yandan betatrofin ve irisin seviyesi PASİ ile anlamlı ilişki içinde tespit edilmemiştir ($p=0,254$, $r=-0,151$; $p=0,160$, $r=-0,185$)

Sonuç: Bu sonuçlara göre betatrofin ve dolaylı olarak irisinin, psoriasis eşlik edebilecek komorbiditelerde belirteç olarak yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk klinik araştırmadır. Daha kapsamlı ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, metabolik sendrom, betatrofin, irisin

ABSTRACT

Objective : Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, which is frequently associated with comorbidities including metabolic syndrome, insulin resistancy, inflamatory bowel disease. Betatrophin and irisin are novel hormons and have been proposed to regulate metabolic diseases such as obesity, diabetes or metabolic syndrome which are common comorbidities in psoriasis.

Method : In this study, we evaluated 91 patients which are requested Canakkale Onsekiz Mart University, Faculty of Medicine, Dermatology Department outpatient clinic during december 2015 and march 2016. 33 psoriasis patient with metabolic syndrome, 26 psoriasis patient without metabolic syndrome and 32 healthy control were enrolled. The body mass index (BMI) ,waist and hip circumference were calculated. The score of PASI was noted. Serum irisin and betatrophin concentrations were examined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

Results : Betatrophin concentration was lower in patients with psoriasis ($p = 0.001$). The betatrophin value of the control group was significantly higher than that of both groups ($p = 0.001$, $p = 0.004$, respectively); The betatrophin value of the MS (-) patient group was significantly higher than that of the MS (+) patient group ($p < 0.001$). Betatrophin was positively corelated with irisin. İrisin levels showed no significant difference between groups. Betatrophin was negatively corelated with BMI, insulin, HOMA-IR, fasting blood glucose in psoriatic patients ($p=0,020$, $r=-0,302$; $p<0,001$, $r=-0,470$; $p<0,001$, $r=-0,531$; $p=0,001$, $r=-0,425$).On the other hand no significant correlations investigated between betatrophin, irisin levels and PASI ($p=0254$, $r=-0,151$; $p:0,160$, $r:-0,185$)

Conclusion: According to these results, we think that betatrophin and indirectly irisin may be a predictor of comorbidities that may accompany psoriasis. Our

study was the first clinical study in this area. We think that it should be supported by further comprehensive studies.

Key Words: psoriasis, metabolic syndrome, betatrophin, irisin



III. Kısaltmalar:

- ACE:** Anjiotensin dönüştürücü enzim
- AKŞ:** Açlık kan şekeri
- ANA:** Anti-nükleer antikor
- ANGPTL3:** Anjiopietin-like protein 3
- ANGPTL8:** Anjiopietin-like protein 8
- ANGPTLs:** Anjiopietin benzeri proteinler
- CASPAR:** Psoriyatik artrit klasifikasyon kriterleri
- cAMP:** Siklik adenozin monofosfat
- CCL2:** Kemokin (C-C motif) ligand 2
- CCL5 :** Kemokin (C-C motif) ligand 5
- CCL20:** Kemokin (C-C motif) ligand 20
- CCL27:** Kemokin (C-C motif) ligand 27
- CXCL9:** Kemokin (C-X-C motif) ligand 9
- CD:** Farklılaşma kümesi
- CDSN:** Korneadesmozin
- CRP:** C-reaktif-protein
- DEFB4:** Beta defensinleri kodlar
- DH:** Dendritik hücre
- DM:** Diyabetes mellitus
- DNA:** Deoksiribonükleik asit
- EGFR:** Epidermal büyüme faktörü
- ELISA:** Yarışmalı enzim inhibisyon immunoassay
- FNDC5N:** Fibronektin-tip-5

G-CSF: Granülosit koloni stimüle edici faktör

Hbd-2: Beta-defensin-2

Hbd-3: Beta-defensin-3

HDL: Yüksek özkütleli lipoprotein

HIV: İnsan immün yetmezlik virusu

HLA : İnsan lökosit antijen

HPV: Human papilloma virus

HOMA-IR: İnsülin direnci için homeostatik değer

HT: Hipertansiyon

IDF: International Diabetes Foundation

IL-2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

IL-10: İnterlökin-10

IL-17: İnterlökin-17

IL-20: İnterlökin-20

IL-22: İnterlökin-22

IL-23: İnterlökin-23

IFN- α 1: İnterferon- α 1

IFN- β : İnterferon- β

IFN- γ : İnterferon- γ

İNOS: Nitrik oksit sentetaz

Kg: Kilogram

LDL: Düşük ağırlıklı lipoprotein

LPL: Lipoprotein lipazı

M: Metre

MED: Minimal eritem dozu

MS: Metabolik sendrom

M.S.: Milattan sona

M.Ö.: Milattan önce

PIIINP: Prokollojen III aminoterminal peptit

PAI-1: Plazminojen aktivator inhibitör-1

PASİ: Psoriasis alan şiddet skoru

P- değeri: İstatistiksel anlamlılık değeri

PGC1 α : Peroksizom proliferasyon aktivasyon faktör-1- α

PKA: protein kinaz A

PUVA: Psorolen ultraviyole A

PS: Psoriasis

RIFL: Karaciğer ve yağ doku indükleyici protein

RF: Romatoid faktör

ROS: Reaktif oksidatif stres

SAPHO: Sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz,osteit sendromu

SCC: Skuamöz hücreli kanser

T2DM: Diyabetes mellitus Tip 2

TG: Trigliserid

TGF- β : Transformik büyüme faktörü β

Th1: T helper 1 hücresi

Th17: T helper 17 hücresi

TIG: Tazaroten, tazaroten-indükleyici genleri

TNF- α : Tümör nekroz faktör α

TLR: Toll benzeri reseptör

Treg: T regülatuar hücresi

USG: Ultrasonografi

UVB: Ultraviole B

UCP: Uncoupling protein

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

IV. TABLO LİSTESİ

- Tablo.1.** Psoriasis ile ilişkili bulunmuş gen ve yerleşikleri gen lokusları
- Tablo.2.** International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri
- Tablo.3.** VKİ' ye göre obezitenin sınıflandırılması
- Tablo.4.** International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri
- Tablo.5.** Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri, Çanakkale, 2016
- Tablo.6.** Psoriasis hasta gruplarının hastalık özelliklerine göre karşılaştırılması, Çanakkale 2016
- Tablo.7.** Psoriasis klinik tiplerinin dağılımı, Çanakkale, 2016
- Tablo.8.** Tüm psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun kan değerlerinin karşılaştırılması, Çanakkale, 2016
- Tablo.9.** MS (+), MS (-) hasta ve kontrol gruplarının kan değerleri açısından değerlendirilmesi, Çanakkale ,2016
- Tablo.10.** Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun betatrofin ve irisin değerleri açısından karşılaştırılması, Çanakkale, 2016
- Tablo.11.** Psoriasis hasta grubunda betatrofin ve irisin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale, 2016
- Tablo.12.** MS (+), MS(-) psoriasis hastalarının ve kontrol grubunun betatrofin ve irisin düzeyleri açısından karşılaştırılması, Çanakkale, 2016
- Tablo.13.** Metabolik sendromu olan psoriasis hastaların betatrofin ve irisin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale, 2016
- Tablo.14.** Metabolik sendromu olmayan psoriasis hastalarında betatrofin ve irisin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale,2016
- Tablo.15.** Kontrol grubunda betatrofin ve irisin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale, 2016

VI. ŞEKİL LİSTESİ

Şekil.1. Psoriasis klinik tiplerinin dağılımları

Şekil.2. Psoriasis hasta ve kontrol grupları arasında betatrofin değerlerinin karşılaştırılması sonucu kontrol grubunun betatrofin değerinin anlamlı olarak hasta grubundan yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı ($p=0,001$).

Şekil.3. Psoriasis hasta grubunda betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki bulundu ($p<0,001$, $r=0,698$).

Şekil.4. Kontrol grubunda betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki bulundu ($p<0,001$, $r=0,916$).

Şekil.5. Gruplar arasında betatrofin değerlerinin değerlendirilmesi

Şekil.6. MS (+) hasta grubunun betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki ($p<0,001$; $r=0,650$) bulundu. MS (-) hasta grubunda ise betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü orta derece ilişki ($p=0,042$, $r=0,401$).

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis toplumda sık görülen kronik, tekrarlayıcı, enflamatuvar ve sistemik bir hastalıktır. Etiyolojide immun, genetik, çevresel faktörler birlikte rol oynar (1-6). Psoriasis deri tutulumu dışında artrit, metabolik sendrom, insülin rezistansı, enflamatuvar barsak hastalığı gibi komorbiditeler ile birliktelik gösterebilmektedir (4,7-10).

Metabolik sendrom; obezite, periferik insulin rezistansı veya diyabet, bozulmuş lipit regülasyonu, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi patolojilerin biraraya gelmesi ile oluşan sistemik bir hastalıktır (11). Yağ dokuda meydana gelen adiposit hipertrofisi sonrasında birçok sitokin ve adipokin salgılanmaktadır. Benzer sitokin ve adipokinlerin psoriasisın enflamatuvar sürecinde de anahtar rol oynadığı bilinmektedir (12-14).

Betatrofin ve irisin glukoz homeostazisinde, lipit regülasyonunda rolü olduğu düşünülen yeni kuşak hormonlardır (15). İrisinin betatrofin ekspresyonunu etkilediği öne sürülmüştür. Diyabet, dislipidemi, aterogenez ve metabolik sendrom gibi patolojilerde terapötik etkinlikleri olduğu iddia edilmektedir (15,16).

Psoriasisın, diyabetes mellitus ve metabolik sendrom ile olan yakın ilişkisi nedeni ile betatrofin ve irisin düzeylerindeki değişikliklerin hastalığın patogenezini ve komorbidite gelişimini aydınlatmada yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Bu sebeple çalışmamızda psoriasis hastalarında metabolik sendrom varlığı, betatrofin ve irisin düzeyleri değerlendirilmiştir.

2. Genel Bilgiler

2.1. Psoriasis

2.1.1.Tanım

Psoriasis; genellikle simetrik yerleşimli, sınırları belirgin, eritemli zeminde skuamli plak ve papüller ile karakterize kronik, inflamatuvar ve otoimmün bir hastalıktır. Parlak sedefi-beyaz rengi nedeni ile halk arasında ‘Sedef Hastalığı’ olarak bilinmektedir. En sık yerleştiği alanlar ekstremitelerin ekstensör yüzleri, sakral bölge ve saçlı deridir. Cilt dışında tırnak ve eklem (psoriatik artrit) tutulumu da izlenebilir (1, 4, 5,17).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis ilk olarak milattan önce (M.Ö.) 416-377 yılları arasında Hipokrat tarafından “psora” ve “lepra” terimleri ile tanımlanmıştır. “Psora” yunancada skuamli ve kaşıntılı deri hastalıkları için kullanılmaktadır. Psoriasis için ilk referans Aulus Cornelius Celsus’a aittir. Celsus psoriasisini doğru bir şekilde betimlemiş ancak, hastalığı impetigonun yeni bir formu olarak kabul etmiştir. Robert Willan (1757-1812), 1798’de “lepra greacorum” ve “psora leprosa” isimlerini kullanarak, lepra ile psoriasisini ayırmıştır. Klinik tasviri ile psoriasis ayrı bir hastalık olarak kabul edilmiş ancak isimlendirmede kullanılan ‘lepra’ sözcüğü terminolojik karışıklığa neden olmuştur. Bu durum Camille Melchoir Gilbert’in (1792–1866) lepra vulgaris yerine yalnızca psoriasis ismini kullanması ile sona ermiştir. Ferdinand Von Hebra (1816-1880) 1841’de lepra ve psoriasisini kesin ayıran klinik özellikleri tanımlamıştır. Heinrich Koebner psoriasisli hastaların klinik olarak tutulum olmayan derilerinde travma sonrası plak çıkışı olduğu katkısını yapmıştır. Köbner fenomeni halen önemli bir bulgu olarak görülmektedir (18,19).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis kronik seyirli, multifaktöryel bir hastalıktır. Tüm dünya popülasyonunun %1-3'ünü etkilemektedir (3, 20). En düşük prevalans Tanzanya'da (%0,009); en yüksek prevalans Amerika Birleşik Devletleri'ndedir (%5.1). Sarı ırkta, asyalılarda yerli amerikalılarda, zencilerde nadir görülmektedir (21). Ülkemizde yapılan araştırmalarda dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların %0,7-1,3' ünün psoriasis hastaları olduğu tespit edilmiştir (22-24). Kadın ve erkekler eşit oranda etkilenir. Herhangi bir yaşta başlayabilir. Hastalığın ortaya çıkışı bimodal dağılım gösterirken, ilk piki 15-20 yaşlarında olur. İkinci pik ise 55 ve 60 yaşları arasında görülür (3, 25). 10 yaşından önce ortaya çıkması sık değildir (3, 10, 25). Hastalık başlangıç yaşına göre ikiye ayrılarak, ilk grup, 40 yaş altında semptomları başlayan, aile öyküsü yönünden daha çok pozitiflik gösteren Tip 1 psoriasis (psoriasis popülasyonunun %50 den fazlası) olarak adlandırılmıştır. Tip 1 psoriasis için HLA (insan lökosit antijen) ilişkisi yanında enfeksiyöz sebepler de ön plandadır. Tip 2 psoriasis ise 40 yaşından sonra başlayan, HLA birlikteliği olmayan tiptir (4, 10, 25).

2.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler

2.1.4.1. Travma

Psoriasis lezyonları ve travma ilişkisi ilk olarak Heinrich Koebner tarafından tanımlanmıştır. Deride hasara neden olabilecek kaşıma, kesi, abrazyon, sıkı bandaj kullanımı, böcek ve hayvan ısırıkları, dövmeleler, kimyasal, termal yanıklar, aşı, radyasyon, akupunktur gibi etkenler, furonkül, herpes zoster, liken planus, allerjik ve irritant kontakt dermatit, fototoksik dermatitler gibi dermatolojik hastalıklar yeni psoriyatik lezyon oluşumuna neden olabilir veya hastalığın şiddetlenmesine yol açabilir (2, 26, 27). Psoriasis hastalarının %92' si geçmiş öykülerinde travma ile tetiklenme tarif eder (2). Özellikle multipl, şiddetli ataklar ile seyreden; sistemik tedavi ihtiyacı olan hastalarda köbner fenomeni (izomorfik fenomen) daha siktir. Hastalık aktivitesini gösterebilir. Psoriasis için spesifik olmayıp liken planus, vitiligo, pitriasis rosea, darier hastalığı gibi diğer

dermatolojik hastalıklarda da görülebilir. Patogenezi net olmamakla birlikte otoantijenler, sitokinler, adhezyon molekülleri, stres proteinlerinin rolü olduğu düşünülmektedir. Diğer yandan psoriyatik lezyon alanında travma ile lezyonların regrese olması da tersiyer köbner olarak tanımlanır (2, 26, 27). Tersiyer köbnerden yola çıkarak hastalığın tedavisinde dermabrazyon, karbondioksit (CO2) ve excimer lazer gibi tedaviler de denenmiştir (2).

2.1.4.2. Enfeksiyon

Enfeksiyon psoriasis etiolojisinde önemli bir tetikleyici faktördür (1, 4, 5). Psoriasis hastaları normal popülasyona göre daha sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmektedir. *Streptococcus pyogenes* guttat psoriasis ile ilişkili bulunmuştur. Özellikle çocuk hastalarda üst solunum yolu enfeksiyonunu takiben ortalama 2 hafta içinde hastalık şiddetlenmektedir. Streptokokların guttat psoriasis dışında diğer psoriasis alt tiplerini ve psoriyatik artriti de tetiklediği gösterilmiştir (2, 28).

Streptokok süperantijeni dışında, peptidoglikan hücre yapısı içeren diğer bakteriler de doğal immun sistemi harekete geçirerek hastalığı tetikleyebilir. Stafilokok, *Malassezia spp*, *Candida albicans*, *Helicobacter pylori* ve *Yersinia spp* gibi mikroorganizmalar psoriasis ve psoriyatik artritin klinik alevlenmesi ile ilişkili bulunmuştur (29). İnsan immun yetmezlik virusu (HIV) pozitif hastalarda psoriasis prevalansı %5 olarak tespit edilmiştir. HIV ile enfekte hastalarda psoriasis daha şiddetli seyreder. Klinik tablolar arasında dönüşümler görülebilir. Örneğin kronik plak psoriasis, püstüler veya guttat psoriasis atakları ile devam edebilir (30). HIV dışında *Human papilloma virus* (HPV), *human herpes virus* (HSV), koksaki ve *arbovirus* psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (31, 32).

2.1.4.3. İlaçlar

Psoriasisın ortaya çıkmasında, hastalığın alevlenmesinde veya farklı alt tiplere dönüşümünde çeşitli ilaçlar rol oynayabilir (1, 4, 5). İlaçla tetiklenen

psoriasis ilacın alınmasından sonra; kısa (4 hafta) orta (4-12 hafta), uzun (12 hafta ve daha fazla) süreçte başlayabilir. Ortaya çıkan klinik genellikle jeneralize plak psoriasis, palmoplantar püstülosis ve eritrodermik psoriasisdir. Sistemik yada potent topikal steroidlerin hızla azaltılması psoriasisde alevlenmeye yol açabilmektedir. Bilinen tetikleyici ilaçlar lityum, beta bloker, non-steroid antienflamatuar ilaçlar, tetrasiklin, antimalaryaller, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, terbinafin, klonidin, amiodaron, penisilin, digoksin, imikimod, interlökin (IL)-2, granülosit koloni stimüle edici faktör (G-CSF), interferon- α 1 (IFN- α 1) ve interferon- β (IFN- β)'dır (2, 4, 33, 34). Psoriasis etkileyen ilaçlar içinde biyolojik ajanlar dikkat çekmektedir. Şimdiye kadar inflamatuvar barsak hastalığı tanısı ile anti-tümör-nekroz-faktör- α (Anti-TNF- α) tedavisi alan hastalarda psoriasis gelişimi ile ilgili 50' ye yakın olgu bildirimi yapılmıştır (35). Ek olarak Afshar ve ark. hepatit C tanısı ile interferon tedavisi alan 36 psoriasisli hastayı incelemiştir; ilacın kesilmesinden sonra psoriasis şiddetinin azaldığı sonucuna varmıştır (36).

2.1.4.4. Alışkanlıklar

2.1.4.4.1. Alkol

Alkol psoriasis alevlenmeleriyle ilişkilidir. İmmüdisregülasyonun yanı sıra siklin D1 ve keratinosit büyüme faktörü gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olur (37). Bir çalışmada, haftalık 2-3 bardak alkol tüketmekte olan kadınlarda psoriasis insidansı anlamlı yüksek bulunmuştur (38). Alınan alkol miktarı ile ilişkili olarak hastalık şiddeti ve mortalite riski de artmaktadır. Psoriasis, hastanın psikolojik durumunu olumsuz etkileyerek alkol tüketimini artırabilmektedir (39).

2.1.4.4.2. Sigara

Sigara kullanımı hücrel immunitiyi baskılamakta, nötrofil kemotaksisi ve sitokin üretimini artırarak psoriasisde neden olabilmektedir. Aktif kullanım haricinde

prenatal ve çocukluk döneminde sigara maruziyeti de psoriasis riskini artırmaktadır (40).

Psoriasis hastalarının sigara içme oranı, normal popülasyona göre daha yüksektir (41). Çin’ de yapılan bir çalışmada psoriasis riskininin, sigara içme süresi ve miktarı ile arttığı tespit edilmiştir. Psoriasis; sigara kullanımı ile birlikte HLA-Cw6 pozitif olan bireylerde, HLA-Cw6 negatif bireylere göre 11 kat daha fazla tespit edilmiştir. Çalışmada genetik yatkınlık ve sigara kullanımının birbirleriyle etkileşen iki önemli faktör olduğu sonucuna varılmıştır (42). Ek olarak sigara kullanımı HLA-DQ*0201 ve CYP1A1 ekspresyonunu artırabilir. NF- κ B sinyal yolağını uyarabilir. Bu değişikliklerin de psoriasis etkilediği düşünülmektedir (43).

2.1.4.5. Obezite ve Diyet

Adiposit doku salgıladığı inflamatuvar sitokinler nedeni ile psoriasis ile ilişkilidir (44). İntraabdominal yağ kütlesinden salınan pek çok bioaktif protein (adipositokinler; leptin, adiponektin, IL-6, plazminojen aktivatör inhibitör-1, TNF- α (tümör nekroz faktör α)) glukoz metabolizmasını ve vasküler endotelial biyolojiyi etkilemektedir. Obezite ve psoriasisdeki inflamasyon mediatörlerinin benzer olması aralarındaki ilişkiyi güçlendirmektedir. Psoriasis hastalarında genel popülasyona göre obezite sıklığının arttığı düşünülmektedir. Obezite hastalığının ortaya çıkışını, şiddetini ve tedaviye yanıtını etkilemektedir (45). Vücut kitle indeksi (VKİ) 20-24.99 arasında olan hastalarda tedavi etkinliği VKİ>30 olan hastalardan daha yüksektir (46). Gastrik bypass sonrasında da hastalığın şiddetinde azalma tespit edilmiştir (47).

Diyet psoriasis etkileyen diğer bir faktördür. Jensen ve ark. düşük kalorili diyet ile beslenen psoriasisli hastalarda; PASİ (Psoriasis alan şiddet skoru) değerinde gerileme ve yaşam kalitesinde anlamlı artış gözlemlemiştir (48). Diyetle balık yağı takviyesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir, ancak konu ile ilgili randomize kontrollü çalışmalar yetersizdir (43).

2.1.4.6.Östrojen

Östrojen psoriasis tetikleyebilmektedir (49, 51). Hastalığın siklik alevlenmeler göstermesi, östrojen tedavisi ile kötüleşmesi, antiöstrojen tedavi kullanan hastalarda remisyon izlenmesi bu hipotezi desteklemektedir. Ancak menapoz sonrası da başlayabilmektedir. Gebelikte artış ve azalışlar olabilmekle birlikte, postpartum dönemde alevlenmesi daha tipiktir (50, 51).

2.1.4.7.Vitamin D Eksikliği

Vitamin D' nin otoimmün hastalıklar, tip 1 diyabetes mellitus, multipl skleroz, enflamatuar barsak hastalıkları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (2). Vitamin D 'nin deride keratinositlerin diferansiasyonunu düzenlediği bunun yanında T lenfositlerin aktivasyonunu etkilediği düşünülmektedir (52, 53). Psoriasis patogenezinde vitamin D eksikliğinin rol oynayabileceği de iddia edilmektedir. Orgaz -Molina ve ark. yaptıkları bir çalışmada psoriasisli hastaların vitamin D konsantrasyonunu daha düşük izlemiştir (54). Chandrashekar ve ark. vitamin D düzeyini PASİ ile birlikte değerlendirmiş, vitamin D seviyesi düştükçe hastalık şiddetinin arttığını bildirmiştir. Ancak vitamin D' nin psoriasis patogenezindeki yerini anlayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (55).

2.1.5. Genetik

Psoriasis multifaktöryel kalıtsal bir hastalıktır (1, 3, 5). Psoriasis ve psoriyatik artrit tanılı hastaların birinci derece akrabalarında hastalık öyküsü mevcuttur (56). Ebeveynlerinin her ikisinde psoriasis olan çocuklarda hastalık gelişim riski %50'dir. Erkek kalıtımı ile geçtiği düşünülmektedir (43). Psoriasis için yapılan ikiz çalışmalarında monozigot ikizlerde hastalık konkordansı yüksek saptanmıştır (56). Erken başlangıçlı (tip 1) psoriasisde genetik kalıtım ön plandadır. Bu hastalarda klinik jeneralize seyretmektedir. HLA - Cw6'ya genel

populasyondan daha sık rastlanmaktadır. Geç başlangıçlı psoriasis ise en sık HLA-Cw2 ile birlikte dir. IL1B gen polimorfizmi ile ilişkili olabileceği de düşünülmektedir (3, 43).

Psoriasis için yapılan insan genom haritalama çalışmaları major histokompabilite kompleks (MHC) genlerini işaret etmektedir. Psoriasis ile ilişkili olduğu ortaya konmuş gen ve gen lokusları tablo.1'de listelenmiştir (3, 14). Bunlardan en önemlisi %50' den fazla hastada tespit edilen PSORS-1 genidir (3).

Tablo.1. Psoriasis ile ilişkili bulunmuş gen ve yerleşikleri gen lokusları

Gen lokusu	İlişkili gen
6p21	PSORS-1
17q25	PSORS-2
4q34	PSORS-3
1q21	PSORS-4
3q21	PSORS-5
19p13	PSORS-6
1p32	PSORS-7
16q	PSORS-8
4q31	PSORS-9

Klas 1 proteini kodlayan insan lökosit antijeni HLA-Cw6, keratinosit proliferasyon regülatuar protein kodlayan CCHCR1, korneosit adhezyonunda görevli protein kodlayan korneadesmozin (CDSN) psoriasis ile ilişkili genlerdir. Bunlara ek olarak psoriasisın alt tiplerinde bazı özellikli genler tespit edilmiştir. Guttat psoriasisite HLA-Cw6 (25, 57), püstüler psoriasisite HLA-Cw1, HLA-DQB1*0303 (58), psoriyatik artritte HLA-B27 (59) birlikteliği göze çarpmaktadır. Psoriasisli hastalarda tek nükleotid polimorfizmlerini incelendiğinde HLA-C lokusu

üzerinde yerleşen rs10484554 alanında güçlü sinyaller izlenmiştir. Bu bölgenin psoriasis için genetik risk skorunu %206 artırdığı bildirilmiştir (60).

İmmunolojik yolları etkileyen gen bölgeleri de psoriasis için önemlidir. IL-23/ yardımcı T hücresi 17 (IL-23/Th17) sinyal yolağı ve ilişkili genetik değişiklikler psoriasis patogenezinde rol oynamaktadır. Psoriasisde IL4 ve IL23 sitokinlerinin aşırı üretimi sonrası yardımcı T lenfositlerin fonksiyonları değişmektedir. NFkB sinyal yolağı da psoriasisde bozulmuş olarak izlenmektedir. Ortaya çıkan immundisfonksiyon tablosu, gen düzeyinde meydana gelen değişikliklerin bir sonucu olabilir (61). Psoriasisli hastalarda IL12 ve IL23' ün reseptörlerini kodlayan genlerde polimorfizm tespit edilmiştir. IL12 ve IL23 p40 subuniti ile ilişkili IL12B geni, buna ek olarak yine IL23' ün p19 subunitini kodlayan IL23A geni psoriasis ile sıkı ilişki içindedir (62, 63).

Yalnızca epitelyal hücrelerde eksprese edilen epidermal defans genleri DEFB4 (beta defensinleri kodlar), geç kornifiye envelop proteinleri 3B ve 3C hastalık ile birliktelik gösterir. IL36RN gen bölgesi üzerinde izlenen mutasyonun, IL36 reseptör antagonisti eksprese edilmesine neden olduğu saptanmıştır. Sitokin kaskadında karmaşaya neden olan bu mutasyon psoriasisde izlenen düzensiz inflamatuvar yanıtın nedenlerinden biri olabilir. NLR/CATERPILLAR aile genleri de psoriasisde çalışılmıştır. Nod1 ve Nod2 NLR gen ürünü olup bakterilerin tanınması, kemokin ve defensin salımının düzenlenmesi gibi görevleri vardır. Bu genlerdeki değişiklikler patolojik immün yanıtı açabilir (43, 61, 63, 64).

2.1.6. Patogenez

Psoriasis patogenezi genetik, immunolojik ve çevresel komponentlerle iç içe geçmiş oldukça karmaşık inflamatuvar bir süreçtir (65). Temel patogenez immün sistem aktivasyonu, keratinosit aktivasyonu ve vasküler aktivasyon olarak üç basamakta toplanabilir. İmmunolojik basamaktaki değişikliklerden birincisi bilinmeyen bir antijenik uyarı sonrası IFN- α gibi proinflamatuvar sitokinler aracılığı ile dendritik hücreler ve diğer immün hücrelerin aktive olmasıdır. Sonrasında,

dendritik hücreler IL23 ve IL12 üreterek T hücrelerini uyarmaktadır. T hücrelerinden salınan sitokinler de keratinosit proliferasyonunu, antimikrobiyal peptit ve sitokin salınımını tetiklemektedir. Oluşan ürünlerin de tetiklemesi ile bu siklus kendini tekrar etmekte ve kronik inflamasyon oluşmaktadır. Keratinositlerin anormal proliferasyonu sonrası epidermal yenilenme süreci kısalmaktadır (4, 14, 61, 63, 64).

2.1.6.1. Kazanılmış ve Doğal İmmünite

Doğuştan gelen immun yanıt dakika ve saatler içinde gelişir. Kazanılmış immun yanıtın meydana gelişi ise günlerden haftalara dek uzayabilir. Ancak bir kere oluştuğundan sonra çok miktarda sitokin salınımına neden olur; B ve T hücrelerinin reseptörlerinde oluşturduğu değişiklikler antijenlere karşı hafıza kazanılmasını sağlar. Bu özel B ve T hücreleri antijen ile tekrar karşılaşma sonrasında derhal matür hücrelere dönüşerek harekete geçer. Her iki immun sistem mekanizması da enflamasyon sürecini başlatabilir ve sona erdirebilir (66, 67).

Psoriasis patogenezinde hem doğal hem de adaptif immun mekanizmaların rolü mevcuttur. Kronik plak psoriasisde kazanılmış immünite, guttat ve püstüller psoriasisde doğal immünitenin rolü göze çarpmaktadır (2, 66).

Doğal immun sistemin en önemli elemanlarından olan dendritik hücrelerin (DH) temel görevi lenf nodlarındaki T hücrelere antijen sunmaktır. Psoriasisli hastalarda dendritik hücrelerden olan Langerhans hücrelerinin lenf nodlarına daha az göç ettikleri, sitokin üretimini epidermiste yaparak lokal enflamasyonu artırdıkları tespit edilmiştir. Dermiste yerleşen CD11c+ DH' ler IL12, IL23, IFN- α gibi sitokinler üreterek T hücrelerinin aktivasyonlarını etkilemektedir. Ayrıca psoriyatik lezyonlarda yüksek oranlarda tespit edilen IL6 ve nitrik oksit sentetaz da (İNOS) doğal immun yanıtın bir parçası olarak makrofajlarda üretilmektedir (1, 14, 67).

Keratinositler de doğal immun sistem içinde antijen sunan yapılar olarak görev yapmaktadır. Psoriasisde spesifik değişiklikler göstermekte; normalden daha fazla antijen sunarak enflamasyonu şiddetlendirmektedirler. Bunun dışında Toll benzeri reseptörler (TLR) aracılığı ile TNF- α , IL1- α , IL-6, IL-8 gibi sitokinleri, CCL20 gibi kemokinleri ve mikrobiyal peptitleri salgılayarak T hücrelerinin farklılaşma ve aktivasyonunda rol oynamaktadırlar (1, 14).

Psoriasis gelişiminde adaptif immun sistemin en önemli modulator hücreleri T lenfositlerdir. TNF- α , transformik büyüme faktörü- β (TGF-beta), ve IL6 varlığında uyarılarak diferansiye olurlar. Özellikle yardımcı T lenfositlerin Th17 subgrubu psoriasis patogenezinde oldukça önemli bir role sahiptir. Otoimmuniteden sorumlu oldukları düşünülmektedir (1, 14, 61, 63).

2.1.6.2. T Lenfositler, Sitokinler, Kemokinler

Psoriasis patogenezinde T lenfositler, Langerhans hücreleri, makrofajlar doğal öldürücü hücreler, vasküler endotelial büyüme faktörü, keratinositleri de içeren çeşitli faktörlerin aracı olduğu düşünülmektedir (1, 4, 5, 14). Hastalığın erken dönemlerinde lezyonel deride T lenfosit alt tiplerinin varlığının gösterilmesi ve T lenfositleri hedefleyen immunsupresif tedavilere karşı olumlu cevap alınması bu hücrelerin psoriasis patogenezindeki önemini gösteren önemli kanıtlardır. Bunların dışında psoriasisli hastadan alınan kemik iliği alıcıda psoriasis deri lezyonlarının oluşumuna neden olmuştur. Hayvan çalışmalarında immun yetmezliği olan farelere T hücre enjeksiyonu sonrası psoriasis gelişmiştir (4).

Önceleri Th1 hücrelerin dominant rol oynadığı düşünülmekte iken son yıllarda Th17'ye dikkat çekilmektedir. Dendritik hücrelerden salınan TNF- α , IFN- α , interferon- γ (IFN- γ), IL-1 β ve IL-6; psoriyatik deride arttığı izlenen bir çok kemokin (CCL2, CCL5, CCL20, CCL27, CXCL9) Th1 ve Th17 lenfositlerin diferansiasyonunu, yönelimlerini etkilemektedir. Sonuçta psoriasis için tipik olan immunfonksiyon bozuklukları ortaya çıkmaktadır. Özellikle Th17/IL23 yolağının aşırı aktivasyonunun patomekanizmada anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.

Bu yolağı hedefleyen tedaviler halen gündemdedir. IL23, Th17 hücreleri aktive ederek, bu hücrelerden IL17 ve IL22 üretimine neden olmaktadır (1, 14, 61, 63). IL17 sitokin ailesi (A-F arası 6 ligand içerir) psoriasis patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. IL17A ve F keratinositlerden kemokin salınımını uyararak nötrofillerin psoriyatik deriye göç etmesini sağlamaktadır. IL22 ise psoriasisde histopatolojik olarak izlenen anormal keratinosit proliferasyonu ve akantozdan sorumludur. T hücrelerinde meydana gelen diğer bir patolojik değişiklik, regülatuar T hücrelerinin (Treg) fonksiyonlarının azalmasıdır. Treg hücreler normalde inflamatuvar yanıtı baskılamaktadır; ancak psoriasisde meydana gelen enflamasyonu baskılayıcı özellikleri inhibe olmuştur (43).

2.1.6.3. Dendritik Hücreler

Antijen sunan temel hücrelerdir. Plazmositoid ve miyeloid dendritik hücreler psoriasis patogenezinde önemlidir. Bu iki hücre psoriyatik deride artmış oranlarda tespit edilmiştir. Plazmositoid dendritik hücreler IFN- α yolağının aktivasyonuna katkıda bulunmaktadır (68-70). Mieloid dendritik hücreler ise Th1, Th17 farklılaşmasını sağlamakta ve TNF- α üretimini artırmaktadır (70).

2.1.6.4. Makrofaj ve Nötrofiller

Makrofajlar psoriasisli deride bazal membran yakınına toplanır. Antijen sunumunu artırdığı ve sitokin üretimini potansiyelize ettiği düşünölmektedir (1, 69).

Nötrofillerin ise keratinosit proliferasyonunu uyarmaları yanında inflamasyonu artırdıkları bilinmektedir. Epidermisteki kolleksiyonları histopatolojik olarak Munro mikroabseleri olarak adlandırılır. Nötrofillerin psoriasisdeki patolojik yönelimlerinin IL-17A nedeni ile olduğu düşünölmektedir (1, 14, 69).

2.1.6.5 Keratinositler

Keratinositler çok sayıda sitokin ve kemokin üreterek inflamatuvar reaksiyon sürecinde yer alabilirler. Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22 keratinosit proliferasyonunu uyarır. Psoriyatik deride keratinositler proliferasyon olurken artan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) nedeni ile anjiogenezis meydana gelir. Ek olarak keratinositlerin enfeksiyonlara karşı ürettiği beta-defensin-2 (Hbd-2), sekretuar lökosit proteaz, beta-defensin-3 (Hbd-3) gibi antimikrobiyal peptitlerin psoriasis patogenezinde yer aldığı gösterilmiştir (1, 14).

2.1.6.6. Sitokinler

2.1.6.6.1. İnterferon alfa ve gama

Plazmasitoid dendritik hücrelerden salınır. Topikal ve sistemik IFN- α ile tedavi edilen hastalarda psoriasis alevlendiği izlenmiştir (71, 72). IFN- γ , STAT transkripsiyon faktör üyeleri ile ilişki içindedir. Bu faktörler psoriasisde immunité ile ilişkili gen farklılaşmasında rol oynamaktadır. IFN- γ , İNOS uyarımı yaparak psoriasisde meydana gelen diğér bir patogenetik yolağı tetikler (1, 14, 61, 63, 73).

2.1.6.6.2. Tümör Nekroz Faktör- α

Psoriasis patogenezinde önemli rollerden biri TNF- α ' ya aittir. TNF- α ; aktive dendritik hücreler, Th17, Th1 lenfositler ve keratinositlerden salınır. Diğér sitokinler ile sinerjistik etki gösterir. Psoriasis lezyonlarında TNF- α düzeyi artmıştır. Hastalık anti-TNF tedavilerden fayda görür (1, 14, 45, 61).

2.1.6.6.3. İnterlökin 23

IL23 ana sitokin regülatuarı olarak düşünölmektedir. Miyeloid dendritik hücreler ve keratinositlerden salınır. Psoriasis gibi otoimmün hastalıkların patogenezinde önemli rol alan Th17 lenfositlerin proliferasyonunda etkinliğı mevcuttur. IL23 enjekte edilen farelerde; aynı alanda psoriasis benzeri lezyon

çıkışı izlenmiştir. Ek olarak IL23 seviyesi hastalık aktivasyonu ile artma; tedavi sonrası ise düşme eğilimindedir. IL23, IL23R, p40, p19 subunit polimorfizmi psoriasis ile ilişkilidir. IL12 ve IL23'ün p40 subunitine karşı üretilen insan monoklonal antikoru olan ustekinumab hastalığın tedavisinde kullanılan ajanlardandır (1, 14, 61, 63).

2.1.6.6.4. İnterlökin 12

Aktif miyeloid dendritik hücrelerden salınır. Th1 hücrelerin farklılaşmasında görevlidir (14, 63).

2.1.6.6.5. İnterlökin 17A

Th17 hücrelerden üretilir. Nötrofillerin aktivasyonu, inhibisyonu, anjiogenez, TNF- α , IL-6, IL1 gibi sitokinlerin üretimini artırılması, keratinositlerden kemokin salımının uyarılması gibi etkileri mevcuttur. IL17 ve IL22 antimikrobiyal peptit üretimini, proinflamatuvar sitokin yoğunluğunu artırır; keratinosit proliferasyonunu aktive eder (14, 63, 74).

2.1.6.6.6. İnterlökin 22

Th17 ve Th22 hücrelerden salınır. Keratinositleri aktive eder. Psoriasisli hastalarda kandaki düzeyi yüksek bulunmuştur, hastalık aktivasyonu ile korelasyon sergilemektedir (1, 14, 63, 74).

2.1.6.6.7. Vasküler değişiklikler

Endotelial hücreler VEGF, prostaglandin, nitrik oksit salgılayarak psoriasisde damar değişikliklerine neden olurlar (1, 14).

2.1.7. Histopatoloji

Psoriasisın histopatolojik özellikleri klinik tiplere ve lezyonun süresine göre farklılık gösterir. Erken dönemde, histopatolojideki en belirgin özellik papiller dermisteki damarlarda meydana gelen dilatasyondur. Kapillerler konjesyone kıvrımlı bir görünüm alır. Vasküler yapıların etrafında mikst hücre infiltrasyonu izlenir. Bir sonraki aşamada epidermal kalınlaşma ile birlikte granüler tabakada incelme başlar. Kısalmış matürasyon süreci nedeni ile stratum korneum içinde nukleusu olan immatür keratinositler izlenir. Psoriasisın karakteristik bulgularından olan bu değişiklik parakeratoz olarak adlandırılır. Parakeratotik keratinositler normalden daha az adhezyon molekülü üretir. Psoriasis plakları üzerinde izlenen skuamalar stratum korneumdaki bu değişiklikler sonucu ortaya çıkar. Nötrofiller parakeratotik alanlarda toplanarak psoriasisın tipik histopatolojik bulgularından olan Munro mikroabselerini oluşturur. Son olarak akantoz (stratum spinozumun kalınlaşması), retelerde regüler elongasyon sonucu tipik psoriasiform hiperplazi meydana gelir (1, 5).

Guttat psoriasisde stratum granulosumdaki incelme daha lokal olup beraberinde spongioz izlenebilir. Püstüller psoriasisde makropüstüller (Kogoj'un spongioform püstülleri) tipiktir. Lokalize tip püstüller psoriasisde psoriasiform dermatit ile birlikte sub veya intrakorneal yerleşimli makropüstüller gözlenir. Jeneralize püstüller psoriasisde epidermal hiperplazi, papillamatoz ve akantoz görülmeyebilir; dermal inflamatuvar infiltrat daha belirgindir. Eritrodermik psoriasisde ise tanı koymak için biyopsi erken dönemde yapılmalıdır. Stratum korneumun kaybolması ile birlikte psoriasiform epidermal hiperplazi, üst dermiste dilate kapillerler psoriatik eritrodermiyi düşündürmektedir (1, 5, 75).

2.1.8. Klinik

Psoriasisın en bilinen klinik prezentasyonu; ekstremitelerin ekstensör yüzlerini tutan keskin sınırlı, kabarık, sedefi-beyaz skuamalı, eritemli plaktır.

Plakların bilateral ve simetrik yerleşimi tipiktir. Saçlı deri, tırnak ve kıvrım bölgeleri gibi özel yerleşimli olabilir. Kulak kanalı, umblikus, el ve ayaklar tutulabilir. Plak üzerindeki skuamlar zemine yapışık değildir. Bistüri ile kazıma sırasında, skuamlar tabaka tabaka plaktan ayrılır (Mum lekesi fenomeni). Psoriatik plak kazınmaya devam edilirse milimetrik kanamalar görülür (Auspitz işareti). Psoriasis plakları kaşınma ve yanma gibi yakınmalara neden olabilir. Etkilenen alanlarda terleme de kaybolabilir. Lezyonların iyileşme ile birlikte etrafta bıraktıkları halkaya 'Woronoff halkası' denir. Psoriasis morfoloji, yayıldığı bölge ve paternine göre klinik olarak sınıflandırılmıştır. Klinik patern farklılıklarına göre psoriasis vulgaris, guttat psoriasis, püstüler, eritrodermik, seboreik psoriasis; yerleşim yerlerine göre saçlı deri psoriasis, palmoplantar psoriasis, invers psoriasis, napkin psoriasis olarak ayrılabilir. Bunların dışında tırnak psoriasis, psoriatik artrit psoriasisın diğer klinik formlarıdır (4, 5, 76, 77).

2.1.8.1. Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis Vulgaris)

En sık görülen formdur; tüm psoriasis olgularının %80'ini oluşturur. Tipik olarak diz, dirsek ve sakral bölgede; oval şekilli, eritemli, skuamlı plaklar olarak izlenir. Genellikle simetrik yerleşimli olan lezyonlar; noktasal boyutlardan, avuç içi büyüklüğünü aşabilen genişliklere ulaşabilir. Plakların eritemi, infiltrasyonu, üzerinde ihtiva ettiği skuam miktarı değişkenlik gösterir (1, 4, 5, 76-79).

Plakların morfolojilerine göre küçük plak psoriasis, anuler psoriasis, coğrafik ve nummuler psoriasis, rupoid psoriasis, folliküler psoriasis gibi tanımlamalar kullanılabilir (1, 2). Plak psoriasisın daha küçük ama daha hiperkeratotik ve infiltrat plaklar ile seyreden küçük plak formu, guttat psoriasis ile karışabilir. Küçük plak psoriasis asya ülkelerinde daha yaygındır. Coğrafik psoriasis avuç içinden daha büyük, kıvrımlı lineer sınırları olan plaklarla karakterize bir alt formdur. Nummuler psoriasis, para büyüklüğünde plaklar izlenir (77). Kalın skuam ve kabuklaşma izlenen plak ve papüller, rupoid psoriasis düşündürür (80). Anuler psoriasis plaklar sentral alandan çevreye doğru iyileşme göstererek polisiklik veya anuler görünüm kazanır; bu form daha benign

seyreder (77, 81). Folliküler psoriasis; pilosebase ünitenin folliküler açıklıklarında milimetrik skuamlı papüller izlenir. İyileşen alanlarda hipopigmentasyon izlenebilir (psoriyatik lökoderma) (77).

2.1.8.2. Guttat Psoriasis

Bir santimetreden küçük damlacık benzeri eritemli skuamlı papüller ile karakterizedir; daha çok çocuk ve genç yetişkinleri etkiler. Tüm vücut yüzeyine yayılabilir. Çapı 2-15 mm arasında değişebilen papüller saçlı deride de izlenir (1, 4, 5, 76). El avuç içi ve ayak tabanı genellikle korunur. Hastalar psoriasis açısından pozitif aile öyküsü verebilir. Genetik yatkınlıkta guttat psoriasis ve plak psoriasis için PSORS1 gen lokusunun önemli olduğu düşünülmektedir. Varolan psoriasisin alevlenmesi şeklinde ortaya çıkabildiği gibi; denovo olarak da meydana gelebilir (77). Streptokoksik üst solunum yolu ve cilt enfeksiyonları ile tetiklenmesi oldukça tipik olmakla birlikte bunun dışında varisella, pitriyosporum folliküliti de etiyolojide yer alır (29, 82). Çocuklarda haftalar ve aylar içinde spontan remisyonlar izlenir; ancak yetişkinlerdeki prognozu daha karmaşıktır. Yetişkinlerde guttat psoriasis %40 oranında plak psoriasis izleyebilir (77, 79).

2.1.8.3. Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis klinik varyantlarına göre 2'ye ayrılır.

2.1.8.3.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis

Akut formu Von Zumbusch Sendromu olarak da bilinir. Gövde ve ekstremitelere yayılan eritematöz plakların üzerinde yerleşen steril püstüller ana klinik tabloyu oluşturur. Geniş alanlarda oluşmuş püstül gölleri hastanın tüm vücudunu kaplayabilir. Püstüller zamanla kurur ve soyulur. Deri bulgularına ağız içinde püstül oluşumu, coğrafik dil; halsizlik, ateş yüksekliği, artralji ve diyare eşlik edebilir (1, 4, 5, 76).

Jeneralize püstüler psoriasis zaman zaman plak psoriasis izleyebilir. Özellikle artropatik psoriasis püstüler psoriasis ile birlikteliği diğer tiplere göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Bunun dışında enfeksiyonlar, hipokalsemi, oral kortikosteroidlerin ani sonlandırılması hastalığı tetikler (1, 4, 76, 77).

Poliartrit (83); nötrofilik kolanjite bağlı kolestaz (84); püstüler psoriasis ile birlikte ortaya çıkabilir. Hastalık sekonder enfeksiyon, sepsis gibi daha ciddi tablolar ile komplike olabilir (1, 4, 76).

2.1.8.3.1.1. İmpetigo Herpetiformis

Daha önceden psoriasis öyküsü olmayan gebe kadınlarda 3. trimesterde başlayıp postpartum dönemde sona eren jeneralize püstüler psoriasisdir. İlk olarak Von Hebra tarafından bildirilmiştir (85). Klinik ve histopatolojik bulgular tanı konulmasında önemlidir. Etiyoloji bilinmemektedir. Bu hastalarda doğum sonrasında, menstruasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile tetiklenmeler olabilir (77, 86). Bunun dışında hipokalsemi (87, 88), hipoparatiroidizm (89), bakteriyel enfeksiyonlar da etiyolojide suçlanmaktadır. Doğumla birlikte gerileme göstermeyen vakalar bildirilmiştir (77, 90, 91). İmpetigo herpetiformis plasental beslenme yetersizliği, intrauterin büyüme geriliği, prematüre membran rüptürü, erken doğum gibi komplikasyonlara neden olarak infant yaşamını tehdit edebilir (85, 92).

2.1.8.3.2. Lokalize Formlar

En sık görülen formu palmoplantar püstülosistir. Palmoplantar püstülosis ayak tabanı ve el avuç içinde steril püstüller ile karakterizedir. Eritemli plaklar ile birlikte oluşan sarı renkli, multipl püstül formasyonları; zamanla krutlu bir görünüm alarak deskuame olur. Daha çok sigara içen kadınlarda görülür. Topikal tedaviye yanıtı sınırlıdır. Sık tekrar etmesi hastanın yaşam kalitesini etkiler. Palmoplantar püstüler psoriasis inflamatuvar artrit ile birlikte olabilir (1, 76, 77, 93). sinovit, akne, püstüloz, hiperostoz, osteit (SAPHO) sendromunda tanı

kriterlerinden birini oluşturmaktadır. Bunun dışında gluten sensitivitesi ile olan ilişkisi tartışılmaktadır (77). Genetik çalışmalarda PSORS1 gen defekti tespit edilememiştir. Bu yüzden hastalığı farklı bir antite olabileceği iddia edilmiştir (94).

Akrodermatitis Continua Hallopeau; palmoplantar püstüler psoriasisın özel bir formu olarak kabul edilmektedir. El ve ayak birinci parmaklarda şiddetli paronişi, tırnak distrofisi, tuttuğu alanda osteoliz ile karakterizedir. Kronik formunda ise periungal eritem izlenir (1, 5, 95).

2.1.8.4. Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasisde vücut yüzeyinin %90' nından fazlasında eritem, yaygın deskuamasyon izlenir. Psoriatik artrit ve püstüler psoriasisli hastalarda daha sık görülmektedir. Eritrodermik psoriasis nadiren hastalığın ilk manifestasyonu da olabilir. Sistemik ve topikal steroidlerin yanlış kullanımı, ultraviyole ışık tedavileri hastalığı tetikler. Sistemik semptomların eşlik etmesi nedeni ile önemlidir. Hastanın genel durum muayenesi, laboratuvarının incelenmesi ve komplikasyonlar açısından yakın takibi gerekmektedir (1, 4, 5, 76, 96).

2.1.8.5 Özel Bölgelerde Psoriasis

2.1.8.5.1. Saçlı Deri Psoriasis

Saçlı deri sınırı boyunca uzanan infiltrate eritemli plaklar ve yoğun skuam ile karakterizedir (1). Hastalığın ilk görülen bulgusu olabilir. Oksipital yerleşim daha siktir ancak tüm saçlı deri tutulabilir. Yalnızca saçlı deri tutulumu olduğunda seboreik dermatitten ayırt etmek güçtür (77, 97).

2.1.8.5.2. Sebopsoriasis

Sebopsoriasis; seboreik bölgelerde (burun, kulak, yanak, nasolabial kıvrım, presternal alan) parlak eritemli plaklar ile karakterizedir. Klasik psoriasis lezyonlarına göre daha az miktarda, bazen sarı renkli skuamlar izlenir. Plakların daha infiltrate ve keskin sınırlı olması ile seboreik dermatitten ayrılır. Pitriyosporumların etiolojide yer alabileceği tartışılmaktadır (77).

2.1.8.5.3. İvers Psoriasis

Submammaryal bölge, aksilla, retroaurikular alan, gluteal kıvrım, inguinal kıvrımlar gibi intertrijnoz alanlarda keskin sınırlı eritemli plaklar izlenir. Deskuamasyon yoktur (1, 5). Hastaların %2-6 sında görülür, obezlerde daha siktir. Bakteriyel, kandidal ve diğer fungal enfeksiyonlar ile karışabilir. Lezyondan örnek alınarak diğer ön tanılar dışlanmalıdır. Hasta dikkatli muayene edilirse diğer alanlarda plak psoriasisine rastlanabilir (1, 5, 77, 98).

2.1.8.5.4. Palmoplantar Psoriasis

El ve ayak tabanlarında fissurların eşlik ettiği eritemli skuamlı plaklar ve zaman zaman şiddetli hiperkeratoz ile karakterizedir. Tırnak değişiklikleri eşlik eder. Fissurlar ağrı, yanma gibi yakınmalara neden olarak hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler (1, 5, 77, 99).

2.1.8.5.5. Napkin Psoriasis

Napkin psoriasis bebeklik döneminde genital bölgeden başlayan eritemli plaklar ile karakterizedir. Parlak kırmızı renk ve tipik psoriyatik skuamların izlenmiyor olması diaper dermatit ile karışmasına neden olur. Diaper dermatitten farklı olarak kıvrım alanlarını da tutar, vücudun başka bölgelerine de yayılabilir (100).

2.1.8.5.6. Tırnak Psoriasis

%10-80 hastada görülür. El tırnakları daha çok etkilenir. Hastalığın tanısının konulmasında tırnak bulguları oldukça önemlidir (1, 101). En sık bulgu tırnak yatağındaki parakeratoza sekonder gelişen irregüler pittingdir. Bunun dışında lökonişi, onikoliz, subungal hiperkeratoz psoriasisde meydana gelen önemli tırnak değişiklikleridir. Lökonişi tırnak plağında izlenen beyaz alanlardır, yine parakeratotik değişiklikler sonucu oluşur. Tırnak plağının yatağından ayrılması ile karakterize olan onikoliz tırnağın proksimalinde meydana gelirse yağ damlası fenomeni olarak isimlendirilir. Hasta tırnak plağında sarımsı-kırmızı translusens renk değişikliği ile birlikte hassasiyetten yakınabilir. Keratinositlerin hızlı proliferasyonu subungal hiperkeratoza neden olurken; enflamasyonun bir sonucu olarak transvers çizgilenmeler de izlenebilir. Lunulada meydana gelen kırmızı noktalar, üst dermisteki damarların dilatasyonunun bir sonucudur (1, 5, 101). Choi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tırnak tutulumunun deri bulgularının şiddeti ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (102). Tırnak psoriasis eklem tutulumunun bir göstergesi olabilir (1, 101).

2.1.8.6. Psoriyatik Artrit

Psoriyatik artrit, psoriasis ile ilişkili inflamatuvar bir artrit tablosudur (103). Deri bulgularından önce veya sonra ortaya çıkabilir. Psoriyatik artrit HLA-B27 pozitifliği ile ilişkilidir; klinik olarak hastaların çoğunluğunda tırnak psoriasis de mevcuttur (1, 104, 105).

Daha çok periferal eklemleri asimetric olarak etkiler. Klinik tipleri, distal artrit, asimetric oligoartrit, simetric poliartrit, artrit mtilans ve spondiloartrit. Distal artrit ve artrit mtilans psoriyatik artrit için daha spesifik olarak tanımlanmıştır. Entezit, tenosinovit, daktilit diğer önemli bulgulardır. Entezit; aşil tendonu, plantar fasya ve pelvik eklemlerde siktir. Tenosinovit genellikle elin fleksör tendonlarında ve ekstensör karpi ulnariste meydana gelir. Daktilit ise el ve

ayaklardaki tüm parmakların şişmesi ile karakterize (sosis parmak) psoriyatik artrite spesifik bir bulgudur. İlerleyen dönemlerde falanks ve metakarpal eklemlerde osteoliz sonrası teleskopik parmak görünümü gelişebilir (1, 4, 104, 105).

Psoriyatik artrit tanısında birçok yöntem denenmiştir. Günümüzde en çok psoriyatik artrit klasifikasyon kriterleri (CASPAR) kullanılmaktadır. CASPAR yöntemi ile hasta tanı için mevcut inflamatuvar artrit, entezit veya spondilite ek olarak aşağıdakilerden totalde 3 puan almalıdır (103, 105).

- . Aktif psoriyatik cilt lezyonu (2 puan), psoriyatik lezyon öyküsü (1puan), ailede psoriasis öyküsü (1puan)
- . Psoriasisın tırnak tutulumu (1 puan)
- . Daktilit (1 puan)
- . Negatif romatoid faktör (1 puan)
- . Jukstagoaleruler kemik eklem deformasyonunun radyolojik bulguları (1 puan)

2.1.8.7. Bazı Özel Stigmalar ile Psoriasis

Coğrafik dil veya diğer adı ile benign migratuvar glossit; psoriasisde, özellikle jeneralize püstüler psoriasisde sık görülen bulgulardandır. Dil dorsumunda papillalar kaybolur. Dil üzerinde eritemli yamalar çevresinde beyaz sınırlar izlenir (61, 62). Dudakta deskuamatif keilit veya diskoid lupus eritematozus benzeri değişiklikler olabilir. Genital bölgede özellikle erkek hastalarda glans penis tutulabilir; bu klinik Queyrat eritoplazisi ile ayırıcı tanıya girer. Proksimal glans tutulumu daha tipiktir. Hastaların yaklaşık %10'unda blefarit ve keratit şeklinde göz tutulumu tanımlanmıştır (77).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı psoriasisin klinik varyantlarına göre farklılık gösterir. Guttat psoriasis ayırıcı tanısında, tinea corporis, pitriasis rosea, sekonder sifiliz, pitriasis

likenooides kronika, nummuler dermatit, küçük plak parapsoriasis ve lenfomatoid papülozis düşünölmelidir (19).

Eritroderminin erişikinlerde görölen en sık sebebi psoriasisdir. Atopik dermatit, Sezary sendromu, ilaç reaksiyonları, kontakt dermatit, seboreik dermatit gibi patolojilerden tırnak bulguları, daha önce psoriyatik plak öyküsü, yüzün korunmuş olması, ailede psoriasis öyküsü olması gibi ipuçları ile ayrılabilir. Püstöler psoriasis; akut jeneralize ekzentamatöz püstüloz, subkorneal püstöler dermatoz, lineer Ig A dermatozu ile ayırıcı tanıya girer. Gövde ve ekstremiteler yerleşimli plak psoriasis; seboreik dermatit, nummuler dermatit, pitriyazis rosea, sifiliz, parapsoriasis, mikozis fungoides, pitriasis rubra pilaris ile karışabilir. Palmoplantar psoriasisde tinea mutlaka dışlanmalı; keratoderma, kontakt dermatit, Reiter hastalığına ek olarak mikozis fungoides ve sifiliz ikinci dönem ayırıcı tanıda düşünölmelidir. Liken planus, onikomikozlar, kronik ekzematöz dermatitler psoriasisin tırnak tutulumunu taklit edebilir. İntertrijnoz alanlarda psoriyatik plakların skuamsız izlenmesi; tinea cruris, bakteriyel intertrigo, eritrazma, seboreik dermatit, Langerhans hücreli histiositoz, Hailey Hailey hastalığı gibi patolojilerin ayırıcı tanıda düşünölmelerini gerektirmektedir (5, 19, 77).

2.1.10. Laboratuvar

Psoriasis tanısı klinik ve histopatolojik bulgular ile konur. Eritrodermik ve jeneralize püstöler psoriasis dışında genellikle laboratuvar bulgular olağandır. Püstöler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde hipoalbuminemi, hipokalsemi, hiponatremi, hiperkalemi tespit edilebilir. Böbrek fonksiyon testleri bozulabilir. Eritrodermik psoriasisde yüksek debili kalp yetmezliği gelişebilecek komplikasyonlardandır, buna bağılı olarak laboratuvar ve elektrokardiyogram bulguları tabloya eklenebilir (1, 20). Eşlik eden psoriyatik artrit varlığında enflamasyon markırlarında yükselme izlenebilir. Nadiren romatoid faktör (RF), anti nükleer antikor (ANA) pozitifliği de bildirilmiştir (106).

2.1.11. Tedavi

Psoriasis hayat boyu devam eden, hastanın yaşam kalitesini ciddi şekilde etkileyebilen sistemik bir hastalıktır. Hastalığın tedavisi açısından en önemli kriter hastalık şiddetidir (107). Psoriasis şiddetini belirlemede PASİ skor sistemi kullanılan güncel yöntemlerdendir. PASİ; tutulan vücut yüzey alanı, eritem, skuam ve indurasyon şiddetine verilen puanlar ile hesaplanır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi PASİ skorundaki değişikliğe göre pratik olarak yapılabilir (108). Bir tedavinin başarılı olarak kabul edilmesi için 12 haftalık süre sonunda PASİ değerinde %50 veya daha fazla azalma beklenir (109).

2.1.11.1 Topikal tedavi

Hastaların %80'i hafif- orta şiddette psoriasisten yakınmaktadır (110). Bu hastalarda ilk seçenek tedaviyi topikal krem, pomad ve losyonlar oluşturur. Topikal steroidler , topikal D vitamin bileşikleri ve bunların kombinasyonları sık kullanılır (111-114).

2.1.11.1.1 Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler vazokonstrüksiyon güçlerine göre 7 grupta incelenir. Sınıf 1 süperpotent topikal kortikosteroidlerden; sınıf 7 çok düşük potensli topikal kortikosteroidlere doğru sıralanır. Kortikosteroid molekülünün yapısı, molekülün taşıyıcısı, uygulanan bölge; farmakokinetik özellikleri belirler. Antienflamatuar, antiproliferatif, immunsupresif ve vazokonstrüktif etkileri mevcuttur. Psoriyatik lezyonlardaki eritem, skuam, kaşıntının azalmasını sağlar (110, 114, 115).

2.1.11.1.1.1 İmmunolojik Etkileri

Topikal kortikosteroidler antienflamatuar özelliktedir. Bir dizi immunolojik değişiklik ile bu etkileri ortaya çıkar. Deride antijen sunan langerhans hücrelerini

baskılar. Nötrofillerin sayısını, endotele yapışma özelliğini ve fagositoz yeteneğini azaltır. Lökositlerin antijen yanıtı ve doğal öldürücü hücre aktivitelerini suprese eder. IL-1, IL-2, IFN- γ , TNF ve granülosit-monosit-stimulasyon faktör (GM-CSF) gibi birçok sitokinin üretimini negatif anlamda etkiler. Topikal steroidler epidermisteki mitotik aktiviteyi inhibe eder, stratum korneum ve granülozumu inceltir. Dermiste migrasyon, kemotaksis, protein sentezi (glikozaminoglikan ve kollajen) ve proliferasyon azalır (112, 114, 115).

2.1.11.1.1.2 Topikal Kortikosteroidler ve Psoriasis

Topikal kortikosteroidler antiproliferatif ve antienflamatuar özellikleri ile hafif ve orta şiddetteki psoriasis tedavisinin ilk basamağını oluşturur. Psoriasisin tüm klinik varyantlarında kullanılabilir. Potenslerine göre kullanım süreleri ve etkinlikleri farklılık gösterir (114, 115). Klobetazol propiyonat ve betametazon dipropiyonatın, 2 haftalık düzenli kullanım sonrasında aralıklı olarak uygulanmasının remisyonu olumlu etkilediği düşünülmektedir. İrritan etkisinin azlığı intertrijinöz bölgelerde de önemli bir tedavi seçeneği olmasını sağlamaktadır (112, 115).

Topikal kortikosteroidlerin diğer tedavilerle birlikte uygulanması sinerjistik etki sağlar. Topikal vitamin D analogları, antralin, salisilik asit, tazoreten, PUVA, UVB ile kombine edilmesi; yan etkiyi azaltarak, tedavi etkinliğini artırır. Sistemik tedavilerle birlikte de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (112, 114, 115).

2.1.11.1.1.3 Yan Etkiler

Topikal kortikosteroidlerin yan etkileri yaş, ek sistemik hastalıklar (karaciğer ve böbrek hastalıkları), ilacın potensi, kullanım sıklığı, süresi ve kullanılan alanın büyüklüğüne göre değişebilir. İlaç sistemik olarak emilirse karaciğerde metabolize olur ve böbreklerden ekskresyon ile atılır. Uzun dönem ve yüksek potens topikal kortikosteroid reçete edildiğinde Cushing sendromu, hipotalamopitüiter-adrenal aks baskılanması açısından dikkatli olunmalıdır. Epifiz

plaklarının prematür füzyonu, femur başı nekrozu özellikle çocuk hastaları etkileyebilecek diğer sistemik yan etkilerdir.Kutanöz atrofi, telenjektazi, stria, hipopigmentasyon en sık görülen lokal yan etkilerdir. Strialar ilacın uzun süre kullanımı sonrası oluşur; invers bölgelerde risk daha fazladır. Akneiform döküntüler, hipertrikoz, perioral dermatit, deri enfeksiyonlarına yatkınlık, yara iyileşmesinde gecikme neden olduğu diğer dermatolojik patolojilerdir. Periorbital bölgeye lokal kullanım sonrası glokom gelişebilir (110, 114).

Topikal kortikosteroid tedavisine yanıt vermeyip tam tersi alevlenme izlenen hastalarda allerjik kontakt dermatit akla getirilmelidir. Gelişen duyarlılık taşıyıcı moleküle veya kortikosteroid ajana karşı olabilir. Hastanın tedaviye yanıtızsızlığı taşıflaksi nedeni ile de olabilir. Taşıflakside nedeni belli olmayan bir şekilde topikal steroide tolerans gelişmektedir. Bu durumda tedaviye birkaç günlük ara verilmesi önerilmektedir (114, 115).

Sistemik steroidler psoriasis tedavisinde rutinde kullanılan ilaçlardan değildir. Kullanıldıklarında lezyonlarda hızlı bir düzelme izlenir. Ancak tedavi kesildiğinde, klinik püstüler veya eritrodermik psoriasis şeklinde daha şiddetli olarak ortaya çıkabilir (107).

2.1.11.1.2. Topikal Vitamin D türevleri

Deri ile vitamin D arasında güçlü bir ilişki vardır. 7-Dehidrokolekalsiferol UV etkisi ile vitamin D3'e dönüştürülür. Keratinositler dışında, langerhans hücreleri, fibroblastlar, melanositler, endotelyal hücreler de vitamin D reseptörü taşır. D vitamini, keratinosit proliferasyonunu inhibe ederken, diferansiasyonu da düzenler. Zarf proteinlerinin (transglutaminaz, involikrin) ve antienflamatuar bir sitokin olan IL-10 'nun düzeyini artırır. Proenflamatuar sitokinler IL-8, IL-2, IL-6 'yı ise azaltır. Sitotoksik T hücre aktivitesini ve interferonun transkripsiyonunu inhibe eder. Retinoid-X reseptör ile ilişkisi sayesinde gen ekspresyonunu da etkilemektedir. Kalsitriol vitamin D3' ün aktif formudur ancak, dermatolojik açıdan gerekli terapötik dozlarda, hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olur.

Kalsipotriol, kalsitriol, takalsitol, maksakalsitol diğer vitamin D analoglarıdır (1, 111, 112, 115).

2.1.11.1.2.1. Topikal Vitamin D Analogları

Kalsitriol vitamin D₃' ün aktif formudur. Kemikten kalsiyum salınmasını, kalsiyumun vücuda reabsorbisyonunu artırır (115). Topikal formu Türkiye' de yoktur (112). Yoğun uygulanırsa hiperkalsemi ve hiperkalsiüriye neden olabilir (115).

Kalsipotriol, kalsitriolün sentetik formudur; hiperkalsemi ile ilgili yan etkileri, farklı moleküler yapısı nedeni ile daha azdır. Ülkemizde piyasada olmayan takalsitol, kalsitriole yapı ve etki olarak oldukça benzerdir. Kalsiyum metabolizmasını kalsipotriolden daha çok etkiler, hiperkalsemiye neden olabilir. Maksakalsitol (1 α ,25-dihidroksi-22-oksakalsitriol) D vitamin türevleri içinde en avantajlı ajandır. Keratinosit proliferasyonunu inhibe edici etkisi kalsitriol ve takalsitolden daha güçlüdür; bunun yanında hiperkalsemi riski kalsipotriolden daha azdır. Preparatı ülkemizde yoktur (112).

Kalsipotriol ve betametazon dipropiyonatin hazır kombinasyon preparatı etkili ve güvenli bir tedavi seçeneğidir (109, 114).

2.1.11.1.2.2. Vitamin D Analogları ve Psoriasis

Vitamin D analoglarının topikal kortikosteroidler kadar etkili olduğu düşünülmektedir. Yan etkilerinin daha az olması önemli bir avantajdır (114). İnvers bölge dışındaki alanlarda kalsipotriolün, günde 2 defa olarak kullanılması tedaviye yanıtı artırabilir. Etkinlik süperpotens topikal kortikosteroidlere göre daha düşüktür. Ancak tedavini kesilmesinden sonraki remisyon süresi potens kortikosteroidlerden daha uzundur (115).

Çocuk yaş grubunda kullanımı uygundur. Çocuklarda uzun süreli kullanımında 1,25-dihidroksivitamin D3 düzeylerinde düşme izlenmiş, hiperkalsemi tespit edilmemiştir. 2-14 yaş grubunda maksimum doz 50 gram/hafta'dır (112).

Topikal kortikosteroid ve vitamin D türevlerinin birlikte kullanılması da PASİ'yi anlamlı olarak düşürür. Haftaiçi topikal kalsipotriol, haftasonu kortikosteroid veya sabah topikal D vitamin türevleri ,akşam topikal kortikosteroid uygulanması önerilebilecek diğer yöntemlerdir (109, 114).

Topikal vitamin D türevlerinin, PUVA (psorolen ultraviyole A) ve UVB (ultraviyole B) ile kombinasyonu bu tedavilerin tek başına uygulanmasından daha etkilidir. Hastanın tedavi yanıtı hızlanır; fototerapinin totalde uygulanan dozu azalır (116).

Sistemik tedavilerle de kombinasyon yapılabilir. Asitretin, metotreksat, siklosporin, biyolojik ajanlar ile birlikte kullanımı olumlu sonuçlar sağlamıştır. Sistemik tedavilerin gerekli dozları ve bununla birlikte doza bağımlı yan etkileri de azalmıştır. Sistemik tedavi ile yeterli etki görülmeyen hasta gruplarında, vitamin D analogları yardımcı tedavi olarak eklenebilir (110, 114, 115).

2.1.11.1.2.3. Yan Etkiler

En sık yan etkisi lokaldır. Kendi kendini sınırlayan irritasyon, yanma yapabilir. Sistemik yan etkilerden kaçınmak için topikal kalsipotriol dozu haftalık 100 mg'ın altında tutulmalıdır. Vücut yüzeyinin %30'undan daha geniş alanlara uygulanmamalıdır. Böbrek hastalığı olanlarda uygulama miktarı daha az olmalıdır. Doz aşılırsa serum paratiroid düzeyleri incelenmelidir. Gebelik kategorisi C'dir (110, 112, 114, 115).

2.1.11.1.3. Tazaroten

Tazaroten sentetik asetinileik retinoittir. İlaç metabolize edilerek, tazotinoik asite dönüştürüldükten sonra nükleer retinoik asit reseptörleri ile etkileşir. Epidermiste keratinosit proliferasyonunu inhibe eder, enflamasyonu baskılar. Dermis ve epidermisteki lenfosit, K16 ve K6 keratinleri, epidermal büyüme faktörü (EGF) miktarını azaltır (117). Tazaroten, tazaroten-indükleyici genleri (TIG) etkiler. TIG1 hücrelerin birbirleri ile kontaklarını artırarak, keratinosit proliferasyonunu azaltır. TIG2' nin ise antiproliferatif etkisi vardır, keratinosit diferansiasyonunda etkilidir (118).

Tazaroten topikal retinoid grubu ilaçlar içinde psoriasisde etkinliği en yüksek ajandır. Daha çok plak psoriasisde kullanılmıştır. Skuam azaltıcı etkisi daha ön plandadır. Palmoplantar ve tırnak psoriasisinde etkili olabileceği yönünde de yayınlar vardır. Yüksek ve orta potens steroidlerle birlikte etkinliği artar, irritasyon özelliği azalır (112). UVB, PUVA ile kombine edilebilir (116). İritasyon en sık görülen yan etkisidir. Gebelik kategorisi X'tir (118).

2.1.11.1.4. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal takrolimus ve pimekrolimus psoriasis tedavisinde FDA onaylı değildir; temel olarak atopik dermatit tedavisinde rehberlerde yer alır. Kalsiyum bağımlı kalsinörini inhibe ederek T lenfosit ve sitokinlerin miktarını azaltır. Atrofojenik etkileri yoktur (112, 118).

Psoriasis hastalarında, yüz, intertrijnoz ve genital alanlarda kullanılmış, etkin bulunmuştur. Kalsinörin inhibitörleri topikal kortikosteroidlerden daha az etkilidir. Pimekrolimusun lipofilik yapısı, etkinliğinin daha yüksek olabileceğini düşündürse de; krem formda oluşu kalın plaklara etkinliği açısından dezavantajdır . Yanma ve irritasyon en sık görülen yan etkilerdir. Immunsupresif etki nedeni ile kullanılan bölgede deri enfeksiyonu riski artmaktadır. Hayvan çalışmalarında ultraviyole maruziyeti sonrası epitelyal tümör gelişimi tespit

edilmiştir. Gebelik kategorisi C'dir. Emziren annelere önerilmez (1, 107, 110, 112, 114).

2.1.11.1.5. Antralin

Antralin DNA (deoksiribonükleik asit) sentezini inhibe eder, mitokondiyal fonksiyonları bozar, EGF ve keratinosit-transforming-faktör- α 'yı azaltır. Nötrofillerden lökotrien salınımını baskılar. TNF- α , IL-6, IL-8 üretimini de azaltır. Psoriasis tedavisinde etkilidir ancak artık pek tercih edilmemektedir (118). Psoriatik plak bulunmayan deriye uygulanmamalıdır. Konsantrasyon aralığı %0,5 ve 3 arasında değişmek ile birlikte etki ve yan etki potansiyeli de bu orana göre farklılık gösterir. Allerjik kontakt dermatit, deri ve tırnaklarda lekelenme bilinen yan etkileridir (112).

Sık kontrol edilemeyecek hastalarda, %1 konsantrasyon ile 20-30 dakikalık kısa temaslara; konsantrasyonun kademeli artırılması (3 günde bir 2 kat) önerilir. Temizleme su ile yapılır, sabun önerilmez. Eritrodermik ve püstüller psoriasisde tabloyu şiddetlendirebileceğinden kullanılması uygun değildir. Kıvrım bölgeleri ve göz etrafında irritasyon riski daha yüksektir. Gebelik kategorisi C'dir (112, 118).

2.1.11.1.6. Katran

2000 yıldır kullanılan çok eski bir tedavidir. UVB tedavisi ile standartlaşması Goeckerman sayesinde olmuştur. Kömür, huş ağacı, ardıç gibi farklı formülasyonlarda olabilir. Kömür katranı distilasyondan geçtikten sonra kullanıma hazır hale gelir. Polisiklik aromatik karbonlar (naftalin, benzen, fenol...) gibi 10000 değişik bileşik içerebilir (112, 118).

DNA sentezini inhibe ederek epidermal proliferasyonu azaltır. Vazokonstriktif, antipruritik, antifungal, antiparazitiktir. Kanserojen etkisi nedeni

ile kullanımı azalmıştır (118). Topikal kortikosteroidlere göre etkinliği daha az olmak ile birlikte , topikal D vitaminlerine üstün veya eşit etkinlikte olduğu da düşünülmektedir (112).

Kötü koku, boyayıcı özellik, akne benzeri lezyonlar, follikülit, eritroderma, allerjik kontakt dermatit bazı yan etkileridir. Akut toksikasyon riski vardır. Fotosensitivite hem yan etkisi hem de tedavide kullanılan başka bir özelliğidir. Gebelik ve emzirmede kullanımı uygun değildir (118).

2.1.11.1.7. Nemlendirici ve Keratolitikler

Nemlendiriciler deri bariyerini güçlendirir. Psoriasisde skuamı azaltarak lezyonda yumuşama sağlar. Antipruritik etkileri vardır. Diğer topikal tedavilerin etkinliğini artırır; remisyon süresini uzatır (110, 114).

Üre, salisilik asit keratolitik etkili ajanlardır. Salisilik asit kalın plaklarda ve palmoplantar psoriasisde tercih edilir. Konsantrasyonu hekim tarafından ayarlanır. Diğer topikal tedavilerin; topikal kortikosteroid ve kalsinörin inhibitörlerinin emilimini artırır ancak kalsipotriol ile kullanımı uygun değildir. Özellikle böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda sistemik emilim riski nedeni ile dikkatli kullanılmalıdır. Çocuklarda salisilizm en önemli komplikasyonudur (110, 119). Üre ise keratolizis yapar; bununla birlikte keratinosit diferansiasyonunu arttırdığı bildirilmiştir. İhtiyaca göre farklı üre konsantrasyonlarında (%2, %4, %10, %20 ve %40) preparatlar mevcuttur (107).

2.1.11.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi

Güneşin cilt hastalıkları üzerine faydalı etkisi çok eskiden beri bilinmektedir. Fototerapide, iyonize olmayan elektromanyetik radyasyon kullanılmaktadır. Fotokemoterapide ise, fotosensitif özellik sağlayan bir ajan, iyonize olmayan elektromanyetik radyasyon ile kombine olarak uygulanmaktadır.

Temel etki immunsupresyondur. T lenfositler ve langerhans hücrelerinde inhibisyon, apoptoz meydana gelmektedir. Dar bant UVB, geniş bant UVB, UVA ışık kaynağı ile 8-metoksipsoralen kombinasyonu (PUVA) psoriasis tedavisinde kullanılan, etkili yöntemlerdir (116, 120, 121).

2.1.11.2.1. UVB Fototerapi

UVB tüm dünyada 20. yüzyıldan beri kullanılan bir tedavi yöntemidir. Dar bant UVB (311-313 nanometre) ve geniş bant UVB (290-320 nanometre) kullanılan ışınların farklı dalga boylarını ifade etmektedir. Dar bant UVB etkinliği, geniş bant UVB' den daha yüksektir (116, 121-123). Dar bant UVB' nin başarı oranı %63-80 civarındadır (121). Yan etkiler PUVA'ya göre daha azdır (116, 121-123).

Tedaviye başlangıç dozu; minimal eritem dozu (MED) hesaplanarak belirlenebilir. Diğer yöntem, hastanın Fitzpatrick deri tipine göre seçim yapılmasıdır. Bu yöntem pratik olması nedeni ile daha çok kullanılmaktadır. Haftada 2 veya 3 defa ardışık olmayan günlerde uygulanır. Etkin sıklık açısından çelişkili bilgiler mevcuttur. Tedavinin devamında doz artımı klinik düzelmeye göre belirlenir. Bu sırada ortaya çıkabilecek yan etkiler açısından da dikkatli olunmalıdır. Hastada orta-şiddetli pruritus meydana gelirse doz artırılmadan, bir önceki seans uygulanmalıdır. Yakınma geçene kadar yükseltme yapılmamalıdır. Deride şiddetli kaşıntı, yanık veya enflamasyon gelişirse tedaviye ara verilmeli, hastaya antienflamatuar tedavi önerilmelidir. Klinikte anlamlı PASİ düşüşü görüldükten sonra doz kademeli düşürülmelidir (110, 116, 122-124).

Eritem, yangı, bül oluşumu, postenflamatuar hiperpigmentasyon sık görülen yan etkileridir. Lentigo, telenjektazi gibi fotoyaşlanma belirtileri ortaya çıkabilir. Fotokarsinogenik yan etki açısından çelişkili sonuçlar vardır. Lee ve ark. UVB tedavisi alan bireylerde kanser riskinde artış tarif etmemiştir (125). Buna karşın Hannuksela-Svahn ve ark. skuamöz hücreli kanser (SCC) riskinde hafif bir artış olduğunu bildirmiştir (126). Erkeklerde genital tümör riski nedeni ile genital

koruma önerilir. Gözlük kullanılması katarakt oluşumunun önlenmesi açısından önemlidir (116).

Gebelikte kullanılabilir. Topikal tedavi ile kontrol sağlanamayan pediatrik hastalarda ikinci basamakta tercih edilebilir (109, 127).

2.1.11.2.1.1. UVB ile Kombinasyon Terapileri

UVB'nin topikal kortikosteroidler, tazaroten, kalsipotriol, katran ve antralin ile kombinasyonunun yararlı etkileri olduğuna dair yapılmış çalışmalar vardır (121, 122, 128). UVB tedavisi sırasında kullanılan ajanlar ışınların deriye penetrasyonunu değiştirebilir. Topikal klobetazol, kalsipotriol, tazaroten, vazelin gibi ajanlar UVB 'nin etkisini bloke edebilir. Bu ajanların fototerapi seansının hemen öncesinde kullanımı uygun değildir (121).

Sistemik tedaviler ile kullanımı da sinerjistik etki sağlamaktadır. Metotreksat ve asitretinin UVB ile kombine edilmesinin tedavi başarısını arttırdığı söylenmektedir (128). Siklosporin, melanoma dışı deri kanser riskini artırmaktadır. Bu yüzden fototerapi ile birlikte kullanılması önerilmemektedir (110, 116, 122, 128).

UVB ve biyolojik ajan kombinasyonu da gündemde olan tedavi modalitelerindedir (124). Etanersept ve UVB fototerapi alan hastaların yalnızca etanersept alan hastalardan daha kısa sürede remisyona girdikleri bildirilmiştir (121). Bagel ve ark. UVB ve adalimumab ile kombinasyon tedavisi sonrası 12 haftalık izlemde nüks olmadığını gözlemlemiştir (129).

2.1.11.2.2. PUVA

UVA (320-400 nanometre) ve psoralen kombinasyon tedavisidir. Psoralen hücreleri ışığa duyarlı hale getirir; böylece UVA keratinositleri ve inflamatuvar

hücreleri etkiler. Sonuçta DNA ve mitokondriyal düzeyde hasar oluşur, antijen sunan hücreler azalır. Kalın skuamli, dar bant UVB tedavisine yanıtız hastalarda iyi bir seçenektir. Eritrodermik ve püstüler psoriasisde önerilmemektedir (121). Dar bant UVB ve PUVA tedavilerini kıyaslayan çalışmalarda PUVA daha etkin bulunmuştur (130, 131).

Psoralen oral veya topikal olarak hastaya uygulanabilir, tedavide sentetik formları kullanılır. 8-metoksipsoralen oral olarak 0,6 milligram/kilogram (mg/kg) dozda fototerapiden 2 saat önce alınmaktadır. Haftada 3 uygulama ile klinik düzelme daha çabuk sağlanabilir. Başlangıç dozu genellikle Fitzpatrick deri tipine göre belirlenir. Ortalama yanıt 24 ile 30 seans içinde görülür. Banyo veya topikal olarak psoralen uygulaması sonrası, UVA tedavisi diğer bir yöntemdir. Sistemik yan etkisinin az olması, düşük kümülatif dozlarda etkisinin başlaması bu tedavinin avantajlarıdır (110, 116, 122, 124). PUVA' da idame tedavi tartışmalıdır (124).

2.1.11.2.2.1.Yan Etkiler

Deride koyulaşma, yanık, iritasyon sık görülen yan etkileridir. Kısa dönemde melanonişi, onikoliz; uzun dönemde poikiloderma, elastoz, hipertrikoz, lentigo gelişebilir. PUVA ile tedavi hayat boyu en fazla 200 seanstır. Yüksek kümülatif dozlarda melanoma dışı kanser, özellikle skuamöz hücreli kanser gelişim riski artmıştır. Erkeklere genital koruma önerilir.Göz muayenesi PUVA tedavisine başlanmadan yapılmalıdır. Katarakt varlığı kesin kontrendikasyon değildir. Hastaya psoralen alımı sonrası 24 saatlik göz koruması önerilmelidir. Bunların dışında psoralene bağlı olarak ortaya çıkan bulantı, baş ağrısı, halsizlik, depresyon, insomnia sık görülen yan etkilerdir. Pediatrik grupta karsinom riski nedeni ile dikkatli olunmalı; gerekli ise banyo PUVA tercih edilmelidir. Gebelik kategorisi C'dir (110, 116, 122).

2.1.11.2.2. Diğer Tedaviler ile Kombinasyon

PUVA'nın topikal kortikosteroidler, vitamin D türevleri, tazaroten ile kombinasyonu sinerjistik etkilidir. Asitretin ile birlikte kullanımı kümülatif dozu azaltır ancak siklosporin ile birlikte kullanımı melanoma dışı kanser riskini artırır (124). Retinoid ve PUVA kombinasyon tedavisi Re-PUVA olarak bilinir. Re-PUVA'nın, Re-dar bant UVB'den daha etkili olduğu bildirilmiştir (107, 110, 116, 128). PUVA'nın metotreksat ve biyolojik ajanlar ile birlikte kullanımı ise önerilmemektedir (128).

2.1.11.3. Lazer

Hafif ve orta şiddette psoriasis tedavisinde klasik yaklaşımlardan fayda görülmediğinde lazer terapisi düşünülebilir. Uygun lazer seçimi dalga boyu ve atış süresine göre yapılır. 300-313 nanometre (nm) dalga boyu epidermisi etkileyerek proliferasyon ve inflamasyonu baskılar. Pulsed dye lazer 585 nm dalga boyu ile dilate mikrovasküler alanları hasara uğratar. Excimer lazer, pulsed dye lazer veya CO₂ lazer plakların olduğu alanlar hedeflenerek uygulanır. Saçlı deri, gluteal kıvrımlar, el ve ayak gibi zor alanlarda ve diğer tedavilerle kombine de kullanılabilir. Başlıkların genişliklerinin az olması ve tedavinin pahalı oluşu kullanımı sınırlayan faktörlerdir (132).

2.1.11.4. Sistemik Tedaviler

2.1.11.4.1. Metotreksat

Metotreksat sentetik folik asit antagonistidir. Psoriasis tedavisinde antiproliferatif, antienflamatuar ve immunsupresif etkilerinden yararlanır. Poliglutamat dihidrofolat redüktazı inhibe eder. DNA metilasyonu, pürin ve pirimidin sentezi bozulur. Epidermal proliferasyon azalır. Düşük dozlarda bile antienflamatuar etkisi başlar. Orta ve şiddetli psoriasisde etkin bir tedavi seçeneğidir. Sistemik retinoid tedavisine yanıt vermeyen hastalarda ilk seçenek olabilir (133). 12 saatlik intervallerle haftada üç defa ya da tek doz şeklinde

haftada bir defa kullanılabilir. Oral, subkutan ve intramusküler uygulama seçenekleri mevcuttur. Gastrointestinal yan etkiler ve oral biyoyararlanım farklılıkları nedeni ile parenteral haftalık tek doz rejim daha avantajlı görünmektedir. Tedavi yanıtı 1 ve 7. haftalarda başlarken maksimum iyileşme 2 ve 3. ay arasında izlenir. 5 mg test dozudur. Bir hafta sonra hemogram, böbrek, karaciğer fonksiyon testleri yapılır. Yan etki tespit edilmez ise tedaviye 10-15 mg/hafta olarak devam edilir. Klinik düzelme sağlanamayan durumlarda, doz 2-4 haftada bir 2,5-5 mg artırılabilir. Maksimum önerilen miktar 25mg/haftadır (134).

Metotreksat ile tedavi planı; gebelik, emzirme, ileri böbrek yetmezliği, aktif enfeksiyon (hepatit B ve C mutlaka taranmalı), karaciğer hastalığı, siroz, ciddi anemi, trombositopeni, lökopeni ve ağır alkol kullanımı gibi kesin kontrendikasyon faktörleri ekarte edildikten sonra yapılmalıdır. Hastanın metotreksat ile birlikte tetrasiklin, trimetoprim-sulfametaksazol, fenitoin kullanmıyor olmasına da dikkat edilmelir (135).

Karaciğer toksisitesi, miyelosupresyon ve doza bağımlı gastrointestinal yan etkileri (bulantı, kusma, anoreksi, stomatit) mevcuttur. Folik asit desteği özellikle kemik iliği supresyonunun engellenmesi açısından önemlidir (134, 135). Folik asitin metotreksat uygulanmasından 24 saat sonra başlanarak 3 gün süreyle 5 mg şeklinde alınması önerilmektedir (133).

Karaciğer fibrozisi ve sirozu metotreksatın kullanımını sınırlayan önemli bir yan etkidir. 1-1,5 g gibi dozlarda risk azdır ancak yan etkilerin dozdan bağımsız olduğu da düşünülmektedir. Diyabet, obezite, alkol kullanımı metotreksat ile birlikte meydana gelebilecek karaciğer fibrozisi riskini artırır. Risk faktörü olmayan hastalarda kümülatif doz 3,5-4 g olana kadar tedaviye devam edilebilir. Bu noktadan sonra karaciğer biyopsisi veya ajan değişimi gündeme gelir. Hastanın risk faktörü var ise tedavi öncesi biyopsi yapılması; 1-1.5 g dozda biyopsinin yenilenmesi önerilmektedir. Son dönemde yüksek çözünürlüklü ultrasonografik inceleme (transient elastografi) ile birlikte serum prokollojen III aminoterminal peptit (PIIINP) ölçümü, karaciğer fibrozisini tespit etmede biyopsiye olan ihtiyacı

azaltmaktadır. PIIINP değeri karaciğer hasarına bağlı olarak artmaktadır. Bu yüzden tedavi öncesinde ölçümü yapılmalı, takipte artışlar dikkate alınmalıdır (134).

Metotreksat akciğerde de toksisiteye neden olabilir. Akciğer fibrozisi sonucu hasta dispne, ateş, siyanoz ile başvurabilir. Böbrekten ekskrete edildiğinden, böbrek fonksiyonları ilacın plazma dozunu etkiler (134, 135).

2.1.11.4.2. Siklosporin

Siklosporin, kalsiyuma bağımlı fosfataz kalsinörünü inhibe ederek lenfokin sentezini (IL-2, IFN- γ , GM-CSF, IL-3, IL-4, TNF- α ve IL-17) engeller, T lenfosit aktivasyonunu azaltır. İmmünesupresif bir ajandır, şiddetli veya diğer tedavilere yanıtı psoriasisde kullanılabilir. Tüm psoriasis varyantlarında etkilidir ancak psoriyatik artritte tedavi yanıtı daha düşüktür. Başlangıç dozu 2,5-3 mg/kg'dır. Maksimum 5 mg/kg olarak kullanılabilir. Doz artımı, 4-6 hafta sonunda yeterli etki sağlanmaz ise 0,5 mg/kg/ay olarak planlanır. En önemli yan etkisi nefrotoksisitedir. Tedaviden hemen sonra glomerüller ve tübüller hasar başlayabilir. Ancak kullanım süresi ve doz artıkça risk de artar. Hipertansiyon geri dönüşlü ve doza bağımlı yan etkisidir, antihipertansif tedavi ile kontrol altına alınabilir. Ancak yaşlı ve kan basıncı yüksekliği olan hastalarda nefrotoksitenin daha sık izlendiği akılda tutulmalıdır. Cilt kanseri önemli yan etkilerindedir, daha önce fototerapi almış hastalarda skuamöz hücreli kanser açısından risk daha yüksektir. Hipertrikoz, gingival hiperplazi, paresteziler, vertigo, gastrointestinal rahatsızlıklar, hiperkalemi, hipomagnezemi, kolesterol ve trigliseritte artış diğer yan etkileridir (109, 110, 134-136). Nefrotoksik oluşu nedeni ile kullanım süresinin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir (136).

2.1.11.4.3. Asitretin

Asitretin sentetik vitamin A derivesi antiproliferatif, immünomodülatör bir ajandır. Epidermiste proliferasyon kapasitesini azaltır, diferansiasyonu düzenler.

Özellikle Th17 lenfositleri inhibe eder; T regülatuar hücrelerin diferansiasyonunu etkiler. Plak psoriasisde fototerapi ile kombine veya tek başına kullanılabilir. Bunun dışında püstüler ve eritrodermik psoriasis tedavisinde endikasyonu mevcuttur. Palmoplantar psoriasisde hiperkeratotik plakları inceltir ve yok eder. Teratojenik bir ajandır. Tedavi planlanmadan önce gebelik, ağır böbrek fonksiyon bozukluğu, ileri karaciğer fonksiyon bozukluğu mutlaka ekarte edilmelidir. Başlangıç dozu ≤ 25 mg/gündür. Püstüler psoriasis tedavisinde daha yüksek dozlar başlanmalıdır (1mg/kg/g' e çıkılabilir). Psoriatik artritte etkinliği yok denecek kadar azdır; tırnak bulgularını düzeltmez. Hafif derecede keilit beklenen bir durumdur. Maksimum etkinlik 8-12. haftalarda olur. Püstüler ve eritrodermik psoriasisde tek ajan olarak etkinliği kanıtlanmış olmak ile birlikte plak psoriasisde fototerapi, topikal D vitamin türevleri ile kombinasyonları klinik düzelmeyi artırır (134, 137). Metotreksat ve siklosporin ile kombinasyon önerilmemektedir. Biyolojik ajanlardan etanersept ile kombine edilebilmektedir (137).

2.1.11.4.4. Biyolojik Ajanlar

Temel hedefleri T lenfositler ve TNF- α olan bu ajanlar, orta ve şiddetli psoriasisde, psoriatik artritli hastalarda önemli ve yeni tedavilerdir. Hastanın sistemik tedavi kullanımına uygun olması gerekir. Aktif tüberküloz, ileri düzey kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık varlığında kullanılmamalıdır. Aktif malignite varlığı kontrendikasyon oluşturur (107, 110, 135, 138, 139). Alefacept, infliksimab, etanersept, adalimumab, ustekinumab, sekukinumab ülkemizdeki ruhsatlı biyolojik ajanlardır (138). Uygun ajan seçilirken hekim, hastanın kullanım sıklığı, enjeksiyon veya infuzyon tercihini öğrenmelidir. Bu noktada PASİ değerinin ilaç seçimine etkisi yoktur. Etanersept, infliksimab, adalimumab veya ustekinumab kronik plak psoriasisde hastanın uygun olması halinde düşünülebilir. Püstüler psoriasis veya hızlı etkiye ihtiyaç duyulan durumlarda ise infliksimab, adalimumab veya ustekinumab ilk seçenek olarak önerilebilir (139).

2.1.11.4.4.1. Etanersept

Kullanıma giren ilk anti-TNF ajandır. İnsan dimerik füzyon protein olan ajan dolaşımdaki TNF- α ve lenfotoksin- α 'yı bloke eder. İlk endikasyonu romatoid artritir. Kronik plak psoriasis ve psoriyatik artritte kullanımı ile başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Tırnak bulgularına etkilidir. Eritrodermik ve püstüler psoriasisde de kullanılabilir. Subkutan yolla, ilk 12 hafta boyunca haftada 2 kez 50 mg, sonrasında ise yine haftada 2 defa 25 mg veya 50 mg olarak önerilmektedir (110, 138, 140). Metotreksat ve asitretin ile kombine edilebilir. PUVA ve siklosporin ile kullanımı önerilmemektedir (128).

2.1.11.4.4.2. İnfliksimab

Şimerik anti-TNF- α IgG1 tipi monoklonal antikor yapıda olan biyolojik ajan, psoriasis ve psoriyatik artrit tedavisinde onaylıdır. Püstüler psoriasis ve alt tipleri, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde; psoriasis vulgariste olduğu kadar etkili ve güvenlidir. 0,2 ve 6. haftaları takiben her 8 haftada bir infüzyon şeklinde uygulanır. Kiloya göre doz ayarlaması (5mg/kg) yapılır. İnfüzyon sırasında gelişebilecek hipersensivite reaksiyonları açısından dikkatli olunmalıdır. 6 aya kadar etkinliği devam etmekte, antikor gelişimine bağlı olarak bu süreden sonra yanıtta azalma olabilmektedir. 50 haftaya kadar güvenli kullanım tespit edilmiştir. Metotreksat ile kombinasyonunun nötralizan antikor gelişimini azalttığı düşünülmektedir (138, 141).

2.1.11.4.4.3. Alefacept

İnsan LFA-3 (CD58) ekstrasellüler kısmı ve insan IgG1 Fc kısmının füzyonunun meydana getirdiği rekombinan ajandır. Temel etkisi, CD2/LFA3 etkileşimini engelleyerek T hücre fonksiyonlarını baskılamasıdır. Orta ve şiddetli plak psoriasisde endikedir. 12 hafta boyunca haftalık olarak 10-15 mg intramusküler enjeksiyon veya 7,5 mg intravenöz yolla (bolus veya 2-3 saatlik

infuzyon) uygulanabilir. En önemli yan etkisi T lenfosit sayısını azaltmasıdır. Avrupa Birliği ülkelerinde kullanılmamaktadır (138).

2.1.11.4.4.4. Adalimumab

İnsan saf anti-TNF- α IgG1 monoklonal antikor yapıdadır. Hem membrandaki hem de solubl formdaki TNF- α 'yı bloklayarak aktivasyon gösterir. Akut faz reaktanlarının ve IL-6'nın düzeylerini baskılar. Plak psoriasis ve psoriatik artritte endikasyonu mevcuttur. Püstüler ve eritrodermik psoriasisde de anlamlı klinik düzelme sağladığı bildirilmiştir. Özellikle psoriasis ile birlikte metabolik sendrom veya komponentlerini taşıyan hastalarda güvenli bir seçenektir. İnfliksımab ile hipersensitivite gelişen hastalarda da güvenle kullanılabilir. İlk hafta 80 mg ve ilk dozdan 1 hafta sonra başlamak üzere iki haftada bir 40 mg dozunda subkutan uygulanır (107, 110, 138, 142, 143). 3 yıla kadar güvenle kullanılabilceği bildirilmiştir. Kutanöz T hücreli lenfoma riskini artırabildiği ve lupus benzeri sendroma neden olabildiği iddia edilmiştir (142).

2.1.11.4.4.5. Ustekinumab

Orta ve şiddetli plak psoriyazis kullanımında onay almış, IL12 ve IL23'ün ortak subuniti p40 'a karşı insan monoklonal antikorudur. 100 kilogramın altındaki hastalarda ilk 2 doz 0 ve 4. haftalarda 45 mg subkutan olarak uygulanır. İdame tedavisi, 12 haftada bir 45 mg şeklindedir. Hasta >100 kg ise doz 90 mg olarak önerilmektedir. Diğer biyolojik ajanlara dirençli hastalarda kullanılabilir. Etkinlik 12 hafta içinde görülür, 2 yıla kadar güvenle kullanılabilir (138, 144).

2.1.11.4.4.6. Sekukinumab

Anti-IL-17A monoklonal antikordur. Standart doz şeması 0,1,2,3,4. haftalarda 300 mg devamında ayda bir 300 mg olarak belirlenmiştir. Subkutan enjeksiyon ile uygulanır. Bazı hastalarda 150 mg gibi daha düşük dozlar da etkin bulunmuştur. Psoriatik artritte de etkilidir (145, 146).

2.1.11.4.4.7. Ixekizumab

2016 mart ayında FDA onayı alan ajan, IL17A humanize monoklonal antikordur. İlk doz 160 mg olmak üzere 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg subkutan olarak uygulanır. İdame tedavi ayda bir 80 mg şeklindedir. Geçici nötropeniye neden olabileceği düşünülmektedir (145, 147).

2.1.11.4.5. Diğer İmmunsupresif Ajanlar

Hidroksiüre, 6-tiyoguanin, azatiopürin diğer ajanlar kullanılmadığı takdirde tercih edilebilir. Takrolimus ile ilgili halen yeterli çalışma yoktur. Renal transplant sonrası kullanılan daklizumab, kemoterapötik ajanlardan paklitaksel ciddi seyirli psoriasisde kullanılmak üzere araştırılmaktadır (148).

2.1.11.4.5.1. Apremilast

Temel etkinliğini fosfodiesteraz-4 inhibisyonu ve sitokin salımının baskılanması ile yapmaktadır. Orta-şiddetli psoriasisde etkin ve güvenli kullanımı bildirilmiştir. Halsizlik, enfeksiyona yatkınlık, baş ağrısı, kilo kaybı, depresyon bilinen yan etkileridir (149, 150).

2.1.11.4.5.2. Fumarik Asit Esterleri

Psoriasisdeki rolü tam olarak anlaşılamamış olsa da T hücre yanıtını Th2 yönüne çevirdiği ve keratinosit proliferasyonunu inhibe ettiği düşünülmektedir. Plak psoriasisde tedavisinde 360mg/g dozunda oral yoldan kullanılmaktadır. Etkinliğinin metotreksata denk olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur. Ciddi kronik hastalık, kemik iliği supresyonu, malignite, emzirme ve gebelik kontrendikasyonlarıdır. Gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, proteinüri, lenfopeni, eozinofili ve flushing olası yan etkileridir (107, 149, 150).

2.1.11.4.6. Yeni Sistemik Tedavi Ajanlari

2.1.11.4.6.1. Th17 Yolağı Üzerinden Etkin Olan Sistemik Tedaviler

2.1.11.4.6.1.1. Brodalumab

Anti IL -17 reseptörlerini hedefleyen monoklonal antikordur (145, 147).

2.1.11.4.6.1.2. Briakinumab

IL12/23 yolağını hedefleyen monoklonal antikordur. Kardiyovasküler yan etkileri ile ilgili endişeler mevcuttur (145).

2.1.11.4.6.2. JAK inhibitörleri

2.1.11.4.6.2.1. Tofacitinib

Oral JAK inhibitor ajanıdır. Psoriasiste sinyal yolaklarında etkilidir. Kolesterol ve kreatinin fosfokinaz yüksekliklerine neden olabilir (149).

2.1.11.4.6.2.2. Baricitinib

JAK1/JAK2 tirozin kinaz inhibitörüdür. Oral kullanılır. İnfeksiyon, lenfopeni, nötropeni, anemi, kreatin fosfokinaz yükseklikleri olası yan etkileridir (150).

2.1.12. Komorbiditeler

Psoriasis sistemik, enflamatuvar, otoimmün bir hastalıktır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında dislipidemi, diyabet, obezite, hipertansiyon, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, psoriatik artrit yanısıra serebrovasküler olay, atrial fibrilasyon, Crohn hastalığı, ülseratif kolit,

pulmoner ve psikiyatrik hastalıklar daha sık bulunmuştur. Çalışmalar metabolik sendrom üzerine yoğunlaşmış; psoriasiste meydana gelen kronik enflamatuar değişikliklerin, metabolik sendrom gelişiminde patojenik rol oynadığı düşünülmüştür. Patogenez henüz açığa kavuşturulamamıştır; çevresel etkiler, ortak enflamatuar mekanizmalar ve genetik komponentten şüphelenilmektedir (7, 9, 12, 13).

2.1.12.1. Obezite ve Adipositokinler

Psoriasis hastalarında obezite sıklığı artmıştır. Bunun yanında VKİ artıkcça hastalık kliniğinin de şiddetlendiği bildirilmiştir. Kilo verme veya düşük glisemik diyet ile beslenme sonrasında hastaların PASİ değerlerinde azalma görülmüştür (45).

Son dönemde obezite ve psoriasis ilişkisini araştıran çalışmalar, yağ dokusunun endokrin ve sitokin aktivitesine yoğunlaşmıştır. Yağ dokusu salgıladığı adipokinler nedeniyle psoriasis ve metabolik sendrom için patojenik rol oynamaktadır. Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipositokinler TNF- α , leptin, IL-6, adiponektin, plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) ve IL-1 β 'dır. Obezite de C-reaktif-protein (CRP), TNF- α , IL-6 ve PAI-1 üretimini artırarak orta şiddette bir inflamasyona neden olmaktadır. Serum TNF- α serbest yağ asitleri ve serbest radikallerin artışı ile oksidatif strese yol açmaktadır. Psoriasis patogenezinde önemli bir yere sahip olan TNF- α 'nın, bu mekanizma ile diyabet, insulin direnci ve ateroskleroza neden olabileceği düşünülmektedir (13, 45).

Leptin ise iştah kontrolünün yanında immunmodulator etkileri olan bir hormon olarak bilinmektedir. Leptin Th1, Th2 lenfositleri, proenflamatuar sitokinleri artırır; bunun yanında makrofaj fonksiyonlarını da etkiler. Sonuçta meydana gelen tüm bu olaylar psoriasis için tipik olan keratinosit proliferasyonu ve inflamasyonu tetikler (12, 13, 45). Psoriasisli olgularda obeziteden ve metabolik sendromdan bağımsız olarak hiperleptinemi tespit edilmiş buna ek

olarak hastalık şiddeti ile leptin düzeyi arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (151).

Adiponektin insülin sensitivitesini artırır, TNF- α üretimini ve makrofajların fagositik fonksiyonlarını baskılar. Yağ depolanması, aterogenez ve enflamasyonu azaltır. Obezite, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığında adiponektin değerlerinin azaldığı düşünülmektedir (13, 152).

PAI-1 obezite ve koroner arter hastalığında düzeyleri yüksek izlenen yağ doku kaynaklı antifibrinolitik bir sitokindir (13).

Tüm bu bulgular ışığında, psoriasisli hastalarda metabolik sendrom yanında obezitenin gelişiminde leptinin ve adipokinlerin önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki; birinin diğerinin enflamasyon şiddetini artırabilecek potansiyelde olması noktasında önemlidir; bu yüzden psoriasis hastalarında obezite de kontrol altına alınmalıdır (12, 13, 45).

2.1.12.2. İnsulin Rezistansı ve Diyabet

Tip 2 diyabet artmış insülin rezistansı ve hiperglisemi ile karakterize bir hastalıktır. Metabolik sendrom ve diyabet arasındaki güçlü ilişki anlaşılır bir şekilde ortaya konmuştur. İnsülin direnci ile ilişkili birçok molekül ve yolak mevcuttur (11).

Betatrofin karaciğerde üretildiği tespit edilmiş bir hormondur. Obezite ve insülin direnci gibi durumlarda aktive olarak pankreastaki beta hücrelerinin proliferasyonunu sağladığı düşünülmektedir. Betatrofinin ekspresyonunun artışı irisin miktarı ile ilişkilidir (153). İrisin kas ve yağ dokudan salgılanan protein yapıda bir hormondur (16). Yi ve ark. hayvan modellerinde betatrofin ekspresyon aktivasyonu ile pankreatik beta hücrelerinde proliferasyon ve glukoz toleransında düzelme bildirmiştir (154). Tip 2 diyabetli hastalarda betatrofin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptayan yayınlar mevcuttur (155, 156). Bunun yanında

betatrofin düzeylerini obezite ve diyabet varlığında düşük seviyelerde tespit eden (157, 158) veya ilişki saptamayan sonuçlar da bildirilmiştir (15, 159).

Psoriasisli hastalarda diyabet sıklığı artmıştır. Azfar ve ark. psoriasisli diyabet riskini VKİ, hipertansiyon ve hiperlipidemiden bağımsız olarak artırdığını göstermiştir (160). Brauchi ve ark.'nın yaptığı çalışmada insulin rezistansı ve psoriasis şiddeti pozitif korele bulunmuştur (161). Henseler ve ark. psoriasisli kadınlarda diyabet sıklığını 2 kat fazla tespit etmiştir (162). Qureshi ve ark. da diyabetes mellitusun (DM) diğer faktörlerden bağımsız olarak psoriasisli hastalarda daha fazla görüldüğünü bildirmiştir (163). Bu durum psoriasisli hastalarda meydana gelen kronik enflamasyon, vasküler ve metabolik değişiklikler ile açıklanmaktadır. Artmış Th1 ve TNF- α , IL1 ve IL6 düzeyleri periferik insulin direnci ve aterogeneze yol açmakta, dolayısı ile tip 2 diyabet ve hipertansiyon riskini arttırdığı düşünülmektedir. Obezite ve yağ doku kaynaklı adipositokinlerin diyabet ve psoriasis için patojenik yolları tetikledikleri bildirilmiştir (152).

İki hastalık arasındaki ortak risk faktörleri genetik çalışmalar ile desteklenmiştir (2, 13, 152). Psoriasis ve tip 2 diyabetes mellitusta benzer gen polimorfizmleri görülmüş; CDKAL1 şüpheli gen olarak tanımlanmıştır (164).

2.1.12.3 Dislipidemi

Psoriasis hastalarında lipit regülasyonunda bozukluk olduğu gösterilmiştir. Psoriasis immünpatogenezinde rol alan sitokinlerden, IL-1, IL-6 ve TNF- α 'nın artışı, lipoprotein redüktaz inhibisyonu ile hücre adezyonunu artırmakta ve arteriyel duvarda aterom plağı oluşumuna neden olmaktadır (12, 13, 77). Malbriss ve ark. 1 yıldan kısa bir süredir psoriasis tanısı olan hastalarda düşük ağırlıklı lipoprotein (LDL) ve apolipoprotein A-1 düzeylerinin arttığını kolesterol/lipit oranının değiştiğini tespit etmiştir (165). Japonyada yapılan bir çalışmada ise psoriasis dislipidemi ile ilişkili bulunmuştur (152). Lu ve ark. 'nın yaptıkları genom çalışmasında psoriasis ve dislipidemi için ortak gen polimorfizmleri tespit edilmiştir (166).

2.1.12.4. Hipertansiyon

Psoriasisteki proinflamatuvar sitokinler vasküler değişikliklere neden olabilmektedir. Psoriasisli hastalarda renin (167) ve güçlü bir vasokonstrüktör olan endotelin-1 yüksek bulunmuştur (168). Psoriasis hastalarında artmış oksidatif stresin endotelyal vazodilatatör mekanizmada hasar oluşturarak hipertansiyona yol açtığı düşünölmektedir. Ancak iki hastalık arasındaki ilişki; metabolik sendrom, kişinin etnik kökeni, yaşam tarzı, sigara, alkol kullanımı ile ilgili karıştııcı faktörler nedeni ile tam anlaşılammıştır (12, 13).

2.1.12.5. Karaciğer Yağlanması

Psoriasisli hastalarda alkol ve metotreksat gibi sistemik tedavilerden bağımsız olarak non alkolik karaciğer yağlanması daha sıktır. Gisondi ve ark. (169), Miele ve ark. (170)'nın yaptığı 2 çalışmada non alkolik karaciğer yağlanması psoriasisli hastalarda kontrol gruplarına göre daha yüksek oranda saptanmıştır.

2.1.12.6. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom (MS); obezite, hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci gibi faktörleri kapsayan multisistemik bir antitedir. Dünya popülasyonunda görülme sıklığı etnik köken, yaş gibi faktörler ile değişmekle birlikte, %15-25 arasındadır. Tanı kriterleri, kullanılan rehberler ölkelere göre farklılık gösterebilmektedir. En son düzenlenen uluslararası tanı rehberi aşağıda verilmiştir (tablo.2) (11).

Tablo.2. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

- **Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi**
-

-
- **Trigliserid \geq 150 mg/dl**
 - **HDL: erkekte $<$ 40 mg/dl, kadında $<$ 50 mg/dl**
 - **Kan basıncı \geq 130/85 mmHg**
 - **Açlık kan glukozu \geq 100 mg/dl veya Tip 2 DM**
-

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

DM: diyabetes mellitus

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik sendrom Kılavuzu (11)' ndan alınmıştır.

Yapılan birçok çalışma psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığını araştırmış, iki hastalığın birlikteliğini kontrol gruplarına göre anlamlı yüksek bulmuştur. Aralarındaki temel ilişki kronik enflamasyon üzerinden tanımlanmaktadır. Metabolik sendromda artmış fibrinojen, IL-6, TNF- α , CRP salınımı vasküler ve metabolik değişikliklere neden olmaktadır. Aynı sitokinlerin psoriasisin enflamatuvar sürecinde anahtar rol oynadığı bilinmektedir (12, 13, 152, 171, 172).

Sommer ve ark. metabolik sendromu psoriasisli hastalarda daha fazla tespit etmiştir (173). 40-49 yaş arasındaki bireylerde sigara ve alkol kullanımından bağımsız olarak metabolik sendrom prevalansı artmıştır. Gisondi ve ark. diğer dermatolojik hastalıklar ve psoriasis arasında karşılaştırma yapmış; metabolik sendrom sıklığının arttığını tespit etmiştir (174). Son olarak Love ve ark. Amerika'da yaptığı çalışmada psoriasis metabolik sendrom birlikteliğinin yaş, cinsiyet ve sigara kullanımından bağımsız olarak sık görüldüğünü bildirmiştir (175).

Psoriasis ve metabolik sendrom arasındaki ilişki hastaya yaklaşım açısından önemlidir. Mevcut komorbiditelerin psoriasis ile birlikte tespiti ve tedavisi gerekmektedir (8).

2.1.12.7. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar inflamasyon ile beraber vasküler endotelde disfonksiyon, aterom plağı oluşumu ile karakterizedir. Bu değışiklikler birçok sitokinin etkileşmesi ile oluşmaktadır. Psoriasis ve kardiyovasküler hastalığın immunpatogenezi benzerlik göstermektedir. Yapılan çalışmalar iki hastalık arasındaki artmış konkordansı tespit etmiştir (12, 152). Bunun yanında psoriasis hastalık şiddeti ile kardiyovasküler hastalık riski arasındaki ilişki de araştırılmıştır. Geniş çaplı populasyon çalışmaları göstermiştir ki; psoriasis şiddeti arttıkça, kardiyovasküler hastalık riski, buna bağlı morbidite ve mortalite yüzdesi de artmaktadır (176-178). Psoriasis varlığını kardiyovasküler hastalık riski açısından bağımsız bir risk faktörü olarak kabul eden yayınlar da mevcuttur (179, 180).

2.1.12.8. Kanser

Psoriasisli hastalarda lenfoproliferatif kanser riskinde artış bulunmuştur. Özellikle hastalığın tedavisinde kullanılan immunsupresif ajanlar lenfoma riskini artırmakta; tedavi süresi uzadıkça kansere yakalanma oranı yükselmektedir (181). Başka bir çalışmada psoriasisli hastalarda üriner sistem, akciğer, karaciğer ve kolon tümörü daha fazla tespit edilmiştir. Bununla birlikte sigara, alkol gibi risk faktörlerinin değerlendirmeye alınmamış olması çalışmanın önemli bir eksikliğidir (182). Psoriasisin tek başına deri kanseri riskini artırmadığı düşünülmektedir. Ancak, PUVA ve siklosporin gibi tedaviler ile birlikte malign deri tümörleri ortaya çıkabilmektedir (121, 125).

2.1.12.9. Otoimmün Hastalıklar

Crohn hastalığı ile arasındaki patogenez benzerliğinden yola çıkılarak yapılan çalışmalar iki hastalık arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (3, 164). Multipl Skleroz, tip 1 diyabet, Graves hastalığı, çölyak hastalığı, romatoid artrit, vitiligo, alopesi areata, Sjögren sendromu, sistemik lupus eritematosus psoriasis ile ilişkili olduğu düşünülen diğer otoimmün hastalıklardır. Psoriasis ve otoimmün

hastalıklar arasındaki ilişkinin ortaya konmasında hala birçok çalışmaya ihtiyaç vardır (3, 12).

2.1.12.10. Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda depresyon en sık görülen psikiyatrik hastalıktır. Psoriasis şiddeti arttıkça depresyon insidansının da arttığı tespit edilmiştir. Bu veriler, hastalığın yaşam kalitesini etkilediğini, psoriasisli hastaların sosyal izolasyon gibi nedenlerle depresif belirtiler gösterdiğini düşündürmektedir (183).

İnsular korteks bireylerin yüz ifadeleri ile duygulanımları arasında ilişki kurulmasında görevlidir. Fonksiyonel görüntüleme yöntemi ile yapılan bir çalışmada psoriasisli hastaların insular korteksinde sinyal azalması izlenmiştir. Bu da psoriasisin tek başına psikiyatrik hastalığı tetikleyebileceği ile ilgili bir veri olabilir (184). Bunun dışında her iki hastalıkta da IL-12 düzeyinin artmış olması ortak patogenezi olarak bildirilmiştir (2, 185).

2.2. Betatrofin ve İrisin

Betatrofin daha çok karaciğerde, daha az miktarda yağ dokuda eksprese edilen protein yapılı bir hormondur. Farelerde Gm6484, insanda C19orf80 geninin kodladığı 198 amino asitten oluşur. İlk olarak hayvan modellerinde tanımlanmış, sonrasında insan plazma kanında da tespit edilmiştir. Betatrofinin lipit ve yağ doku metabolizmasında önemli etkileri olduğu düşünülmektedir. Karaciğerde ekspresyonunun artışı sonucu glukoz toleransında düzelme, insülin sekresyonunda artış, pankreas beta hücrelerinde proliferasyon ve hipertrigliseridemi geliştiği bildirilmiştir. İnsülin rezistansı, gestasyon ve beslenme sonrasında hormonun düzeyinde artış olduğu keşfedilmiştir. Betatrofinin metabolik etkilerini araştırmak üzere birçok çalışma yapılmış, bu çalışmalarda molekül farklı isimler ile tanımlanmıştır. Anjiopoyetin-like protein 8 (ANGPTL8), karaciğer ve yağ doku indükleyici protein (RIFL) ve lipasin betatrofinin diğer isimlelerinden bazılarıdır (15).

Betatrofin son dönemde beta hücreleri üzerinde rejenerasyon etkisi nedeni ile gündemdedir. Yi ve ark. insülin reseptör antagonisti (S961 ajanı ile) kullanarak insulin direnci oluşturulan fare modellerinde, karaciğerdeki betatrofin ekspresyonunun arttığını kanıtlamış, bununla birlikte pankreastaki beta hücrelerinde hiperproliferasyon tespit etmiştir. Betatrofinin karaciğerdeki transgenik olarak artırılmış üretimi sonrası, beta hücre kitlesinin 17 kata kadar genişlediği izlenmiştir. Glukoz toleransında anlamlı düzelme görülmüştür. Ancak pankreas hücrelerinin difteri toksini ile tahribatı sonrası betatrofin ekspresyon miktarında değişiklik olmamıştır. Bu sonuçlar betatrofinin tip 2 diyabetes mellitus (T2DM) tedavisinde anahtar bir rol oynayabileceği yönündeki umutları doğurmuştur (154). Ancak literatürde bu konu ile ilgili çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (186, 187). Wang ve ark. betatrofinin glukoz metabolizmasındaki etkileri ile ilgili olarak yaptıkları testlerde betatrofin üretebilen ve üretemeyen fareler arasında fark görmemiştir (188). Jiao ve ark. ise betatrofin düzeyi artırılmış farelere sağlıklı bireylerden alınan beta hücrelerini transplante etmiş, insan beta hücrelerinde hiperproliferasyon yanıtı izlememiştir (187).

Espes ve ark. Tip 1 diyabeti olan bireylerde betatrofinin yükseldiğini bildirmiştir (189). Hu ve arkadaşları tip 2 diyabetli ve sağlıklı grupta betatrofinin düzeyini kontrol ederek diyabet hastalarında normalin 2 katı yükseklik tespit etmiştir (155). Chen ve ark. (156), Yamada ve ark. (190) da tip 2 diyabette betatrofinin yükseldiğini öne sürmüştür. Fenzl ve ark. tip 2 DM ile betatrofin düzeyleri arasında herhangi bir korelasyon tespit etmemiştir (159). Buna karşın betatrofinin Tip 2 DM hastalarında kontrol grubuna göre düşük olduğu saptanan araştırmalar da vardır (157, 158).

Anjiopietin benzeri proteinler (ANGPTLs) ailesi lipit regülasyonunda önemlidir. Betatrofin diğer adıyla anjiopietin-like protein 8 (ANGPTL8) bu ailenin üyesidir. Betatrofin hipertrigliseridemi ile ilişkilendirilmiş, üretiminin azalması ile trigliserid (TG) düzeylerinin düştüğü bildirilmiştir (191). Betatrofinin lipit metabolizması etkinliğini anjiopietin-like protein 3 (ANGPTL3)

üzerinden, lipoprotein lipazı (LPL) inhibe ederek gerçekleştirdiği iddia edilmiştir (192). Wang ve ark betatrofin üretimi engellenen farelerde LPL aktivasyonunun arttığını, yağ dokuya VLDL alımının azaldığını tespit etmişlerdir. Ancak sonuçlar ANGPTL3-betatrofin aktivasyon teorisini desteklememiştir. Betatrofinin açlık ve tokluk durumlarında aktivitesinin değiştiği, açlıkta yağ asitlerini yağ dokuya yönlendirmede etkili olabileceği sonucu çıkarılmıştır (188). Zhang ve ark. betatrofini lipasin olarak adlandırmış, in vitro ortamda yüksek miktardaki betatrofinin direkt olarak LPL'yi suprese ettiğini, TG seviyesini artırdığını gözlemlemişlerdir (193). Ancak fare ve insan lipid metabolizmasında farklılıklar olduğu düşünülmektedir. Farelerde ANGPTL 3 ve betatrofin gen inaktivasyonları hipotrigliseridemi ile sonuçlanırken; Musunuru ve ark. ANGPTL 3 defisiti olan bireylerde TG düzeyleri ile birlikte kolesterol seviyesini de daha düşük tespit etmişlerdir (194). C19orf80 varyasyonunda insanda lipid metabolizmasının farklılaştığı görülmüştür (195). Ancak hasta (diyabetik veya obez) ve sağlıklı popülasyonda betatrofin ile TG düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulmayan (189, 196) veya negatif korelasyon (157, 158) izleyen yayınlar da mevcuttur.

İrisin ilk olarak 2012' de Boström ve ark. tarafından farelerin iskelet kas hücrelerinden sentez edilen 112 aminoasitten oluşan 12 kDa büyüklüğünde yeni kuşak bir miyokin olarak tanımlanmıştır (197). Daha çok iskelet kası olmak üzere kardiyak kaslar, yağ doku, karaciğer gibi farklı yerlerde üretildiği saptanmıştır. Roca-Rivada ve ark. irisinin insanlarda bir miyokin olmasının yanında bir adipokin olabileceğini bildirmiştir (198). Üretimi egzersiz, beslenme, adipoz doku miktarı ve metabolik hastalık gibi faktörlere bağlı olarak değişebilir. Özellikle irisin ve prekürsörü fibronektin-tip-5 (FNDC5N) 'in ekspresyonunun peroksizom proliferasyon aktivasyon reseptör-gama koaktivatör (PGC1 α) ve UCP (uncoupling protein) düzeylerindeki artışa yanıt olarak meydana geldiği düşünülmektedir. Egzersiz sonrası PGC1 α ve UCP aracılığı ile mitokondride enerji üretimini hızlandırdığı, ısı üretimini artırdığı gözlenmiştir. Beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümü, termogenezin indüklenmesi yanı sıra glukoz homeostazisini düzenlediği düşünülmektedir (199). Obez hastalarda düzeylerinin yüksek izlenmesi sonrası yağ doku ile ilgili indikatör bir fonksiyonu

olduğu iddia edilmiştir (200). Böbrek yetmezliği ile irisin konsantrasyonlarındaki azalmayı ilişkilendiren verilere ulaşılmıştır (201). Zhang ve ark. irisini diyabet hastalarında makrovasküler hastalık belirteci olabileceğini iddia etmiştir (202).

Betatrofin ve irisinin arasındaki ilişkiyi p38- PGC1 α -irisin-betatrofin aksi üzerinden açıklayan yazarlar vardır. Bu hipotez PGC-1 α ' nın siklik adenosin monofosfat (cAMP)/ protein kinaz A (PKA)/ p38 mitojen aktive protein kinaz (MAPK) sinyalleri ile düzenlendiğini söylemektedir. p38MAPK'nın sellüler biyogenezde, oksidatif stres gibi birçok stres faktörüne yanıt mekanizmasında rol aldığı dşnlmektedir. Yani reaktif oksidatif stres (ROS), p38 yolağını harekete geçirmekte, sonuçta irisin ve buna bağlı betatrofin ekspresyonu meydana gelmektedir (203). Crujeiras ve ark. betatrofin ve irisin düzeylerini korele olarak bildirmiştir (204).

3.MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Onsekiz Mart Üniversitesi yerel etik kurul komitesi tarafından verilen onay doğrultusunda; Onsekiz Mart Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine 25.12.2015-25.03.2016 tarihleri arasında başvuran 91 hasta dahil edildi. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığı, betatrofin ve irisin düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışma öncesi her hastaya bilgi verildi. Çalışmanın amacı ve uygulanacak prosedür anlatıldı. Bilgilendirilmiş onam formunu okuyup anladıktan sonra onay vermeleri sağlandı.

Hastalar tek bir araştırmacı tarafından muayene edildi, formlar yüz yüze görüşülerek dolduruldu. Ölçümler ve fizik muayene yine aynı hekim tarafından yapıldı.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Çalışmamızda 3 grup meydana getirildi. İlk grup metabolik sendrom tanısı koyulan 33 psoriasis hastası ile oluşturuldu. İkinci grup için metabolik sendrom tanısı olmayan, metabolik sendrom tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan 26 psoriasisli hasta seçildi. Kontrol grubuna 32 sağlıklı birey alındı.

Çalışmaya alınan hastalarda yaş, hastalık başlangıç yaşı ve süresi, mevcut sistemik hastalıkları ve kullandığı tedaviler, sigara alışkanlığı, ailesinde psoriasis ve sistemik hastalık öyküsü sorgulandı. Hastalık şiddeti, PASİ değeri, eklem ve tırnak tutulumu, psoriasis hastalığı yönünden uygulanan/uygulanmış tedaviler not edildi.

Kontrol grubu, psoriasis hikayesi olmayan, metabolik sendrom tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan, VKİ ve yaş değeri 2. hasta grubu ile

uyumlu sağlıklı bireylerden oluşturuldu. Sistemik ilaç ve sigara-alkol kullananlar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya kronik renal, karaciğer hastalığı, aktif şiddetli enfeksiyonu, Cushing hastalığı gibi endokrinolojik bozuklukları, polikistik over hastalığı olan hastalar dahil edilmedi. Psoriasis nedeni ile sistemik tedavi almakta olan veya son 3 ay içinde sistemik tedavi almış olan hastalar dışlandı.

Hastaların lezyonları psoriasis alan şiddet indeksine (PASİ) göre değerlendirildi. PASİ değeri 10'dan büyük (>10) hastalar şiddetli psoriasis olarak tanımlandı. PASİ değeri 10'dan küçük ve eşit hastalar (≤ 10) hafif-orta şiddette psoriasis olarak değerlendirildi.

Hasta ve kontrol gruplarının vücut ağırlığı ve boy ölçümleri standart ölçüm aletleri ile aynı kişi tarafından yapıldı. VKİ, hastanın kilogram cinsinden ağırlığının metre cinsinden boyunun karesine bölünmesiyle (kg/m^2) hesaplandı (tablo.3). Bel çevresi ekspirasyon sonunda kaburga hizası ve iliak kanadın orta noktasından mezura ile ölçüldü.

Tablo.3.VKİ' ye göre obezitenin sınıflandırılması

VKİ değeri	
<18,5	Zayıf
18,5-24,9	Normal
25-29.9	Fazla kilolu
≥ 30	Obez

Metabolik sendrom tanısı International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (Tablo.4) kullanılarak konuldu (11). Hastaların eski tanıları; hasta ve kontrol gruplarının tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, serum trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL değerleri kaydedildi.

Tablo.4. International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

- **Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve aşağıdakilerden en az ikisi**
 - **Trigliserid ≥ 150 mg/dl**
 - **HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl**
 - **Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg**
 - **Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM**
-

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

DM: diyabetes mellitus

Tüm olgulardan serum betatrofin ve irisin düzeylerinin ölçümü en az sekiz saatlik gece boyu açlığı takiben periferik venöz kan örnekleriyle yapıldı. Betatrofin ve irisin düzeyleri hastanemiz klinik biyokimya laboratuvarında yarışmalı enzim inhibisyon immunoassay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin analizi SPSS istatistik programı 19.0 sürümü kullanılarak yapıldı. Çalışmada kullanılan değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız grupta t testi ve normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile incelendi. Hasta gruplarının ve kontrol grubunun karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren değişkenler için Varyans analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı. Varyans analizi sonucunda anlamlı çıkan değerler arasında farkın hangi gruptan kaynaklandığını incelemek için bonferroni düzeltmesi yapıldı.

İstatiksel anlamlılık (P) değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

Çalışmamızda MS (+) hasta grubunun yaş ortalaması $58,2\pm 13,0$ iken MS (-) hasta grubunun $30,4\pm 15,0$; kontrol grubunun yaş ortalaması ise $28,5\pm 8,6$ olarak saptandı. MS (+) hastaların yaş, VKİ, bel ve basen çevresi ortalaması istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diğer iki gruptan daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Cinsiyete göre gruplar arasında bir fark yoktu ($p=0,106$). MS (+) hasta grubunda obez ve fazla kilolu olanların oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde diğer iki gruptan daha yüksekti ($p<0,001$). Ailesinde psoriasis, DM ve kalp hastalığı olanlar anlamlı olarak MS (+) hasta grubunda daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,034$; $p=0,022$; $p=0,010$) (Tablo.5).

Tablo.5. Çalışma grubunun demografik ve klinik özellikleri, Çanakkale, 2016

Değişkenler	MS (+) psoriasis (n=33)	MS (-) psoriasis (n=26)	Kontrol grubu (n=32)	P
	Ortalama±ss	Ortalama±ss	Ortalama±ss	
Yaş	58,2±13,0	30,4±15,0	28,5±8,6	<0,001
VKİ	30,1±4,5	22,4±3,3	22,1±2,1	<0,001
Bel çevresi (cm)	100,5±9,0	76,0±9,3	74,2±7,6	<0,001
Basen çevresi (cm)	106,9±8,6	89,3±9,8	93,3±7,5	<0,001
	n (%)	n (%)	n (%)	p*
Cinsiyet				
Erkek	19 (57,6)	15 (57,7)	11 (34,4)	
Kadın	14 (42,4)	11 (42,3)	21 (65,6)	0,106
VKİ				
<18,5 (Zayıf)	0 (0,0)	3 (11,5)	1 (3,1)	
18.5-24.99 (Normal)	3 (9,1)	16 (61,5)	27 (84,4)	<0,001
25-30 (Fazla kilolu)	15 (45,5)	7 (26,9)	4 (12,5)	
>30 (Obez)	15 (45,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Ailede PS				
Hayır	24 (75,0)	23 (88,5)	30 (93,8)	
Evet	8 (25,0)	3 (11,5)	2 (6,2)	0,034
Ailede DM				
Hayır	20 (62,5)	24 (92,3)	24 (75,0)	
Evet	12 (37,5)	2 (7,7)	8 (25,0)	0,022
Ailede HT				
Hayır	26 (81,2)	16 (61,5)	24 (75,0)	
Evet	6 (18,8)	10 (38,5)	8 (25,0)	0,232
Ailede Kalp Hastalığı				
Hayır	24 (72,7)	24 (92,3)	31 (96,9)	
Evet	9 (27,3)	2 (7,7)	1 (3,1)	0,010

p: Kruskal Wallis varyans analizi, p*:Ki-kare testi; n: sayı, %: sütun yüzdesi, ss: standart sapma

MS: metabolik sendrom, VKİ: vücut kitle indeksi, PS: psoriasis, DM: diyabetes mellitus, HT: hipertansiyon

Metabolik sendromu olan hastaların hastalık tanı yaşı daha geç ve hastalık süreleri daha uzundu; bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (sırasıyla p<0,001 ve p=0,006). Metabolik sendromu olmayan psoriasis hastalarının çoğunluğu 40 yaştan önce tanı alırken (%84,6), metabolik sendromu olan

psoriasis hastaları daha geç tanı almıştı ($p<0,001$). Her iki hasta grubunda ortalama PASİ değerleri açısından fark yoktu ($p=0,392$). Tırnak tutulumu ve psoriatik artrit, metabolik sendromu olan hastalarda daha fazlaydı (sırasıyla $p=0,020$ ve $p=0,047$) (Tablo.6).

Tablo.6. Psoriasis hasta gruplarının hastalık özelliklerine göre karşılaştırılması, Çanakkale 2016

	MS (+) (n=33)	MS (-) (n=26)	
Değişkenler	Ortalama±ss	Ortalama±ss	P
PASİ	6,1±4,8	5,5±4,7	0,392
Hastalık tanı yaşı	39,9±16,8	23,0±13,1	<0,001*
Hastalık süresi	17,7±16,3	7,4±7,2	0,006
Hastalık tipi	n(%)	n(%)	P
Erken başlangıç(<40)	4 (12,1)	22 (84,6)	<0,001
Geç başlangıç(>40)	29 (87,9)	4 (15,4)	
PASİ <10	27 (81,8)	22 (84,6)	0,530
10 ve üzeri	6 (18,2)	4 (15,4)	
Tırnak tutulumu			
Yok	7 (2,2)	13 (50,0)	
Var	26 (78,8)	13 (50,0)	0,020
Psoriatik artrit			
Yok	28 (84,8)	26 (100,0)	
Var	5 (15,2)	0 (0,0)	0,047
Sigara			
Hayır	18 (%54,5)	14 (%53,8)	
Evet	15 (%45,5)	12 (%46,2)	0,583

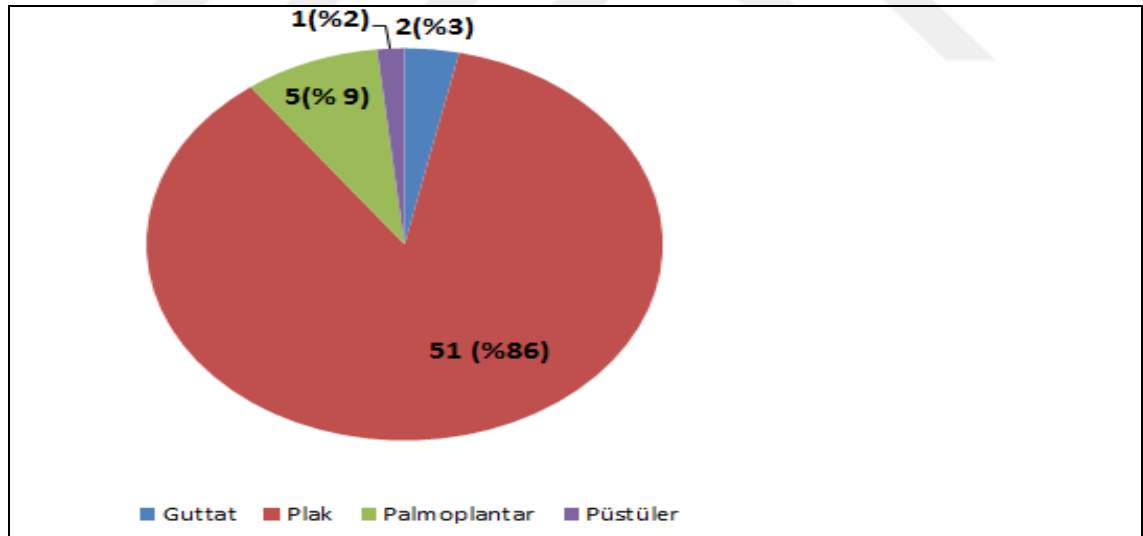
p: Mann Whitney U Testi, *: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi; Ort: ortalama, ss: standart sapma, p*:Ki-kare testi, n: sayı, %: sütun yüzdesi. PASİ: psoriasis alan şiddet skoru

Psoriasis hastaları klinik alt tipleri açısından değerlendirildi. 59 hastanın 51'inde (%86,4) plak psoriasis saptandı. 5 hastada (%8,5) palmoplantar psoriasis, 2 hastada (%3,4) guttat psoriasis, 1 hastada (%0,7) püstüler psoriasis tespit edildi (tablo.7) (şekil.1).

Tablo.7. Psoriasis klinik tiplerinin dağılımı, Çanakkale, 2016

Psoriasis alt tipi	Sayı	%
Guttat	2	3,4
Plak	51	86,4
Palmoplantar	5	8,5
Püstüler	1	0,7
Toplam	59	100,0

Yüzde: sütun yüzdesi



Şekil.1. Psoriasis klinik tiplerinin dağılımı

Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubu karşılaştırıldığında insulin, AKŞ (açlık kan şekeri), insulin direnci (HOMA-IR), trigliserid, kolesterol değerleri hasta grubunda anlamlı yüksek izlendi (sırasıyla insulin için $p<0,001$, AKŞ için $p<0,001$, HOMA-IR için $p<0,001$, TG için $p<0,001$, kolesterol için $p=0,038$). HDL değeri hasta grubunda kontrol grubundan düşük izlendi ($p<0,001$) (Tablo.8).

Tablo.8.Tüm psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun kan değerlerinin karşılaştırması, Çanakkale, 2016

Kan değerleri	Psoriasis	Kontrol grubu	P
	grubu (n=59)	(n=32)	
Değişkenler	ort±ss	ort±ss	
İnsülin	13,9±9,0	8,3±2,2	<0,001*
AKŞ	95,7±2,6	81,5±5,5	<0,001*
TG	159,3±126,1	91,2±32,2	<0,001
Kolesterol	96,1±51,3	168,9±37,2	0,038
LDL	130,3±43,8	111,3±23,1	0,061
HDL	50,2±10,8	62,3±12,1	<0,001*
HOMA-IR	4,6±2,6	1,5±0,4	<0,001

p: Mann Whitney U testi, *: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi, ort: ortalama, ss: standart sapma. AKŞ: açlık kan şekeri, TG: trigliserid, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: insulin direnci için homeostatik değer

İnsülin değeri ortalaması çalışma gruplarında farklıydı ($p<0,001$). Bonferroni düzeltilmeli karşılaştırmada MS (+) hasta grubunun insülin değeri her iki gruptan anlamlı olarak yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). AKŞ 3 grupta da istatistiksel olarak farklıydı (sırasıyla $p<0,001$). Bonferroni düzeltilmeli karşılaştırmalar yapıldığında MS (+) hasta grubunun AKŞ değeri MS(-) hasta grubundan ve kontrol grubundan yüksekti (sırasıyla AKŞ için $p<0,001$; $p<0,001$)

insulin direnci değeri (HOMA-IR) açısından her üç grubun ortalama değerleri farklıydı ($p<0,001$). MS (+) hasta grubunda insulin direnci değeri en fazla izlendi; MS (-) hasta grubunda düşük, kontrol grubunda en düşük izlendi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$). TG, Kolesterol, LDL değerleri 3 grupta da istatistiksel olarak farklıydı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$, $p=0,003$). Bonferroni düzeltilmeli karşılaştırmalar yapıldığında MS (+) hasta grubunun TG, kolesterol ve LDL değeri MS (-) gruptan ve kontrol grubundan yüksekti (TG için $p<0,001$; $p<0,001$, kolesterol için $p<0,001$; $p<0,001$, LDL için $p=0,002$; $p=0,007$). HDL 3 grupta farklıydı ($p<0,001$). Bonferroni düzeltilmeli karşılaştırma yapıldığında MS (+) hasta grubunun HDL değeri MS (-) hasta grubundan ve kontrol grubundan düşüktü (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) (tablo.9).

Tablo.9. MS (+), MS (-) hasta ve kontrol gruplarının kan değerleri açısından değerlendirilmesi, Çanakkale ,2016

	MS (+) PS	MS (-) PS	Kontrol	P
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	
İnsulin	18,5±9,6	8,17±2,87	8,38±2,29	<0,001
AKŞ	106,8±17,2	81,6±18,3	81,5±5,5	<0,001
HOMA-IR	4,8±2,8	4,2±13,4	1,5±0,4	<0,001
TG	217,2±143,0	85,8±26,2	91,2±32,2	<0,001
Kolesterol	215,5±49,9	171,4±42,4	168,9±37,2	<0,001
LDL	143,1±43,0	114,0±39,9	111,3±23,1	0,003
HDL	45,5±8,7	56,8±10,0	62,3±12,1	<0,001

p: Kruskall Wallis Varyans Analizi, ort: ortalama, ss: standart sapma

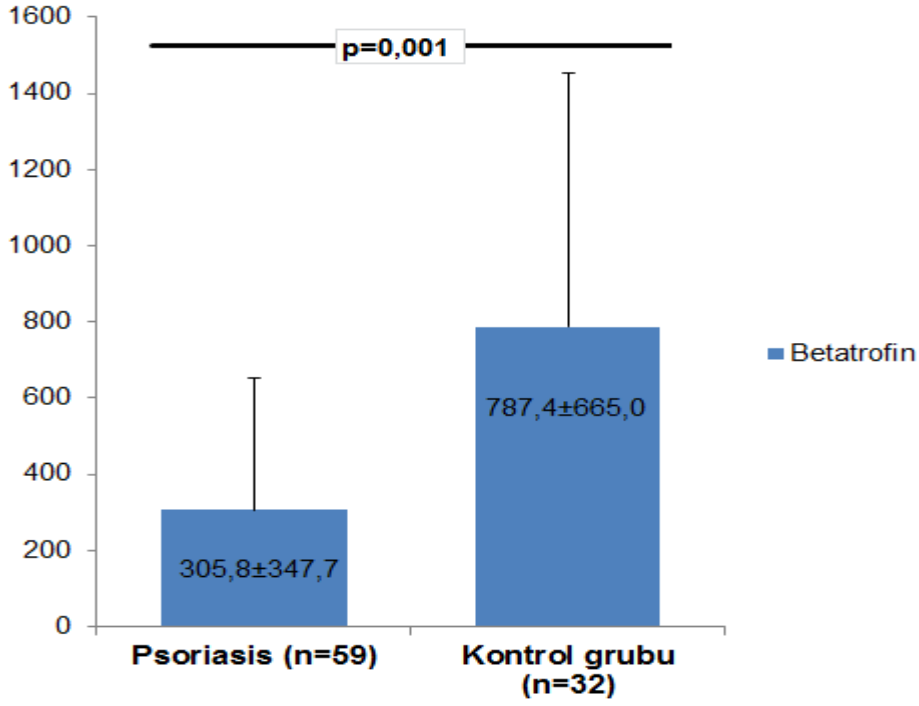
AKŞ: açlık kan şekeri, TG: trigliserid, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: insulin direnci için homeostatik değer

Betatrofin açısından gruplar arası istatistiksel fark vardı. Kontrol grubunun betatrofin değeri anlamlı olarak hasta grubundan yüksekti ($p=0,001$). İrisin açısından gruplar arası fark yoktu ($p=0,145$) (tablo.10) (şekil.2).

Tablo.10. Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun betatrofin ve irisin değerleri açısından karşılaştırılması, Çanakkale, 2016

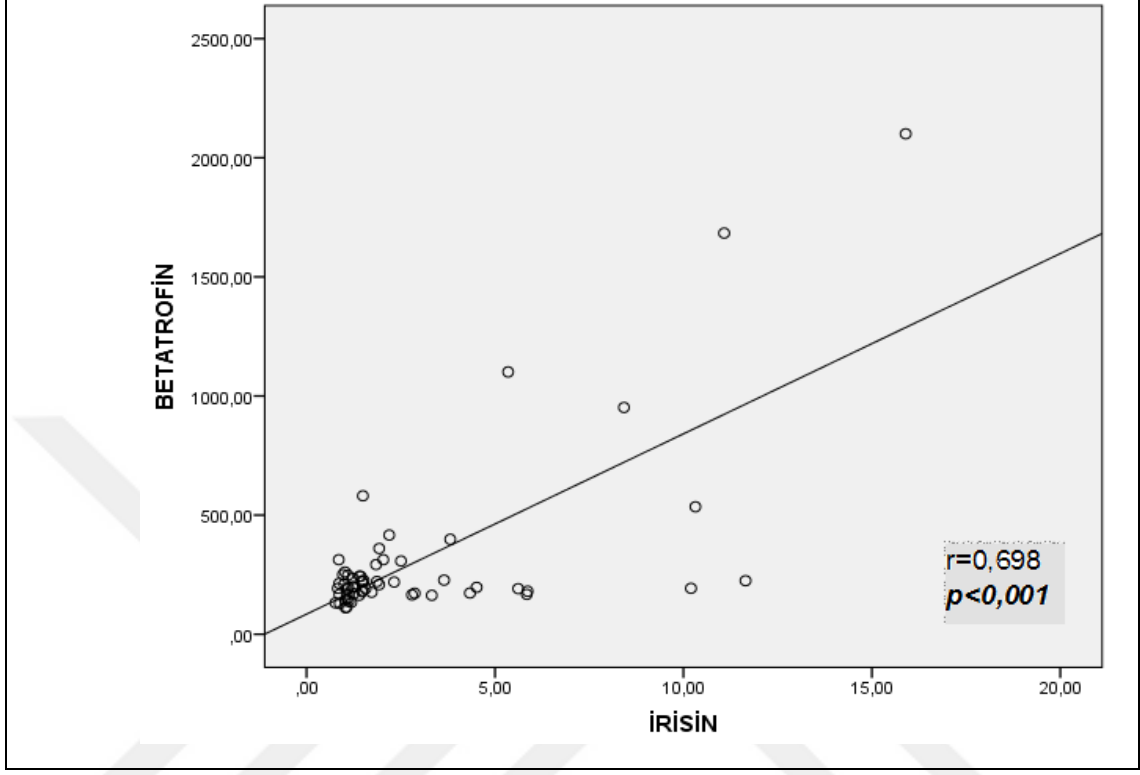
	Psoriasis Hasta grubu (n=59)	Kontrol (n=32)	P
	ort±ss	ort±ss	
Betatrofin	305,8±347,7	787,4±665,0	0,001
İrisin	2,9±3,2	3,8±3,1	0,145

p: Mann Whitney U testi, ort: ortalama, ss: standart sapma

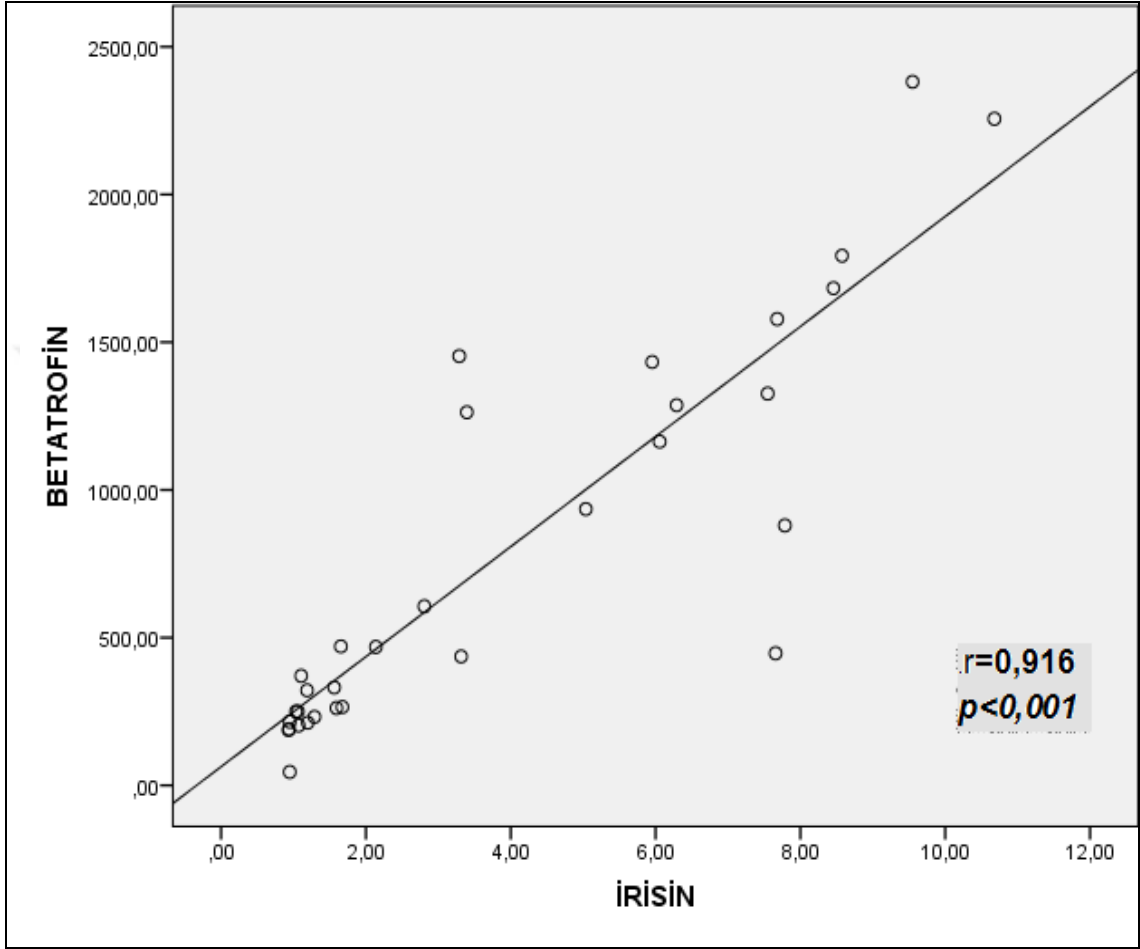


Şekil.2. Psoriasis hasta ve kontrol grupları arasında betatropin değerlerinin karşılaştırılması sonucu kontrol grubunun betatropin değerinin anlamlı olarak hasta grubundan yüksek olduğu sonucuna ulaşıldı ($p=0,001$).

Psoriasis hasta grubunda ve kontrol grubunda betatropin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki bulundu ($p<0,001$, $r=0,698$; $p<0,001$, $r=0,916$) (sırasıyla Şekil 3 ve 4).



Şekil.3. Psoriasis hasta grubunda betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki bulundu ($p<0,001$, $r=0,698$).



Şekil.4. Kontrol grubunda betatropin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki bulundu ($p<0,001$, $r=0,916$).

Psoriasis hasta grubunda betatropin ve VKİ değeri arasında negatif yönlü orta derece ilişki ($p=0,020$; $r=-0,302$), betatropin ve HOMA-IR arasında negatif yönlü güçlü ilişki gözlemlendi ($p<0,001$, $r=-0,531$). Betatropin ile insülin, AKŞ, TG, kolesterol, LDL arasında negatif yönlü orta derece ilişki gözlenirken (sırasıyla $p<0,001$, $r=-0,470$; $p=0,001$, $r=-0,425$; $p<0,001$, $r=-0,465$, $p=0,003$, $r=-0,380$; $p=0,020$, $r=-0,303$), betatropin ile HDL arasında pozitif yönlü orta derece ilişki

tespit edildi. ($p=0,015$, $r=0,316$). İrisin ile yaş, VKİ ve diğer değişkenler arasında ilişki saptanmadı (Tablo.11).

Tablo.11. Psoriasis hasta grubunda betatrofin ve irisin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale, 2016

Hasta grubu	Betatrofin		İrisin	
	R	P	r	P
Yaş	-0,253	0,053	-0,253	0,053
VKİ	-0,302	0,020	0,107	0,419
PASİ	-0,145	0,272	-0,185	0,160
Hastalık Süresi	-0,151	0,254	0,070	0,598
HOMA-IR	-0,531	<0,001	0,106	0,426
İnsülin	-0,470	<0,001	-0,024	0,854
AKŞ	-0,425	0,001	<0,001	0,863
TG	-0,465	<0,001	-0,023	0,863
Kolesterol	-0,380	0,003	-0,117	0,377
LDL	-0,303	0,020	-0,104	0,432
HDL	0,316	0,015	0,039	0,770

r: korelasyon katsayısı, p: spearman's korelasyon

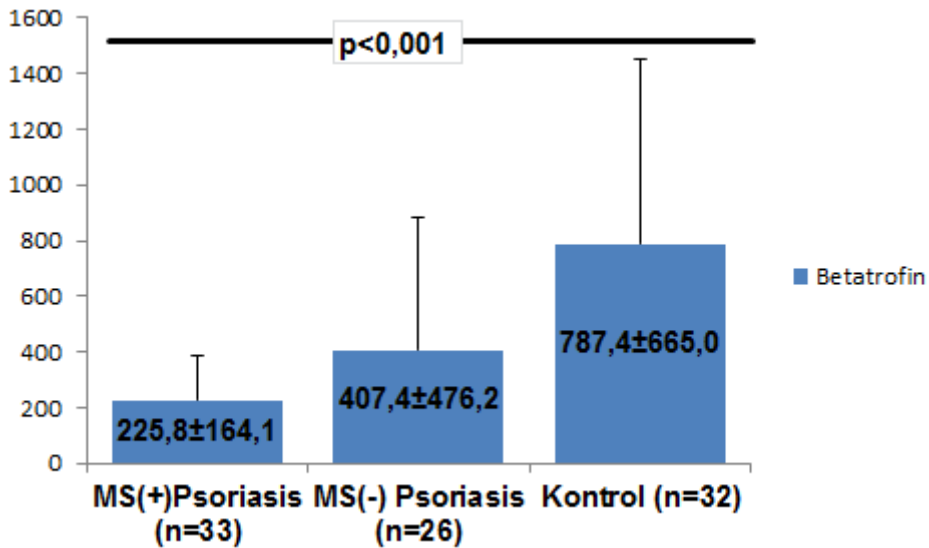
VKİ: vücut kitle indeksi, PASİ: psoriasis alan şiddet skoru, HOMA-IR: insulin direnci için homeostatik değer, AKŞ: açlık kan şekeri, TG:trigliserid, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein

MS (+), MS (-) hasta grupları ve sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında betatrofin açısından gruplar arası istatistiksel fark vardı ($p<0,001$). Bonferroni düzeltmeli karşılaştırma yapıldığında kontrol grubunun betatrofin değeri anlamlı olarak her iki gruptan yüksekti (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,004$). MS (-) hasta grubunun betatrofin değeri anlamlı olarak MS (+) hasta grubundan fazlaydı ($p<0,001$). İrisin açısından gruplar arası fark saptanmadı ($p= 0,281$) (Tablo 12).

Tablo.12. MS (+), MS(-) psoriasis hastalarının ve kontrol grubunun betatrofin ve irisin düzeyleri açısından karşılaştırılması, Çanakkale, 2016

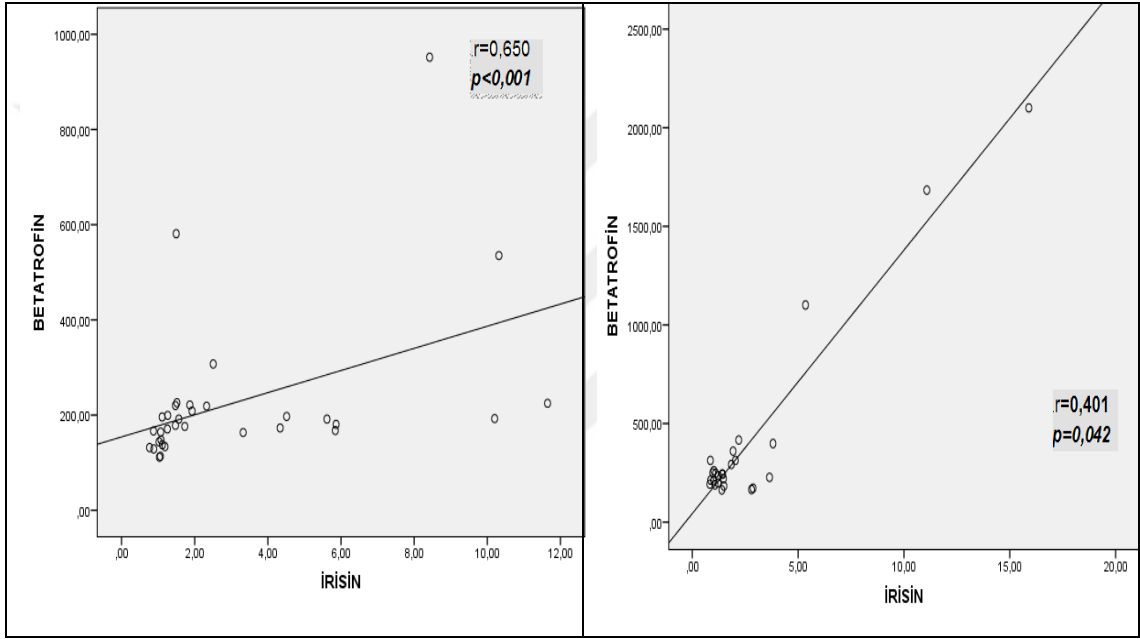
	MS(+) Psoriasis (n=33)	MS(-) Psoriasis (n=26)	Kontrol (n=32)	P
	ortalama \pm ss	ortalama \pm ss	ortalama \pm ss	
Betatrofin	225,8 \pm 164,1	407,4 \pm 476,2	787,4 \pm 665,0	<0,001
İrisin	3,08 \pm 3,07	2,72 \pm 3,41	3,88 \pm 3,15	0,281

p: Kruskal Wallis Varyans Analizi, *:Varyans analizi, ss: standart sapma



Şekil.5. Gruplar arasında betatrofin değerlerinin değerlendirilmesi

MS olan hasta grubunun betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki ($p < 0,001$; $r = 0,650$) bulundu. MS olmayan hasta grubunda ise betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü orta derece ilişki ($p = 0,042$, $r = 0,401$) izlendi (şekil.6).



Şekil.6. MS (+) hasta grubunun betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü güçlü ilişki ($p < 0,001$; $r = 0,650$) bulundu. MS (-) hasta grubunda ise betatrofin değeri ile irisin arasında pozitif yönlü orta derece ilişki ($p = 0,042$, $r = 0,401$).

MS (+) psoriasis hasta grubunun betatrofin değeri ile TG arasında negatif yönlü orta derece ilişki vardı (p=0,009; r=-0,447) (Tablo 13).

Tablo.13. Metabolik sendromu olan psoriasis hastaların betatrofin ve irisin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale, 2016

Değişkenler	Betatrofin		İrisin	
	R	p	r	p
Yaş	0,189	0,291	-0,008	0,966
VKİ	0,22	0,217	0,289	0,102
PASİ	-0,273	0,173	-0,239	0,181
Hastalık Süresi	-0,118	0,514	0,021	0,909
HOMA-IR	-0,260	0,160	-0,022	0,904
İnsülin	-0,250	0,160	0,289	0,102
AKŞ	-0,072	0,690	-0,052	0,773
TG	-0,447	0,009	-0,219	0,221
Kolesterol	-0,159	0,377	-0,239	0,180
LDL	-0,138	0,443	-0,200	0,264
HDL	0,217	0,226	0,161	0,371

r: korelasyon katsayısı, p: spearman's korelasyon

VKİ: vücut kitle indeksi, PASİ: psoriasis alan şiddet skoru, HOMA-IR: insulün direnci için homeostatik değer, AKŞ: açlık kan şekeri, TG:trigliserid, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein

Metabolik sendromu olmayan psoriasis hastalarında betatrofin ile insülin arasında negatif yönlü orta derece ilişki tespit edildi ($p=0,023$; $r=-0,445$) (Tablo 14).

Tablo.14. Metabolik sendromu olmayan psoriasis hastalarında betatrofin ve iris değerleri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale,2016

Değişkenler	Betatrofin		İrisin	
	R	p	r	p
Yaş	0,105	0,610	0,159	0,438
VKİ	-0,104	0,613	-0,268	0,185
Hastalık Süresi	0,138	0,502	0,061	0,767
PASİ	0,180	0,378	0,112	0,587
HOMA-IR	-0,324	0,106	0,048	0,815
İnsülin	-0,445	0,023	-0,268	0,185
AKŞ	-0,389	0,049	0,022	0,914
TG	0,163	0,425	-0,108	0,600
Kolesterol	-0,277	0,171	-0,025	0,902
LDL	-0,212	0,300	-0,077	0,707
HDL	-0,118	0,566	-0,039	0,371

r: korelasyon katsayısı, p: spearman's korelasyon

VKİ: vücut kitle indeksi, PASİ: psoriasis alan şiddet skoru, HOMA-IR: insülin direnci için homeostatik değer, AKŞ: açlık kan şekeri, TG:trigliserid, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL:yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: insülin direnci için homeostatik değer.

Kontrol grubunda betatrofin ile yaş arasında negatif yönlü orta derece ilişki vardı (p=0,028; r=-0,319). İrisin ve yaş arasında negatif korelasyon saptandı (p=<0,001, r= -0, 592) (Tablo 15).

Tablo.15. Kontrol grubunda betatrofin ve irisin değeri ile diğer değişkenlerin ilişkisinin karşılaştırılması, Çanakkale, 2016

Değişkenler	Betatrofin		İrisin	
	R	p	r	p
Yaş	-0,319	0,028	-0,592	<0,001
VKİ	-0,033	0,858	0,083	0,652
HOMA-IR	0,067	0,716	0,230	0,206
İnsülin	0,112	0,542	0,083	0,652
AKŞ	-0,136	0,459	-0,037	0,843
TG	-0,042	0,818	-0,005	0,978
Kolesterol	0,029	0,873	0,009	0,959
LDL	-0,099	0,591	-0,126	0,493
HDL	-0,132	0,470	-0,179	0,327

r: korelasyon katsayısı, p: spearman's korelasyon

VKİ: vücut kitle indeksi, PASİ: psoriasis alan şiddet skoru, HOMA-IR: insulün direnci için homeostatik değer, AKŞ: açlık kan şekeri, TG: trigliserid, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, HOMA-IR: insulün direnci için homeostatik değer

5.TARTIŞMA

Psoriasis toplumda sık görülen, kronik, otoimmün, sistemik bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin yanında, kompleks immünolojik reaksiyonun etiolojide önemli olduğu düşünülmektedir (3, 4, 10). Metabolik sendrom, insülin rezistansı, kardiyovasküler hastalıklar ve enflamatuvar barsak hastalığı gibi komorbiditeler ile birliktelik gösterebilmektedir (13, 152). Psoriasis ve metabolik sendrom arasındaki patogenez birçok adipokin ve sitokin üzerinden ilişkilendirilmiştir (13, 172). Betatrofin ve irisin de glukoz ve lipit metabolizmasında düzenleyici etkileri olduğu düşünülen yeni kuşak hormonlardır (153). Bu moleküllerin psoriasise bağlı komorbidite gelişme riskini aydınlatmaya katkıda bulunacağını düşünerek planladığımız çalışmada; betatrofin konsantrasyonu psoriasis hastalarında daha düşük seviyede saptanmıştır ($p=0,001$). Kontrol grubunun betatrofin değeri anlamlı olarak her iki gruptan yüksek (sırasıyla $p=0,001$; $p=0,004$); MS(-) hasta grubunun betatrofin değeri anlamlı olarak MS (+) hasta grubundan fazla ($p<0,001$) tespit edilmiştir. İrisinin betatrofin ile korele olduğu izlenmiş; ancak gruplar arasında istatistiksel fark gözlenmemiştir ($p=0,281$).

Metabolik sendrom santral obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon bulgularından oluşan bir tablodur. Metabolik sendromda artmış fibrinojen, IL-6, TNF- α , CRP salınımına bağlı vasküler ve metabolik değişiklikler görülmektedir. Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom prevalansının arttığı bildirilmiştir (12, 13, 152, 175, 205).

Betatrofin ve irisin insülin direnci, diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiş, glukoz homeostazisi ve lipit biyogenezinde etkili olduğu düşünülen hormonlardır (203). Betatrofinin pankreastaki beta hücrelerinde hiperproliferasyona neden olduğu bildirilmiş (15); irisinin ise adipokin gibi davranarak karaciğer ve adipoz dokuda betatrofin ekspresyonunu artırdığı öne sürülmüştür (198, 203). Betatrofinin insülin direnci varlığında glukoz

toleransında düzelme sağladığı, ancak üretiminin artması halinde hipertrigliseridemiye neden olduğu iddia edilmiştir (206).

Psoriasis patogenezi; diyabet, obezite ve metabolik sendrom ile birçok adipokin ve sitokin yolağı üzerinden benzerlik göstermektedir (13). Betatrofin de hepatik kaynaklı bir adipokindir. Bu noktadan yola çıkarak, betatrofinin metabolik sendrom ile olan ilişkisini inceleyen çalışmalar yapılmış, betatrofinin metabolik sendromda arttığına yönelik verilere ulaşılmıştır. Örneğin, Al-Rawashdeh ve ark. metabolik sendromu olan hastaları kendi içinde glukoz regülasyonuna göre 3'e ayırmış, non-diyabetik MS, pre-diyabetik MS, ve Tip 2 DM tanısı olan MS hastalarını kıyaslamıştır. Prediyabetik ve T2DM grupta betatrofin düzeylerinin arttığını izlemiştir (207). Abu-farha ve ark. yaptıkları bir çalışmada; metabolik sendromlu hastalarda betatrofin değerlerini kontrol grubuna göre yüksek tespit etmiştir. Metabolik sendrom komponent sayısı artıkça betatrofinin yükseldiğini bildirmişlerdir (208). Crujeiras ve ark. da betatrofin düzeylerinin metabolik sendromlu hastalarda arttığını saptamıştır (204).

Yi ve ark.'nın insülin direnci varlığında betatrofinin beta hücre rejenerasyonunu sağladığını öne sürmesinden sonra, diyabetli ve obez hastalarda birçok araştırma yapılmıştır. Çalışmaların çoğunluğunda betatrofin, diyabetik grupta kontrol gruplarına göre artmış konsantrasyonlarda saptanmıştır (155, 156, 189,190, 208-212). Öte yandan Gomez-Ambrossi ve ark., obez ve T2DM hastalarda betatrofin konsantrasyonlarının istatistiksel olarak anlamlı azaldığını bildirmiştir (157). Gokulakrishnaan ve ark. da normal glukoz toleransı olan bireyler ve yeni tanı T2DM tanısı olan hastaların betatrofin düzeylerini karşılaştırmışlar ve T2DM grupta betatrofin düzeyini anlamlı düşük tespit etmişlerdir (158). Betatrofin düzeyinin diyabet ile ilişkisiz olduğunu öne süren yazarlardan; Fenzl ve ark. (159) serum aterojenik lipitleri; Türkön ve ark. (213) ise serum vitamin D düzeyini betatrofin ile ilişkilendirmiştir. Sonuçta, betatrofinin diyabet ile olan ilişkisi için ortak bir sonuca varılamamıştır. Bununla birlikte betatrofin birçok parametre ile farklı korelasyonlar göstermiştir. Li ve ark. tüm bu sonuçları ele aldıkları metaanaliz çalışmasında, betatrofin ile ilgili ortaya atılan

çelişkili verileri değerlendirmişlerdir. Kullanılan kitlelere bağlı farklılıklar olabileceği iddiasını (214), subgroup analizler yaparak reddetmişlerdir. Diyabet ile birlikte obezite varlığının da önemli olduğuna dikkat çekmiş; analiz sonuçlarına göre betatrofinin obez ve tip 2 diyabetli hastalarda daha düşük saptandığı yayınları desteklemişlerdir (212).

Sonuçlarımız Gomez-Ambrossi ve ark. (157), ve Gokulakrishnaan ve ark.'nın (158) yaptıkları çalışmaları desteklemektedir. Her iki çalışmada betatrofin düzeyi sağlıklı grupta daha yüksek saptanmıştır (157,158). Ek olarak Gomez-Ambrossi ve ark. da bizim çalışmamıza benzer şekilde betatrofin ile glukoz homeostazisi, lipit parametreleri arasında negatif korelasyon tarif etmiştir (157). Burada belirtmeliyiz ki betatrofin ve lipit metabolizması arasındaki ilişki net bilinmemektedir. Lipit değerleri ve betatrofin arasında saptadığımız negatif korelasyon; betatrofin ekspresyonunun bozulmuş lipit metabolizasyonunun bir sonucu olarak, kompensatuar mekanizmalar ile azalabileceğini düşündürmektedir. Li ve ark. yaptıkları metaanalizde; Gomez – Ambrossi ve ark.'nin yaptığı çalışmayı işaret ederek; betatrofinin obez ve T2DM hastalarda azalmış konsantrasyonda izleneceği hipotezinin daha doğru olabileceğini belirtmişlerdir (212). T2DM'nin nedeni insülin direnci olduğuna göre bu hipotez obez ve insülin direnci olan hastalarda betatrofin değerinin düşeceği yönünde de yorumlanabilir. Bilindiği üzere metabolik sendrom vücuttaki yağ doku miktarı ve insülin direnci ile yakından ilişkilidir. Benzer enflamasyon süreçleri ve sitokinler patogeneizde rol oynamaktadır. Bu yüzden çalışmamızda ortaya konduğu gibi metabolik sendromda da betatrofin konsantrasyonlarının azalacağı yorumu yapılabilir. Metabolik sendromlu hastalarda yapılan çalışmalardaki sonuçlar, bu hipotezi ve metabolik sendromu olan psoriasisli hastalardaki verilerimizi desteklememektedir. Ancak Rawasheed ve ark.'nın yaptığı çalışmada sağlıklı kontrol grubu mevcut değildir (207). Abu-Farha ve ark. kontrol grubuna metabolik sendrom tanı komponentlerini taşıyan hastaları dahil etmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise metabolik sendrom tanısı olmayan psoriasisli hastalardan ve sağlıklı bireylerden oluşan iki farklı grup meydana getirilmiş, bu gruplarda metabolik sendromun tüm komponentleri tek tek dışlanmıştır.

MS (+) hasta grubumuzun yaş ortalamasının, MS (-) hasta ve kontrol grubundan fazla olması çalışmamız açısından dezavantajdır. Bununla birlikte MS (-) psoriasis hasta grubu ve kontrol grubumuzun yaş ortalamalarının benzer olduğuna dikkat çekmek istiyoruz. Ek olarak betatrofinin yaş ile olan ilişkisi tartışmalıdır. Klinik çalışmalarda iki parametre arasında herhangi bir korelasyon tespit edilmeyen sonuçlar da bildirilmiştir (158, 210). Bu farklılıkların verileri etkileyebileceği düşünülse de betatrofin ve metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi tartışabilmek için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Psoriasisın betatrofin ile nasıl etkileşim gösterdiği bilinmemektedir. Bununla birlikte betatrofinin psoriasis ve metabolik sendrom patogenezindeki ortak adipokinlerden olduğu öne sürülebilir. Psoriasisın betatrofin ile olan ilişkisi; metabolik sendromdaki gibi betatrofin düzeylerini negatif etkileme yönünde olabilir. Betatrofinin çalışmamızdaki MS (-) psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düşük izlenmesi bu hipotezi desteklemektedir. MS (+) psoriasis hastalarının betatrofin düzeylerinin MS (-) psoriasis hastalardan daha düşük olması da metabolik sendrom ve psoriasisın birlikte artırmış olduğu enflamasyonun bir sonucu olabilir. Ayrıca Gomez- Ambrossi ve ark. (157), Gokulakrishna ve ark.'nın (158) sonuçlarına benzer şekilde psoriasis hastalarında betatrofin VKİ, insülin, insülin direnci, açlık kan şekeri ile negatif korele saptanmıştır (sırasıyla $p=0,020$, $r=-0,302$; $p<0,001$, $r=-0,470$; $p<0,001$, $r=-0,531$; $p=0,001$, $r=-0,425$). Bu sonuç da psoriasis ile betatrofin arasındaki ilişkinin diyabet gibi sistemik bir patolojiye benzer olabileceği hipotezini desteklemektedir. Diğer yandan betatrofin seviyesi PASİ, psoriasis hastalık süresi ile anlamlı ilişki içinde tespit edilmemiştir ($p=0,272$, $r=-0,145$; $p=0,254$, $r=-0,151$). Betatrofinin psoriasis hastalık patogenezindeki yerini anlamak için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

İrisin, ekspresyonunun egzersiz ve PGC1 α ile yakından ilişkili olduğu düşünülen yeni kuşak bir hormondur. Beyaz yağ dokunun kahverengi yağ dokuya dönüşümü, termogenez, insülin sensitivesi ve glukoz metabolizmasında etkili

olduğu düşünölmektedir (199). Çalışmamızda irisin konsantrasyonu sağlıklı kontrol grubunda en yüksek izlenmiştir; ancak gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p=0,281$). MS (+) psoriasis hastalarının irisin değerleri MS (-) psoriasis grubuna göre daha yüksek izlenmiş, ancak aralarında istatistiksel fark gözlenmemiştir. İrisin tüm gruplarda betatrofin ile pozitif korele izlenmiştir (MS(+)) psoriasisli hastalar için $p<0,001$; $r=0,650$; MS(-) psoriasisli hastalar için $p=0,042$, $r=0,401$; kontrol grubu için $p<0,001$, $r=0,916$).

Betatrofin ve irisinin bir aks içinde çalıştıkları ve insölin direncinde birlikte rol aldıkları düşünölmektedir. İrisinin betatrofin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (199). Ancak yapılan yayınlarda çelişkili veriler mevcuttur. Crujeriras ve ark. metabolik sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda betatrofin ve irisin düzeylerini korele olarak saptamışlardır (204). Ancak diyabetik bireylerde yapılan çalışmalarda iki hormon arasında ilişki saptamayan (186) veya negatif korelasyon (215) tarif eden sonuçlar da bildirilmiştir.

İrisinin metabolik hastalıklarda, özellikle obezitede ve T2DM' de rol oynadığı düşünölmektedir (199). Metabolik sendromda irisin düzeylerini araştıran yazarlar farklı verilere ulaşmıştır. Örneğin, Park ve ark. metabolik sendromlu hastalarda irisin düzeylerini daha yüksek tespit etmiştir (216). Buna karşılık Yan ve ark. irisin konsantrasyonunu metabolik sendromda kontrol grubuna göre daha düşük saptamıştır (200). İki çalışmada farklı metabolik sendrom tanı kriterleri kullanıldığı dikkat çekmektedir. Park ve ark. (216) VKİ değerleri daha yüksek olan hastalar ile çalışmış iken Yan ve ark. (200) santral obezite ile birlikte diyabet ve insölin direncini ana kriterler olarak belirlemiştir. Sonuçlar arasındaki çelişkinin bu faktörlere bağlı olup olmadığı bilinmemektedir. Diyabetli hastalarda irisin düzeyinin düştüğünü gösteren yayınlar olduğu gibi, (217-218), kontrol grubu ile benzer konsantrasyonda izlendiği de bildirilmiştir (219). İrisinin glukoz homestazisi ve insulin direnci ile olan ilişkisi için de farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Yan ve ark. (200) açlık insölini ile negatif korelasyon tespit etmiş, Liu ve ark. (201) açlık kan şekeri ile pozitif korelasyon bildirmiştir. Stengal ve ark. ise serum irisin ve glukoz arasında herhangi bir ilişki izlememiştir

(220). Ayrıca insülin direnci düzeyi çalışmaları arasında farklılık göstermektedir (217-220).

İrisinin obezite ile olan ilişkisini araştıran birçok yayın yapılmıştır (198, 199, 203). Stengal ve ark. (220) obez hastalarda irisinin arttığını bildirmiş, Liu ve ark. (201) VKİ ile irisin düzeyi arasında pozitif korelasyon tarif etmiştir. Öte yandan Morena-Navarrete ve ark. (221) non-diyabetik popülasyonda irisin konsantrasyonlarının obezite ile düştüğünü bildirmiş, Choi ve ark. (217) gibi VKİ ile negatif korelasyon saptamıştır. Ancak Sanchis-Gomar ve ark. obez ve diyabetik popülasyonda irisini VKİ ve diğer parametreler ile ilişkisiz bulmuştur (219). Psoriasis hastalarında irisinin obezite ile olan ilişkisi ise bilinmemektedir.

Psoriasis ve irisini inceleyen çalışmaların verileri birbirleriyle örtüşmemektedir. Baran ve ark. yaptıkları çalışmada 37 psoriasis hastası ve 15 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubu oluşturmuşlardır. İki grup arasında irisin düzeyleri açısından anlamlı istatistiksel fark izlenmemiş ancak irisin düzeyleri psoriasis hastalarında 2.5 kat fazla tespit edilmiştir. PASİ ve VKİ ile korelasyon saptanmamıştır. Uzun süreli hastalık öyküsü olanlarda irisin değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (222). Buna karşın Bulur ve ark. 40 psoriasis vulgaris, 37 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada irisin düzeylerini hasta grubunda anlamlı düşük bulmuştur. İrisin PASİ ve HDL düzeyleri ile pozitif korele, TG, LDL, TG/HDL ile negatif korele tespit edilmiştir (223). Sonuçlarımız Bulur ve ark.'nın sonuçları ile benzerdir. Çalışmamızda irisin konsantrasyon farkı, sağlıklı kontrol grubu ve MS (-) psoriasis hasta grubu arasında daha belirgindir. İstatistiksel olarak destekleyemediğimiz bu sonuç yine de irisinin psoriasis patogenezinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Diğer yandan metabolik sendrom psoriasis birlikteliğinde irisin diğer yönlerden sağlıklı psoriasisli hastalara göre daha yüksek izlenmiş, istatistiksel fark saptanmamıştır. Bu noktada metabolik sendrom ve obezitenin irisin düzeylerini artırdığını söyleyen çalışmalardan destek alınabilir. MS (+) hasta grubunda irisin, birden fazla karıştırıcı faktör nedeni ile sağlıklı gruptakine oldukça yakın saptanmış olabilir. İrisin bütün gruplarda betatrofin ile korele izlenmiştir. Bu sonuçlar betatrofin ve irisinin metabolik hastalıklardaki

rolünü desteklemek ile birlikte psoriasis patogenezinde ve psoriasisde komorbidite gelişiminde rolleri olduğunu düşündürmektedir. Bu verileri açıklayabilmek için irisinin metabolik hastalıklar ile olan ilişkisini kavramak gerekmektedir. Ancak metabolik sendromlu hastalarda psoriasis ve irisin ile yapılmış bir çalışmaya ulaşamamıştır.

6.SONUÇ

Betatrofin ve irisin insulin direnci, diyabet, metabolik sendrom ile ilişkilendirilmiş, glukoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici etkileri olduğu düşünülen yeni kuşak hormonlardır. Benzer enflamasyon süreçlerinin psoriasisle de ilişkili olduğuna dair kanıtlar mevcuttur.

Bu sonuçlara göre betatrofin ve dolaylı olarak irisinin, psoriasisle eşlik edebilecek komorbiditelerde belirteç olarak yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz. Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk klinik araştırmadır. Daha kapsamlı ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşüncesindeyiz.

KAYNAKÇA

1. BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. (2012). *Dermatoloji* (çev. Ed: Sarıcaoğlu H, Başkan EB). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. s.:134-115
2. GROZDEV, N.J., KORMAN, I.(2014). Psoriasis: Epidemiology, Potential Triggers, Disease Course. *Advances in psoriasis: multisystemic guide*, (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London: Springer. p.:27–37.
3. ŞANLI, B. (2012). Psoriyazis Epidemiyolojisi ve Genetiği. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. **3**: 1-7.
4. BURGDORF, WHC., PLEWIG, G., WOLFF, HH., LANDTHALER, M. (2009). *Braun Falco's Dermatology*. Heidelberg: 3rd Ed. Springer Medizin Verlag. p.:506-527
5. TÜZÜN, Y., GÜRER, MA., SERDAROĞLU, S., OĞUZ, O., AKSUNGUR, VL. (2008). *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, s.: 55-745.
6. LOWES, M. A., BOWCOCK, A. M., & KRUEGER, J. G. (2007). Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature*. **445**: 866-873
7. VENA, G. A., ALTOMARE, G., AYALA, F., BERARDESCA, E., CALZAVARA-PINTON, P., CHIMENTÍ, S., & MAZZAGLIA, G. (2010). Incidence of psoriasis and association with comorbidities in Italy: a 5-year observational study from a national primary care database. *European Journal of Dermatology*. **20**: 593-598
8. ATAKAN, N., & DOĞAN, S. (2012). Psoriasis sistemik bir hastalık mıdır? *Türk J Dermatol*. **6**:22-119.
9. BARKER, J. Psoriasis and comorbidities(2013). *Forum Nord. DermatoVenerology*. **18**:124–125.
10. GÜRER, M. A., & ADIŞEN, E. (2008). Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. **42**:15-18.
11. ARSLAN, M., ATMACA, A., AYVAZ, G., BAŞKAL, N., BEYHAN, Z., BOLU, E., DEMİRER, A. N., ERBAŞ, T., GÜRSOY, A., GÜLLÜ, S., DAĞCI, Ş., AYHAN, I., KULAKSIZOĞLU, K.M., ŞAHİN, M., TANACI, N., TÖRÜNER, F., BAŞÇIL, N., GÖKHAN, T., İLHAN, Ü., AND YILMAZ, Y.M. (2009). Metabolik

Sendrom Kılavuzu. s. :7-14

12. SALES, R., & TORRES, T. (2014). Psoriasis and metabolic syndrome. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. **22**:169-174.
13. DERVİŞ, E. (2012).Psoriyazis ve Metabolik Sendrom.*Turkiye Klin. J. Dermatology Spec. Top.* **5**: 27-31.
14. ŞENTÜRK, N. (2012). Psoriyazis Etyopatogenezi: Son Görüşler. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. **3**: 8-20.
15. ZHU, J. Z., YU, C. H., & Lİ, Y. M. (2014). Betatrophin provides a new insight into diabetes treatment and lipid metabolism (Review). *Biomedical reports*. **2**:447-451.
16. CHEN, J. Q., HUANG, Y. Y., GUSDON, A. M., & QU, S. (2015). Irisin: a new molecular marker and target in metabolic disorder. *Lipids in health and disease*. **14**: 1.
17. BURNS, T., BREATHNACH, S., COX, N., GRIFFITHS, C. (2010). *Rook's Textbook of Dermatology*. Oxford: 8th ed. Wiley-Blackwell; Chapter 20.
18. HOLUBAR, K. (2003). Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. **17**: 126-127.
19. BASKO-PLLUSKA, J. L., & PETRONIĆ-ROŠIĆ, V. (2012). Psoriasis: epidemiology, natural history, and differential diagnosis. *Psoriasis: Targets and Therapy*. **2**:67-76.
20. LEBWOHL, M. (2003), Psoriasis. *Lancet (Lond.)*. **364**: 1197–1204.
21. MICHALEK, I. M., LORING, B., & JOHN, S. M. (2016). A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. DOI: 10.1111/jdv.13854
22. KUNDAKCI, N., TURSEN, U., BABIKER, M. O., & GURGEY, E. (2002). The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology*. **41**: 220-224.
23. TEKİN, N. S., Rafet, K. O. C. A., ALTINYAZAR, H. C., ÇINAR, S., MUHTAR, Ş., & ASLANER, N. N. (2005). Zonguldak Bölgesindeki psoriasis hastalarının sosyodemografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. **15**:141-146.

24. AYKOL, C., MEVLITOĞLU, İ., ÖZDEMİR, M., & ÜNAL, M. (2011). Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol*, **5**: 4-71.
25. GUÐJÓNSSON, J. E., KARASON, A., ANTONSDOTTİR, A. A., RÚNARSDOTTİR, E. H., GULCHER, J. R., STEFANSSON, K., & VALDIMARSSON, H. (2002). HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *Journal of investigative dermatology*. **118**: 362-365.
26. SAGI, L., & TRAU, H. (2011). The Koebner phenomenon. *Clinics in dermatology*. **29**:231-236.
27. WEISS, G., SHEMER, A., & TRAU, H. (2002). The Koebner phenomenon: review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. **16**: 241-248.
28. MCFADDEN, J. P., BAKER, B. S., POWLES, A. V., & FRY, L. (2009). Psoriasis and streptococci: the natural selection of psoriasis revisited. *British Journal of Dermatology*, **160**: 929-937.
29. FRY, L., & BAKER, B. S. (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology*. **25**: 606-615.
30. COLEBUNDERS, R., BLOT, K., MERTENS, V., & DOCKX, P. (1992). Psoriasis regression in terminal AIDS. *The Lancet*. **339**:1110.
31. ARIZA, M. E., & WILLIAMS, M. V. (2011). A Human Endogenous Retrovirus K dUTPase Triggers a TH1, TH17 Cytokine Response: Does It Have a Role in Psoriasis? *Journal of Investigative Dermatology*. **131**: 2419-2427.
32. SEETHARAM, K. A., & SRIDEVÍ, K. (2011). Chikungunya infection: a new trigger for psoriasis. *The Journal of dermatology*. **38**: 1033-1034.
33. KIM, G.K., & DEL ROSSO, J.Q. (2010) Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J. Clin. Aesthet. Dermatol.* **3**:32-38
34. OGRETMEN, Z., ASKIN, U., HIZ, M. M., & CEVIZCI, S. (2014). Triggering drug use in patients with psoriasis: an investigative report from Turkey. *Postepy dermatologii i alergologii*. **5**: 294-298.
35. DENADAI, F. V., TEIXEIRA, F. STEINWURZ, R. ROMITI, AND R. SAAD-

- HOSSNE(2013) Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: a systematic literature review based on 222 cases.*J. Crohns. Colitis*, **7**:517-524
36. AFSHAR, M., MARTINEZ, A.D., GALLO, R.L., HATA, T.R.(2013) Induction and exacerbation of psoriasis with Interferon-alpha therapy for hepatitis C: a review and analysis of 36 cases. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **6**:8-771
37. HIGGINS, E.(2000) Alcohol, smoking and psoriasis.*Clin. Exp. Dermatol.* **25**:10-107
38. QURESHI, A.A., DOMINGUEZ, P.L., CHOI, HAN, H.K.J., CURHAN, G.(2010) Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study.*Arch. Dermatol.* **146**:1364-1369
39. BRENAUT, E., HORREAU, C., POUPLARD, C., BARNETCHE, T., PAUL, C., RICHARD, M.A., JOLY, P., ARACTINGI, S., AUBIN, F., CRIBIER, B. D., ORTONNE, J.P., MISERY, L.(2013) Alcohol consumption and psoriasis: A systematic literature review," *J. Eur. Acad. Dermatology Venereol.* **27**: 30–35.
40. SETTY, A.R., CURHAN, G., CHOI, H. K. (2007) Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am. J. Med.*, **120**: 953- 959.
41. NALDI, L., CHATENOU, L., LINDER, D., BELLONÌ FORTINA, A., PESERICO, A., VIRGILI, A. R. , BRUNÌ, P.L., INGORDO, V., LO SCOCCO, G., SOLAROLI, C., SCHENA, D., BARBA, A., DÌ LANDRO, A., PEZZAROSSA, E., ARCANGELÌ, F., GIANNÌ, C., BETTI, R., CARLI, P., FARRIS, A., BARABINO, G.F., LA VECCHIA, C.(2005) Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J. Invest. Dermatol.* **125**: 61-67
42. JIN, Y., YANG, S., ZHANG, F., KONG, Y., XIAO, F., HOU, Y., FAN, X., ZHANG, X.(2009) Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case-control study in China., *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* **23**:132-137
43. TÜZÜN Y., SERDAROĞLU S., GÜRER, M.A., AKSUNGUR V. L.(2015) Psoriasis. *Dermatolojide Gelişmeler-11*. Nobel Tıp Kitabevleri. s.:12-19
44. FLEMING, P., KRAFT, J., GULLIVER, W.P., LYNDE, C.(2015) The Relationship

- of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. *J. Cutan. Med. Surg.* **19**: 450-456
45. GÜRER ,M.A.,GÖKALP,H.(2012) “Psoriasis ve obezite,” *Turkderm Deri Hast. ve Frengi Ars.*, **46**: 3–6
46. HAMMINGA, E. A., VAN DER LELY, A. J., NEUMANN, H. A. M., & THIO, H. B. (2006). Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Medical hypotheses.* **67**: 768-773.
47. HOSSLER, E. W., MAROON, M. S., & MOWAD, C. M. (2011). Gastric bypass surgery improves psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology.* **65**: 198-200.
48. JENSEN, P., ZACHARIAE, C., CHRISTENSEN, R., GEIKER, N. R., SCHAADT, B. K., STENDER, S., , G. JM, G. JM, G. JM, A. O, N. AL, S. AR, N. L, W. K, M. ML, B. LE, H. T, B. VM, B. S, W. KE, F. MM, de M. E. JE, P.-P. L, H.-S. G, H. EW, G. P, D. G. M, K. AB, I. M, F. AY, B. JA, L. RC, Q. E, H. MD, M. L, D. BB, N. FO, and W. RR & SKOV, L. (2013). Effect of weight loss on the severity of psoriasis: a randomized clinical study. *JAMA dermatology.* **149**:795-801.
49. RAGHUNATH, R. S.; VENABLES, Z. C.; MILLINGTON, G. W. M. (2015) The menstrual cycle and the skin. *Clinical and experimental dermatology*, **40**: 111-115.
50. LIN, X.; HUANG, T. (2016) Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* **60**:55-59
51. MURASE, J. E., CHAN, K. K., GARİTE, T. J., COOPER, D. M., & WEINSTEIN, G. D. (2005). Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Archives of dermatology*, **141**: 601-606.
52. SOLEYMANI, T; HUNG, T; SOUNG, J. (2015) The role of vitamin D in psoriasis: a review. *International journal of dermatology*, **4**: 383-392.
53. SUÁREZ-VARELA, M. M., REGUERA-LEAL, P., GRANT, W. B., RUBİO-LÓPEZ, N., & LLOPİS-GONZÁLEZ, A. (2014). Vitamin D and psoriasis pathology in the Mediterranean region, Valencia (Spain). *International*

- journal of environmental research and public health*, **12**:12108-12117.
54. ORGAZ-MOLINA, J., BUENDÍA-EISMAN, A., ARRABAL-POLO, M. A., RUIZ, J. C., & ARIAS-SANTIAGO, S. (2012). Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **67**: 931-938.
 55. CHANDRASHEKAR, L., KUMARI, G. K., RAJAPPA, M., REVATHY, G., MUNISAMY, M., & THAPPA, D. M. (2015). 25-hydroxy vitamin D and ischaemia-modified albumin levels in psoriasis and their association with disease severity. *British journal of biomedical science*. **72**:56-60.
 56. MONTELEONE, G., PALLONE, F., MACDONALD, T. T., CHIMENTI, S., & COSTANZO, A. (2011). Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. *Clinical Science*. **120**: 1-11.
 57. HOLM, S. J., SAKURABA, K., MALLBRIS, L., WOLK, K., STÄHLE, M., & SANCHEZ, F. O. (2005). Distinct HLA-C/KIR genotype profile associates with guttate psoriasis. *Journal of investigative Dermatology*, **125**, 721-730.
 58. OZAWA, A., MIYAHARA, M., SUGAI, J., IIZUKA, M., KAWAKUBO, Y., MATSUO, I., ... & KOBAYASHI, H. (1998). HLA Class I and II Alleles and Susceptibility to Generalized Pustular Psoriasis: Significant Associations with HLA-Cw1 and HLA-DQB1* 0303. *The Journal of dermatology*. **25**:573-581.
 59. QUEIRO, R., MORANTE, I., CABEZAS, I., & ACASUSO, B. (2016). HLA-B27 and psoriatic disease: a modern view of an old relationship. *Rheumatology*. **55**: 221-229.
 60. CHEN, H., POON, A., YEUNG, C., HELMS, C., PONS, J., BOWCOCK, A. M., ... & LIAO, W. (2011). A genetic risk score combining ten psoriasis risk loci improves disease prediction. *PloS one*. **6**: e19454.
 61. DI CESARE, A., DI MEGLIO, P., & NESTLE, F. O. (2009). The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. **129**:1339-1350.
 62. EIRÍS, N., GONZÁLEZ-LARA, L., SANTOS-JUANES, J., QUEIRO, R., COTO, E., & COTO-SEGURA, P. (2014). Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2

- diabetes mellitus. *Journal of dermatological science*. **75**: 167-172.
63. HARDEN, J. L., KRUEGER, J. G., & BOWCOCK, A. M. (2015). The immunogenetics of psoriasis: a comprehensive review. *Journal of autoimmunity*. **64**:66-73.
64. ROBERSON, E. D., & BOWCOCK, A. M. (2010). Psoriasis genetics: breaking the barrier. *Trends in Genetics*. **26**: 415-423.
65. DI MEGLIO, P., PERERA, G. K., & NESTLE, F. O. (2011). The multitasking organ: recent insights into skin immune function. *Immunity*. **35**: 857-869.
66. GASPARI, A. A. (2006). Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, **54**: 67-80
67. HUGH, W.J.M., NEWMAN M.D., J.M. (2014)The Pathophysiology of Psoriasis. *Advances in psoriasis: multisystemic guide*(Ed: L. M. Weinberg, J.M.) London: Springer. p.: 27–35.
68. WOLLENBERG, A., WAGNER, M., GÜNTHER, S., TOWAROWSKI, A., TUMA, E., MODERER, M., ... & HARTMANN, G. (2002). Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *Journal of Investigative Dermatology*. **119**: 1096-1102.
69. GLOWACKA, E., LEWKOWICZ, P., ROTSZTEJN, H., & ZALEWSKA, A. (2010). IL-8, IL-12 and IL-10 cytokines generation by neutrophils, fibroblasts and neutrophils-fibroblasts interaction in psoriasis. *Advances in medical sciences*. **55**: 254-260.
70. ZABA, L. C., KRUEGER, J. G., & LOWES, M. A. (2009). Resident and “inflammatory” dendritic cells in human skin. *Journal of Investigative Dermatology*. **129**:302-308.
71. DAG, M. S.;ÖZTÜRK, Z. A, YILMAZ, N., ÇAM, H., KADAYIFÇI A.(2013). Peginterferon alfa related psoriasis in a patient with acute hepatitis C and review of the literature. *Wien. Klin. Wochenschr*.**125**: 537–540.
72. PATEL, U., MARK, N. M., MACHLER, B. C., & LEVINE, V. J. (2011). Imiquimod 5% cream induced psoriasis: a case report, summary of the literature and mechanism. *British Journal of Dermatology*.**164**: 670-672.

73. DUAN, X., CHENG, Y., GAO, L., LI, L., WANG, T., & ZHANG, M. (2016). Evaluation of the Potential Association between NOS Gene Polymorphisms (iNOS G-954C and eNOS G894T) and Psoriasis. *Annals of dermatology*, **28**:110-112.
74. EBERLE, F. C., BRUCK, J., HOLSTEIN, J., HIRAHARA, K., GHORESCHI, K. (2016) "Recent advances in understanding psoriasis.," *F1000Research*, **5**: 35-40.
75. DE ROSA, G., & MIGNOGNA, C. (2007). The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. **59**:46-48.
76. GÜR., G. (2012). Psoriyazisde Klinik Spektrum. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*, **5**: 21-26.
77. GROZDEV, N.J., KORMAN,I. (2014).Psoriasis: Clinical Review and Update .*Advances in psoriasis: multisystemic guide*. (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London: Springer.p.: 38–44.
78. NALDI, L., & RZANY, B. (2009). Psoriasis (chronic plaque). *BMJ clinical evidence*. PMID: PMC2907770
79. LUBA, K. M., & STULBERG, D. L. (2006). Chronic plaque psoriasis. *South African Family Practice*. **48**:30-36.
80. CHUNG, H. J., MARLEY-KEMP, D., KELLER, M.(2014) "Rupioid psoriasis and other skin diseases with rupioid manifestations.," *Cutis*, **94**: 119–21,
81. TAKAHASHI, H. (2016). A Japanese Case of Nonpustular Annular Psoriasis. *Int J Dermatol Clin Res*. **2**:19-20
82. TELFER, N. R., CHALMERS, R. J., WHALE, K., & COLMAN, G. (1992). The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Archives of dermatology*, **128**:39-42.
83. ASLANIAN F. M. N. P., LISBOA F. F. C. B., IWAMOTO A., CARNEIRO S. C. S.(2005) Clinical and epidemiological evaluation of psoriasis: clinical variants and articular manifestations.*J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, **19**:141-142.
84. VIGUIER, M., ALLEZ, A.-M, ZAGDANSKI, P., BERTHEAU, E. DE KERVILER, M. RYBOJAD, P. MOREL, L. DUBERTRET, M. LÉMANN, AND H. BACHELEZ(2004) High frequency of cholestasis in generalized pustular

- psoriasis: Evidence for neutrophilic involvement of the biliary tract. *Hepatology*. **40**: 452–458.
85. OUMEISH O. Y. , PARISH J. L. Impetigo herpetiformis(2006) *Clin. Dermatol.* **24**:101–104.
 86. LOTEM, M., KATZENELSON, V., ROTEM, A., HOD, M., & SANDBANK, M. (1989). Impetigo herpetiformis: a variant of pustular psoriasis or a separate entity? *Journal of the American Academy of Dermatology*. **20**: 341-338.
 87. HOLM, A. L.; GOLDSMITH, L.A. (1991). Impetigo herpetiformis associated with hypocalcemia of congenital rickets. *Archives of dermatology*. **127**: 95-91.
 88. GUEYDAN, M., et al. (2002). Impetigo herpetiformis, a rare manifestation of severe hypocalcemia. *Annales d'endocrinologie*. **63**: 504-502
 89. MOYNIHAN, G. D., & RUPPE, J. P. (1985). Impetigo herpetiformis and hypoparathyroidism. *Archives of dermatology*. **121**:1331-1330.
 90. KATSAMBAS, A., STAVROPOULOS, P.G., KATSIBOULAS, V., KOSTAKIS, P., A. PANAYIOTOPOULOS, E. CHRISTOFIDOU, AND A. PETRIDIS(1999)Impetigo herpetiformis during the puerperium.*Dermatology*. **198**: 400–402.
 91. ROTH, M. M., FEIER, V., CRISTODOR, P., & MOGUELET, P. (2009). Impetigo herpetiformis with postpartum flare-up: a case report. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. **18**: 77-82
 92. BOZDAG, K., OZTURK, S., ERMETE, M. (2012) A case of recurrent impetigo herpetiformis treated with systemic corticosteroids and narrowband UVB. *Cutan. Ocul. Toxicol.*, **31**:67–69.
 93. FARLEY, E., MASROUR, S., MCKEY, J., & MENTER, A. (2009). Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **60**:1024-1031.
 94. ASUMALAHTI, K., AMEEN, M., SUOMELA, S., HAGFORSSEN, E., MICHAELSSON, G., EVANS, J., & BURDEN, A. D. (2003). Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *Journal of investigative dermatology*. **120**: 627-632.

95. SEHGAL, V. N., VERMA, P., SHARMA, S., SRIVASTAVA, G., AGGARWAL, A. K., RASOOL, F., & CHATTERJEE, K. (2011). Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *International journal of dermatology*. **50**: 1195-1211.
96. GRIFFITHS, C. E., & BARKER, J. N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. **370**:263-271.
97. SCHLAGER, J. G., ROSUMECK, S., WERNER, R. N., JACOBS, A., SCHMITT, J., SCHLAGER, C., & NAST, A. (2016) Topical treatments for scalp psoriasis—summary of a Cochrane Systematic Review. *British Journal of Dermatology*. DOI: 10.1111/bjd.14811
98. OMLAND, S. H., & GNIADOCKI, R. (2015). Psoriasis inversa: A separate identity or a variant of psoriasis vulgaris? *Clinics in dermatology*. **33**:461-456.
99. RAPOSO, I., & TORRES, T. (2016). Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: Current Treatment and Future Prospects. *American journal of clinical dermatology*: **3**:1-10.
100. SILVERBERG, N. B. (2010). Update on pediatric psoriasis, part 1: clinical features and demographics. *Cutis*. **86**:124-118.
101. TAN, E. S., CHONG, W. S., & TEY, H. L. (2012). Nail psoriasis. *American journal of clinical dermatology*. **13**:375-388.
102. CHOI, J. W., KIM, B. R., SEO, E., & YOUN, S. W. (2016). Identification of nail features associated with psoriasis severity. *The Journal of Dermatology*. DOI: 10.1111/1346-8138.13565
103. AU, S. C., KIM, N., GOLDMINZ, A. M., ALKOFIDE, M. A., & GOTTLIEB, A. B. (2014). Psoriatic Arthritis: Clinical Review and Update. *Advances in Psoriasis*. Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London :Springer. P.:39-61
104. EDER, L. (2011). Genetic and Environmental Risk Factors for Psoriatic Arthritis among patients with Psoriasis Genetic and Environmental Risk Factors for Psoriatic Arthritis among Patients with Psoriasis. Doctoral Thesis. University of Toronto institute of Medical Science
105. MEASE P.J., ARMSTRONG, A. W. (2014) Managing Patients with Psoriatic Disease: The Diagnosis and Pharmacologic Treatment of Psoriatic

- Arthritis in Patients with Psoriasis. *Drugs*,**74**: 423-441
106. CONIGLIARO, P., CHIMENTI, M. S., TRİGGIANESE, P., SUNZİNİ, F., NOVELLİ, L., PERRİCONE, C., & PERRİCONE, R. (2016). Autoantibodies in inflammatory arthritis. *Autoimmunity reviews*.**15**: 673-683.
107. KUTLUBAY, Z., KARAKUŞ, Ö., ENGİN, B., & SERDAROĞLU, S. (2012). Psoriasis: klinik tiplere göre tedavi yaklaşımı. *Dermatoz*. **3**:8-33.
108. NALDI, L. (2010). Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. *Clinics in dermatology*. **28**:67-72.
109. ONSUN, N. (2008). Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. **42**:25-28.
110. ALPER, S., AKYOL, M., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E...& YAYLI, S. (2012). Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu-2012/Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012. *Turkderm*. **46**:1-36.
111. KAYA, T. İ. (2005). Psoriyazisin topikal tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*.**1**: 68-73.
112. BAYRAMGÜRLER, D., & DEMİRİSOY, E. O. (2012). Psoriyaziste Topikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*. **5**: 32-42.
113. MASON, A. R., MASON, J., CORK, M., DOOLEY, G., & EDWARDS, G. (2009). Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *The Cochrane Library*. DOI: 10.1002/14651858.CD005028.pub2
114. YAYLI, S. (2016). Topikal Tedavi, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N. & YAYLI, S). *Turkderm*. **50**:7-12
115. TAJIRIAN, A.L.; KIRCIK, L. (2014). Topical Therapy I: Corticosteroids and Vitamin D Analogues. *Advances in Psoriasis*. (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London: Springer p.: 63-72.
116. İLKNUR, T. (2012). Psoriyazis Tedavisinde Fototerapi ve Fotokemoterapi. *Turkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics*.

- 5:50-43.
117. VAN DE KERKHOFF, P. (2006). Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update on the use of retinoids in dermatology. *Dermatologic therapy*. **19**:263-252
118. GUENTHER, L. C. (2014). Topical Therapy II: Retinoids, Immunomodulators, and Others. *Advances in Psoriasis*. (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London: Springer. p.:89-73
119. FLUHR, J. W.; CAVALLOTTI, C.; BERARDESCA, E. (2008) Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clinics in dermatology*. **26**: 380-386.
120. HÖNIGSMANN, H. (2001) Phototherapy for psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*, **26**: 343-350.
121. NGUYEN, J.Y., KOO, T.V. (2014) Ultraviolet Therapy for Psoriasis. *Advances in Psoriasis*. (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London, Springer. p.: 91-110.
122. RACZ, E.; PRENS, E.P. (2015) Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatologic clinics*. **33**: 79-89.
123. ZANOLLI, M. (2003). Phototherapy treatment of psoriasis today. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **49**: 78-86.
124. AKYOL, M. (2016) Fototerapi Genel İlkeler ve Mekanizmalar, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N. & YAYLI, S.) *Turkderm*. **50**:7-13
125. LEE, E., KOO, J., & BERGER, T. (2005). UVB phototherapy and skin cancer risk: a review of the literature. *International journal of dermatology*. **44**:355-360.
126. HANNUKSELA-SVAHN, A., PUKKALA, E., LÄÄRÄ, E., POIKOLAINEN, K., & KARVONEN, J. (2000). Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *Journal of investigative dermatology*. **114**: 587-590.
127. SHARMA, V.; ORCHARD, D. (2011) Paediatric psoriasis. *Paediatrics and Child Health*, **21**: 126-131.
128. KOÇ E.(2016) Psoriasisste Kombinasyon Tedavileri, Türkiye Psoriasis

- Tedavi Kilavuzu. AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N. & YAYLI, S. *turkderm* **50**:48-51
129. BAGEL, J. (2011) Adalimumab plus narrowband ultraviolet B light phototherapy for the treatment of moderate to severe psoriasis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. **10**: 366-371.
130. SNELLMAN E, KLIMENKO T, RANTANEN T.(2004) Randomized half-side comparison of narrowband UVB and trimethylpsoralen bath plus UVA treatments for psoriasis. *Acta Derm Venereol*. **84**:132-137
131. DAWERS, CAMERON H, YULE S, ET AL. (2003) A randomized controlled trial of narrowband ultraviolet B vs bath- psoralen plus ultraviolet A photochemotherapy for psoriasis. *Br J Dermatol*. **148**:1194–1204.
132. GÜL, Ü.(2016) "Psöriyazisinde Lazer Tedavisi," *Türkiye Klin. J. Dermatology Spec. Top*. **9**:4-1
133. SENTÜRK N.(2016) Metotreksat, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N. & YAYLI, S, *turkderm*, **50**:18-21.
134. BAŞKAN, E.B.(2012)Psöriyazisinde Sistemik Konvansiyonel Tedaviler. *Türkiye Klin. Dermatoloji Özel Derg*. **5**: 51–64.
135. BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. (2012). *Dermatoloji* (çev. Ed: Sarıcaoğlu H, Başkan EB). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s.:2075-2197
136. ONSUN, N.(2016) Siklosporin, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N. & YAYLI, S). *Turkderm*. **50**:26-28.
137. ÖZARMAĞAN, G. (2016) Sistemik Retinoidler, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G. & YAYLI, S). *Turkderm*. **50**: 22–25.
138. DURMAZ, E.Ö.(2012)"Psöriyazisinde Biyolojik Ajanlar," *Türkiye Klin. J. Dermatology Spec. Top*. **5**:65–76.

139. KOÇ, E. (2016)Psoriasiste Biyolojik Ajan Kullanimi, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.:AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N. & YAYLI, S.) *Turkderm.* **50**: 29–32,.
140. ALPER, S. (2016) Etanersept Dozaj/Tedavi Şeması, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N. & YAYLI, S.) *Turkderm.* **50**: 33–36.
141. GÜRER, M.A.(2016) İnfliksımab, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N., YAYLI, S.) *Turkderm.* **50**:37–39.
142. HORN ,E.J.,CATHER,J.C.(2014) Adalimumab. *Advances in Psoriasis.* (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London: Springer. P.:159–175.
143. ATAKAN, N.(2016). Adalimumab, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N., YAYLI, S.) *Turkderm.***50**: 40-42
144. KOC, E.(2016).USTEKİNUMAB Dozaj ve Tedavi Şeması (Ed.: AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., SENTÜRK, N., YAYLI, S.) *Turkderm.***50**:43-45
145. TAUSEND, W.; DOWNING, C.; TYRING, S. (2014). Systematic Review of Interleukin-12, Interleukin-17, and Interleukin-23 Pathway Inhibitors for the Treatment of Moderate-to-Severe Chronic Plaque Psoriasis Ustekinumab, Briakinumab, Tildrakizumab, Guselkumab, Secukinumab, Ixekizumab, and Brodalumab. *Journal of cutaneous medicine and surgery.* **18**: 156-169.
146. ATAKAN,N.(2016) Sekukinumab, Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu. (Ed.:AKYOL, M., ALPER, S., ATAKAN, N., BASKAN, E. B., GÜRER, M. A., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G. & YAYLI, S.). *Turkderm.* **50**:46-47.
147. NAGLER, A. R., WEINBERG, J.M. (2014) Research Pipeline III: Biologic Therapies. *Advances in Psoriasis.* (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) Springer: London, p.: 243-251.

148. KOSHELEV, M.; SHUJA, F.; ROSEN, T. (2014) Traditional Systemic Therapy II: Retinoids and Others. *Advances in Psoriasis*. (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London:Springer. p.: 131-145.
149. GOLDENBERG, G.; LANOUE, J.; DONG, J. (2016) New Oral Therapies for Psoriasis: A Comprehensive Review. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology*. **9**: 25.
150. LU, P. D.; MAZZA, J. M. (2014) Research Pipeline II: Oral Therapeutics. In: *Advances in Psoriasis*. (Ed.:Weinberg, J.M.,Lebwohl M.) London:Springer p. :227-242.
151. CHEN, Y. J., WU, C. Y., SHEN, J. L., CHU, S. Y., CHEN, C. K., CHANG, Y. T., & CHEN, C. M. (2008). Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Archives of dermatology*. **144**:1571-1575.
152. TAKAHASHI, H., & IIZUKA, H. (2012). Psoriasis and metabolic syndrome. *The Journal of dermatology*, **39**:212-218.
153. TSENG, Y. H., YEH, Y. H., CHEN, W. J., & LİN, K. H. (2014). Emerging regulation and function of betatrophin. *International journal of molecular sciences*. **15**: 23640-23657.
154. YI, P.; PARK, J.; MELTON, D.A. (2013) Betatrophin: a hormone that controls pancreatic β cell proliferation. *Cell*. **153**: 747-758.
155. FU, Z., BERHANE, F., FITE, A., SEYOUM, B., ABOU-SAMRA, A. B., & Zhang, R. (2014). Elevated circulating lipasin/betatrophin in human type 2 diabetes and obesity. *Scientific reports*. **4**:6-10
156. CHEN, X., LU, P., HE, W., ZHANG, J., LIU, L., YANG, Y., & SU, X. (2014). Circulating betatrophin levels are increased in patients with type 2 diabetes and associated with insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **100**: 96-100.
157. GÓMEZ-AMBROSÍ, J., PASCUAL, E., CATALÁN, V., RODRÍGUEZ, A., RAMÍREZ, B., SÍLVA, C., & FRÜHBECK, G. (2014). Circulating betatrophin concentrations are decreased in human obesity and type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **99**: 2004-2009.
158. GOKULAKRISHNAN, K., MANOKARAN, K., PANDEY, G. K., AMUTHA,

- A., RANJANI, H., ANJANA, R. M., & MOHAN, V. (2015). Relationship of betatrophin with youth onset type 2 diabetes among Asian Indians. *Diabetes research and clinical practice*. **109**: 71-76.
159. FENZL, A., ITARIU, B. K., KOSI, L., FRITZER-SZEKERES, M., KAUTZKY-WILLER, A., STULNIG, T. M., & KIEFER, F. W. (2014). Circulating betatrophin correlates with atherogenic lipid profiles but not with glucose and insulin levels in insulin-resistant individuals. *Diabetologia*. **57**: 1204-1208.
160. AZFAR, RAHAT S. (2012), et al. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Archives of dermatology*. **148**: 995-1000.
161. BRAUCHLI, Y. B., JICK, S. S., & MEIER, C. R. (2008). Psoriasis and the risk of incident diabetes mellitus: a population-based study. *British journal of dermatology*. **159**:1331-1337.
162. HENSELER T, CHRISTOPHERS E. (1995) Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. **32**:982–986.
163. QURESHI, A. A., CHOI, H. K., SETTY, A. R., & CURHAN, G. C. (2009). Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Archives of dermatology*. **145**:379-382.
164. WOLF, N., QUARANTA, M., PRESCOTT, N. J., ALLEN, M., SMITH, R., BURDEN, A. D., & CAPON, F. (2008). Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *Journal of medical genetics*, **45**:114-116.
165. MALLBRIS, L., RITCHLIN, C. T., & STÄHLE, M. (2006). Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Current rheumatology reports*. **8**:355-363.
166. LU, Y., CHEN, H., NIKAMO, P., LOW, H. Q., HELMS, C., SEIELSTAD, M., & LIAO, W. (2013). Association of cardiovascular and metabolic disease genes with psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. **133**: 836-838
167. ENA, P. P. N. D. A., MADEDDU, P., GLORIOSO, N., CERIMELE, D., & RAPPELLI, A. (1984). High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta*

- cardiologica*. **40**:199-205.
168. BONIFATI, C., MUSSI, A., CARDUCCI, M., PITTARELLO, A., D'AURIA, L., U. C. I. A. N. O., VENUTÌ, A., & AMEGLIO, F. (1998). Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Dermatovenereologica-Stockholm*. **78**:22-26.
169. GISONDI, P., TARGHER, G., ZOPPINI, G., & GIROLOMONI, G. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology*. **51**:758-764.
170. MIELE, L., VALLONE, S., CEFALO, C., LA TORRE, G., DI STASI, C., VECCHIO, F. M., & POMPILI, M. (2009). Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology*. **51**: 778-786.
171. GERDES, S., ROSTAMI-YAZDI, M., MROWIETZ, U. (2011) Adipokines and psoriasis. *Experimental dermatology*. **20**:81-87
172. WOLK, K., & SABAT, R. (2016). Adipokines in psoriasis: An important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. p.: 1-13.
173. SOMMER, D. M., JENISCH, S., SUCHAN, M., CHRISTOPHERS, E., & WEICHENTHAL, M. (2007). Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Archives of dermatological research*. **298**:321-328.
174. GISONDI, P., TESSARI, G., CONTI, A., PIASERICO, S., SCHIANCHI, S., PESERICO, A., & GIROLOMONI, G. (2007). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *British Journal of Dermatology*. **157**:68-73.
175. LOVE, T. J., QURESHI, A. A., KARLSON, E. W., GELFAND, J. M., & CHOI, H. K. (2011). Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Archives of dermatology*, **147**: 419-424.
176. MALLBRIS, L., AKRE, O., GRANATH, F., YIN, L., LINDELÖF, B., EKBOM, A., & STÄHLE-BÄCKDAHL, M. (2004). Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *European journal of*

- epidemiology*. **19**:225-230.
177. KIMBALL, A. B., ROBINSON JR, D., WU, Y., GUZZO, C., YEILDING, N., PARAMORE, C., & BALA, M. (2008). Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001–2002. *Dermatology*. **217**:27-37.
178. GELFAND, J. M., NEIMANN, A. L., SHIN, D. B., WANG, X., MARGOLIS, D. J., & TROXEL, A. B. (2006). Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *Jama*. **296**: 1735-1741.
179. WAKKEE, M., HERINGS, R. M., & NIJSTEN, T. (2010). Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *Journal of Investigative Dermatology*. **130**: 962-967.
180. STERN, R. S., & HUIBREGTSE, A. (2011). Very severe psoriasis is associated with increased noncardiovascular mortality but not with increased cardiovascular risk. *Journal of Investigative Dermatology*. **131**:1159-1166.
181. BRAUCHLI, Y. B., JICK, S. S., MIRET, M., & MEIER, C. R. (2009). Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case–control analysis. *Journal of investigative dermatology*. **129**: 2604-2612.
182. CHEN, Y. J., WU, C. Y., CHEN, T. J., SHEN, J. L., CHU, S. Y., WANG, C. B., & CHANG, Y. T. (2011). The risk of cancer in patients with psoriasis: a population-based cohort study in Taiwan. *Journal of the American Academy of Dermatology*. **65**:84-91.
183. ESPOSITO, M., SARACENO, R., GIUNTA, A., MACCARONE, M., & CHIMENTI, S. (2006). An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology*. **212**:123-127.
184. KLEYN, C. E., MCKIE, S., ROSS, A. R., MONTALDI, D., GREGORY, L. J., ELLIOTT, R., & FORTUNE, D. G. (2009). Diminished neural and cognitive responses to facial expressions of disgust in patients with psoriasis: a functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Investigative Dermatology*. **129**:2613-2619.

185. KIM, Y. K., SUH, I. B., KIM, H., HAN, C. S., LIM, C. S., CHOI, S. H., & LICINIO, J. (2002). The plasma levels of interleukin-12 in schizophrenia, major depression, and bipolar mania: effects of psychotropic drugs. *Molecular Psychiatry*, **7**:1107-1114.
186. WANG, L., SONG, J., WANG, C., LÌN, P., LÌANG, K., SUN, Y. & LU, Y. (2015). Circulating Levels of Betatrophin and Irisin Are Not Associated with Pancreatic β -Cell Function in Previously Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Journal of diabetes research*. **80**:90-94
187. JIAO, Y., LE LAY, J., YU, M., NAJÌ, A., & KAESTNER, K. H. (2014). Elevated mouse hepatic betatrophin expression does not increase human β -cell replication in the transplant setting. *Diabetes*. **63**: 1283-1288.
188. WANG, Y., QUAGLIARÌNÌ, F., GUSAROVA, V., GROMADA, J., VALENZUELA, D. M., COHEN, J. C., & HOBBS, H. H. (2013). Mice lacking ANGPTL8 (Betatrophin) manifest disrupted triglyceride metabolism without impaired glucose homeostasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. **110**:16109-16114.
189. ESPES, D., LAU, J., & CARLSSON, P. O. (2014). Increased circulating levels of betatrophin in individuals with long-standing type 1 diabetes. *Diabetologia*. **57**: 50-53.
190. YAMADA, H., SAITO, T., AOKI, A., ASANO, T., YOSHIDA, M., IKOMA, A., & ISHIKAWA, S. E. (2015) Circulating betatrophin is elevated in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocrine journal*. **2**:50-54
191. TANG, T., LÌ, L., TANG, J., LÌ, Y., LÌN, W. Y., MARTÌN, F. & FORREST, W. (2010). A mouse knockout library for secreted and transmembrane proteins. *Nature biotechnology*. **28**: 749-755.
192. QUAGLIARINI, F., WANG, Y., KOZLITINA, J., N. V GRISHIN, R. HYDE, E. BOERWÌNKLE, D. M. VALENZUELA, A. J. MURPHY, J. C. COHEN, AND H. H. HOBBS(2012) "Atypical angiopoietin-like protein that regulates ANGPTL3.," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **109**:19751–19756.
193. ZHANG, R. (2012). Lipasin, a novel nutritionally-regulated liver-enriched factor that regulates serum triglyceride levels. *Biochemical and biophysical research communications*. **424**: 786-792.

194. MUSUNURU, K., PIRRUCCELLO, J. P., DO, R., PELOSO, G. M., GUIDUCCI, C., SOUGNEZ, C. & FENNEL, T. (2010). Exome sequencing, ANGPTL3 mutations, and familial combined hypolipidemia. *New England Journal of Medicine*. **363**:2220-2227
195. TESLOVICH, T. M., MUSUNURU, K., SMITH, A. V., EDMONDSON, A. C., STYLIANOU, I. M., KOSEKI, M. & JOHANSEN, C. T. (2010). Biological, clinical and population relevance of 95 loci for blood lipids. *Nature*. **466**: 707-713.
196. GUO, K., LU, J., YU, H., ZHAO, F., PAN, P., ZHANG, L. & JIA, W. (2015). Serum betatrophin concentrations are significantly increased in overweight but not in obese or type 2 diabetic individuals. *Obesity*. **23**:793-797.
197. BOSTRÖM, P., WU, J., JEDRYCHOWSKI, M. P., KORDE, A., YE, L., LO, J. C. & KAJIMURA, S. (2012). A PGC1-[agr]-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*. **481**:463-468.
198. ROCA-RIVADA, A., CASTELAO, C., SENIN, L. L., LANDROVE, M. O., BALTAR, J., CRUJEIRAS, A. B. & PARDO, M. (2013). FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PloS one*. **8**: 60563.
199. PANATI, K., SUNEETHA, Y., & NARALA, V. R. (2016). Irisin/FNDC5—An updated review. *European review for medical and pharmacological sciences*. **20**: 689-697.
200. YAN, B., SHI, X., ZHANG, H., PAN, L., MA, Z., LIU, S., ... & LI, Z. (2014). Association of serum irisin with metabolic syndrome in obese Chinese adults. *PloS one*. **9**: 94235.
201. LIU, J. J., LIU, S., WONG, M. D., TAN, C. S., TAVINTHARAN, S., SUM, C. F., & LIM, S. C. (2014). Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. **28**: 208-213.
202. ZHANG, Y., SONG, H., ZHANG, Y., WU, F., MU, Q., JIANG, M., ... & LI, S. (2016). Irisin Inhibits Atherosclerosis by Promoting Endothelial Proliferation Through microRNA126-5p. *Journal of the American Heart Association*. **5**: 4031.

203. SANCHIS-GOMAR, F., & PEREZ-QUILIS, C. (2014). The p38–PGC-1 α –irisin–betatrophin axis: Exploring new pathways in insulin resistance. *Adipocyte*. **3**:67-68.
204. CRUJEIRAS, A. B., ZULET, M. A., ABETE, I., AMIL, M., CARREIRA, M. C., MARTINEZ, J. A., & CASANUEVA, F. F. (2015). Interplay of atherogenic factors, protein intake and betatrophin levels in obese–metabolic syndrome patients treated with hypocaloric diets. *International Journal of Obesity*. Doi:10.1038/ijo.2015.206
205. VOICULESCU, V. M., LUPU, M., PAPAGHEORGHE, L., GIURCANEANU, C., & MICU, E. (2014). Psoriasis and Metabolic Syndrome–scientific evidence and therapeutic implications. *J Med Life*, **7**: 468-471.
206. ZHANG, R., & ABOU-SAMRA, A. B. (2014). A dual role of lipasin (betatrophin) in lipid metabolism and glucose homeostasis: consensus and controversy. *Cardiovascular diabetology*. **13**: 1.
207. AL-RAWASHDEH, A., KASABRI, V., BULATOVA, N., AKOUR, A., ZAYED, A., MOMANI, M., ... & HYASAT, D. (2016). The correlation between plasma levels of oxytocin and betatrophin in non-diabetic and diabetic metabolic syndrome patients: A cross sectional study from Jordan. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. **30**: 50-55
208. ABU-FARHA, M., ABUBAKER, J., AL-KHAIRI, I., CHERIAN, P., NORONHA, F., KAVALAKATT, S., & ELKUM, N. (2016). Circulating angiopoietin-like protein 8 (betatrophin) association with HsCRP and metabolic syndrome. *Cardiovascular diabetology*. **15**:1.
209. ESPES, D., MARTINELL, M., & CARLSSON, P. O. (2014). Increased circulating betatrophin concentrations in patients with type 2 diabetes. *International journal of endocrinology*. **30**:66-69
210. HU, H., SUN, W., YU, S., HONG, X., QIAN, W., TANG, B., & ZHOU, L. (2014). Increased circulating levels of betatrophin in newly diagnosed type 2 diabetic patients. *Diabetes care*. **37**: 2718-2722.
211. ABU-FARHA, M., ABUBAKER, J., AL-KHAIRI, I., CHERIAN, P., NORONHA, F., HU, F. B. & ELKUM, N. (2015). Higher plasma betatrophin/ANGPTL8 level in Type 2 Diabetes subjects does not correlate

- with blood glucose or insulin resistance. *Scientific reports*,**8**:80-85.
212. LI, S., LIU, D., LI, L., LI, Y., LI, Q., AN, Z., & TIAN, H. (2015). Circulating betatrophin in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Journal of diabetes research*. **5**:60-63.
213. TURKON, H., YALCIN, H., TOPRAK, B., DEMİRPENÇE, M., YAŞAR, H. Y., & COLAK, A. (2016). Correlation between Bethatrophin and 25 (OH) D Concentrations in a Group of Subjects With Normal and Impaired Glucose Metabolism. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. **5**:50-55
214. FU, Z., ABOU-SAMRA ,A. B., ZHANG, R.(2014)An explanation for recent discrepancies in levels of human circulating betatrophin.*Diabetologia*. **57**:2232.
215. AKOUR, A., KASABRİ, V., BOULATOVA, N., BUSTANJİ, Y., NAFFA, R., HYASAT, D.& MOMANİ, M. (2016). Levels of metabolic markers in drug-naive prediabetic and type 2 diabetic patients. *Acta Diabetologica*, s.: 1-8.
216. PARK,H., K., ZAICHENKO, L., BRINKOETTER, M., THAKKAR, B., SAHIN-EFE, A., JOUNG, K. E., ... & DAVIS, C. R. (2013). Circulating irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **98**:4899-4907.
217. CHOİ, Y. K., KİM, M. K., BAE, K. H., SEO, H. A., JEONG, J. Y., LEE, W. K., & PARK, K. G. (2013). Serum irisin levels in new-onset type 2 diabetes. *Diabetes research and clinical practice*. **100**:96-101.
218. XIANG, L., XIANG, G., YUE, L., ZHANG, J., & ZHAO, L. (2014). Circulating irisin levels are positively associated with endothelium-dependent vasodilation in newly diagnosed type 2 diabetic patients without clinical angiopathy. *Atherosclerosis*. **235**:328-333.
219. SANCHIS-GOMAR, F., ALİS, R., PAREJA-GALEANO, H., SOLA, E., VICTOR, V. M., ROCHA, M., ... & ROMAGNOLİ, M. (2014). Circulating irisin levels are not correlated with BMI, age, and other biological parameters in obese and diabetic patients. *Endocrine*. **46**:674-677.
220. STENGEL, A., HOFMANN, T., GOEBEL-STENGEL, M., ELBELT, U., KOBELT, P., & KLAPP, B. F. (2013). Circulating levels of irisin in patients with anorexia nervosa and different stages of obesity—correlation with body mass

index. *Peptides*. **39**:125-130.

221. MORENO-NAVARRETE, J. M., ORTEGA, F., SERRANO, M., GUERRA, E., PARDO, G., TÍNAHONES, F., ... & FERNÁNDEZ-REAL, J. M. (2013). Irisin is expressed and produced by human muscle and adipose tissue in association with obesity and insulin resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **98**:769-778.
222. BARAN, A., MYŚLIWIEC, H., KILUK, P., ŚWIDERSKA, M., & FLISIAK, I. (2016). Serum irisin levels in patients with psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. **10**:23-27
223. BULUR, I., KAYA, E. H., KOCATÜRK, E., SARACOGLU, Z. N., ALATAŞ, Ö., YILDIZ, P., & BİLGİN, M. (2016). The role of irisin in the relationship between psoriasis and insulin resistance. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia: organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia*. **40**:50-53.

