

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSÖRİAZİS HASTALARINDA VİTAMİN B12 DÜZEYLERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Yahya BEŞKARDEŞ**

**Tez Danışmanı:**

**Prof. Dr. Nahide ONSUN**

**MAYIS 2018**

**BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSÖRİAZİS HASTALARINDA VİTAMİN B12 EKSİKLİĞİ**

**UZMANLIK TEZİ**  
**Dr. Yahya BEŞKARDEŞ**

**Tez Danışmanı:**  
**Prof. Dr. Nahide ONSUN**

**MAYIS 2018**

## ONAY

Yahya BEŞKARDEŞ tarafından hazırlanan ‘‘Ps3riazis hastalarında vitamin B12 d3zeyleri’’ baŐlıklı bu çalışma 22/05/2018 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda başarılı bulunarak j3rimiz tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

### J3Rİ 3YELERİ

**Prof. Dr. Nahide ONSUN**

Bezmialem Vakıf 3niversitesi  
Deri ve Z3hrevi Hastalıklar Anabilim Dalı  
(Tez Danışmanı, J3ri BaŐkanı)

**Prof.Dr. Rıfkiye K33KOĞLU**

İstanbul 3niversitesi, İstanbul Tıp Fak3ltesi  
Deri ve Z3hrevi Hastalıklar Anabilim Dalı

**Prof. Dr. 3zlem SU K33K**

Bezmialem Vakıf 3niversitesi  
Deri ve Z3hrevi Hastalıklar Anabilim Dalı

## **TEŞEKKÜR**

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Nahide ONSUN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deri ve Zührevi Hastalıklar uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Nahide ONSUN'a ve Sayın Prof. Dr. Özlem SU KÜÇÜK'e teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim

Dalı'ndaki diğer meslektaşlarıma ve tüm çalışanlarına teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Hayatım boyunca hep yanımda olan, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen aileme minnet ve şükranlarımı sunarım.

**Dr. Yahya BEŞKARDEŞ**

ONAY .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR LİSTESİ .....	vii
TABLolar LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psöriazis Tarihçesi.....	3
2.2. Psöriazis Tanımı.....	5
2.3. Psöriazisin Epidemiyolojisi.....	6
2.4. Normal Cilt (Deri) Histolojisi.....	8
2.5. Psöriazisin Histolojisi.....	9
2.6. Psöriazis Sınıflandırması.....	11
2.6.1. Psöriazis Hastalığının Morfolojik Çeşitleri.....	11
2.6.2. Psöriazis Hastalığının Yerleşim Yerine Göre Çeşitleri.....	11
2.7. Psöriazis Tipleri.....	12
2.7.1. Psöriazis vulgaris (Kronik plak tipi psöriazis hastalığı).....	12
2.7.2. Guttat psöriazis.....	13
2.7.3. Eritrodermik psöriazis.....	13
2.7.4. Palmoplantar psöriazis.....	14
2.7.5. Psöriatik artrit (PsA).....	15

2.7.6. Inverse (Ters) Psöriazis.....	16
2.8. Psöriazis Patogenezi.....	17
2.9. Psöriazis Hastalığının Patofizyolojisi.....	18
2.10. B12 Vitamini Tanımı ve Tarihçesi.....	18
2.11. B12 Vitamininin Besinsel Kaynakları.....	19
2.12. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu.....	20
2.13. B12 Vitaminin Metabolizma için Yararları.....	20
2.14. B12 Vitamin Serum Düzeyleri.....	21
2.15. B12 Vitamini Eksikliği.....	22
2.16. Psöriazis ve B12 Vitamini Eksikliğinde Görülen Ortak Durumlar.....	25
2.16.1. Psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar.....	25
2.16.2. Kardiyovasküler hastalıklar.....	27
2.16.3. Gastrintestinal bozukluklar.....	30
2.16.4. Diyabet.....	31
2.16.5. Obezite.....	32
2.16.6. Pernisiyöz anemi.....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	35
3.1. Araştırma Tipi.....	35
3.2. Araştırmanın Evreni ve Örnekleme.....	35
3.3. Araştırmanın Değişkenleri.....	35
3.4. Veri Toplama Araçları.....	35
3.5. Veri Toplama Prosedürü.....	35
3.6. Araştırmanın Etik Yönü.....	36

3.7. Verilerin Değerlendirilmesi.....	36
4. BULGULAR VE TARTIŞMA.....	37
4.1. Bulgular.....	37
4.1.1. Araştırmaya katılan bireylerin demografik ve serum B12 vitamin düzeyi bulguları.....	37
4.1.2. Psöriazis Tanılı Bireylerin Demografik ve serum B12 vitamini Bulguları...37	
4.1.3. Kontrol grubundaki bireylerin demografik ve serum B12 vitamini bulguları .....	38
4.1.4. Değişkenlerin normal dağılımlarının değerlendirilmesi.....	39
4.1.5. Kontrol ve Psöriazis grupları arasında B12 vitamini düzeylerinin farkının istatistiksel değerlendirilmesi.....	40
4.1.9. Kontrol ve Psöriazis Grubunda cinsiyete göre B12 vitamini düzeylerinin farkının istatistiksel değerlendirilmesi.....	41
4.1.11. Kontrol ve Psöriazis grupları arasında yaş ortalamaları farkının istatistiksel değerlendirilmesi.....	41
4.1.12. Gruplara göre Yaş ve B12 vitamini değerlerinin korelasyonunun istatistiksel değerlendirilmesi.....	42
4.2. Tartışma.....	43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	47
6. KAYNAKLAR.....	48
7. EKLER.....	51

## KISALTMALAR

<b>ABD:</b>	Amerika Birleşik Devletleri
<b>ASO:</b>	Antistreptolizin O
<b>BKI:</b>	Beden Kitle İndeksi
<b>CoA:</b>	Koenzim A
<b>CD:</b>	Crohn Hastalığı
<b>CXC:</b>	Kemokin
<b>Cbl:</b>	Kobalamin
<b>HELENA:</b>	Ergenlikte Beslenme İle Avrupa'da Sağlıklı Yaşam Tarzı
<b>HF:</b>	Saç Folikülleri
<b>HIF:</b>	Hog İntresik Faktör
<b>Holo-TC:</b>	Holo-Transkobalamin
<b>IBB:</b>	İrritabl Bağırsak Bozukluğu
<b>IL:</b>	İnterlökin
<b>MHC:</b>	Majör Doku-Uyumluluk Kompleksi
<b>MAb:</b>	Monoklonal Antikor
<b>MMA:</b>	Metilmelanoik Asit
<b>MTHFR:</b>	Metilen-Tetrahidrofolat Redüktaz
<b>MRI:</b>	Manyetik Rözenans Görüntüleme
<b>NAFLD:</b>	Alkol-Dışı Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>NASH:</b>	Alkolsüz Steatohepatit
<b>NIDDM:</b>	İnsüline Bağlı Olmayan <i>Diabetes Mellitus</i>
<b>NF-kB:</b>	Nükleer Faktör-Kb
<b>OR:</b>	Tahmini Risk Oranı
<b>PASİ:</b>	Psöriazis Alan Şiddeti İndeksi
<b>PF:</b>	Plazma Folat
<b>PLP:</b>	Vitamin B6
<b>PRP:</b>	Ptyriasis Rubra Pilaris
<b>PSORS:</b>	Psöriyaz Duyarlılık Lokusu



<b>PsA:</b>	Psöriatik Artrit
<b>RBC:</b>	Kırmızı Kan Hücresi
<b>SC:</b>	Stratum Korneum
<b>SG:</b>	Stratum Germinativum
<b>SGR:</b>	Stratum Granulosum
<b>SL:</b>	Stratum Lucidum
<b>SS:</b>	Stratum Spinosum
<b>TC:</b>	Transkobalamin
<b>TC-I:</b>	Transkobalamin-I
<b>TC-II:</b>	Transkobalamin-II
<b>tHcY:</b>	Homosistein
<b>Th:</b>	Yardımcı T Hücre
<b>TNF:</b>	Tümör Nekroz Faktörü
<b>UC:</b>	Ülseratif Kolit



## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo</b>		<b>Sayfa No.</b>
<b>Tablo 2.1.</b>	Farklı lke ve popülasyonlardaki psöriazis prevalansı dağlımları	7
<b>Tablo 4.1.</b>	Araştırma örneklemini oluşturan bireylerin demografik ve serum B12 vitamini bulguları	37
<b>Tablo 4.2.</b>	Psöriazis tanılı bireylerin demografik bilgi bulguları	38
<b>Tablo 4.3.</b>	Kontrol grubunu oluşturan bireylerin demografik ve serum B12 vitamini bulguları	38
<b>Tablo 4.4.</b>	Kontrol ve hasta grubu arasında B12 vitamini ortalamasının istatistiksel olarak karşılaştırılması	41
<b>Tablo 4.5.</b>	Kontrol ve psöriazis grubundaki bireylerde cinsiyetler arasında B12 vitamini farkının istatistiksel olarak karşılaştırılması	41
<b>Tablo 4.6.</b>	Kontrol ve psöriazis grubu arasında yaş ortalamasının istatistiksel analizi	42

## ŒEKİLLER LİSTESİ

Œekil		Sayfa No.
Œekil 2.1.	Psöriazis teŒhisinde bilinen lezyonlar	5
Œekil 4.1.	B12 vitamini değerlerinin kontrol ve hasta grubundaki dağılımları	40



## ÖZET

Psöriazis, genel popülasyonun %1-5 'ini etkileyen, eritematöz plaklar ile karakterize kronik ve tekrarlayan enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psöriazis, epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve zayıf farklılaşması ile karakterize olan bir T hücresi aracılı enflamatuvar deri hastalığı olarak kabul edilir. Psöriazise yatkınlık kalıtım ile ilişkili olsa da, hastalık enfeksiyon ve stres gibi çevresel faktörlerden de etkilenmektedir. Diyetin psöriazis etiyojisi ve patogeneğinde rol oynadığı öne sürülmüştür. B12 vitamini, DNA sentezi ve hücrel enerji üretimi için gereklidir. B12 vitamini eksikliği, özellikle hayvansal gıdaların sınırlı alınması veya vitamin emilememesi nedeniyle yaygın görülmektedir. Bu bilgiler dahilinde çalışmanın amacı psöriazis tanısı olan hastalardaki B12 vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir. Bu çalışmada Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psöriazis polikliniğine 01.02.2018 – 01.04.2018 tarihleri arasında başvuran ve vitamin B12 düzeyleri istenmiş 88 psöriazis hastası geriye dönük saptanıp hasta grubu olarak kabul edilmiştir. Aynı tarihler arasında diğer polikliniklere başvuran B12 düzeyleri istenmiş, yaş ve cinsiyet uyumlu 72 kişi geriye dönük saptanarak kontrol grubu olarak kabul edilmiştir. Mann Whitney U Non-parametrik testine göre kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında B12 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,092$ ). Ancak psöriazis tanılı hastaların, kontrol grubuna göre daha küçük yaşta olduğu görülmüştür ( $p=0,001$ ). Psöriazisli hastalardaki yaş ortalamasının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca cinsiyet ile de B12 vitamini düzeyleri arasında bir fark görülmemiştir. Elde edilen bu değerlerin ileriki çalışmalarda psöriazis alan şiddeti indeksi (PASİ) ile birlikte korelasyonunun araştırılması, kontrol ve hasta grubunda B12 vitamini düzeyleri arasında fark görülmesi dahi serum B12 vitamini düzeylerine bakılarak hastalık şiddeti hakkında değerlendirme yapılmasına olanak sağlayacak bir belirteç olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Psöriazis, B12 vitamini, Psöriazis ve B12 vitamini ilişkisi

## SUMMARY

Psoriasis is a chronic and recurrent inflammatory skin disease characterized by erythematous plaques, affecting 1-5% of the general population. Psoriasis is considered to be a T cell mediated inflammatory skin disease characterized by hyperproliferation and poor differentiation of epidermal keratinocytes. Although the predisposition to psoriasis is related to heredity, the disease is also affected by environmental factors such as infection and stress. It has been suggested that the diet plays a role in the etiology and pathogenesis of psoriasis. Vitamin B12 is required for DNA synthesis and cellular energy production. Vitamin B12 deficiency is common, especially because of the limited intake of animal originated food or vitamin absorption. The aim of this study is to evaluate the levels of vitamin B12 in patients with psoriasis compared with the control group. In this study, 88 patients with psoriasis who were admitted to the Psoriasis outpatient clinic of Bezmialem Vakif University Medical Faculty between 01.02.2018 - 01.04.2018 and who were asked for vitamin B12 levels were diagnosed retrospectively and accepted as the patient group. During the same period, 72 age and sex matched individuals who were applied to other polyclinics were accepted as control group. There was no statistically significant difference between control group and psoriasis group according to Mann Whitney U non-parametric test ( $p = 0.092$ ). However, patients with psoriasis were found to be younger than healthy controls ( $p = 0.001$ ). The mean age of the patients with psoriasis was lower. There was also no difference between gender and vitamin B12 levels. The investigation of the correlation of these values with the psoriasis area severity index (PASI) in future studies may be a predictor for the evaluation of the severity of the disease by evaluating at the levels of vitamin B12 in the control and patient group even if there is no difference between vitamin B12 levels.

**Keywords:** Psoriasis, vitamin B12, the relationship between psoriasis and vitamin B12

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis, genel popülasyonun %1-5 'ini etkileyen, eritematöz plaklar ile karakterize kronik ve tekrarlayan enflamatuvar bir deri hastalığıdır. Psöriazis ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasında bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, psöriazis hastalarında dislipidemi, hipertansiyon, oksidatif stres, diyabet ve metabolik sendrom gibi risk faktörleri daha yaygındır [1].

Psöriazis, hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyebilir. Farklı tedavi yaklaşımları olmasına karşın bu yaklaşımlar tam bir iyileşme hali için yeterli olmamaktadır. Tedaviler arasında topikal uygulamalar, sistemik tedaviler ve fototerapi mevcuttur. Bu tedavilerden bazıları önemli yan etkilerle ilişkilidir. Bu nedenle, bozukluğun nedenlerini ele alan, daha az yan etkiye sahip, etkili ve uygun maliyetli tedaviler için bir gereksinim söz konusudur [2].

Psöriazis, epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve zayıf farklılaşması ile karakterize olan bir T hücre aracılı inflamatuvar deri hastalığı olarak kabul edilir. Psöriazise yatkınlık kalıtım ile ilişkili olsa da, hastalık enfeksiyon ve stres gibi çevresel faktörlerden de etkilenmektedir. Diyetin psöriazis etiyolojisi ve patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Açlık dönemleri, düşük enerjili diyetler ve vejeteryan diyetlerinin bazı çalışmalarda psöriazis semptomlarını arttırdığı gösterilmiştir. Bununla beraber doymamış yağ asitleri açısından zengin diyetler de yararlı etkiler göstermiştir [3]. Bu diyetler, yağ asidi metabolizmasını değiştirerek eikozanoid profili etkiler ve böylece enflamatuvar süreçler bastırılır.

B12 vitamini, DNA sentezi ve hücresel enerji üretimi için gereklidir. B12 vitamini eksikliği, özellikle hayvansal gıdaların sınırlı alınması veya vitaminin emilememesi nedeniyle yaygın görülmektedir. Vejeteryenler, hayvansal gıdaların düşük alımı veya diğer kısıtlayıcı diyet kalıpları olan bireylerde de olduğu gibi B12 vitamini eksikliği açısından risk altındadır. B12 vitamini eksikliğinin uzun dönem sonuçları tam olarak bilinmemektedir, ancak gebelik sonuçlarına göre, vasküler, bilişsel, kemik ve göz sağlığı üzerinde olumsuz etkilere neden olduğu bilinmektedir [4].

Literatürde B12 vitamini ve psöriazis ilişkisi üzerine kurulmuş teoriler bulunsa da bu konudaki araştırmalar sınırlı sayıdadır. Kural ve ekibi [5], 30 psöriazisli hasta ve 30 kontrol grubu içeren bir çalışma yapmıştır. Buna göre psöriazisli hastalarda B12 vitamini düzeylerini daha yüksek bulmuştur. Ayrıca homosistein ve B12 vitamini

düzeylei arasında ters bir ilişki olduğunu tespit etmiş, ancak homosistein ve folik asit düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını göstermiştir. Cakmak ve ekibi [6], 70 psöriazisli hasta ve 70 kontrolde, homosistein ve folik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ters korelasyon bulmuştur. Ancak hasta ve kontrol grupları arasında B12 vitamini düzeylerinde anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir.

Bu bilgiler dahilinde çalışmanın amacı psöriazis tanısı olan hastalardaki B12 vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesidir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Psöriazis Tarihçesi

Psöriazis hastalığının tanımlanması Antik Yunan'a dayanmaktadır. Tıp alanına öncülük eden Yunanlılar, deri hastalığını *psora*, *lepra* ve *leichen* kategorilerine ayırmışlardır. *Psora* kaşıntı, *lepra* ise Yunanca *lopos* (epidermis) ve *lepo* (skala) kelimelerinden türetilmiştir. Hipokrat (MÖ 460-377) cilt bozukluklarının tanımlarını yazan ilk araştırmacılardan biridir. Psöriazis, cüzzam ve diğer enflamatuvar cilt bozukluklarının kuru, pullu, şekil değiştiren döküntülerini tanımlamak için *lopoi* sözcüğünü kullanmıştır. Pek çok tarihçi Roma düşünürü Celsus'u (MÖ 25-45 MS), papuloskuamöz hastalıkların ilk klinik tanımlaması ile anmaktadır [7].

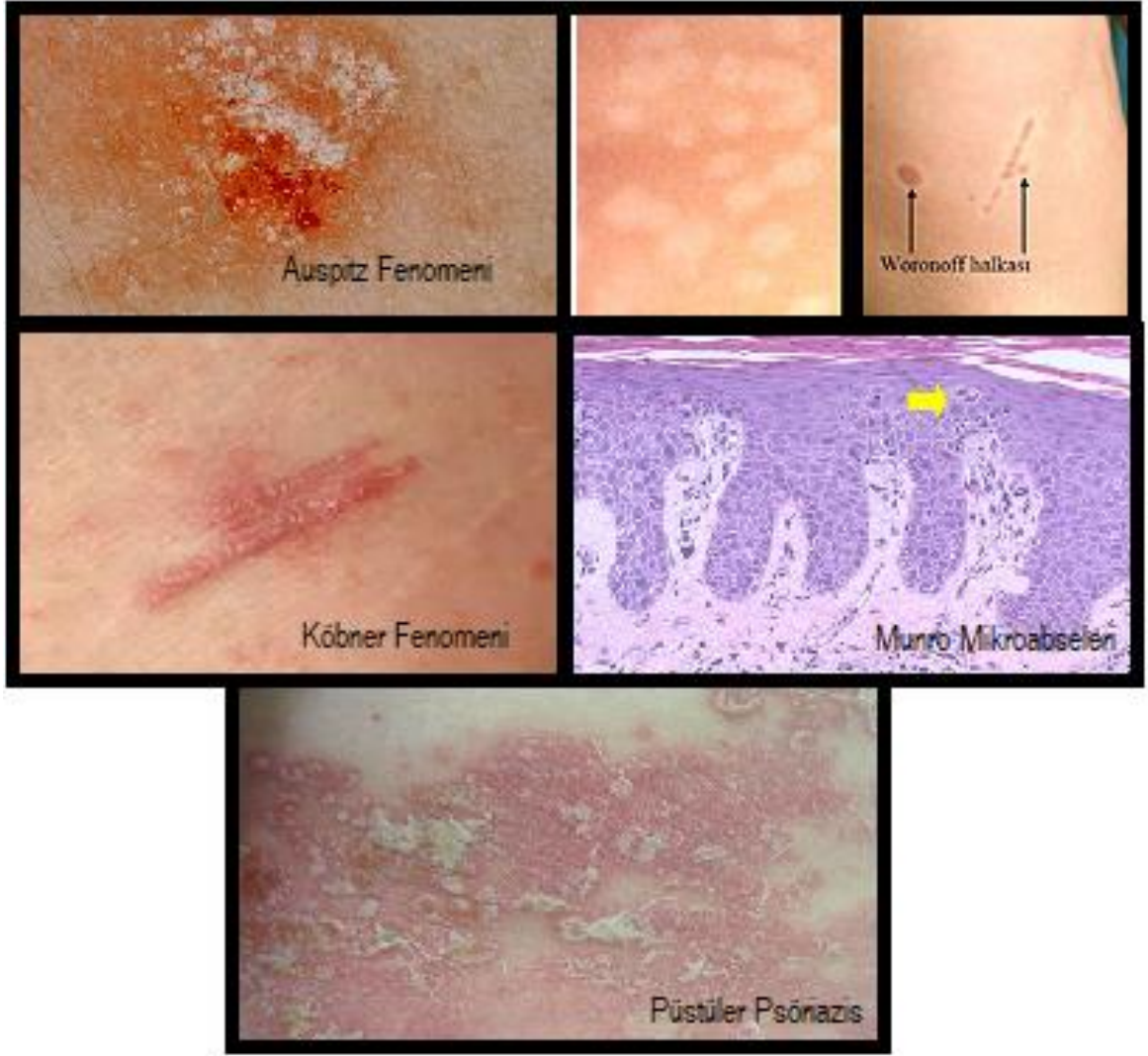
Celsus, impetigoların tanımlamasını yaparak ikinci impetigo türünün pullarla kaplı kırmızı deri ile karakterize olduğunu belirtmiştir. Bu tanım, psöriazis gibi bir tür papuloskuamöz hastalığını önermektedir. Galen (MS 133–200) ilk olarak psöriazis hastalığı terimini kullanmıştır. Ancak onun tanımlaması psöriazis olarak adlandırılan bozuklukla tutarlı değildir. Psöriazis hastalığını göz kapaklarının ve skrotumun kaşıntılı bir deri hastalığı olarak tanımlamıştır. Psöriazis terimini kullanmasına rağmen, onun tanımının büyük olasılıkla seboreik dermatiti temsil ettiği düşünülmektedir. Tüm enflamatuvar cilt hastalıklarının birlikte gruplandırılması hastaların psöriazis olarak tanı almasına yol açmıştır. Yüzyıllar boyunca, psöriazis hastaları cüzzamlı gibi bir muameleye maruz kalmıştır. Yaklaştıklarını duyurmak için bir zil ya da sesli bir aparat taşımaları gerekmiş ve özel bir elbise giymek zorunda kalmışlardır. Ayrıca, sadece cüzzamlı olan kişilere dokunabilir veya birlikte yemek yiyebilmişlerdir. 1313 yılında, Phillip Fair, Fransa'da böyle kişilerin kazıklarda yakılmasını emretmiştir [8].

1809'da Willan, şimdi psöriazis olarak bilinen özellikleri detaylandırarak Celsus'un papuloskuamöz tanımının üzerine yapılandırmıştır. Bununla birlikte, psöriazis ve cüzzam karmaşasını sürdüren *lepra vulgaris* terimi altında modern psöriazis hastalığını tanımlamıştır. *Lepra vulgaris*, dizlerde en sık ortaya çıkan gümüş-beyaz döküntüler ile yaygınlaşan, keskin bir şekilde genişlemiş eritematöz plaklar olarak tanımlanmıştır [7]. Willan'ın tanımından sonra onlarca yıl boyunca, bazı araştırmacılar psöriazis terimini kullanmıştır. Diğerleri ise *lepra* terimini tercih etmiştir [8].



Doktorlar psöriazis hastalığını benzer deri bulguları olan diğer hastalıklardan ayırt etmekten yoksundu. Psöriazisin nihayetinde farklı bir hastalık olarak kabul edilmesi ile hastaların daha iyi tanı alması sağlanmıştır. 1841'de, Gibert'in çalışmalarından kısa bir süre sonra Hebra, psöriazisin klinik profilini cüzzamdan ayırmıştır [8].

Gibert ve Hebra'nın yaptığı ayrımlar, hastaları doğru bir şekilde teşhis etmek ve özel terapiler geliştirmek için gerekliydi. 19. yüzyılda psöriazis hastalığının ayrı olarak tanımlanması, hastalığın giderek daha doğru bir şekilde tanımlandığı bir döneme neden olmuştur. Hebra'nın öğrencilerinden biri olan Heinrich Auspitz [1835–1886), psöriazis olan hastalarda skuamaların kaldırmasının ardından eritramatöz zeminde ortaya çıkan, uzamış dermal papilla uçları olan kanama odaklarına dikkat çekmiştir. Günümüzde buna “Auspitz belirtisi” olarak değinilmektedir [9]. Auspitz belirtisi ile birlikte, Köbner fenomeni de psöriazis hastalığının karakteristik bir özelliğidir. 1876'da, Köbner, fiziksel, kimyasal veya mekanik travma nedeniyle epiderminin zedelenmesi üzerine ortaya çıkacak psöriatik lezyonların eğilimini tanımlamıştır. Köbner'in gözlemi, psöriatik lezyonun başlangıcında vasküler kompartmanın öneminin kavranmasını sağlamıştır. Yirmi yıl sonra, 1898'de Munro, “Munro mikroabseleri” olarak bilinen stratum korneum veya altında yerleşik olan epidermal mikroabseleri tanımlamıştır. 20. yüzyılın başlangıcı ile birlikte psöriatik lezyonlara dair daha ileri tanımlamalar yer almıştır. Auspitz belirtisi, Köbner fenomeni, Munro mikroabseleri, püstüler psöriazis ve Woronoff halkası (Şekil 2.1.), hekimlerin psöriazisi olan hastaları daha güvenli bir şekilde teşhis etmesine olanak vermektedir [10].



Şekil 2.1. Psöriazis teşhisinde bilinen lezyonlar

## 2.2. Psöriazis Tanımı

Psöriazis, kronik, tekrarlayan enflamatuvar bir cilt bozukluğudur. Plak tipi psöriazis (*psoriasis vulgaris*) olarak adlandırılan en yaygın tip, pembe-kırmızı kabarık bir zeminde parlak, beyaz, kalın ve kuru pullanmalar ile karakterizedir. Plak tipi psöriazise ek olarak, erüptif (guttat) psöriazis, püstüler psöriazis, psöriatik artrit ve psöriatik eritroderma dahil olmak üzere dört farklı formu bulunmaktadır. Psöriazis, T lenfositler olarak bilinen bağışıklık hücrelerinin, hem cildin vasküler olmayan dış tabakasında hem de daha derin vasküler tabakasında yer alan sağlıklı cilt hücrelerine saldırması sonucu ortaya çıkan bir immün aracılı (veya otoimmün) bozukluktur. Bu saldırı cilt hücrelerinin normalde 20 ila 28 gün arasında olan ömrünün yaklaşık 3 ila 5 güne kısalmasına neden olur ve hücreleri normalden daha hızlı çoğalmaya zorlar. Psöriazis olan hastaların % 10-80'inde tırnak tutulumu bulunur. Psöriazis çeşitli klinik

bir spektrum gösterir ve aynı hastada aynı anda birden fazla formu bulunabilmektedir [10].

### **2.3. Psöriazisin Epidemiyolojisi**

Dünya çapında psöriazis prevalansının yaklaşık % 2–3 olduğu tahmin edilmektedir. Hastalığın dünyanın kutup bölgelerinde daha yüksek prevalansa sahip olduğu bilinmesine rağmen, Hindistan gibi tropikal / subtropikal bir ülkedeki hastalık yükü göz ardı edilemez düzeydedir. Hindistan gibi çeşitlilik barındıran bir ülkede, psöriazis yaygınlığı, çevresel ve genetik faktörler nedeniyle bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Psöriazis için erkeklerde daha yüksek bir prevalans bildirilmiş olup başlangıcı yaşamın üçüncü ve dördüncü on yılındadır. Psöriazis insidansı erkeklerde yaş ile birlikte artış göstermekte olup, kadınlarda en yüksek insidans 60-69 yaş grubunda ortaya çıkmıştır. Erkeklerde başlangıçtaki 6-10 yaş grubundaki psöriazis sıklığı da, 11-15 yaş grubundaki kızlara göre daha yüksektir [11]. Çocukların % 9,8-28 'inde pozitif bir aile öyküsü ortaya çıkabilmektedir.

Hastaların yaklaşık % 70'i eklem tutulumundan önce psöriazis geliştirirken başka bir %15 'lik kesimde artrit, psöriazis başlangıcından bir yıldan daha önce gerçekleşmektedir. Vakaların geriye kalan % 15'inde ise, iki durum birbirinden 12 ay aralıklarla ortaya çıkmaktadır. Psöriatik artrit'in yıllık tahmini insidansı ve prevalansı, Batı ülkelerinde ve Çin'de benzer sonuçlara sahip olup, sırasıyla 100000 vakada 3,0–23,1 ve 100000 vakada 1–420 kişidir [1, 11]. Farklı ülke ve popülasyonlardaki psöriazis prevalansı dağılımları Tablo 2.1. de yer aldığı şekildedir.

**Tablo 2.1.** Farklı ülke ve popülasyonlardaki psöriazis prevalansı dağılımları [11].

<i>Bölge</i>	<i>Prevalans (%)</i>	<i>Popülasyon</i>
Samoa Adaları	0	
Amerika Birleşik Devletleri	0	Yerlileri
Alaska	0	Yerlileri
Avustralya	0	Aborjinler
Mali	0,05	
Nijerya	0,08-0,4	
Angola	0,3	
Japonya	0,3-1,2	
Çin	0,4	Henan bölgesi
Nijerya	0,7	
Hindistan	0,7	
Amerika Birleşik Devletleri	0,7	Afro-Amerikalı
Doğu-Afrika	0,7	
Brezilya	1,3	
Norveç	1,4	
Hırvatistan	1,55	
Birleşik Krallık	1,6	
Venezuela	2	
Avustralya	2,6	Beyaz Irk
Uganda	2,8	
Mısır	3	
Meksika	3	
Tanzanya	3	
Kuveyt	3,1	
Kenya	3,5	
İspanya	3,7	
Malezya	4-5,5	
Paraguay	4,2	
Güney Afrika	4,5	
Amerika Birleşik Devletleri	4,6	
Kanada	4,7	

## 2.4. Normal Cilt (Deri) Histolojisi

Cilt, insanlar ve çevreleri arasındaki ara yüz ve vücudun en büyük organıdır. Ortalama 4 kg ağırlığında ve 2 m<sup>2</sup>'lik bir alanı kaplamaktadır. Vücudu sert dış koşullardan koruyan ve başta su olmak üzere önemli vücut bileşenlerinin kaybını önleyen bir bariyer görevi görür. Bir yanık ya da toksik epidermal nekrolizde olduğu gibi cildin tahrip edilmesinden kaynaklanan bir ölüm ve akne gibi lezyonlar, hayati önemden kozmetik sorunlara kadar birçok önemli unsuru içermektedir.

Cilt, vücudun en büyük organı olarak kabul edilir ve birçok farklı işlevi vardır. Termoregülasyon, koruma, metabolik fonksiyonlar ve algılama gibi farklı görevlere sahiptir. Deri, her biri cildin genel işlevinde belirgin bir rol sağlayan üç katmandan oluşur: Epidermis, dermis ve subkütan doku. Dermis, adipoz doku depolayan ve toplam anatominin yüzeysel fasyası olarak kabul edilen subkütan bağ dokusu olarak da adlandırılan altta yatan bir hipodermise bağlıdır [12].

Epidermis, cildin en yüzeysel tabakasıdır ve yabancı maddelerin vücuda invazyonuna karşı ilk korunma bariyerini sağlar. Epidermisin ana hücreleri keratinositler olarak adlandırılır. Diğer hücre tipleri olarak da pigment üretiminden sorumlu olan melanositler ve immün hücreler olan langerhans hücreleridir. Epidermis, beş tabaka veya strataya ayrılmaktadır: *stratum germinativum* (SG), *stratum spinosum* (SS), *stratum granulosum* (SGR), *stratum lucidum* (SL) ve *stratum korneum* (SC). Bir keratinosit derece derece yüzeye geç ederek deskuamasyon olarak adlandırılan bir sürece gider [12].

- *Stratum basale* ya da *stratum germinativum* - dermisten bazal membran (bazal lamina) ile ayrılan ve hemidesmozomlarla bağlanan en derin tabakadır. Hücreler, kübik sütunlar şeklindedir ve mitotik olarak aktif kök hücrelerdir.
- *Stratum spinosum* ya da dikenli hücre tabakası - düzensiz, desmozomlar ile dışa doğru uzayarak komşu hücrelere temas eden süreçler (omurgalar) içeren çok düzlemlili hücrelerdir.
- *Stratum granulosum* - keratohiyalin granülleri içeren elmas şekilli hücrelerdir.
- *Stratum lucidum* - eğer varsa, eleidinden (keratohiyalin transformasyon ürünü) oluşan ince şeffaf tabaka; Genellikle sadece kalın deride görülür.

- *Stratum korneum* - en dış tabaka; skuamöz (anükleat) olarak bilinen ölü hücreler; Kalınlığı değişen özellikle de ciltte kalınlaşmış tabakadır.

Dermis, epidermis ve subkütan yağ arasında bulunur. Epidermisi yapısal ve besleyici olarak destekler. Kalınlığı, avuç içleri ve ayak tabanlarında en fazla olup göz kapaklarında ve peniste en ince durumda olarak değişiklik göstermektedir. Yaşlılıkta, dermiş elastikiyetini kaybeder ve incelir. Dermis, termoregülasyonun önemli işlevlerini üstlenir ve epidermisi beslemek için vasküler ağı destekler. Dermis tipik olarak bir papiller dermis ve retiküler tabaka olmak üzere iki bölgeye ayrılır. Dermis çoğunlukla cildin desteğini ve elastikiyetini veren kollajen, elastin ve fibroblastları içerir. Ayrıca, epidermisten geçen yabancı istilacılara karşı savunma yapan bağışıklık hücreleri de vardır.

Hipodermis olarak da bilinen deri altı dokusu, cildin en iç tabakasıdır. Daha büyük kan damarlarını ve sinirleri barındıran yağ ve bağ dokularından oluşur. Deri altı doku bir izolatör gibi davranır ve vücut sıcaklığını düzenler. Bu tabakanın kalınlığı vücuda ve kişiden kişiye değişiklik gösterir. Deride, tümü embriyolojik olarak epidermal olan saç folikülleri (HF), ter bezleri ve yağ bezleri (sebasöz bezler) gibi çeşitli uzantılar bulunur.

## 2.5. Psöriazisin Histolojisi

Psöriazis, gümüşümsü skuamlarla kaplı bir epidermis ile karakterize, sık görülen, kronik, tekrarlayan, papuloskuamöz dermatittir. Fleksural ve intertriginöz bölgeler, “ters (invers) psöriazis” olgusunda etkilense bile, kafa derisi, sakral bölge ve ekstremitelerin ekstansör yüzeyleri sıklıkla rol alır. Psöriazisin histolojisi, parakeratoz (*stratum korneum* içinde hücre çekirdeği) ve keratinositlerin (psoriasiform hiperplazi) dikenli hücre tabakasının kalınlaşmış yansıması ile karakterizedir. Granül tabaka içermemektedir. Polimorfonükleer lökositler ve lenfositler dermis (CD8+) ve epidermis (CD4 +) ‘e infiltre olurlar [12].

Psöriazis, tek bir lezyonun evrimi sırasında morfolojik değişiklikler içeren dinamik bir dermatozdur. Erken evrede, papiller dermanın kan damarları uzamakta, dilatasyona uğramakta ve lenfositik infiltrasyon görülmektedir. Damarlar, lümenlerindeki bazı nötrofillerle genişlemiş ve kıvrımlı haldedir. Lenfositler ve nötrofiller, epidermise ulaşan damardan ortaya çıkar. Damar dışına akan nadir eritrositler bulunabilir. Bu fazdaki epidermis oldukça normaldir.

Kısa bir süre sonra, belirgin bir şekilde kısalmış hücre döngüsü süresinden kaynaklandığı düşünülen granüler hücre tabakası kaybı ve parakeratoz kütlelerin oluşumları ile epidermisin kalınlaşması söz konusudur. Keratinositler hızla çoğalır ve olgunlaşır, böylece terminal farklılaşması tamamlanmış olur. Bu nedenle, skuamöz keratinositler, intakt çekirdekleri korur. Bunun sonucunda normal olarak korneositlerin adezyonunu güçlendiren birkaç ekstrasellüler lipit açığa çıkarır. Zayıfça adherent olan stratum korneum, psöriazis lezyonlarının karakteristik skuamalarına yol açar. Dağınık nötrofiller parakeratoz kütlelerin kenarında görülmekte olup bu durum Munro mikroabselerinin en erken belirtisidir. İleri evrede düzenli akantoz (stratum spinosum kalınlaşması) ve epidermal “psöriaziform hiperplazisi” ile karakterizedir [12].

Mitotik aktivite genellikle oldukça belirgin olup bu durumun hiperproliferatif doğasının bir başka göstergesidir. Parakeratoz granül tabaka kaybı ile bitişik mukozit halini alır. İnflamatuar hücrelerin epidermisten parakeratotik skuam içine transmigrasyonu, nötrofillerin intrakorneal toplanmasına bir başka deyişle “Munro mikroabseleri”ne neden olur. Stratum spinosumda benzer birikim, “Kogoj süngerimsi püstülü” olarak tanımlanmaktadır. Subkorneal apseler belirgin olduğunda hastalık püstüleri psöriazis olarak tanımlanmaktadır [12].

Dermal inflammatuar infiltrasyon erken lezyonlarda daha ağırdır ve birkaç Langerhans hücresiyle birlikte nadiren nötrofilleri, esas olarak ise T lenfositlerini içermektedir. Epidermal bazal membran altında, CD11c pozitif makrofajlar bulunmaktadır. Nötrofillere ek olarak, T lenfositler de epidermis boyunca ve dermiste daha büyük miktarlarda keratinositler arasında dağınık şekilde bulunur. İmmunohistokimyasal analiz ile epidermiste bulunan lenfositlerin başlıca CD8+ T hücreleri olduğu, dermisteki lenfositlerin ise CD4+ T hücrelerinin periferik kanda görülenlere benzer baskınlıkta olduğu gösterilmiştir [12]. Sonraki lezyonlar intakt granüler bir tabaka ve inflammatuar hücrelerin hafif ekzositozunun olduğu ortokeratozudur. Munro mikroabseleri ve Kogoj süngerimsi püstülleri, psöriazisin tanısal ipuçlarıdır, ancak her zaman mevcut değildir. Diğer tüm özellikler alerjik kontakt dermatit ve atopik dermatit gibi çok sayıda ekzematöz dermatit de bulunabilir. Sonradan gelişen lezyonlar, *Lichen simplex kronikustan* ayırt edilmelidir. Psöriazisin aksine, belirgin bir granüler tabaka, belirgin bir akantoz ve dermal fibroz görülür. PAS

ve Gram boyaları, bakteriyel impetigo, kandidiyaz ve püstüler dermatofitoz vakalarında mikroorganizmaları tanımlamak için faydalıdır [12].

## 2.6. Psöriazis Sınıflandırması

Psöriazis klinik olarak püstüler ve püstüler olmayan lezyonlar olmak üzere iki sınıfa ayrılır [1, 11, 12].

### 1) Püstüler olmayan psöriazis

- *Psoriasis vulgaris* (erken ve geç başlangıçlı)
- Guttat psöriazis
- Eritrodermik psöriazis
- Palmoplantar psöriazis
- Psöriatik artrit (PsA)
- Ters (invers) psöriazis

### 2) Püstüler psöriazis

- Genelleştirilmiş püstüler psöriazis (von Zumbusch tipi)
- Impetigo herpetiformis
- Lokalize püstüler psöriazis
  - Palmoplantar püstüler psöriazis (Berber tipi)
  - Hallopeau'nun akrodermatiti

### 2.6.1. Psöriazis Hastalığının Morfolojik Çeşitleri

Psöriazis hastalığının morfolojik çeşitleri arasında psöriazisin en sık görülen tipi olan kronik plak psöriazis hastalığı (*psöriazis vulgaris*), ikinci en sık görülen tipi olarak guttat psöriazis hastalığı (guttat erüpsiyon psöriazis hastalığı), eritramatöz arkaplan üzerinde yaygın püstüllerin olduğu püstüler psöriazis ve son olarak lezyonların süresiz olarak deriye yerleştiği tip olan eritrodermik psöriazis hastalığı yer almaktadır [13].

### 2.6.2. Psöriazis Hastalığının Yerleşim Yerine Göre Çeşitleri

Yerleşim yerine göre başlıca deride psöriazis, avuç içi ve tabanı püstüler psöriazis, çoklu sayıda yerleşmesi halinde avuç içleri ve tabanlarının psöriazisi, fleksör bölgelerdeki psöriazis olan ters yerleşimli psöriazis tipi, tırnakta görülen psöriazis,



püstüler psöriazis hastalığı aşamaları ve psöriatik artrit olarak sayılabilmektedir [13, 14].

## 2.7. Psöriazis Tipleri

### 2.7.1. Psöriazis vulgaris (Kronik plak tipi psöriazis)

Psöriazisin en sık görülen klinik formu olan *Psöriazis vulgaris*, vakaların yaklaşık %90 'ını oluşturur. Klinik olarak keskin sınırlarla eritematöz plaklar olarak gözlenir. Tüm vücudu kaplayan çok sayıda oval ya da düzensiz plaklar şeklinde lezyonlar yer almaktadır. Plak tipi psöriazis temel olarak vücudun herhangi bir yerinde gelişebilmektedir. Baş, dirsek, diz ve sırt sıklıkla etkilenen bölgelerdir. Plaklar ayrıca sıklıkla kulakların arkasında ve ellerde, ayaklarda ve göbek deliğinde ortaya çıkabilmektedir. Bu lezyonlar için önceden travma almış bölgeler predileksiyon bölgesini oluşturabilmektedir. Daha az sıklıkla, kasıkta veya kalçalar arasında, kalça altlarında, genital bölgede veya kadınlarda meme altında ve arasında deri kırışıklıkları gibi cilt kıvrımlarında da ortaya çıkabilirler. Çoğu zaman daha az skuamalar içermektedir. Bunun nedeni bu bölgelerdeki derinin genellikle kuru olmaması ve sürekli sürtünme varlığıdır ve bu nedenle çok sayıda plak oluşmamaktadır [13].

El ve ayaklardaki cilt çok kuru ve çatlayabilmekte ve bu durum hasta için oldukça acı verici olabilmektedir. Özellikle hareket halindeyken çatlak cilt uzanırsa, sitrik asit gibi tahriş edici maddelerle temas ederse veya bir şeye çarparsa bu acı şiddeti artmaktadır.

Psöriatik plak yüzeyinin künt bir bisturi yardımıyla kazınması sonucunda, kepekler mum gibi tabakalar halinde kolayca dökülür. Bu deskuamasyona bazen “mum lekesi fenomeni” denir. Bu durum, parakeratotik hiperkeratozun bir belirtisidir. Eğer psöriatik plak daha fazla kazınırsa, lezyona yapışan ıslak bir tabaka ortaya çıkabilir. Bu, epidermisin dermal papillalarının son tabakasıdır ve “son membran” olarak bilinen psöriazisin patognomonik bir bulgusudur. Plağın daha fazla kazınması, eritematöz arka planı ve kanayan odakları, “Auspitz belirtisi” olarak bilinen küçük odaklar ile ortaya çıkarır. İyileşen psöriatik plaklar etrafında hipopigmente, “Woronoff halkası” görülebilir [14]. Bu halkanın patogenezi tam olarak açıklığa

kavuşturulmamıştır; Ancak iyileşmekte olan lezyonlarda azalan prostaglandin düzeyleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

### **2.7.2. Guttat psöriazis**

Bu tip psöriazis çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Lezyonlar aniden, küçük damlacıklar gibi bir görünümle başlar ve genellikle streptokok enfeksiyonlarından sonra ortaya çıkan skuamöz psöriatik papüller olarak daha az görülür. Bu psöriazis formu en sık HLA-Cw6 geni ile ilişkilidir. Sıklıkla antistreptolizin O (ASO) antikoru değeri yükselir. Enfeksiyonun gerilemesi ile lezyonlar genellikle kendiliğinden kaybolur. Lezyonlar yaygın olarak gövdede, ekstremitelerin proksimal kısmında, yüz ve kafa derisinde görülüp yaklaşık 3-4 ay içinde gerilemektedirler. Bazen lezyonlar büyür ve psöriatik plağın şeklini alırlar [13, 14].

Topikaller, guttat psöriazis için tercih edilen tedavi olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte, insanlar sıklıkla ciltlerindeki çoklu küçük lezyonlara uygulamak için bu uygulamayı ihmal etmektedir. Ultraviyole ışık B (UVB) veya PUVA (ışık hassaslaştırıcı ilaç psoralen artı ultraviyole ışık A) ile fototerapi tedavisi de guttat psöriazis hastalığı için çok etkilidir. Sadece şiddetli vakalarda bu tip bir psöriazis hastalığı için sistemik ilaçlar (ağızdan veya enjeksiyonla verilen ilaçlar) reçete edilmektedir.

### **2.7.3. Eritrodermik psöriazis**

Psöriazis lezyonları, bu psöriyazis formunda vücut yüzeyinin yaklaşık % 80'ini etkiler. Psöriazisli hastaların yaklaşık %1-2,25 'inde görülen nadir bir türdür. Ağırıklı olarak eritematöz lezyonlar görülür, tipik papül ve plaklar karakteristik özelliklerini kaybeder. Deskuamasyon çok farklı değildir. Eritrodermik psöriazisli hastalarda yaygın vazodilatasyona bağlı hipotermi görülebilir. Deskuamasyon ayrıca protein kaybına ve alt ekstremitelerin ödemi gibi kardiyak, hepatik ve böbrek yetmezliği gibi ilişkili sistemik problemlere neden olabilir. Ek olarak, cildin koruyucu bariyeri bozulmakta ve sistemik reaksiyonların gelişmesine yol açmaktadır. En sık olarak, psöriazis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişmekte veya bağımsız olarak eritrodermik psöriazis şeklinde başlayabilmektedir. Tırnak bozuklukları çok çarpıcı olabilir. Dermatopatik lenfadenopati ve ciddi kaşıntı görülebilir. Eritrodermi

durumunda, psöriatik eritroderma veya *ptyriasis rubra pilaris* (PRP) eritrodermi için sağlam derideki küçük alanların varlığı değerlendirilmelidir. Belli bir laboratuvar bulgusu yoktur. Önemli kardiyovasküler şok veya septik şok riski vardır; bu nedenle, bu bulgular yakından takip edilmelidir. Kötü prognozlu, potansiyel olarak ölümcül ve tedaviye dirençli bir klinik tablodur [13, 14].

#### **2.7.4. Palmoplantar psöriazis**

Psöriazis, her yaştan bireyleri etkilerken, palmoplantar psöriazis, 20 ile 60 yaş arasında bir ortalama başlangıç yaşına sahiptir. Palmoplantar psöriazis kadınlarda 8:2'lik bir kadın-erkek oranıyla, açık bir şekilde kadınlarda belirgin bir eğilim göstermesine rağmen, cinsiyete özgüllük bu form için etkisi tam olarak aydınlatılmamış bir faktördür. İnsidansı belirlenmemesine rağmen, psöriazisin palmoplantar varyantı, % 2 ila % 5 oranında popülasyonu etkileyen tüm psöriazis vakalarının % 3-4'ünü oluşturmaktadır [13, 14].

Genellikle bu tip psöriazis simetrik olarak el- ayak avuç içlerini içerir ve tenar bölgeleri hipotenar bölgelerden daha sık etkilenir. Eritem her zaman bulunmaz, ancak var olduğunda pembemsi sarı renkli bir lezyon gibi görünür. Skuamlar baskın lezyonlar şeklinde olup kalın kepekler keratoderma görünümü verebilir.

Palmoplantar psöriazisin tam olarak nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte, palmoplantar psöriazise genetik ve çevresel faktörlerin bir kombinasyonunun neden olduğu düşünülmektedir. Palmoplantar psöriazis ile ilişkili en yaygın genetik faktör, insan lökosit antijeni (HLA) Cw6'yı içerir. Palmoplantar psöriaziste CARD14 genindeki varyasyonlar ve IL-19 alt ailesindeki genler için olası bağlantıların da olabileceği ön görülmektedir. Çevresel tetikleyiciler, sigara, iritanlar, sürtünme ve manuel veya tekrarlayan travmayı içermektedir. Paradoksal olarak, anti-tümör nekroz faktörü-alfa ajanlarının palmoplantar döküntülerini indüklediği gösterilmiştir.

Palmoplantar psöriazisi olan hastaların çoğunluğu mevcut veya eski sigara içen bireyleri kapsamaktadır. Terleme bezlerindeki aktif nikotin reseptörlerinin, bu hastalık sürecinde inflamatuvar bir yanıtı açtığı ileri sürülmektedir. Palmoplantar psöriazis ayrıca tiroid hastalıkları ve sigara kullanımı ile bağlantılıdır. [13, 14].

Palmoplantar psöriazis hastalığının patogenezi, genetik faktörler ve antijenik tetikleyiciler arasındaki karşılıklı etkileşim olduğu için psöriazis hastalığına benzerdir.

Psöriaziste en sık ilişkili insan lökosit antijeni HLA-Cw6 'dır. Psöriazis duyarlılığı PSORS1 kromozom 6p21 üzerindeki lokus ile ilişkilidir, ancak bu genin palmoplantar psöriazis ile ilişkisi açık değildir. Alternatif olarak, bir çalışmada, palmoplantar püstülozis ve PSORS1 lokusu arasında bir ilişki bulunamamıştır. Diğer çalışmalar, CARD14 genindeki varyasyonlar ve palmoplantar püstüloziste IL-19 alt ailesindeki genler ile olası bağlantılar olduğunu göstermiştir [13, 14].

### 2.7.5. Psöriatik artrit (PsA)

Psöriatik artrit (PsA)'nın genel prevalansı % 0,02-0,1 arasında değişirken, psöriazisli hastalarda prevalansı % 5,4-7 arasında değişmektedir. Ciddi cilt tutulumu ve özellikle püstüler psöriazis vakalarında, PsA prevalansı % 30-40'a çıkmaktadır. Komplikasyonsuz psöriazis genellikle yaşamın ikinci veya üçüncü on yılında başlarken, PsA prevalansı üçüncü on yılda artar. PsA'da ortalama erkek: kadın oranı 1:1'dir. PsA'lı hastaların % 70'inde psöriazis, artrit semptomlarının ortaya çıkmasından önce ortaya çıkarken, olguların % 15'inde cilt lezyonları artrit ile eşzamanlı olarak görülür. Hastaların % 15'inde artrit, deri lezyonlarının ortaya çıkmasından önce kendini gösterir. Psöriazis artritli olan hastaların % 80'inde tırnak tutulumu görülür [12-14].

PsA spondiloartrit kompleksinin bir parçası olarak bulunmaktadır. PsA hastaları, çeşitli dermatolojik özellikler ve sonuçlar ile heterojen klinik sunumlara sahiptir. PsA başlangıçta hafif bir hastalık olarak kabul edilirken geçtiğimiz on yılda hastaların % 40-60'ı eroziv ve deforme olan eklem komplikasyonları geliştirdiği görülmektedir. PsA'nın neden olduğu eklem hasarı komplikasyonları sadece düşük artiküler fonksiyona ve daha yüksek mortaliteye neden olmakla kalmamakta, aynı zamanda hastaların çalışma ve sosyal ilişkilerini de etkilemektedir. PsA semptomlarının remisyonu, son çalışmalarda erken tanı ve tedaviye bağlanmaktadır. Bununla birlikte, PsA semptomlarının yetersiz tanınmasından ve etkili tarama araçlarının olmamasından ötürü psöriazis hastalarında PsA tanısı konulamaktadır [12-14].

Psöriatik artritte hastalık aktivitesini, ilerleyişini ve tedavi yanıtını ölçmek için, ideal olarak kohortlarda, klinik çalışmalarda ve klinik uygulamada kullanılabilen doğru, güvenilir ve uygulanabilir sonuç ölçümlerinin kullanılması önemlidir. Yakın

zamana kadar, PsA'da bu metodolojiye odaklanan az sayıda çalışma yer almaktadır. Klinik araştırmalar ve uzun süreli klinik kayıtlar farklı sonuç ölçütleri kullandı. Gelişmekte olan terapilerle, sonuçların değerlendirilmesine dair uygun metodolojiye odaklanma eğilimi, diskriminant ve duyarlı enstrümanların kullanılmasını sağlamak için artmıştır. Psöriazis ve psöriyatik artrit topluluyla bağlantılı olarak, Romatolojideki Sonuçlarının Ölçütlerine Yönelik Araştırma ve Değerlendirme Grubu (OMERACT) tarafından hazırlanan raporda gözden geçirilen çeşitli hastalık alanları için sonuçların iyileştirilmesine ve geliştirilmesine odaklanmıştır. Değerlendirilecek anahtar alanlar eklemler, deri, entezit, daktilit, omurga, radyolojik olarak değerlendirilen eklem hasarı, yaşam kalitesi ve işlevi içermektedir. Bu alanlar bireysel ve kompozit önlemlerle değerlendirilebilir. Romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psöriyazis alanlarından “ödünç alınmıştır” ve PsA'ya uyarlanmıştır. Diğerleri özellikle PsA için geliştirilmektedir. Düşük oranla doğrulanmış olmasına karşın çoğu, plaseboyu tedavi yanıtından ayırt etmek üzerine iyi performans göstermişlerdir [12-14].

#### **2.7.6. Inverse (Ters) Psöriazis**

Deri örtülerinde lokalize olan psöriazis fleksural veya ters psöriazis olarak adlandırılır. Skuamöz lezyonlar, deri kıvrımlarındaki sürtünme ve nem nedeniyle oluşmaz. Lezyonlar, belirgin konturlu parlak kırmızı, simetrik, infiltratif, fissürlü plaklar olarak kendini gösterir. Keskin konturlu fissürlü plaklar bu psöriazis formu için tanısaldır. Obez bireylerde daha sık görülür ve seboreik lezyonlar geliştirme eğilimi vardır. Bu form genellikle klasik tedavilere daha dirençlidir.

Cildin hassasiyeti nedeniyle tedavi zor olabilmektedir. Steroid kremleri ve merhemler oldukça etkili sayılmakta, ancak plastik örtülerle örtülmemelidir. Deri tipik olarak ters psöriazisi olan bölgelerde daha ince olduğundan, topikal olarak uygulanan ilacın yan etki riski artmaktadır. Bu durum ilacın, ince, hassas ciltte yüksek oranda emiliminden kaynaklanmaktadır. Steroidlerin aşırı veya kötüye kullanımı cildi daha fazla inceltebilmekte ve çatlamalara neden olabilmektedir. Bu alanlar maya ve mantar enfeksiyonlarına eğilimli olduğundan, doktorlar tarafından enfeksiyonlar test edilebilmektedir. Varsa, diğer ilaçlarla kombinasyon halinde seyreltilmiş topikal steroidler reçete edilebilmektedir. Örneğin, anti-maya veya anti-fungal ajanlarla yüzde 1 veya 2 oranında hidrokortizon kullanılabilir. Daha modern tedavi

seçenekleriyle karşılaştırıldığında, sekonder bakteriyel veya fungal bir enfeksiyonun belirgin belirtileri yoksa, Castellani Boyası yaygın olarak kullanılmaz. Castellani'nin Boyası, sızan, enfekte bölgelerin kurummasına yardımcı olmak için kullanılabilir bir yaklaşımdır.

Kalsipotrien (ticari adı Dovonex), kömür katranı veya antralin gibi diğer topikal ajanlar, deri kıvrımlarında psöriazis hastalığının tedavisinde biraz etkili olabilmektedir. Ancak kullanımı rahatsız edici olabilmekte bu nedenle de dikkatli kullanılmalı ve bir sağlık hizmeti sağlayıcısı tarafından uygulanmalıdır.

Takrolimus (ticari adı Protopic) ve pimecrolimus (ticari adı Elidel), egzama tedavisi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi tarafından onaylanan iki topikal ilaçtır. Birçok dermatolog, cilt kıvrımlarındaki psöriazis lezyonları için iyi etki ettiklerini saptamışlardır. Şiddetli ters psöriazis hastalığı olan kişilerde, durumu kontrol etmek için UVB (ultraviyole B) ışık tedavisi veya biyolojik ilaçlar gerekebilmektedir [13, 14].

## **2.8. Psöriazis Patogenezi**

Psöriazis patogenezi, immünolojik hücre fonksiyonunun yanı sıra keratinosit proliferasyonunun/ farklılaşmasının düzensizleştirilmesi ile açıklanabilir. Son zamanlarda, immünolojik patomekanizma önemli ölçüde açıklığa kavuşturulmuştur. Yardımcı T (Th) 1 aşırı aktivasyonunun psöriazis oluşumunu indüklediği düşünülürken, Th17 hücrelerinin önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Th17 gelişimi esas olarak dendritik hücreler tarafından üretilen interlökin (IL) -23 ile korunur. Th17 hücreleri, IL-17A, IL-17F ve IL-22 dahil olmak üzere çeşitli sitokinler üretir. IL-17A ve IL-22 sadece keratinosit proliferasyonunu değil, aynı zamanda tümör nekroz faktörü (TNF) - $\alpha$ , kemokin (C-X-C motifi) ligandı (CXCL) 1 ve CXCL8 üretimini de uyarır. TNF-  $\alpha$ , lenfositler, monositler ve nötrofiller dahil olmak üzere inflamatuvar hücrelerin, dendritik hücre aktivasyonu ile periferal kandan deriye infiltrasyonunu hızlandırır. Ek olarak, antimikrobiyal peptitler, psöriatik deri lezyonlarında aşırı ekspresyona edilir ve antimikrobiyal peptit, LL-37, inflamasyonun gelişmesine yol açan dendritik hücreleri aktive eder. Ayrıca, nükleer faktör- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) sinyalinin aktivasyonu, keratinositlerde keratin 6 ve 16'nın ekspresyonunu indükler, bunlar da akantoz ve epidermiste azalan dönüşüm süresi ile ilişkilidir. Patomekanizmanın ilerlemesi, psöriazis hastalığına yönelik yeni tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunur [10, 13, 14].

## 2.9. Psöriazis Hastalığının Patofizyolojisi

Psöriazis başlangıçta epidermal hiperproliferasyonun birincil bozukluğu olarak kabul edilmiştir. Bununla birlikte, immün-modüle edici tedavilerden elde edilen deneysel modeller ve klinik sonuçlar, psöriazis hastalığını yerleşik deri hücreleri, infiltre edici immünositler ve bu immünositlerin ürettiği proenflamatuvar sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri arasında genetik olarak programlanmış bir patolojik etkileşim olarak kavramsallaştırmıştır. İki immünosit popülasyonu ve ilgili sinyalleme molekülleri, patogeneze sürecinde yer almaktadır. Bunlar, deri içindeki antijen sunan hücreler (doğal öldürücü T lenfositler, Langerhans hücreleri ve nötrofiller dahil) ve CD4+, CD8 + T lenfositlerin aracılık ettiği edinilmiş veya adaptif immünositlerin aracılık ettiği doğal immünositlerdir [10, 14].

İmmünite ve sonraki enflamasyonun bu düzensizliği, psöriazisin klinik plaklarının ve histolojik enflamatuvar infiltrasyonun ortaya çıkışı ve sürdürülmesinden sorumludur. Psöriazis, intralezyonel T lenfositlerinin ve proenflamatuvar sinyallerinin hızlı bir şekilde çoğalması için primer bazal katman keratinositlerini tetiklediği immün aracılı bir hastalık olarak kabul edilmesine rağmen, araştırmacılar bu enflamatuvar süreci indükleyen uyaranlara odaklanmaktadır. Mevcut anlayış, psöriazis hastalığının genetik olarak duyarlı bireylerde ekzojen veya endojen çevresel uyaranlar tarafından tetiklendiğini ortaya koymaktadır. Grup A streptokokal farenjit, viremi, alerjik ilaç reaksiyonları, antimalaryal ilaçlar, lityum, beta blokerleri, interferon alfa, sistemik kortikosteroidlerin geri çekilmesi, lokal travma (Köbner fenomeni) ve duygusal stres gibi uyaranlar psöriatik lezyonların başlangıcı veya alevlenmeleri ile ilişkilidir. Psöriazis genetiği, duyarlılık lokusları ve karşılık gelen aday genler üzerinde, özellikle de majör doku-uyumluluk kompleksi (MHC) sınıf I bölgesi üzerindeki psöriazis duyarlılık (PSORS) 1 lokusu üzerine odaklanır [10, 12, 13, 14].

## 2.10. B12 Vitamini Tanımı ve Tarihçesi

1850'lerde İngiliz doktor Thomas Addison, patolojik mide mukozasıyla ilişkili olabilecek ve midede asit bulunmayan bir ölümcül (pernisit) anemi tanımladı. Bu hastalık için herhangi bir tedavi bulunmamakta ve ölümcül karakteristikte idi. Bitkin durumdaki bu hastalar hastaneye yatırılmış ancak iyileşme umudu bulunmamıştır. Harvardlı bir tıbbi doktor olan Georges Richard Minot, yiyeceklerdeki bir şeyin hastalara yardımcı olabileceği fikrini ortaya koymuştur. 1923'te Minot ve William Parry Murphy, John Hopkins'teki George Whipple'ın önceki çalışmaları üzerine

yaptığı incelemelere dayanarak bir araya gelmiştir. Whipple, köpekleri anemik yapmak için denemeler yapmış ve daha sonra hangi yiyeceklerin kırmızı kan hücrelerini geri depoladığını belirlemiştir. Kırmızı et ve bazı sebzeler etkiliyken, karaciğer en iyi etkiyi göstermiştir [4].

1926'da, Atlantik Şehir'deki bir toplantıda, Minot ve Murphy, pernisiyöz anemisi olan 45 hastanın büyük miktarlarda çiğ karaciğer alımıyla iyileştiğini ve “klinik iyileşmenin genellikle 2 hafta içinde belirgin olduğunu” belirtti. O dönemde araştırmaları için Minot, Murphy ve Whipple 1934'te Nobel Tıp Ödülü'nü aldı. Başarılı müdahale çalışmalarından sonra, bir sonraki ilerleme, kendisinin intrinsik faktör olarak adlandırdığı bir gastrik bileşenin pernisiyöz anemide eksik olduğunu keşfeden Castle tarafından yapıldı. Yıllar sonra, bu intrinsik faktörün, B12 vitamini ile bir kompleks oluşturan bir glikoprotein olduğu ve ileal reseptörlerle emilimini desteklediği bulunmuştur. Vitamin, iki grup tarafından aynı anda izole edilmiş ve karakterize edilmiştir. Bu çalışma Dorothy Hodgkin için 1964 yılındaki Nobel Ödülüne katkıda bulundu. Ardından, folat ile olan önemli etkileşimi ve B12 vitamininin megaloblastik anemi ile ortak bağlantısı dahil olmak üzere çeşitli biyokimyasal rolleri açıklanmıştır. Erken klinik çalışmaların çoğu, B12 vitamini eksikliğinin felç ve ölüme yol açan ciddi bir nöropatiye neden olduğunu, post-mortem analizinde ise omurilik demiyelinizasyonu olduğunu göstermiştir. Vitamin B12 hala yoğun araştırma konusu olmuştur ve özellikle geri dönüşümsüz nörolojik lezyonların önlenmesindeki rolü belirsizliğini korumaktadır [15].

### **2.11. B12 Vitamininin Besinsel Kaynakları**

Vejetaryen olanların ya da yaşlı insanların omnivor veya genç erişkinlere kıyasla B12 vitamini eksikliğinden daha fazla muzdarip oldukları bilinmektedir. İnsan diyetlerindeki doğal B12 vitamini kaynaklarının hayvan kaynaklı gıdalarla sınırlı olduğu bilindiğinden, düşük hayvansal gıda diyetleri olan kişilerin kobalamin eksikliğine daha duyarlı olduklarına inanılmaktadır. Bununla birlikte, B12 vitamini de soya fasülyesi fermente gıdalar, yosunlar ve çay yapraklarında bulunur. Son zamanlarda, Kore soya fasülyesinin fermente edilmiş bir macun olan *doenjang*'ın 0.04-1.85 µg kobalamin / 100 g içerdiğini ve kurutulmuş yatakta 66.76 µg / 100 g (tabaka normalde kurutulmuş halde tüketildiği varsayıldığında) bulunduğu bilinmektedir. Bu rakamlar şaşırtıcı bir şekilde yumurtalar için 0.9-1.2 µg / 100 g daha yüksektir [16].



## 2.12. B12 Vitamininin Fizyolojik Önemi ve Fonksiyonu

Kobalamin olarak da bilinen B12 vitamini, siyano, metil-, deoksiadenozil- ve hidroksi-kobalamin dahil olmak üzere bir çok formdan oluşur. Takviye maddelerinde kullanılan siyano formu, gıdada eser miktarda bulunur. Diğer kobalamin formları, metionin sentaz ve L-metil-malonil-CoA mutaz için ko-faktörler olarak gerekli olan metil- veya 5-deoksiadenosil formlarına dönüştürülebilir [4]. Metionin sentaz, pürin ve pirimidinlerin sentezi için gereklidir. Reaksiyon, bir kofaktör olarak metil kobalamine bağlıdır ve aynı zamanda metiltin ve tetrahidrofolat oluşturmak üzere metiltetrahidrofolatın metil grubunun homosisteine aktarıldığı folat'a da bağlıdır. B12 vitamini eksikliği ve bu reaksiyonun kesilmesi megaloblastik aneminin gelişmesine yol açar. B12 vitamininden bağımsız folat eksikliği de megaloblastik anemiye neden olur. Metilmalonil CoA mutaz, bir kofaktör olarak gereken 5-deoksi adenosil kobalamin ile metilmalonil CoA'yı süksinil CoA'ya dönüştürür. Bu reaksiyonda bir defekt ve ardından metilmalonil CoA'nın birikmesinin B12 vitamini eksikliğindeki nörolojik etkilerden sorumlu olduğu düşünülmektedir [4].

Serum B12 vitamini, transkobalaminler (TC) olarak bilinen proteinlere bağlanır. Yaklaşık % 80'lik vitaminin çoğunluğu inaktif TC-I (haptokorrin) üzerinden taşınır. B12 vitamini için aktif taşıma proteini, dolaşımdaki vitaminin yaklaşık % 20'sini barındıran transkobalamin II'dir (TC-II). Holo-transkobalamin (holo-TC), hücreye B12 vitamini sağlayan bağlı kobalamin ile TC-II'dir. Düşük serum B12 vitamini konsantrasyonu, TC-I eksikliği ile ilişkili olabilirken TC-II seviyeleri ve bu nedenle B12 vitamini durumu yeterli düzeyde kalır [15, 16].

## 2.13. B12 Vitamininin Metabolizma için Yararları

B12 vitamini, kırmızı kan hücrelerinin üretimi, uygun sinir sistemi işlevi, DNA sentezi ve çeşitli metabolik süreçler için kullanılan suda çözünen temel bir besin maddesidir. Deniz ürünleri, kahvaltılık gevrekler ve etler gibi gıda kaynaklarında bulunan B12 vitamini, vücuttaki sağlıklı metabolik fonksiyon ve enerji dağılımında önemli bir rol oynamaktadır. B12 vitamini vücuttaki birçok metabolik süreç için faydalıdır [4].

B12 vitamininin birincil rollerinden biri, çeşitli enzim reaksiyonları için gerekli bir kofaktör olarak hizmet etmektedir. Örneğin, bu B vitamini, L-metilmalonil-CoA'nın, yağlardan ve proteinlerden enerji üretimi için gerekli olan bir reaksiyon olan

süksinil-CoA'ya dönüşümünün katalizasyonu için gereklidir. Vitamin B12'nin yeterli miktarda alınması vücuttaki yağların ve proteinlerin verimli bir şekilde parçalanmasına ve böylece tüketilen yiyeceklerin daha fazla kullanılmasına neden olmaktadır [4].

Metabolizma ve enerji üretimi üzerindeki etkileri nedeniyle enerji içecekleri ve enerji takviyeleri için B12 vitamini eklenmektedir. Bir enzim kofaktörü olarak rolü nedeniyle, vücudun enerji üretimi daha hızlı ve daha verimli şekilde gerçekleşir. Yeterince B12 vitamini alınmadığında, megaloblastik anemi olarak bilinen fiziksel yorgunluk ve zayıflık hisleri görülen rahatsızlık görülebilmektedir. Bu koşullar altında, B-12 vitamini takviyesi, genel durumu iyileştirmekte ve semptomları tersine çevirmektedir. Fakat bu duruma rağmen B12 vitamini takviyesinin enerji veya performansta karşılık gelen artışla ilişkili olduğunu gösteren hiçbir kanıt bulunmamaktadır [4].

B12 vitamininin diğer bir metabolik yararı, sinir hücrelerinin hücre zarlarında kullanılan yağ asitlerinin sentezlenmesindeki rolüdür. Ayrıca B12 vitamini kırmızı kan hücrelerinde oksijeni taşımak için kullanılan bir bileşik olan hemoglobini oluşturan enzimleri de desteklemektedir. Oksijen tüm vücutta besinleri metabolize etmek için yakıt olarak kullanılır, bu da B12 vitamininin tüm metabolizma biçimleri için hayati öneme sahip olduğu anlamına gelmektedir. B12 vitamininin en önemli metabolik yararlarından biri de DNA'nın sentezindeki işlevidir. B12 vitamini, DNA sentezlemek için kullanılan bir enzim olan metionin üretmek için kullanılan metionin sentaz adı verilen bir enzim için bir kofaktördür. Hasarsız DNA sentezi, kansere karşı önemli bir risk faktörünü azaltan, hasara daha az duyarlı olan daha güçlü DNA yapısına yol açmaktadır [4].

#### **2.14. B12 Vitamin Serum Düzeyleri**

B12 vitamini durumu serumdaki konsantrasyonları ile değerlendirilir, ancak serum B12 vitamini ölçümlerinin tek başına kullanımı ile ilgili endişeler ortaya çıkmıştır. Düşük serum B12 vitamini konsantrasyonları, B12 vitamini eksikliğinin hassas bir göstergesi ve yüksek B12 vitamin konsantrasyonları genel olarak yeterliliği göstermesine rağmen, B12 vitamini konsantrasyonları için ortalama aralığın yorumlanması net değildir [4].

Metilmalonik asit (MMA) ve homosistein (tHcy), B12 vitamini düzeyinin önemli biyobelirteçleridir. Ölçümleri, sonuçları hala aydınlatılmamış olan subklinik eksikliğin varlığını vurgulamıştır. MMA, kobalamin metabolizmasının spesifik belirteci olarak kabul edilir. tHcy düzeyi, folat ve B6 vitamini eksiklikleri ile birlikte B12 vitamini eksikliğinde yükselir. Bu biyobelirteçler fizyolojik veya çevresel koşullar tarafından etkilenebilmektedir. Plazma tHcy, konsantrasyonları böbrek yetmezliği, metilen-tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) polimorfizmleri veya bazı ilaçların kullanımı ile de artmaktadır. Plazma MMA konsantrasyonları da yaşlılarda yaygın olan böbrek yetmezliğinde artmaktadır. B12 vitamini serum düzeyinin normal aralığı 200-900 pg/ml olarak kabul edilmektedir. Ölçülen değerin 80-100 pg/ml 'den düşük olması halinde B12 vitamini eksikliğini belirtmektedir. Serum B12 vitamini değeri 100pg/ml 'den düşük ise bu hastaların kemik iliği yaymalarının %20-30 luk kısmında megaloblastik farklılaşmalar görülmektedir [17].

Bazı araştırmacılar tarafından serum B12 vitamin konsantrasyonlarının ölçülmesi ve MMA ölçümleri ile düşük değerlerin takip edilmesinin B12 vitamini durumunun değerlendirilmesi için uygun bir strateji olduğu önerilmiştir. Bununla birlikte, daha fazla test yapılması gereken B12 vitamini eşiği tartışmalıdır. Serum B12 vitamini, MMA ve tHcy konsantrasyonları üzerine yapılan bir çalışmada, eğer daha düşük bir normal sınır (200 ng / L veya 147 pmol / L) kullanılırsa, MMA artışı olan hastaların gözden kaçırılabilceğini göstermiştir. Eğer daha yüksek değerler (500 ng / L veya 370 pmol / L) kullanılırsa, normal aralıkta olan çoğu hasta için MMA testleri ile takibe ihtiyacı olacaktır [17].

### **2.15. B12 Vitamini Eksikliği**

B12 vitamini (kobalamin), kırmızı et, süt ve yumurta gibi hayvansal ürünlerden elde edilen ve suda çözünen bir vitamindir. İntrinsik faktör, midede paryetal hücreler tarafından üretilen ve terminal ileumda B12'nin emilmesi için gerekli olan bir glikoproteindir. B12 emilimi sağlandığında, DNA, yağ asitleri ve miyelin sentezinde yer alan enzimler için bir kofaktör olarak kullanılmaktadır. Sonuç olarak, B12 vitamini eksikliği hematolojik ve nörolojik semptomlara yol açabilmektedir. B12 karaciğerde fazla miktarda depolanmakta ve bununla birlikte, B12 vitamininin uzun bir süre boyunca emiliminin gerçekleşmediği durumlarda (örn., diyet yetersizliği, malabsorpsiyon, intrinsik faktör eksikliği) hepatik depolar tükenmekte ve eksiklik oluşmaktadır [4, 16].

Vitamin B12 eksikliği 3 ana etiyojolojiye sahiptir [4]:

1. Otoimmün: Pernisiyöz anemi, intrinsik faktöre karşı antikorların üretildiği bir otoimmün durumdur. Anti-intrinsik faktör antikorları, intrinsik faktörün etkilerini inhibe etmektedir. Bunun sonucunda B12 vitamininin terminal ileum tarafından emilememesine neden olmaktadır.

2. Malabsorpsiyon: Mide içindeki paryetal hücreler intrinsik faktör üretmektedir. Gastrik bypass cerrahisi öyküsü olan herhangi bir hasta, B12 eksikliğinin gelişmesi için risk altında olabilmektedir. Bunun nedeni yeni beslenme yolunun intrinsik faktör üretim bölgesini atlamasıdır. Normal intrinsik faktör üretimi olan hastalarda, Crohn hastalığına bağlı cerrahi rezeksiyon gibi terminal ileumdaki herhangi bir hasar da B12'nin emilimini bozmakta ve eksikliğe yol açmaktadır. Çölyak hastalığındaki mukoza hasarı veya *Diphyllobothrium latum* enfestasyonu gibi ince bağırsaktaki diğer hasarlar da B12 vitamini eksikliğine neden olabilir.

3. Diyet Yetmezliği: B12 vitamini karaciğerde fazla miktarda depolanmaktadır. Ancak yaklaşık üç yıl boyunca sıkı bir vegan diyet uygulamış olan hastalar, diyet alımı eksikliğinden dolayı B12 eksikliği geliştirebilmektedir.

B12 vitamini eksikliğinin epidemiyolojisi, etiyojolojiye göre değişmektedir. Genel popülasyonda, bazı çalışmalar anemi hastalarında yaklaşık % 1 ila % 2'nin B12 eksikliğine bağlı olduğunu göstermiştir. Diğer çalışmalar klinik makrositozlu hastalar arasında (MCV> 100 olarak tanımlanan) % 18 ila % 20 oranında B12 eksikliğine bağlı olduğunu göstermiştir. B12 vitamini eksikliği nedeni ne olursa olsun, yaşlılarda daha yaygındır. Pernisiyöz anemiye bağlı B12 eksikliği, Kuzey Avrupa kökenli insanlarda daha sık görülmektedir. Pernisiyöz aneminin insidansı, Afrika kökenli insanlar ya da Avrupa'nın diğer bölgelerinden gelen insanlarda daha düşüktür.

Sağlıklı bireylerde, diyet B12 vitamini tükürük bezlerinden salgılanan R-faktörü denilen bir proteine bağlanmaktadır. Bu kompleks ince bağırsağa ulaştığında, B12, pankreatik enzimler tarafından R-faktöründen ayrılır ve bunun, gastrik paryetal hücreler tarafından salgılanan intrinsik faktör olarak adlandırılan bir glikoproteine bağlanmasını sağlamaktadır. B12'nin yeni oluşmuş kompleksi ve intrinsik faktör daha sonra B12'nin emilimine izin veren ileum üzerindeki reseptörlere bağlanabilmektedir. Emildikten sonra, B12 hem nörolojik hem de hematolojik fonksiyonlarda önemli

metabolik yollarda yer alır. B12, etiyojiden bağımsız olarak, emilemezse, birçok bozukluk oluşabilmektedir [4].

B12 eksikliğinden şüphelenilen hastalarda, ilk laboratuvar testleri periferik yayma ve serum B12 ve folat seviyeleri ile tam kan sayımı (TKS) içermelidir. İlk testten sonra tanının hala belirsiz olduğu durumlarda, MMA ve homosistein seviyeleri gibi diğer laboratuvar testleri mevcuttur. B12 vitamini eksik olan hastalarda, TKS hem hemoglobin ve hematokritte bir azalma olarak ortaya çıkan anemi göstermektedir. Periferik yayma, nötrofillerin beş lobdan daha büyük veya ona eşit bir kısmı ile hipersegmente edilmiş nötrofilleri göstermektedir.

Serum B12 ve folat seviyeleri de değerlendirilmesi gereken önemli faktörlerdir. Folik asit eksikliği de makrositik anemi olarak ortaya çıkmakta ve sıklıkla B12 eksikliği ile karıştırılmaktadır. Hem B12 hem de folatın serum seviyelerinin analiz edilmesi, iki hastalık süreci arasında ayırım yapmaya yardımcı olabilmektedir. 300 pg / mL'nin üzerinde bir serum B12 normal olarak yorumlanmaktadır. B12 vitamini düzeyleri 200 ile 300 pg / mL arasında olan hastalar sınırda kabul edilmekte ve daha fazla enzimatik test tanıya yardımcı olabilmektedir. B12 vitamini seviyeleri 200 pg / mL'nin altında olan hastalar yetersiz kabul edilmektedir. Bununla birlikte, düşük bir serum B12 vitamin seviyesi, eksikliğin etiyojisini belirlememektedir. Etiyoloji belirsiz ise, araştırmak için daha fazla test yapılmalıdır [17].

B12 vitamini eksikliğinin tedavisi B12 replasman yaklaşımını içermektedir. Bununla birlikte, eksikliğin etiyojisine bağlı olarak, tedavi süresi ve dozu değişmektedir. Sıkı bir vegan diyetinden dolayı yetersiz olan hastalarda, B12'nin oral desteği ile, replasman yeterlidir.

Komplikasyonları; anemiye bağlı kalp yetmezliği, şiddetli düzeyde engelleyici nörolojik bozukluklar, mide kanseri riski ve tip 1 diyabet, *myastenia gravis*, Hashimoto hastalığı veya romatoid artrit gibi bir otoimmün bozukluk geliştirme riskini içermektedir.

B12 vitamini ile hemen tedavi edilen hastalar için subakut kombine dejenerasyonun nörolojik semptomları kısmen giderilebilmekte ve progresyon engellenebilmektedir. Genel olarak, genç hastalar yaşlı bireylere kıyasla daha iyi sonuçlara sahiptir. En iyi yanıt şiddetli nörolojik bozukluğu olmayan kişilerde elde

edilmektedir. Ek olarak, manyetik r zenans görüntüleme (MRI) yapılan hastalarda hafif spinal cord enflamasyonu veya 7'den az spinal segment tutulumu, iyi prognoz ile ilişkilidir. Bununla birlikte, klinik iyileşme aylar hatta yıllar alabilmektedir [4].

## **2.16. Psöriazis ve B12 Vitamini Eksikliğinde Görülen Ortak Durumlar**

Psöriazis hastalığı bir dizi komorbidite ile ilişkilidir. En yaygın komorbidite, psöriazisli hastaların % 34' n  etkileyen potansiyel olarak zayıflatıcı enflamatuvar artritlik durum olan psöriatik artrittir. Ayrıca, geniş olgu serilerini içeren kayıtlardan elde edilen veriler, psöriazis hastalığı olan bireylerde cilt kanseri, lenfoma, diyabet, metabolik sendrom, obezite, venöz tromboembolizm, inme ve miyokard enfarktüsü riskini arttığı yönündedir.

B12 vitamin eksikliği tipik olarak birkaç durumun bir komorbiditesidir. Her hastada ilişkili komorbiditeler çok farklı şekillerde görülmesine rağmen, en sık B12 vitamini eksikliği ile görülen beş ana durum vardır. Bu komorbiditeler gastrointestinal bozukluklar, pernisiyöz anemi, depresyon ve karaciğer veya böbrek hastalığıdır.

### **2.16.1. Psikolojik ve psikiyatrik bozukluklar**

Psöriazis, hastaların % 40 'ından fazlasında 30 yaşına gelmeden önce başlamaktadır. Bu durum, bireyin psikososyal gelişimi için ciddi sonuçlar doğurabilmektedir. Psöriazis hastalarının değerlendirildiği bir çalışmada, hastaların % 89'u görünümlerinden ötürü utanç duymakta, % 58'i anksiyete, % 42'si güven eksikliği ve % 24'  depresyon yaşamaktadır. Ayrıca % 26'sının aile içi sürtüşme yaşadığı ve neredeyse % 50'sinin psöriazisin bir sonucu olarak atletik aktivitelere katılımlarını azalttığı belirtilmiştir. Yüzde 44'ünün psöriazisin bir sonucu olarak iş yaşamında büyük zorluklar yaşadığı tespit edilmiştir. Çalışmadaki hastalara bu hastalığının en kötü yönünün ne olduğu sorulduğunda çoğunluk, görünüş ve utanç verici olduğunu belirtmiştir [15].

Bir araştırmada, psöriazis hastalarının % 40'ından fazlasında cinsel işlevlerin olumsuz yönde etkilendiği bulunmuştur. Bu çalışmaya göre eklem tutulumu, daha fazla sayıda skuam varlığı, daha çok kaşıntı ve daha yüksek depresyon skorlarının hepsinin cinsel işlevsellikteki bozulma ile anlamlı olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. Daha yeni bir çalışma, 317 psöriazis hastasında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesini incelemiştir. Psöriazisin, fiziksel, psikolojik ve sosyal işlevsellik ile kanser, artrit,

hipertansiyon, kalp hastalığı, diyabet veya depresyonunkiyle karşılaştırılabilir derecede etkileşime girdiği bulunmuştur.

İki yüz dört hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, psöriazisin objektif klinik şiddetinin yaşam kalitesi ile ilişkili olmadığı bulunmuştur. Diğer insanlardan olumsuz tepkiler bekleyen, stresli hastalarda psikiyatrik belirtilerin görülme olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Bu bulgu 6497 psöriazis hastası ile yapılan bir başka çalışma ile de desteklenmiştir. Tüm hastalar 18 yaşından büyük olup tanıları dermatolog tarafından doğrulanmıştır. Hastalar öz-bildirim yoluyla Psöriazis Sakatlık İndeksi (PDI) ve Psöriazis Yaşam Stres Envanteri (PLSI) formlarını doldurmuştur. Ayrıca, 11 puanlık şiddet ölçeği ile genel bir değerlendirmenin yanı sıra subjektif deneyimlerini, eritem şiddeti, skuam, plak kalınlığı ve kaşıntı açısından da değerlendirmeleri istenmiştir.

Altı yüz doksan beş olguda, PASİ skorlarını belirleyen dermatologlar tarafından incelenmiştir. Diğer değişkenler de göz önünde bulundurulduğunda yaşam kalitesinin (psöriazis ile ilişkili) en önemli belirleyicisinin öz-bildiri yoluyla belirtilen şiddet olduğunu tespit edilmiştir. PASİ skorunun yaşam kalitesini anlamlı olarak öngörmediği bulunmuştur.

Hastaların psöriazis ile ilgili davranışlarının değerlendirildiği bir çalışmada, hastalık ile başa çıkma stratejileri araştırılmıştır. Yaşam kalitesi; iş, aile, cinsiyet ve boş zamanları içeren bir dizi alanı kapsayan standart bir anket kullanılarak değerlendirilmiştir. Bunun sonucunda hastaların belirli bir takım stratejiler uyguladıklarında yaşam kalitelerinin önemli ölçüde daha da kötüleştiği bulunmuştur. Bunların arasında psöriatik lezyonları kapatmak, insanlardan kaçınmak ve “diğer insanların kendilerini anlamadığını” ifade etmek yer almaktadır. Psöriazis durumları hakkında başkalarıyla konuşmak ve özellikle de hastalığının bulaşıcı olmadığını diğerlerine anlatmak gibi alternatif başa çıkma stratejileri kullanıldığında yaşam kalitesinde azalma gözlenmemiştir [15].

B12 vitamini, vücudun çeşitli sistemlerini etkileyen temel vitaminlerden biridir. Yetersizlik durumunda; hematolojik (megaloblastik, makrositik anemi), nörolojik (demyelinizasyon, parestezi), gastrointestinal (anoreksi, glossit) ve psikiyatrik belirtiler ortaya çıkar. Psikiyatrik belirtiler diğer sistemlerden kaynaklanan semptomlarla eş zamanlı olmakla birlikte önce de ortaya çıkabilmektedir.

Semptomlar, ajitasyon, sinirlilik, olumsuzluk, yönelim bozukluğu, amnezi, bozulmuş konsantrasyon ve uykusuzluk olabilir. B12 vitamini eksikliği olan hastalarda tanı konulabilen psikiyatrik bozukluklar arasında depresyon, bipolar bozukluk, panik bozukluk, psikoz, fobiler ve demans bulunmaktadır. Erişkin hastalarda, klinik tablo özellikle duygusal veya psikotik belirtileri içerebilir. Bu gözlemler, B12 vitamini, folat ve homosisteinin, serotonin, diğer monoamin nörotransmitterler ve katekolaminlerin üretimi için gerekli olan karbon transfer metabolizmasındaki (metilasyon) önemi ile açıklanabilmektedir. Şimdiye kadar, B12 vitamini eksikliğine bağlı psikiyatrik bozukluklar çoğunlukla orta yaşlı ve yaşlı hastalara odaklanmış olup pediatrik olguların nadir olduğu bildirilmiştir [4].

### **2.16.2. Kardiyovasküler hastalıklar**

Geleneksel olarak, psöriazis sadece cilt ve eklemleri etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Son yıllarda, farklı ülkelerden yapılan çalışmalar, psöriazisin sıklıkla çeşitli komorbiditeler ile ilişkili olan sistemik bir enflamatuvar hastalık olduğunu göstermiştir. Özellikle, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalıklar gibi ciddi vasküler olayların gelişme riski daha yüksektir. Ayrıca, hipertansiyon, diyabet, obezite, dislipidemi, subklinik ateroskleroz ve sigara tüketimi de dahil olmak üzere psöriazisli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı artmaktadır. Sistemik enflamasyonun, psöriazis ve kardiyometabolik bozukluklar arasında mekanik bir bağlantı sağlayabileceği öne sürülmüştür.

Bazı çalışmalar psöriazis şiddeti ile kardiyovasküler komorbidite riski arasındaki ilişkiyi de araştırmıştır. Şiddetli psöriazis tanımı farklı çalışmalarda farklılık göstermektedir. Bazı çalışmalarda (özellikle geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalar), hastalar sistemik tedavi (metotreksat, retinoid, siklosporin, biyolojik ajanlar veya fototerapi dahil) gerektiriyorsa şiddetli psöriazis olarak sınıflandırılmıştır. Diğer çalışmalarda şiddetli psöriazis, PASİ değerinin 15'den büyük olması veya vücut yüzey alanı tutulumu (örneğin, BSA>% 10) olarak tanımlanmıştır. Önceki çalışmalar, psöriazis hastalarında mortalite oranlarının, psöriazis tanısı olmayan kontrollere göre arttığını ve orta-şiddetli psöriazisli hastaların yaşam beklentilerinin, esas olarak kardiyovasküler komorbiditelere bağlı olarak yaklaşık 5 yıl azaldığını göstermiştir. Ayrıca, psöriazisli hastalarda kardiyovasküler komorbiditelerin varlığının artmış ekonomik ve sağlık yükü ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu nedenle, doktorlar



psöriazisli hastalarda kardiyovasküler riskten haberdar olmalı ve vasküler olayların gelecekteki gelişimini önlemek için uygun tedavileri uygulamalıdır.

Çeşitli ülkelerde yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma, psöriazisin artmış kardiyovasküler hastalıklar prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Birleşik Krallık'ta Genel Pratik Araştırma Veri Tabanını kullanarak yapılan büyük ölçekli bir popülasyon tabanlı epidemiyolojik çalışma, psöriazisi olan hastalarda miyokard enfarktüsü riskinin arttığını göstermiştir. Ayrıca miyokard enfarktüsü ve psöriazis şiddeti riski arasında bir ilişki bulunmuştur. Bağlı risk daha genç hastalarda daha fazla iken 60 yaşın üzerindeki yaşlı hastalarda risk önemli ölçüde artmaktadır. Birleşik Krallık'ta yapılan diğer bir toplum temelli kohort çalışmada, psöriazisi olan hastalarda majör kardiyovasküler olayların (miyokard enfarktüsü, inme ve kardiyovasküler mortalite dahil) riskinin arttığını göstermiştir. Amerika Birleşik Devletleri ve Kanada'daki epidemiyolojik çalışmalar, psöriazis hastalarının miyokard enfarktüsü gelişme riskini daha yüksek oranda taşıdığını göstermiştir. Danimarka'da yapılan popülasyon temelli çalışmalar, şiddetli psöriazisi olan ancak hafif derecede psöriazisi olmayan hastalarda miyokard infarktüsü riskinin arttığını ortaya koymuştur. Tayvan'da gerçekleştirilen popülasyon temelli bir çalışma, psöriazis hastalarında artmış miyokard enfarktüsü riskini ortaya koymuştur. Japonya'da epidemiyolojik bir çalışma, psöriazis ve koroner kalp hastalığı arasında bir ilişki olduğunu da göstermiştir. Ek olarak, Birleşik Krallık'tan yapılan bir kohort çalışma, şiddetli psöriazis hastalığı olan hastaların yaşam beklentisinin, esas olarak kardiyovasküler mortalitenin bir sonucu olarak yaklaşık 6 yıl azaldığını ortaya koymuştur. Öte yandan, bazı popülasyonlarda yapılan birkaç çalışmada, psöriazis ile kardiyovasküler hastalık riski arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Psöriazis ve kardiyovasküler hastalık arasındaki nedensel ilişkiyi belirlemeye yönelik bir dizi çalışma yapılmıştır. Bu hastalığın, ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve inme gelişiminin önündeki başlıca patolojik değişiklik olduğu öne sürülmüştür. Psöriazis olan hastaların, psöriazis tanısı olmayan kontrollere göre artmış arteriyel sertliğe sahip oldukları ve arteriyel sertlik ile psöriazis hastalığının süresi arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur. Ateroskleroz da kronik vasküler enflamasyonun ardından gelişebilmektedir. Pozitron emisyon tomografisi / bilgisayarlı tomografi (PET / BT) kullanılarak psöriazisli hastalarda daha fazla aortik vasküler enflamasyon olduğu ve psöriazisin şiddeti ile vasküler enflamasyonun derecesi arasında bir ilişki

olduğu bulunmuştur. Ayrıca, psöriazis hastalığının düzelmesinin aortik vasküler enflamasyonun azalmasına yol açabileceği gösterilmiştir.

Koroner arter ateroskleroza, iskemik kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Çeşitli çalışmalarda, psöriazisli hastalarda, psöriazis tanısı olmayan kontrollere kıyasla, koroner arter kalsifikasyonu ve aterosklerozun (kardiyak bilgisayarlı tomografi, koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografi veya koroner anjiyografi ile ölçülen) prevalansı ve şiddetinin arttığı bulunmuştur. Ayrıca, psöriazis hastalığı şiddetinde bir azalmanın, koroner aterosklerozda bir iyileşme ile ilişkili olduğu bulunmuştur.

Karotis arterin ateroskleroza, serebrovasküler hastalık gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Karotis arter ultrasonu kullanılarak yapılan çeşitli çalışmalar, psöriazis olan hastaların, karotis arter ateroskleroza göstergesi olarak, psöriazis tanısı olmayan kontrollere kıyasla daha fazla karotis intima-media kalınlığına sahip olduğunu bulmuşlardır. Deri hastalığının şiddeti (PASI skoru ile ölçülen) karotis intima media kalınlığı değerleri ile korele bulunmuştur. 20 çalışmanın yakın tarihli bir meta-analizinde, psöriazisi olan hastaların, psöriazis tanısı olmayan kontrollere kıyasla daha büyük karotis intima-media kalınlık değerlerine sahip olduklarını, dolayısıyla psöriazis ve subklinik karotis ateroskleroza arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [1].

Çeşitli çalışmalar, psöriazisin hipertansiyon, *diabetes mellitus*, dislipidemi, obezite ve metabolik sendrom gibi daha yüksek kardiyovasküler risk faktörleri prevalansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Bunla beraber bazı çalışmalar, plazma homosistein konsantrasyonlarının, koroner arter hastalığı olan hastalarda, genel popölasyona kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermiştir. B12 vitamini, folat ve vitamin B6 'nın yanı sıra homosistein metabolizmasında önemli bir faktördür. Bu nedenle, bu vitaminlerin eksiklikleri hiperhomosisteinemi ile ilişkili olabilir. Framingham çalışmasının sonuçları, folat, B6 vitamini ve B12 vitamininin psöriazis tanısı olmayan popölasyonda plazma homosistein konsantrasyonunun önemli belirleyicileri olduğunu göstermektedir. Ancak, kardiyovasküler hastalık için başvuran hastalarda serum B12 vitamin konsantrasyonları ve homosistein düzeyleri arasında doğrudan karşılaştırma yapılmamıştır. Dahası, yeni çalışmalar B-vitaminleri ile yapılan müdahalelerin

kardiyovasküler sonuçların insidansında azalmaya neden olmadığını ortaya koymuştur [4].

### 2.16.3. Gastraintestinal bozukluklar

Yaygın genetik ve enflamatuvar yollar psöriazis ve Crohn hastalığı (CD) ve ülseratif kolit (UC) içeren irritabl bağırsak bozukluğu (IBB) ile ilişkilendirilmiştir. Bu ilişkinin epidemiyolojisi yeterince tanımlanamamıştır. Çeşitli çalışmalarda, psöriazisli hastalarda ve IBB'nin yaygınlık dereceleri ve insidansının, değişen derecelerde ilişki gösterdiği bulunmuştur. Cohen ve arkadaşları, psöriazisin CD ile UC'ye kıyasla daha güçlü bir şekilde ilişkili olabileceğini gözlemişlerdir (sırasıyla ORS 2.49 [% 95 CI, 1.71-3.62] ve 1.64 [% 95 CI, 1.15-2.23]). Benzer şekilde, ABD'li kadınlara yönelik bir kohort çalışmada psöriazisli hastalar arasında artmış CD riski (RR, 3.86 [% 95 CI, 2.23-6.67]) bulunurken, UC riski azalmış gözlenmiş ancak bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (RR, 1.17 [%95 CI, 0.41-3.36]).

Alkol-dışı yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD), batıdaki endüstrileşmiş ülkelerde yaygın bir kronik karaciğer hastalığıdır ve hafif karaciğer steatozundan alkolsüz steatohepatite (NASH) kadar çeşitli karaciğer rahatsızlıklarını kapsamaktadır. Literatürde psöriazis ile NAFLD arasındaki ilişkiler gösterilmiştir. Düşük ve orta derecede kaliteye sahip olarak kabul edilen 7 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizinde, metabolik sendrom gibi potansiyel karışıklığa neden olan faktörler için ayarlama yapılmayan büyük çoğunluğu, psöriazis olmayan hastalar arasında NAFLD'nin daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

Birleşik Krallık'ta yapılan bir kesitsel çalışma, psöriazis hastalığının NAFLD'nin dışında, kronik hepatit, alkolik karaciğer hastalığı ve NAFLD (OR, 1.41 [% 95 CI, 1.12-1.76] dahil olmak üzere daha yüksek oranda hafif şiddette karaciğer hastalığı prevalansı ile ilişkili olduğunu bulmuştur. BSA tutulumu ve “hafif” şiddette karaciğer hastalığı üzerine psöriazis şiddeti arasında pozitif bir doz-yanıt ilişkisi de görülmüştür.

Normal B12 Emilimi, intrinsik faktörün intakt gastrik üretimi ve terminal ileumda B12-intrinsik faktör kompleksi için işlevsel bir *cubam* reseptörü gerektirir. Bir bireyin B12 eksikliğine duyarlılığında rol oynayabilecek bir faktör, gastrointestinal mikrobiyotasının bileşimidir. Bazı mikrobiyotalar, B12'yi indirgeyebilmekte ve bunun

sonucunda vitaminin biyoyararlanımını etkileyebilmektedir. Ayrıca B12 analoglarının oluşumuna yol açabilmektedir. B12 analogları, plazma ve dokularda tanımlanmış olup B12 eksikliğinin bazı belirtilerinin olası bir nedeni olarak görülmektedir. Konak birey ile mikrobiyal etkileşimler de, otoimmün gastritte pernisiyöz anemiye yol açan olası bir başlangıç faktörü olarak gösterilmiştir. Bu önerilen mekanizmada, kronik *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, H + K + ATPaz'ın moleküler taklidiyle, FAS yolağına bağımlı bir mekanizma yoluyla CD4+ T hücrelerini içeren ve mide mukozasının tahrip olmasına yol açan bir konak immün yanıtını uyarabilmektedir.

#### **2.16.4. Diyabet**

Önceki çalışmalarda psöriazis ile bozulmuş glukoz toleransı ve diyabet riski arasındaki ilişki incelenmiş olmasına rağmen, çelişkili sonuçlar bildirilmiştir. Buna göre, psöriazis hastalığı şiddetinin diyabet riski üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu ve ülke çapında verilerin sunulmadığı gösterilmiştir.

2013 yılında yapılan 52.000'den fazla yetişkin ve psöriazis olan 10 yaş ve üstü çocuklardan oluşan Danimarka çalışmasında, deneklerin popülasyonun geri kalanına kıyasla Tip 2 diyabet olma riskinin daha yüksek olduğunu bulmuştur. Psöriazis şiddeti arttıkça diyabet gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir. Pensilvanya Üniversitesi'nden bir çalışmada, araştırmacılar psöriazis hastalığı olan 100.000 kişiyi 430.000 psöriazis tanısı olmayan kişiyle karşılaştırılmıştır. Şiddetli psöriazisi olanların, psöriazisi olmayan kişilerden Tip 2 diyabet gelişim riskini yaklaşık iki kat daha fazla taşıdığı gösterilmiştir. Bu risk, obezite gibi diyabet riski faktörleri olmayan psöriazisli kişilerde daha yüksek bulunmuştur. Hem Tip 2 diyabet hem de psöriazis vücutta enflamasyonu arttırmaktadır. Psöriazisin neden olduğu enflamasyon, diyabete bağlı insülin benzeri büyüme faktörünün seviyesini artırır. Ayrıca, psöriazis insülin direnci, obezite, kalp krizi, yüksek tansiyon ve yüksek kolesterol ile bağlantılıdır [15].

Tip 1 ve tip 2 diyabetli hastalarda biyokimyasal ve klinik B12 vitamini eksikliğinin oldukça yaygın olduğu gösterilmiştir. Bozuk bellek, demans, deliryum, periferik nöropati, spinal kordun subakut kombine dejenerasyonu, megaloblastik anemi ve pansitopeni gibi çeşitli klinik bulgularla kendini gösterir. Metformin, ağızdan alınan en yaygın olarak kullanılan anti-diyabetik ajanlardan biri olmuştur. Metformin, insüline bağımlı olmayan diyabet/ tip II diabetes diyabet (NIDDM, T2DM) tedavisinde, sıklıkla onaylanan ve dünya çapında diyabetli 120 milyon hastaya

önerildiği yaklaşımlarla tıbbın temelidir. Girişimsel çalışmalarla birlikte gözlemsel kanıtların toplanması metformin ve B12 vitamini eksikliğinin uzun süreli kullanımı arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Metformin, B12 vitamininin kalsiyum bağımlı emilimini etkileyebilmektedir. Serum B12 vitamin değerlerinin, metformin kullanımının dozu ve süresi ile ters ilişkili olduğu belirtilmiştir. Metformin ve B12 vitamini eksikliği arasındaki yerleşik ilişkiden bağımsız olarak, gerçek problem henüz doğru bir şekilde ölçülmemiştir. Önceki çalışmalarda, metformin kaynaklı B12 vitamini eksikliğinin ortaya çıkmasının son derece farklı olduğu ve % 5,8 ile % 52 arasında değiştiği belirtilmiştir. B12 vitamini eksikliği eşliğinde metforminin kullanımı, insüline bağımlı olmayan *diabetes mellitus* (NIDDM) hastalarında periferik nöropati sorununun artmasına neden olabilmektedir. B12 vitamini eksikliğine bağlı olarak ortaya çıkan bir sağlık sorunu olan nöropati, 40 yaşın üzerindeki yaklaşık % 30 bireyi etkilemekte ve bu bireylerin ayaklarında duyusal algının azalmasına neden olmaktadır. Ne yazık ki, hem diyabetik nöropati hem de parestezi semptomları ve bulguları biraz benzerlik göstermektedir. Vitamin B12 eksikliğine bağlı proprioepsiyon (titreşim hissi) azalmıştır. Uzun süreli metformin kullanımı ve B12 vitamini eksikliği ile ilişkili periferik nöropati arasındaki olası ilişkiyi çelişkili sonuçlar ile açıklayan birçok çalışma mevcuttur [4].

#### **2.16.5. Obezite**

Psöriazis ile obezite arasındaki ilişki hakkındaki ilk rapordan biri, 10 yıllık bir süre boyunca takip edilen 159.200 kişiyi kapsayan bir İsveç çalışmasından bildirilmiştir. 1995 yılında Henseler ve Christophers, 42.461 kişide psöriazisi olan 2.941 (% 7) bireyin obezite prevalansını anlamlı derecede yüksek tespit ettiği bir kayıt-tabanlı çalışmayı gerçekleştirmiştir. Daha yakın zamanlarda gerçekleşen, psöriazisi olan 560 hastanın bir vaka kontrol çalışmasında, kilolu (BKI:26-29) veya obez (BKI:30) popülasyonda psöriazis riskinin normal kilolu bireylere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Hafif psöriazisi olan (sistemik tedavi veya fototerapi almayan) 127.706 hasta ve şiddetli psöriazisli (sistemik tedavi veya fototerapi ile tedavi edilen) 3.854 kişi dahil olmak üzere bir başka kayıta dayalı çalışmada, şiddetli psöriazis hastalığı olanlarda hafif psöriazisli olan bireylerden daha yüksek obezite riski görülmüştür. Başka bir grup tarafından yapılmış bir çalışmada, psöriazisli 16.851 hastada benzer bulgular elde edilmiştir. Buna göre 35 yaşın altındaki hastaların fazla kilolu olma olasılığının 65 yaşın üzerinelere göre daha yüksek olduğunu

gösterilmiştir. Bu nedenle, psöriazis ve obezite arasında sıkı bir ilişkinin olduğu görülmektedir. Toplam 2,1 milyon kişi (psöriazisli 201.831 kişi) içeren 16 gözlemsel çalışmanın bir meta-analizi, genel popülasyondan bireylerle karşılaştırıldığında, psöriazis hastalığı olan bireylerde, obezitenin anlamlı bir şekilde daha yüksek olduğu gösterilmektedir. Bununla birlikte, ilişkinin yönü hala tartışılmaktadır ve mevcut epidemiyolojik kanıtlara göre, psöriazis ve obezitenin hangisinin önce başlangıç gösterdiği yönündeki bilgiler yetersizdir. Herron ve çalışma ekibinin yaptığı retrospektif bir çalışmada, psöriazis hastalığı olan 557 hastaya 18 yaşında ve psöriazis başlamadan önceki vücut ağırlıkları sorulmuştur. Aynı zamanda, katılımcıların psöriazis hastalığının başlangıcından sonraki mevcut ağırlıklarını belirtmeleri istenmiştir.

18 yaşında fazla kilolu olduğunu bildirenlerin psöriazis için daha fazla risk taşımadığı ancak psöriazis hastalığı gelişen bireylerde obezite için daha yüksek bir eğilim olduğu tespit edilmiştir. Bulgular obezite öncesi ortaya çıkan psöriazis hastalığını düşündürmektedir. Bu görüş, psöriazis başlangıcından itibaren 12 ay içinde 200 hastayı psöriazis tanısı olmayan kontrollerle karşılaştıran ve BKİ açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulamayan Mallbris ve arkadaşlarının sonuçları ile desteklenmiştir. Bu çalışmada, obezite prevalansı, kontrol grubunda (% 13) psöriazisli hasta grubuna (% 10) göre daha yüksek görülmüştür. Bununla birlikte, kanıtlar obezitenin psöriazis hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde göstermektedir. psöriazis hastalığı olan 892 'si olgu bulunan, 14 yıl boyunca takip edilen 78.626 Amerikalı kadın hemşireyi içeren büyük bir prospektif kohort çalışmada bu hipotez desteklenmiştir. Çalışma, çoklu zaman noktalarında ölçülen BKİ ile psöriazis riski arasında dereceli bir pozitif ilişki bulunmuştur [15].

18 yaşından itibaren kilo alımı, daha yüksek bel çevresi, kalça çevresi ve bel-kalça oranı tüm vakalarda psöriazis riskinin artışı ile ilişkili bulunmuştur. 2010 yılında Bryld ve arkadaşları, obezite ve psöriazis hastalığı arasındaki zamansal ilişkiyi araştıran bir çalışma yürütmüştür. Çalışma grubunda 309.157 okul çağında çocuğu yer almıştır. Buna göre kadınlar için yetişkinlikte yatış ile sonuçlanan şiddetli psöriazis hastalığının 12 yaşında artmış BKİ'den önce gerçekleştiği bulunmuştur.

Son çalışmalarda, obez hastalarda vitamin D ve B12 vitamini eksiklikleri bildirilmiştir. Obez çocuklarda diyet alışkanlıklarının yüksek miktarda karbonhidrat ve yağ tüketimi ile vitamin B12 içeren hayvansal kaynaklar açısından düşük düzeyde

olduğu görülmüştür. Obezitenin, vitamin B12 metabolizmasının emilimini ve dolaylı olarak doğuştan gelen hatalarını azaltabileceği ileri sürülmüştür. Ayrıca obez yetişkinlerde sıklıkla, zayıf diyet içeriğinin ve tekrarlanan kısa süreli kısıtlayıcı diyetlerin görüldüğü ve bu nedenle çeşitli eksikliklerle sonuçlandığı bildirilmiştir. Çoğu çalışma, çocuklarda obezitenin demir ve vitamin eksikliği ile ilişkili olduğunu gösterirken erişkinlerdeki çalışmaların sayısı dikkate değer düzeyde bulunmamaktadır. Bu çalışmalardan bazıları, B12 vitamini eksikliğinin obezite ile ilişkili olduğunu bildirirken, bazıları bunun ilişkili olmadığını bildirmiştir. Obezitede B12 vitamini eksikliği, metabolik sendrom ve insülin direnci ile ilişkisi daha önce Türk popülasyonu arasında yapılan çeşitli araştırmalarda incelenmiştir. Güven ve arkadaşları, obezite ve arka metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromu olmayanlara göre B12 vitamini düzeyinin anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir [4].

#### **2.16.6. Pernisiyöz anemi**

Pernisiyöz anemi, vücudun kırmızı kan hücrelerinin gelişmesi için gerekli olan B12 vitamini doğru bir şekilde kullanamaması ile karakterize nadir bir kan hastalığıdır. Olguların çoğu, B12 vitamini emilemediği intrinsik faktör olarak bilinen gastrik proteinin eksikliğinden kaynaklanır. Bebeklerin bu faktörü üretme yeteneğinden yoksun doğdukları nadir bir doğumsal anemi formu vardır. Ayrıca hastalığın genç bir formu da bulunmaktadır. Ancak pernisiyöz anemi tipik olarak 30 yaşından önce görünmez. Hastalığın başlangıcı yavaştır ve onlarca yıl sürebilir. Hastalık uzun bir süre tanı konulmadığı ve tedavi edilmediği zaman, nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Sinir hücreleri ve kan hücreleri düzgün bir şekilde çalışmak için B12 vitamini gereksinimi göstermektedir. Sinir hücrelerinin düzgün çalışması için B12 vitamini gerektiğinden, pernisiyöz anemisi olan bazı kişiler nörolojik semptomlar sergilemektedir. Beynin ve omuriliğin (periferik sinir sistemi) dışındaki sinirler sıklıkla etkilenir. Bazen omurilik de bu duruma dahil olabilmektedir. Bununla birlikte ekzema, akne ve psöriazis gibi deri hastalıklarının da pernisiyöz anemi ile ilişkisi görülmüştür. Bununla birlikte otoimmün bir durum olarak psöriatik artrit de ilişkisi bilinmektedir. Vitiligo ile birlikte bulunan psöriazis hastalarında bu riskin arttığı bilinmektedir [4, 15].

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Tipi**

Psöriazis tanısı olan hastalardaki B12 vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesinin amaçlandığı bu araştırma gözlemsel araştırma tiplerinden, analitik araştırmaların, vaka (olgu)- kontrol araştırma tipindedir.

#### **3.2. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi**

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psöriazis polikliniğine 01.02.2018 – 01.04.2018 tarihleri arasında başvurmuş olan ve herhangi bir nedenle vitamin B12 serum düzeyi istenmiş 88 psöriazis hastası, retrospektif (geriye dönük) saptanıp hasta grubu olarak kabul edilmiştir. Aynı tarihler arasında, diğer Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine başvurup psöriazis dışı tanı alan ve herhangi bir nedenle vitamin B12 serum düzeyi istenmiş, yaş ve cinsiyet uyumlu 72 kişi retrospektif (geriye dönük) saptanarak kontrol grubu olarak kabul edilmiştir.

#### **3.3. Araştırmanın Değişkenleri**

Bu araştırmanın bağımsız değişkenleri yaş ve cinsiyettir. Bağımlı değişken ise serum B12 vitamin düzeyidir.

#### **3.4. Veri Toplama Araçları**

Araştırmanın hasta ve kontrol grubu, 01.02.2018 – 01.04.2018 tarihleri arasında polikliniklerimize başvurmuş kişiler arasından geriye dönük oluşturulduğundan, gruplara dahil edilen bireylerden bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalatılmamıştır. Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarı'nda yapılmış olan analiz ile B12 vitamini serum düzeyleri saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının B12 vitamini serum düzeyi sonuçları BizLAB otomasyon programından edinilmiştir.

#### **3.5. Veri Toplama Prosedürü**

Hasta ve kontrol grubunun vitamin B12 serum düzeylerinin ölçümü Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda, ARCHITECT iSystem üzerinde, kantitatif tayin amaçlı bir kemilüminesan mikropartikül intrinsik faktör tetkiki olan ARCHITECT B12 kiti kullanılmıştır.



B12 vitamini testi serum örnekleri, vitamin B12'nin bağlanma proteinlerinden arındırılması için otomatik bir döngüde kimyasal olarak ön muameleden geçirilmiştir. Ön-muamele edilmiş örnek, hog intrinsik faktör (HIF) ve HIF (anti-HIF MAb) 'e karşı alkalın fosfataz etiketli bir monoklonal antikor, bir B12-kaplanmış boncuk içeren reaksiyon tüpüne alınmıştır. Hasta numunesinde bulunan B12 vitamini ve boncuktaki B12 vitamini, HIF için yarışmıştır. Enzimle işaretlenmiş anti-HIF MAb'nin bir fraksiyonu, boncuk üzerindeki B12 vitaminine bağlanan HIF ile kompleks hale getirilmiştir. Kemilüminesan substrat eklendikten sonra enzim etiketinin varlığında hidroliz edilmiştir.

Bu reaksiyon, hasta örneğindeki B12 vitamini konsantrasyonuna ters yönde bir sonuç vermiştir. Bu tahlilde kullanılan anti-HIF MAb, spesifik olarak HIF'yi, B12 vitamini bağlama yeteneğine müdahale etmeden bağlamak için üretilerek seçilmiştir. Tahlilde, bağlanmamış materyaller patentli bir santrifüj yıkama tekniği ile uzaklaştırılmıştır. Adamantil dioksetanın fosfat esteri olan kemilüminesan substrat, alkalın fosfataz etiketinin varlığında kararsız bir ara ürün vermiştir. Bu ara ürünün sürekli üretimi, arttırılmış hassasiyet için çoklu okumalara izin veren sürekli bir foton emisyonuna neden olmuştur. Sonuçlar seyreltme için otomatik olarak ayarlanmıştır.

### **3.6. Araştırmanın Etik Yönü**

Hasta ve kontrol grubu oluşturulması ve veri toplama prosedürü, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde kullanılan Bizmed HBYS otomasyon programı dahilinde retrospektif gerçekleştirildiği için etik kurul gerektirmemektedir.

### **3.7. Verilerin Değerlendirilmesi**

Veriler istatistiksel analiz için SPSS programı 22.0 versiyonunda değerlendirilmiştir. Yaş, cinsiyet ve B12 vitamini değişkenlerinin frekans ve dağılımları tablolar halinde belirtilmiştir. Hasta ve kontrollerin normal dağılımları Shapiro testi ile analiz edildikten sonra parametrik bağımsız değişkenler t testi kullanılarak kontrol ve hasta grupları arasında B12 vitamin düzeylerinin farkı değerlendirilmiştir. Ayrıca cinsiyet – B12 ilişkisi de hasta ve kontrol grupları içerisinde değerlendirilmiştir. Yaş ve B12 vitamini arasındaki korelasyon Pearson korelasyon testi ile değerlendirilmiştir. P değeri 0,05 den az olan değerler istatistiksel anlamlı olarak ifade edilmiştir.

## 4. BULGULAR VE TARTIŞMA

### 4.1. Bulgular

#### 4.1.1. Araştırmaya katılan bireylerin demografik ve serum B12 vitamin düzeyi bulguları

Araştırmaya katılan toplam 160 bireyin 88 'i psöriazis tanısı almış hasta grubunu (%55), 72 'si de, yaş ve cinsiyet uyumlu psöriazis tanısı olmayan bireylerden oluşan kontrol grubunu temsil etmektedir (%45). Örnekleme oluşturan bireylerin 97 'si kadın (%60,6); 63 'ü ise erkektir (%39,4). Yaş aralığı 3 ile 85 arasında değişmekte, ortalama 41,54 ( $\pm 16,72$ ) olarak tespit edilmiştir. Araştırmaya katılan toplam 160 bireyin kan örneklerinden değerlendirildiği üzere B12 vitamin düzeyleri 102 ile 1219 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama 338,11 ( $\pm 160,16$ ) değerinde tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

**Tablo 4.1.** Araştırma örneklemini oluşturan bireylerin demografik ve serum B12 vitamini bulguları

	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Ortalama</i>	$\pm$ <i>Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	3	85	41,54	16,72
<i>B12 vitamini (pg/ml)</i>	102	1219	338,11	160,11
	<b>N</b>		<b>%</b>	
<i>Cinsiyet</i>				
<i>Erkek</i>	63		39,4	
<i>Kadın</i>	97		60,6	

#### 4.1.2. Psöriazis Tanılı Bireylerin Demografik ve serum B12 vitamini Bulguları

Araştırmaya katılan 88 psöriazis tanısı almış hasta grubunu oluşturan bireylerin 59 'u kadın (%67,0); 29 'u ise erkektir (%33,0). Yaş aralığı 3 ile 76 arasında değişmekte, ortalama 36,75 ( $\pm 16,92$ ) olarak tespit edilmiştir. Araştırmaya katılan 88 psöriazisli bireyin kan örneklerinden değerlendirildiği üzere B12 vitamin düzeyleri 102 ile 1219 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama 338,11 ( $\pm 160,16$ ) değerinde tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

**Tablo 4.2.** Psöriazis tanılı bireylerin demografik bilgi bulguları

	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Ortalama</i>	<i>±Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	3	76	36,75	16,92
<i>B12 vitamini (pg/ml)</i>	102	1219	326,0	177,02
	<b>N</b>		<b>%</b>	
<i>Cinsiyet</i>				
<i>Erkek</i>	29		33	
<i>Kadın</i>	59		67	

#### 4.1.3. Kontrol grubundaki bireylerin demografik ve serum B12 vitamini bulguları

Araştırmaya katılan ve kontrol grubunu oluşturan 72 bireyin 38 'i kadın (%52,8); 34 'ü ise erkektir (%47,2). Yaş aralığı 18 ile 85 arasında değişmekte, ortalama 47,40 ( $\pm 14,55$ ) olarak tespit edilmiştir. Araştırmaya katılan 72 psöriazis tanı olmayan bireyin (kontrol grubu) kan örneklerinden değerlendirildiği üzere B12 vitamin düzeyleri 163 ile 781 pg/ml arasında değişmekte olup ortalama 352,9 ( $\pm 136,54$ ) değerinde tespit edilmiştir (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3** Kontrol grubunu oluşturan bireylerin demografik ve serum B12 vitamini bulguları

	<i>Minimum</i>	<i>Maksimum</i>	<i>Ortalama</i>	<i>±Standart sapma</i>
<i>Yaş</i>	18	85	47,40	14,55
<i>B12 vitamini (pg/ml)</i>	163	781	352,9	136,54
	<b>N</b>		<b>%</b>	
<i>Cinsiyet</i>				
<i>Erkek</i>	34		47,2	
<i>Kadın</i>	38		52,8	

#### 4.1.4. Değişkenlerin normal dağılımlarının değerlendirilmesi

Öncelikle bağımsız değişkenlere (grup, cinsiyet ve yaş) göre bağımlı değişken olan B12 vitamin düzeyinin normal dağılımları değerlendirildi. Kolmogorov-Smirov ve Shapiro-Wilk testlerine göre p değeri 0,05 'den küçük olanların dağılımlarının normal dağılımdan farklı olduğu, yani non-parametrik testlerle istatistik analiz yapılacağı sonucuna varılmıştır. P değeri 0,05 'den büyük ise, normal dağılım gösterdiği ve analizlerin parametrik testler ile yapılacağı sonucuna varılmıştır. Bu değerlendirmelere göre;

✓ Gruplara göre;

B12 vitamini değerleri kontrol ( $p=0,001$ ) ve hasta ( $p=0,001$ ) gruplarında normal dağılımdan farklı olduğundan non-parametrik istatistiksel testlerden Mann Whitney U- Testi ile değerlendirilmiştir.

✓ Gruplara göre;

Yaş, kontrolde  $p=0,339$  ve hasta grubunda  $p=0,016$  değerleri nedeniyle iki grup arasındaki ilişkisi non-parametrik istatistiksel testlerden Mann Whitney U- Testi ile değerlendirilmiştir. Kontrol grubunda normal dağılım olmasına karşın hasta grubundaki fark nedeni ile iki grup arası istatistiksel karşılaştırma için bu test uygun seçilmiştir.

✓ Cinsiyete göre, kontrol grubunda;

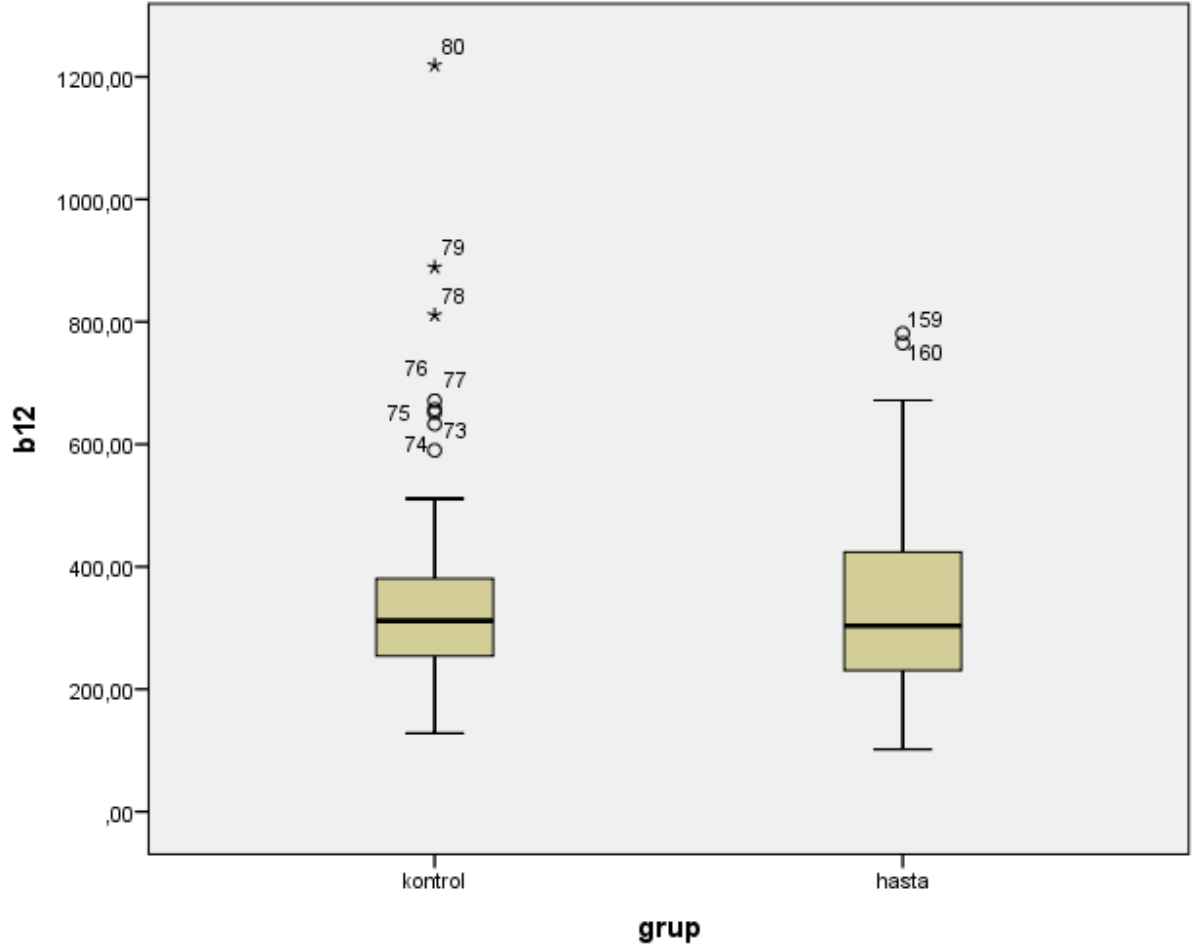
B12 vitamini kontrol grubunda kadınlarda  $p=0,003$  ve erkeklerde  $p=0,011$  değeri ile normal dağılımdan farklı olduğundan non-parametrik istatistiksel testlerden Mann Whitney U- Testi ile değerlendirilmiştir.

✓ Cinsiyete göre, hasta (psöriazis) grubunda;

B12 vitamini kontrol grubunda kadınlarda  $p=0,001$  ve erkeklerde  $p=0,008$  değeri ile normal dağılımdan farklı olduğundan non-parametrik istatistiksel testlerden Mann Whitney U- Testi ile değerlendirilmiştir.

#### 4.1.5. Kontrol ve Psöriazis grupları arasında B12 vitamini düzeylerinin farkının istatistiksel değerlendirilmesi

Mann Whitney U Non-parametrik testine göre kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında B12 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p=0,092$ ). Kontrol ve hasta grubundaki B12 vitamin düzeylerinin gösterimi şekil 4.1 'deki grafikte gösterildiği üzere benzerdir.



Şekil 4.1. B12 vitamini değerlerinin kontrol ve hasta grubundaki dağılımları

İstatistik analiz verileri detaylı olarak Tablo 4.4. 'de yer almaktadır.

**Tablo 4.4.** Kontrol ve hasta grubu arasında B12 vitamini ortalamasının istatistiksel olarak karşılaştırılması

<i>Grup</i>	<i>Ortalama</i>	<i>±Standart sapma</i>	<i>p</i>
<i>Kontrol</i>	352,9	136,54	0,092
<i>Hasta</i>	326,0	177,02	

#### 4.1.9. Kontrol ve Psöriazis Grubunda cinsiyete göre B12 vitamini düzeylerinin farkının istatistiksel değerlendirilmesi

Mann Whitney U Non-parametrik testine göre kontrol grubu dahilinde cinsiyete göre B12 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,332) (Tablo 4.5).

Mann Whitney U Non-parametrik testine göre psöriazis grubu dahilinde cinsiyete göre B12 vitamini düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir (p=0,412) (Tablo 4.5)

**Tablo 4.5.** Kontrol ve psöriazis grubundaki bireylerde cinsiyetler arasında B12 vitamini farkının istatistiksel olarak karşılaştırılması

<i>Kontrol Grubu</i>	<i>Ortalama</i>	<i>±SD</i>	<i>p</i>
<i>Kadın (n:38)</i>	367,84	143,11	0,332
<i>Erkek (n:34)</i>	336,21	128,85	
<i>Psöriazis Grubu</i>	<i>Ortalama</i>	<i>±SD</i>	<i>p</i>
<i>Kadın (n:38)</i>	332,29	175,96	0,412
<i>Erkek (n:29)</i>	313,21	181,61	

#### 4.1.11. Kontrol ve Psöriazis grupları arasında yaş ortalamaları farkının istatistiksel değerlendirilmesi

Mann Whitney U Non-parametrik testine göre kontrol grubu ile psöriazis grubu arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,001).

Bu fark psöriazis tanılı hastaların, psöriazis tanısı olmayan kontrollere göre daha küçük yaşta olması yönündedir.

**Tablo 4.6.** Kontrol ve psöriazis grubu arasında yaş ortalamasının istatistiksel analizi

<i>Grup</i>	<i>Ortalama</i>	<i>±Standart sapma</i>	<i>p</i>
<i>Kontrol (n: 72)</i>	47,40	14,55	<b>0,001*</b>
<i>Hasta (n: 88)</i>	36,75	16,92	

#### **4.1.12. Gruplara göre Yaş ve B12 vitamini değerlerinin korelasyonunun istatistiksel değerlendirilmesi**

Pearson Korelasyon analizine göre kontrol grubundaki ( $p=0,283$ ) ve hasta grubundaki bireylerde ( $p= 0,836$ ) yaş ve B12 vitamini değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

## 4.2. Tartışma

Psöriazis, cilt hücrelerinin yaşam döngüsünü hızlandıran yaygın bir cilt rahatsızlığıdır. Hücrenin cildin yüzeyinde hızla birikmesine neden olmaktadır. Deri hücrelerinin hızlı büyümesi sonucu kaşıntılı ve bazen ağrılı olan skuamaları ve kırmızı lekeleri oluşmaktadır. Psöriazis sıklıkla karşılaşılan kronik bir hastalıktır. Tedavinin ana amacı, cilt hücrelerinin bu kadar hızlı büyümesini engellemektir. Psöriazis için kesin bir tedavi yoktur, ancak semptomlar yönetebilmektedir. Nemlendirme, sigarayı bırakma ve stres yönetimi gibi yaşam tarzı önlemleri yardımcı olabilmektedir.

B12 vitamini, DNA sentezinde önemli bir rol oynamaktadır. Eksikliği hematolojik, nörolojik, psikiyatrik, gastrointestinal, dermatolojik ve kardiyovasküler hastalık bulgularıyla ilişkilidir. B12 vitamini eksikliği megaloblastik anemi ve pansitopeninin yaygın bir nedenidir. Periferik nöropati, omurilikte subakut kombine dejenerasyon, ataksi, optik atrofi, psikoz, depresyon ve demans nedenidir. Tromboz, miyokard enfarktüsü ve inme için de olası bir risk faktörüdür. B12 vitamini eksikliği ile ilişkili kutanöz belirtiler cilt hiperpigmentasyonu, vitiligo, açısız stomatit ve saç yapısındaki değişikliklerdir. B12 vitamini eksikliği tanısı genellikle erken evrelerinde göz ardı edilir, çünkü bu işaretler sadece B12 vitamini eksikliğine özgü değildir.

Bu çalışmada psöriazis tanısı olan hastalardaki B12 vitamini düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya dahil edilen bireyler, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı psöriazis polikliniğine başvuran ve B12 vitamin düzeyleri istenmiş 88 psöriazis hastası ile diğer polikliniklere başvuran B12 vitamini düzeyleri istenmiş, yaş ve cinsiyet uyumlu 72 kişilik kontrol grubundan oluşmaktadır. Vaka (olgu) – kontrol tipi olan bu araştırma, psöriazis tanısı almış bireylerde diğer bireylere (kontrol) göre serum B12 vitamin düzeylerinin farklı olduğu hipotezi üzerine gerçekleştirilmiştir. Ancak çalışma sonucunda psöriazis ve kontrol grupları arasında B12 vitamin değerleri istatistiksel anlamlı bir fark göstermemiştir.

Literatür değerlendirildiğinde özellikle 1960 'lı yıllardaki çalışmalarda B12 vitamini desteğinin psöriazis hastalarına uygulanma yolları ve dozuna bağlı olarak etkilerinin araştırıldığı dikkat çekmektedir [2, 3]. Ancak psöriazis tanısı olmayan bireyler ile psöriazisli hastaların serum B12 vitamin düzeylerinin karşılaştırıldığı



çalışmalar sınırlı sayıdadır. Özellikle bu konuda Türk popülasyonu ile gerçekleştirilmiş oldukça az sayıda çalışma yer almaktadır.

Çakmak ve arkadaşlarının çalışmasında [6] kronik plak psöriazisli 70 hastada ve yaş ile cinsiyet uyumlu kontrollerde serum B12 vitamini, homosistein ve folik asit seviyeleri değerlendirilmiştir. Buna göre çalışmamızla benzer şekilde hasta ve kontrol grubu arasında B12 vitamini düzeyleri istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p>0,05$ ). Çalışmada psöriazis hastaları B12 vitamin düzeyleri  $245,88 \pm 132,95$  iken kontrollerde  $257,73 \pm 104,64$  olarak görülmüştür. Çalışmamızda ise bu değerlerin Çakmak ve arkadaşlarının çalışmasındaki ortalamalara göre belirgin düzeyde yüksek olması dikkat çekmektedir (sırasıyla  $326,0 \pm 177,02$  ve  $352,9 \pm 136,54$ ).

Malerba ve arkadaşlarının olgu-kontrol tipi çalışmasında [18], 40 kronik plak tipi psöriazis hastası ve yaş ile cinsiyet uyumlu 30 psöriazis tanısı olmayan bireyden oluşan kontrol grubu yer almıştır. Hasta ve kontroller arasında homosistein, folik asit, B6 ve B12 plazma düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak çalışmada gruplar arası homosistein ve folik asit düzeyleri karşılaştırılırken B6 ve B12 vitamini değerlerinin sadece normal aralıkta olup olmadığı araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar çalışmamızla uyumlu olarak psöriazis tanılı olguların serum B12 vitamin düzeyinin normal aralıkta yer aldığını göstermiştir. B12 vitamini serum düzeyinin normal aralığı 200-900 pg/ml olarak kabul edilmektedir. Ölçülen değerlerin 80-100 pg/ml 'den düşük olması halinde B12 vitamini eksikliğini belirtmektedir.

Güncel ve Türk araştırmacılar tarafından yapılmış olan bir çalışmada, 50 plak tipi psöriazis tanılı hasta ile yaş ve cinsiyet uyumlu 48 kontrol dahil edilmiştir. Yaş ortalaması ( $37,1 \pm 12,5$ ) ve kadın erkek dağılımı açısından (46 kadın, 52 erkek) çalışmamızla benzerlik gösteren bu araştırmada homosistein ve homosistein ilişkili vitamin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda vitamin B12 düzeyleri psöriazis grubunda  $253,1 \pm 116,2$  pg/ml, kontrol grubunda ise  $230,1 \pm 83,4$  pg/ml olarak tespit edilmiş ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir ( $p=0,214$ ) [19]. Çalışmamız bu güncel değerlendirme ile uyumlu sonuç göstermektedir. Ancak çalışmamızdaki vitamin B12 ortalamalarının (psöriazis grubu:  $326,0 \pm 177,02$  ve kontrol:  $352,9 \pm 136,54$ ) bu araştırmadaki değerlerden de yüksek görülmesi dikkat çekmektedir.

Brazzelli ve ekibinin çalışmasında [20], 98 kronik plak tipi psöriazis ve 98 kontrol dahil edilmiştir. Plazma vitamin B12 değerlerine bakıldığında psöriazis tanısı almış hastalarda kontrollere göre daha düşük düzeyde tespit edilmiştir. Bu düşük değerlerin hiperhomosisteinemi olan kişilerde daha belirgin olduğu ifade edilmiştir. Bu çalışma ile bulgularımız uyumlu değildir. Ancak istatistiksel anlamlı olmasa da çalışma sonucumuza göre psöriazis tanısı almış bireylerin vitamin B12 ortalaması  $326,0 \pm 177,02$  değeri ile, kontrol grubunda yer alan bireylerdeki  $352,9 \pm 136,54$  pg/ml değerinden daha düşük olarak dikkat çekmektedir. Bu durum geniş olgu serilerinde değerlendirilmesinin istatistiksel açıdan bu farkı anlamlı yöne kaydırabilir mi sorusunu akla getirmektedir.

Her yaşta vitamin durumunu doğru değerlendirebilmek önemlidir, ancak bu özellikle ergenlik döneminde hayati öneme sahiptir çünkü sağlıklı büyüme ve gelişme için daha yüksek gereksinimler vardır. Bununla birlikte, sağlıklı ergenler için şu anda mevcut olan B-vitamini referans değerleri tüm farklı etnik köken ve yerleşim yerlerindeki popülasyonlara uyarlanabilmek için yeterli değildir. HELENA (Ergenlikte Beslenme ile Avrupa'da Sağlıklı Yaşam Tarzı) kesitsel çalışmasında, 12.5-17.49 yaşlarındaki on Avrupa kentinden 1051 (499 erkek, 552 kadın) ergen bireylerin açlık plazma folat (PF), kırmızı kan hücresi (RBC), serum cobalamin (Cbl), holo-transkobalamin (Holo-TC), Vitamin B6 (PLP) ve tHcy değerleri incelenmiştir. Anlamlılık düzeyi  $P < .05$  olarak belirlenmiştir. Yetişkinler için mevcut sınır değerine göre, % 2'sinde düşük Cbl ve % 5'inde düşük holo-TC konsantrasyonları bulunmuştur. Hem PF hem de RBC düşük konsantrasyonları % 10 'luk kesimde belirlenmiştir. Tüm örnek için ortalama değerler: PF 16.0 nmol / L, RBC folat 721.9 nmol / L, Cbl 319 pmol / L, Holo-TC 57.8 pmol / L ve tHcy 6.7 umol / L bulunmuştur. Kadınlarda medyan Cbl anlamlı olarak yüksek, düşük PLP ve tHcy konsantrasyonları tespit edilmiştir ( $P < 0.01$ ). Çalışma sonucunda cinsiyet ve yaş faktörlerinin, incelenen biyobelirteçlerin çoğunda dikkate alınması gerektiği anlaşılmıştır. HELENA yüzdeleri dağılımı, daha küçük çalışmalardan elde edilen verilerle tutarlı bulunmuş ve Avrupalı ergenlerin B-vitamin durumunu karakterize etmek için referans değer olarak kullanılabilirliği önerilmiştir [22]. Yaptığımız çalışma dahilinde bir başka değerlendirme cinsiyet ile vitamin B12 düzeylerinin ilişkisi üzerine yapılmıştır. Ancak hem psöriazis tanılı hasta grubunda hem de kontrol grubunda cinsiyet ve B12 vitamin düzeyleri arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Yaş ortalamaları ile B12

vitamin düzeylerinin de her iki grupta değerlendirilmesi sonucunda bir korelasyon görülmemiştir. Bu bulgulara göre çalışma bulgularımız literatür ile uyumlu görülmemiştir. Ancak literatürde Türk popülasyonunda B12 vitamin düzeyinin yaş ve cinsiyet ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışma olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamamaktadır. Bu çalışmada yer alan bireylerin yaş aralığının da geniş olması literatürdeki diğer çalışmalarda daha dar yaş aralığını kapsamaması nedeniyle uyumlu verilerin elde edilmemesini açıklıyor olabileceğini düşündürmektedir.

Psöriazis ve psöriatik artrit güçlü bir genetik bileşenle immün aracılı hastalıklardır. Son zamanlarda bu hastalıklarla 20'den fazla yeni lokus ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, bu genler ve her iki hastalığın fenotipik özellikleri arasındaki etkileşimler şu anda yeterince aydınlatılamamıştır. Psöriatik hastalığın, hastaların cinsiyetine, genetik faktörlere veya başlangıç yaşına göre değişiklik göstermesi, son birkaç yılda bu süreçlerin başlangıcını ve ilerlemesini yöneten ilkelerin daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Psöriazisin başlangıç yaşı, klinik ve immünojenetik özellikleri çok iyi ayırt edilmiş olan psöriatik hastaların (tip I ve II) iki alt popülasyonunu tanımlamak için uygun bir tanımlayıcı olarak on yıllardır kullanılmaktadır. Yapılan bir çalışmada, psöriazisin başlangıç yaşı 11.366 psöriazis hastası için analiz edilmiştir. İndeks vakaların kardeşleri için başlangıç yaşı, etkilenen bir kardeşe sahip 805 ve iki etkilenmiş kardeşe sahip 179 birey için analiz edilmiştir. Tüm indeks vakalar için başlangıç yaşı grafiği, yaklaşık ergenlik döneminde baskın bir maksimum gösterirken, aynı zamanda, yaklaşık 30 ve 50 yaşlarında iki maksimal değer göstermektedir [23]. Yaptığımız çalışmada psöriazis tanılı hastaların, psöriazis tanısı olmayan kontrollere göre daha küçük yaşta olduğu istatistiksel anlamlı olarak tespit edilmiştir ( $p=0,001$ ). Literatürle uyumlu olarak psöriazis tanılı hastaların yaş ortalaması 36,75 olarak tespit edilmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Psöriazis hastalarında psöriazis tanısı olmayan kontrol bireyelerine göre B12 vitamini düzeyinde eksikliğin olabileceği hipotezi ile gerçekleştirilen bu çalışmada 88 psöriazis ve 72 kontrol bireyi arasında serum B12 vitamini düzeyleri arasında bir fark saptanmamıştır. Ancak psöriazisli hastalardaki yaş ortalamasının daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca cinsiyet ile de B12 vitamini düzeyleri arasında bir fark görülmemiştir.

Elde edilen bu değerlerin ileriki çalışmalarda psöriazis alan şiddeti indeksi (PASİ) ile birlikte korelasyonunun araştırılması, kontrol ve hasta grubunda B12 vitamini düzeyleri arasında fark görülme dahi serum B12 vitamini düzeylerine bakılarak hastalık şiddeti hakkında değerlendirme yapılmasına olanak sağlayacak bir belirteç olabilir.

## 6. KAYNAKLAR

1. **Hu, S. C.-S., & Lan, C.-C. E.** (2017). Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(10): 2211. <http://doi.org/10.3390/ijms18102211>
2. **Wong, A. P., Kalinovsky, T., Niedzwiecki, A., & Rath, M.** (2015). Efficacy of nutritional treatment in patients with psoriasis: A case report. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(3):1071–1073. <http://doi.org/10.3892/etm.2015.2631>
3. **Rucevic I, Perl A, Barisic-Drusko V, Adam-Perl M.** (2003). The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll Antropol* 27 (Suppl. 1): 41–8.
4. **O’Leary, F., & Samman, S.** (2010). Vitamin B12 in Health and Disease. *Nutrients*, 2(3): 299–316. <http://doi.org/10.3390/nu2030299>
5. **Kural BV, Orem A, Cimkural BV, Orem A.** (2003). Cim plasma homocysteine and its relationship with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta*, 332: 23-30.
6. **Cakmak SK, Gül Kilic C, Gonul M, Soylu S, Kilic A.**(2009). Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 23: 300-303
7. **Pusey, WA.** (1933). *The history of dermatology*. Springfield, IL: Thomas, Charles C.
8. **Bechet, PE.** (1936).Psoriasis, a brief historical review. *Arch Derm Syphilol*, 33:327-34.
9. **Crissey, JT, Parish, LC & Shelley, WB.** *The dermatology and syphilology of the nineteenth century*. New York, NY: Praiger; 1981.
10. **Salleh, D & Tanner, LS.** (2018). Psoriasis, Guttate. StatPearls (Internet). Erişim: 20.10.2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482498/#article-22467.s6>
11. **Cimmino, M.** (2007). Epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Reumatismo*, 59(Suppl. 1): 19-24.

12. **Flynn, CO & McCormack, BA.** (2009). A three-layer model of skin and its application in simulating wrinkling. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 12(2):125-34.
13. **Lal S.** (1966) Clinical pattern of psoriasis in Punjab. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*, 35: 5–12.
14. **Sarac, G., Koca, T. T., & Baglan, T.** (2016). A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern Clinics of Istanbul*, 3(1): 79–82. <http://doi.org/10.14744/nci.2016.16023>
15. **Dogra, S., & Mahajan, R.** (2016). Psoriasis: Epidemiology, clinical features, co-morbidities, and clinical scoring. *Indian Dermatology Online Journal*, 7(6): 471–480. <http://doi.org/10.4103/2229-5178.193906>
16. **Scott JM, Molloy AM.** (2012). The discovery of vitamin B(12). *Ann Nutr Metab.* 61(3): 239-45. doi: 10.1159/000343114.
17. **Kwak, C. S., Lee, M. S., Lee, H. J., Whang, J. Y., & Park, S. C.** (2010). Dietary source of vitamin B12 intake and vitamin B12 status in female elderly Koreans aged 85 and older living in rural area. *Nutrition Research and Practice*, 4(3): 229–234. <http://doi.org/10.4162/nrp.2010.4.3.229>
18. **Vugteveen I, Hoeksma M, Monsen AL, Fokkema MR, Reijngoud DJ, van Rijn M, van Spronsen FJ.** (2011). Serum vitamin B12 concentrations within reference values do not exclude functional vitamin B12 deficiency in PKU patients of various ages. *Mol Genet Metab.* 102(1): 13-7. doi: 10.1016/j.ymgme.2010.07.004.
19. **Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G.** (2006). Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 155:1165–1169.
20. **Uslu M, Şendur N, Şavk E, Karul A, Kozacı D, Gökbulut C ve diğerleri.** (2017). Psoriasis hastalarında kan homosistein, folik asit, vitamin B12 ve vitamin B6 düzeyleri. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology.* 51: 92-7
21. **Brazzelli V, Grasso V, Fornara L, Moggio E, Gamba G, Villani S, Borroni G.** (2010). Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriatic patients and correlation with disease severity. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 23(3): 911-6.
22. **González-Gross M, Benser J, Breidenassel C, Albers U, Huybrechts I, Valtueña J, et al; HELENA Study group.** (2012). Gender and age influence

blood folate, vitamin B12, vitamin B6, and homocysteine levels in European adolescents: the Helena Study. *Nutr Res.* 32(11): 817-26. doi: 10.1016/j.nutres.2012.09.016.

23. **Swanbeck G, Inerot A, Martinsson T, Wahlström J, Enerbäck C, Enlund F, Yhr M.** (1995). Age at onset and different types of psoriasis. *Br J Dermatol.* 133(5): 768-73.



## 7. EKLER

### ÖZGEÇMİŞ

1. Adı Soyadı : Yahya BEŞKARDEŞ

**İletişim Bilgileri :**

Adres : Sümer Mah. Şehit Piyade Er Yaşar Yeşilkır Sk. Narin Apt. No:4

A Blok D:8 Zeytinburnu / İstanbul

Telefon : 0-506-595 58 97

E-mail : [ybeskardes@gmail.com](mailto:ybeskardes@gmail.com)

2. Doğum Tarihi : 19.02.1981

3. Ünvanı : Doktor

4. Öğrenim Durumu : Asistan Hekim (Tıpta Uzmanlık Öğrencisi)

**Lisans : TIP – Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006**

**Yüksek Lisans : Deri ve Zührevi Hastalıklar – Bezmialem Vakıf Üniversitesi – 2018**

5. Akademik Ünvanlar : -

6. Yönetilen Yüksek Lisans ve Doktora Tezleri : -

7. Yayınlar

**7.1. Uluslararası hakemli dergilerde yayınlanan makaleler**

Basaran K, Bicer A, Beskardes Y, Ermis I. Third-degree burn or a fried egg? Burns. 2008 May;34(3):428-9.

Ozkaya DB, Su O, Bahali AG, Beskardes Y, Tosuner Z, Demirkesen C, Onsun N. Verrucous Bowen's disease. G Ital Dermatol Venereol. 2016 Oct;151(5):579-80.

**7.2.Uluslar arası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceeding) basılan bildiriler**

**7.3.Yazılan Uluslar arası kitaplar veya kitaplarda bölümler.**

**7.4. Ulusal hakemli dergilerde yayınlanan makaleler**



### **7.5. Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan bildiri kitabında basılan bildiriler**

Nahide Onsun, Kadriye Sallahoğlu, Özlem Su, Dilek Bıyık Özkaya, Anıl Gülsel Bahalı, Didem Dizman, Buğçe Topukçu, Yahya Beşkardeş. Deriye Lokalize Sklerotik Hastalıklarda IVIG Kullanımı ve Tedavi Memnuniyeti. 25.Ulusal Dermatoloji Kongresi. 48. 21-25 Ekim 2014 Antalya

### **7.6 Diğer Yayınlar**

#### **8. Projeler**

#### **9. İdari Görevler**

#### **10. Bilimsel Kuruluşlara Üyelikleri**

Türk Dermatoloji Derneği

Deri ve Zührevi Hastalıklar Derneği