



**T.C
GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ORTA VE ŞİDDETLİ PLAK TIP PSORİAZİS
HASTALARINDA METABOLİK SENDROMUN KLİNİK
VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

**Dr. Burçin BÜYÜKÇELİK
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Serhat İNALÖZ**

Ocak-2009

T.C
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ORTA VE ŞİDDETLİ PLAK TIP PSORİAZİS
HASTALARINDA METABOLİK SENDROMUN
KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Burçin BÜYÜKÇELİK
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. H. Serhat İNALÖZ

TEZ ONAY SAYFASI

T.C.
GAZIANTEP ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ORTA VE ŞİDDETLİ PLAK TIP PSORİAZİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROMUN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr.Burçin BÜYÜKÇELİK

12. 01. 2009

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof. Dr. Ayşe BALAT
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez çalışmasının “Tıpta Uzmanlık” derecesine uygun ve yeterli bir çalışma olduğunu onaylıyorum.

Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
Dermatoloji Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımdan okunmuş ve her yönü ile “Tıpta Uzmanlık” tezi olarak uygun ve yeterli bulunmuştur.

Prof. Dr. H.Serhat İNALÖZ
Tez Danışmanı

TEZ JÜRİSİ:

1. Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI
2. Prof.. Dr. Mustafa ARAZ
3. Prof. Dr. Zülal ERBAĞCI
4. Prof.. Dr. H. Serhat İNALÖZ
5. Doç. Dr. Necmettin KIRTAK

ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Orhan ÖZGÖZTAŞI'na, Sayın Prof. Dr. Zülal ERBAĞCI'ya, Sayın Prof. Dr. H. Serhat İNALÖZ'e, Sayın Doç. Dr. Necmettin KIRTAK'a ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Cenk AKÇALI'ya saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. H. Serhat İNALÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili ve verilerin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı Araştırma görevlileri Dr. Eda İCBAY ve Dr. Meltem AKIN'a tezimin laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı ve yol gösterici olan Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd. Doç .Dr. Hülya ÇİÇEK'e teşekkürlerimi sunarım.

İhtisas süresi boyunca birlikte çalışmaktan, yorulmaktan, söylenmekten keyif aldığım asistan arkadaşlarıma, zor zamanlarımda yanımda olan ve tez çalışması sırasında kader ortaklığı yaptığım asistan arkadaşım Dr. Ebru HOMURLU GÜVEN'e ve emeklerini asla ödeyemeyeceğim anneme, babama ve kız kardeşime teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Burçin BÜYÜKÇELİK
Gaziantep 2009

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ÖZET	IV
ABSTRACT	V
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VIII
ŞEKİL LİSTESİ	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
1- PSORİAZİS.....	2
1.1.Tarihçe.....	2
1.2. Epidemiyoloji.....	2
1.3. Etiyoloji ve patogenez.....	2
1.4. Klinik belirtiler.....	11
1.5. Laboratuvar bulguları	13

1.6. Histopatoloji	13
1.7. Tanı ve ayırıcı tanı	14
1.8. Psoriazise eşlik eden hastalıklar.....	14
1.9. Tedavi.....	15
2- METABOLİK SENDROM	22
2.1. Metabolik sendromun tanımı, epidemiyolojisi	22
2.2. Prevalans.....	23
2.3. Genetik.....	23
2.4. Tanı Kriterleri	23
2.5. Metabolik sendromun komponentleri	24
2.6. Metabolik sendromda koruyucu önlemler ve tedavi	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA.....	39
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	46
7. KAYNAKLAR.....	47

ÖZET

ORTA VE ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİAZİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROMUN KLİNİK VE LABORATUVAR PARAMETRELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Burçin Büyükçelik
Uzmanlık Tezi, Dermatoloji Anabilim Dalı
Tez Yöneticisi: Prof. Dr. H. Serhat İnalöz
Ocak 2009, 60 sayfa

Psoriasis popülasyonun %1-5'ini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Son yıllarda psoriasis hastalarında dislipidemi, obezite, hipertansiyon, diyabet gibi parametreleri içeren metabolik sendromun sık görüldüğünü bildiren yayınlar mevcuttur. Biz, bu çalışmamızda orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarında metabolik sendromun klinik ve laboratuvar bulgularının sıklığını araştırmayı amaçladık.

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 50 orta ve şiddetli plak tip psoriasis ile 40 psoriasis dışı dermatolojik hastalıkları olan toplam 90 hasta dahil edildi. Psoriatik hastaların PASI skoru 10 ve üzeri olan, son 3 ay içinde herhangi bir sistemik tedavi (asitretin, siklosporin, metotreksat, fototerapi ve biyolojik ajanlar gibi) almamış olanları çalışmaya dahil edildi. Tüm hastaların, bel çevreleri, kiloları, boy uzunlukları, tansiyon arteriyel değerleri ölçüldü ve açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, fibrinojen, homosistein ve adiponektin değerlerine bakıldı. Metabolik sendrom tanısı için NCEP-ATP III (Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı erişkin tedavi paneli III) tanı kriterleri kullanıldı.

Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre metabolik sendrom sıklığı daha fazla saptandı ($p=0.01$). NCEP-ATP III tanı kriterlerinden sadece hipertansiyon değeri psoriasis hastalarında istatistiksel olarak daha fazla bulundu ($p=0.01$). Obezite, hipertrigliseridemi düşük, HDL düzeyi ve hiperglisemi açısından kontrol grubuna göre fark saptanmadı. Proinflamatuvar ve protrombotik markırlardan fibrinojen düzeyinde yükselme ($p=0,00$) adiponektin düzeyinde ise düşme görüldü ($p=0,00$). Homosistein düzeyinde fark bulunmadı.

Sonuç olarak çalışmamızda, psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığı fazla saptandı ve bu durum kardiyovasküler hastalık riskinde artmaya neden olur.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Metabolik sendrom

ABSTRACT**DETECTION OF CLINICAL AND LABORATORY PARAMETERS OF METABOLIC SYNDROME IN PATIENTS WITH MODERATE AND SEVERE PLAQUE TYPE OF PSORIASIS**

Dr. Burçin Büyükçelik

Residency Thesis, Department of Dermatology

Coordinator: Prof. Dr. H. Serhat İnalöz

January 2009, 60 pages

Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting 1-5% of the population. Recently there has been data suggesting that metabolic syndrome including parameters like dyslipidemia, obesity, hypertension, diabetes is frequently seen in psoriatic patients. Our purpose was to detect the clinical and laboratory parameters of metabolic syndrome in moderate and severe plaque type of psoriatic patients in our study.

Fifty patients with moderate to severe psoriatic plaque and 40 patients with nonpsoriatic dermatological disease of total 90 patients referring to Gaziantep University of Dermatology Clinic were involved in our study. Psoriatic patients with PASI score equal or higher than 10, who did not have any systemic therapy (acitretin, ciclosporin, methotrexate, phototherapy and biologic agents) previously were accepted. All of the patients' waist circumference, weight, length, arterial blood pressure were measured and also, fasting blood glucose, trygliceride, HDL, fibrinogen, homocystein and adiponectin levels were noted. NCEP-ATP III criteria were used for metabolic syndrome diagnosis.

We found that metabolic syndrome was more frequent in psoriatic patients compared with control group ($p=0,01$). In parameters of NCEP ATP III diagnostic criteria of metabolic syndrome only hypertension were found to be more frequent in psoriatic patients ($P=0,01$). There was no statistically significant difference between the study and control groups for obesity, hypertriglyceridemia, low HDL levels and hyperglycemia. We found that proinflammatory and prothrombotic markers fibrinogen levels were increased ($p=0,00$) and adiponectin levels were decreased ($p=0,00$). No difference was found in homocystein levels in patients with psoriasis.

We conclude that, metabolic syndrome was more frequent in psoriasis and this could lead to increase in cardiovascular disease risk.

Key Words: Psoriasis, Metabolic syndrome

KISALTMALAR

- CLA: Kutanöz Lenfosit Antijen
SNP : Tek Nükleotid Polimorfizm
MHC : Majör Histokompatibilite Kompleksi
PSORS: Psoriasis Duyarlılık
VEGF:Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü
DC: Dendritik Hücre
APC: Antijen Sunan Hücre
Th 17: T helper 17 Hücre
ICAM: İntraselüler Adezyon Molekülü
LC: Langerhans hücre
NK: Naturel Killer
IFN: İnterferon
İNOS: Nitrik Oksit Sentaz İndüksiyonu
TLR: Toll Benzeri Reseptör
TCR: T Hücre Reseptörü
PUVA: Fotokemoterapi
UVA: Ultraviyole A
UVB: Ultraviyole B
MOP: Metoksipsoralen
PIIINP: Prokollagen III Propeptid
PASI: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
MS: Metabolik Sendrom
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

NCEP ATP-III: Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Yetişkin Tedavisi Paneli 3

VKI: Vücut Kitle İndeksi

IDF: Ulusal Diyabet Federasyonu

SYA: Serbest Yağ Asidi

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

IDL: İntermediyer Düşük Dansiteli Lipoprotein

Apo-B: Apolipoprotein-B

TRL: Triaçil Gliserolden Zengin Lipoprotein

HL: Hepatik Lipaz

NEYA: Non-Esterifiye Yağ Asitleri

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Metabolik sendrom NCEP-ATP III tanı kriterleri.....	23
Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı.....	32
Tablo 3: Hasta ve kontrol grubundaki değerlerin karşılaştırılması.....	33
Tablo 4: Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması.....	34
Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin değerlerinin karşılaştırılması.....	35
Tablo 6: Hasta ve kontrol grubundaki kadınların değerlerinin karşılaştırılması.....	36
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması	37
Tablo 8: Hasta ve kontrol grubundaki kadınların metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması	38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı	32
Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması.....	34
Şekil 3: Hasta ve kontrol grubun grubundaki erkeklerin metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması	38
Şekil 4: Hasta ve kontrol grubundaki kadınların metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması	38

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis toplumun %1-5'ini etkileyen etiopatogenezinde Th 1 immün hücrelerin rol aldığı ataklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etiyolojisi üzerinde çok çalışılmış olmasına karşın psoriasis, günümüzde de nedeni bilinmeyen hastalıklar arasındaki yerini korumaktadır. Etiyolojisi tam olarak ortaya konamasa bile immün sistemin, psoriasis etiyolojisi ve patogenezinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. Ayrıca psoriasis immün ve metabolik bozukluk ile giden birçok hastalık için tetikleyici faktördür.

Metabolik sendrom (MS), klinik açıdan son dönemlerde tanımlanmış ve çok hızlı evrim gösteren bir rahatsızlıktır (3,4). MS'un insülin direnci ile olan ilişkisi henüz tam olarak anlaşılamamıştır (5). MS'un en önemli özelliği, hem kardiyovasküler hastalıklar hem de tip 2 diyabet açısından anlamlı risk altındaki hastaların tanımlanmasına hizmet etmesidir. Yaygınlığı son dönemlerde çok hızlı bir artış göstermekte ve içerdiği komponentler nedeniyle koroner kalp hastalığı yönünden önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. MS temel olarak obezite, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, insülin direnci gibi komponentleri içermektedir (3,4).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık sıklığında artış olduğu saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık riski özellikle genç hastalarda daha belirgindir (6). Bu çalışmamızda Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastaları ile psoriasis dışı nedenlerle başvuran hastalardan oluşturulan kontrol grubunu karşılaştırarak metabolik sendromun klinik ve laboratuvar parametrelerinin sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

1- PSORİAZİS

1.1. Tarihçe

Psoriasis ile ilgili ilk bilgiler Corpus Hippocraticum'da belirtilmiştir. Hipokrat psoriasis olarak tanımlanabilecek lezyonlar için psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Willian 19. yüzyılın başında psoriasis iki ayrı tip olarak tarif etmiştir. Daha sonra Von Hebra çeşitli görünümleri olan psoriasis tek hastalık olarak tanımlamıştır (7,8).

1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis ırklara ve tanı kriterlerine göre populasyonun %1-5'ini etkilemektedir. Beyazlarda hastalık sık görülürken, yerli Amerikalılarda nadir görülmektedir (7). Kadın ve erkeği genellikle eşit tutar. Henseler ve Cristophers (9) psoriasis başlama yaşına göre ikiye ayırmışlardır: 1-Erken başlangıçlı psoriasis: Başlangıç yaşı 40'ın altındadır. HLA (İnsan Lökosit Antijeni) Cw6 (+) pozitifliği ve aile öyküsü daha sık oranda tespit edilir. 2-Geç başlangıçlı psoriasis: Başlangıç yaşı 40 ve üzeridir. Aile öyküsü ve HLA pozitifliği daha düşük oranda bulunur.

1.3. Etiyoloji ve Patogenez

Hastalıkta değişik risk faktörleri vardır;

Travma; Mekanik, ultraviyole ışınları, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar genetik olarak predispoze bireylerde psoriasis kötüleştirir veya şiddetli relapsa neden olabilir (10).

İlaçlar; Beta blokerler, ACE (Anjiotensin Konverting Enzim) inhibitörleri, antimalaryallar ve lityum gibi ilaçlar psoriasis başlatabilir veya tekrarlatılabilir (10).

Enfeksiyonlar; *Alfa, Beta hemolitik streptokok*; Psoriasisde Beta hemolitik streptokoklar özellikle Cw6 aleli taşıyanlarda akut psoriasis tetikleyicilerindedir. Streptokokal

süperantijenlerin CLA + (Kutanöz lenfosit antijen) T hücre ekspresyonunu indüklediği ve böylece T hücrelerinin deriye migrasyonun kolaylaştığı gösterilmiştir (11). Bakteriyel endotoksinler, süperantijen gibi davranıp T hücreleri, makrofaj, Langerhans hücreleri, keratinosit aktivasyonu ve etkileşimini tutan kompleks kaskadı tetikler (12).

Alkol; Alkolik sirozlularda psoriasis daha sık iken diğer nedenlere bağlı sirozlarda sık değildir. Psoriasis alkolizm tedavisi alanlarda 3 kat daha fazla görülmektedir (13).

Sigara; En belirgin ilişki palmoplantar püstüloziste kurulmuştur. Kontrollere göre psoriasis hastalarının 2 kat daha fazla sigara içtikleri tespit edilmiştir. (13).

Diyet; Psoriasisın şiddeti ve sıklığının yoğun gıda alımı periyotlarında arttığı belirtilmiştir. Açlıkta psoriasisde düzleme gözlenirken vejetaryen diyetle persistan hal görülmüştür. Bazı çalışmalarda n-3 p poliansatüre yağ asitlerinden zengin balık yağıyla beslenmeyle psoriasisde, antiinflamatuvar etki gözlenmiştir. Antigliadin antikoru pozitif olan hastalarda glutensiz diyet psoriasisin şiddetini düzeltebilir. Oksidatif stres ve artmış serbest radikal oluşumu, psoriasis deri inflamasyonuyla ilişkili bulunmuştur. Psoriasis riski havuç, domates ve taze meyve gibi beta karoten içeren gıda ve yeşil sebze alımıyla ters ilişkilidir (14).

Genetik faktörler

Hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini destekleyen bulgular; psoriasisın monozigot ikizlerde dizigot ikizlerden yaklaşık 3 kat daha fazla görülmesi, ikizlerde aile öyküsünün %50 oranında pozitif olması, hastalığın seyri ve başlangıç yaşının ikizler arasında benzerlik göstermesi, ailede psoriasis olanlarda başlangıç yaşının daha erken olması, psoriatik hastaların akrabalarında hastalık insidansının 4 kat fazla olması ve 100'ün üzerinde ailede 3 jenerasyon boyunca psoriasis bildirilmesi olarak sıralanabilir (15).

Bazı HLA'lar psoriasisde daha sık görülmektedir. HLA-B13, HLA-B27, HLA-B39, HLA-Bw57, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR4 ve HLA-DR7 gibi klas 1 ve klas 2 antijenleri psoriasis patogeneğinde pozitif ilişkili bulunmuştur. Psoriasis hastalarının HLA-Cw6 pozitif veya negatif olmasına göre farklı klinik özellikleri olabilir. HLA-Cw6 (+) hastalarda kol, bacak ve gövdede daha geniş plaklar, daha şiddetli hastalık, yüksek sıklıkta Köbner fenomeni, daha sık boğaz enfeksiyonundan sonra kötüleşme ve güneşle daha fazla istenen yanıt gözlenmiştir. Tersine HLA-Cw6 (-) hastalarda distrofik tırnak değişiklikleri ve psoriatik artrit daha sık bulunmuştur (16). HLA-Cw6 ve HLADRB10701 pozitifliği

şiddetli ve erken başlangıçlı psoriazisle ilişkili bulunmuştur (17). HLA-B27, HLA-B38 ve HLA-B39 ise artmış psoriatik artrit ile ilişkilidir. HLA-B27 sırt tutulumu, HLA-B38 ve 39 periferel poliartrit ile ilişkili bulunmuştur. Yine HLA-Cw6, KIR2DS1/S2 (Killer Cell Immunoglobulin-like Receptor) gen psoriazis ile ilişkili bulunmuştur. HLA-Cw6 erken başlangıç ile ilişkili olup KIRDS1/S2 geni erken başlangıç ile ilişkili bulunmamıştır (18). IL-23 ve IL-12 geninde SNP (single nucleotide polymorphism) tespit edilmiştir (19). SNP IL-12 ve IL-23 reseptör geninde 2 farklı şekilde saptanmıştır. Bunlar IL-12 için rs3212227 ve rs6887695, IL-23 için rs7530511 ve rs11209026 haplotipidir. Tespit edilen IL-12SNP ve IL-23SNP'ler psoriazis ile ilişkili genetik risk olan HLA-Cw6 ile ilişkili bulunmamıştır. Yapılan bu etnik populasyon çalışmasında IL-12 ve IL-23 genindeki SNP'lerin psoriazisle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (20).

Otoimmün hastalıklarda MHC (Majör Histokompatibilite Kompleksi) sınıf II molekülleri tarafından peptid sunulması önemlidir. Çoğu otoimmün hastalık da bazı MHC sınıf II molekülleri alelleriyle ilgilidir. HLA antijenlerinin bulunduğu kromozom 6p üzerinde psoriazis için de şüpheli lokuslar mevcuttur. Kromozom 6p'de PSORS (Psoriazis Duyarlılık) 1 adlı gen tespit edilmiştir. Genç yaşta psoriazis gelişen hastalarda major rol oynamaktadır. Kromozom 6p21.3 üzerindeki PSORS I lokusu psoriazis riskini belirleyen en önemli faktör olarak görülmektedir. Bu lokusta HLA-C, corneodesmosin (CDSN) ve alfa-heliks coiled coil rod homologunu (HCR) kodlayan genler yer almaktadır ve bu genlerin kodladığı proteinlerin lezyonlu deride arttığı gösterilmiştir (21). Kromozom 17 üzerinde psoriazis ile ilgili PSORS 2 lokusu (17q24-25) (22) ve 1. kromozom üzerinde PSORS 4 lokusu tespit edilmiştir (1q24.3) (23,24). PSORS4 üzerinde yerleşen epidermal farklılaşma üzerine etkili loricrin, involucrin, filagrin, S100 geni gibi en az 58 gen tespit edilmiştir (23). Diğer şüpheli lokuslar PSORS5 (3q21) (25-27), PSORS8 (16q12-q13) (28) ve PSORS9 (4q28-q31)' dur (29,30).

Yapılan çalışmalarda HLA lokusundan farklı genlerde de çeşitli bulgular saptanmıştır. Alfa-1 antitripsin geninin MZ fenotipinde eksiklik, apolipoprotein E ve IL-1 geninde polimorfizm, tespit edilmiştir (15). Psoriazis hastalarının yaklaşık 1/3'ünde Tümör Nekrozis Faktörü kodlayan genin promotor bölgesinde bir mutasyon bulunur. VEGF (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü), IL-1 beta ve MIF (Makrofaj Migrasyon İnhibisyon Faktörü) gibi sitokinlerin gen polimorfizmleri saptanmıştır (31). VEGF geni

kromozom 6 p21'de lokalize olup psoriazisten şüphelenilen PSORS 1 genine yakındır. Psoriaziste VEGF'nin patolojik rolü düşünüldüğünde VEGF reseptör sisteminin tedavi ile blokajı gelecekte psoriazis tedavisinde kullanılabilecektir.

İmmün sistem

İmmün sistemin psoriazisin etiyoloji ve patogenezinde rolü olduğuna dair birçok bulgu vardır. En önemlileri arasında psoriatik lezyonlarda çok sayıda aktive T lenfosit varlığı, belli HLA antijenleri ile birlikteliği, antipsoriatik etki gösteren tedavi modalitelerinin T hücre aktivasyonu ve infiltrasyonunu azaltması, psoriatik keratinositlerde immünite bağımlı adezyon molekülü salgılanması, Langerhans hücre sayısının belirgin artışı, anti CD4, anti CD3 ve TNF- α monoklonal antikoru gibi T lenfosit antijenlerine karşı monoklonal antikor uygulanması, T hücre selektif olduğu bilinen takrolimus ve yine T hücrelere duyarlı bir immünotoksin olan DAB 389 IL-2 veya alefacept gibi füzyon proteinleri ile tedavinin psoriatik lezyonlarda düzelme sağlaması, psoriazisli kişilerde atopik dermatit ve ürtiker gibi T helper 2 bağımlı hastalıkların daha az görülmesi ve T helper 1 kaynaklı olduğu düşünülen lenfokin profili sayılabilir (8).

Psoriazide rolü olan immün sistem hücreleri

Keratinositler: Psoriatik lezyonların en belirgin özelliği olan hiperproliferasyon ilk olarak 1963 yılında Van Scott ve Ekel tarafından tanımlanmıştır (32). Büyüme fraksiyonuna giren germinatif hücre oranı %60'lardan %100'e kadar yükselmektedir. T hücre subgruplarından salgılanan büyüme faktörlerine karşı keratinositlerin hiperreaktivitesi sonucu oluştuğu düşünülmektedir (33). Son yıllarda keratinositlerin sadece bariyer oluşturmadıkları, çok önemli immün fonksiyonlara da sahip oldukları görülmüştür. T hücreleri IFN gamma aracılığıyla keratinosit proliferasyonunu uyarmaktadır. Keratinositler tip 1 ile 2 sitokin yapımında etkilidir. Psoriatik lezyonların gelişiminde tip 1 sitokin üreten T hücrelerin keratinositler tarafından stimüle edilebilmeleri, psoriatik deride inflamasyonun kronikleşmesini bir ölçüde açıklayabilmektedir. İnsan derisinde keratinositlerin IL-12, IL-15 ve IL-18 üretebildikleri ve bu yolla psoriatik inflamasyona katkıda buldukları bugüne kadar kanıtlanabilen önemli gelişmelerdir (34).

Granülositler: Psoriazide erken dönem çalışmalarda histolojik olarak perivasküler nötrofil birikiminin olduğu Kogoj tarafından belirtilmiştir. Daha sonra bu nötrofil birikiminin mikroskobik olarak tespit edilen Munro olarak adlandırılan mikroabselere

neden olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerin varlığı psoriatik deri lezyonu oluşumu için önemli olup remisyonda agranülositoz olur. Nötrofiller insan lökosit elastazı etkisiyle keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunabilir (31).

Natürel killer (NK) T hücreleri: CD 1d molekülüyle sunulan glikolipid antijenin tanınması ile aktive olan NK T hücreler CD3 (+) T hücreleridir. NK T hücreler, Killer Immünglobulin-like Receptor geni tarafından kontrol edilir (35). NK T hücreleri en önemli IFN gamma üreticileri olup doğal immünite ile kazanılmış immünite arasında köprü görevi görür (36,37). Bu hücreler psoriatik plaklarda, lezyon dışı ve normal insan derisine oranla daha fazla sayıda bulunur (36,37).

Dendritik hücreler (DC): DC'ler profesyonel APC (Antijen Sunan Hücre)'ler olup dokuda antijeni alıp lenf nodlarına drene olurlar ve T hücrelerini aktive ederek spesifik T hücre yanıtının oluşmasını sağlarlar. Normal deride DC'ler immatür DC (CD83) ve dermal DC'ler olarak bulunurlar. DC'ler psoriasisli deride özellikle dermal komponentte artmış olup, çoğu matür ve aktive fenotipte CD 80-83-86 ekspresyonu gösterir. DC kökenli IL-12 ile NK T hücrelerin glikolipid/CD-1d komplekse zayıf olan yanıtını artırır. Bu etkileşim psoriasis ile ilişkili olabilir (38). Ek olarak 2 farklı subtipide psoriatik lezyonda gözlenmiştir; İnflamatuvar DC ve plasmositoid DC'ler. Bu hücreler lezyonlarda küçük bir alt gurubu oluşturmalarına rağmen uyarılırsa yüksek miktarda IFN- α üretebilirler. Bunun tersi olarak, aktive edilmiş/matür miyeloid DC ise IL-12 ve IL-23 üretirler ve T hücre cevapları için güçlü düzenleyicilerdir. Dermal DC'ler psoriasisde tutulmamış deride de aktivedir. Psoriatik lezyonlardaki DC sayısı T hücre sayısına eşittir veya fazla da olabilir. DC hücreleri, T hücreleri ve bunların sitokinleri etkileşime girerek psoriasisdeki patojenik inflamasyonu oluşturduğu belirtilmektedir (31).

T Hücreleri: Psoriasis lezyonundaki epidermal T hücreleri başlıca CD8 (+) T hücreleridir. Dermal T hücreleri ise CD4 (+) ve CD8 (+) hücrelerden oluşur. Dermal T hücrelerinin çoğunluğunu periferik kandaki gibi CD4 (+) hücreler oluşturmaktadır. İnflamasyonda değişik T lenfosit subtipleri immünoregülatuar fonksiyon göstermektedir. Bu T hücre subgruplarından biri CD4 (+) CD25 (+) T regülatör hücrelerdir (39). Bu T regülatör hücreler transkripsiyon faktörü, FoxP3, sitotoksik T lenfosit antijeni-4, kostimülasyon reseptörü (T lenfosit proliferasyonunu sınırlayan molekül) ve nörolipin 1 eksprese ederler.

Bu T regülatör hücreler CD4 (+) ve CD8 (+) T lenfosit fonksiyonlarını nonantijen spesifik olarak invitro ve invivo baskılar. Bunu kısmen IL-10 ve TGF- β gibi immünosupresif sitokin salgılayarak yapar (40). Bu lenfosit immün yanıtı baskılayabilir ve hayvan modelinde otoimmün hastalık gelişimini önleyebilir. T regülatör aktivite defekti psoriazisli hastalarda gösterilmiştir (38). Psoriazisli hastalarda dolaşımda T regülatör hücre sayısı normal olmasına karşın aktivite defekti mevcuttur. T regülatör hücre aktivitesinin defektif olması psoriaziste başarılı immünoterapi imkanını sunabilir.

Yeni yapılan çalışmalarda psoriazis ve diğer otoimmün inflamatuvar hastalarda yeni Th subtipi tespit edilmiştir. IL-6, IL-17 ve IL-22 gibi sitokin salgılayan CD4 (+) T hücrelere T helper 17 (Th 17) hücreleri denir. Bu hücrelerin fonksiyonu Th 1 ve Th 2'den farklıdır. Bu hücreler psoriatik deri lezyonunda dermiste bulunurlar (41,42). Th 17 hücreleri başlıca IL-23 tarafından uyarılırlar. Psoriazisli hastalarda Th 17 hücreleri tarafından salgılanan IL-17 seviyesi psoriatik deri lezyonunda ve periferik kanda yüksek tespit edilmiştir ve bu yükseklik hastalığın aktivesi ile artış gösterir (43). IL-17, TNF- α ve IL-1, IL-6, IL8 gibi inflamatuvar mediyatörlerin salınımını uyarır. IL-17'nin bu mediyatörleri uarması psoriatik plakta epidermal aktivasyon için önemli anahtar oynamaktadır. Etanercept gibi immünmodülatör ilaçların Th 17 üzerinde erken inhibisyon yapmaları hastalığın rezolüsyonuna yol açmaktadır (44,45). IL-17 psoriazis dışında romatoid artrit gibi inflamasyonla giden artritlerde, koroner arter hastalığı, Lyme hastalığı, multiple skleroz, deneysel otoimmün ensefalit, iskemik inmede de yüksek oranda bulunur (44-46). IL-17 blokajı bu hastalıkların tedavisinde kullanılabileceği gibi, psoriazis hastalarında koroner arter hastalığının görülme sıklığının azaltılması için de kullanılabilir. Th 17 hücrelerinden salgılanan IL-22 ise keratinosit proliferasyonunu uyarır. IL-22 psoriatik deri lezyonunda INF gamma'dan 10 kat daha fazla tespit edilmiştir (47). Yine psoriazis hastalarında periferik kanda IL-22 seviyesi yüksek tespit edilmiş ve bu hastalığın şiddeti ile korele bulunmuştur (48).

T lenfositlerin antijeni tanınması; matürasyon, profesyonel APC'lerin polipeptit kompleksi işlemesi, onlara MHC klas 1 veya 2 molekül kompleksi yüklemesi ve sonunda işlenmiş peptitleri çoklu sinyallerle T hücrelere vermesini gerektirir. T lenfositlerin APC'lerle antijen tanıma kompleksini içeren immünolojik sinapsla konjugasyonu, T

lenfositlerin tam aktivasyonu ve psoriatik lezyonda bulunan sitokinlerin sekresyonu ile sonuçlanır. Biyolojik tedaviler bu immünolojik sinapsı hedefleyip, hastalığa yol açan CD4 (+) ve CD8 (+) T lenfosit aktivasyonunu etkileyerek fayda gösterir (38).

Sitokin ve kemokinler: Psoriatik plakta Th 1 tip sitokinler varken (IFN gamma, IL-2, TNF- α), Th 2 tip sitokinler (IL-4, IL-5, IL-10) bulunmaz. Ek olarak T lenfosit kökenli sitokinler (IL-18, IL-23) lezyonlu deride bulunurlar (38). Psoriatik lezyonlarda artmış TNF- α konsantrasyonu gösterilmiş olup TNF- α tüm deri hücreleri tarafından salgılanan ve hedef olan primer proinflamatuvar sitokindir (38). TNF- α 'nın ICAM-1 ekspresyonunu aktive edip hücre adezyonu ve trafiğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Bundan dolayı TNF- α psoriasis patogenezinde T lenfositleri aktive edip T hücre infiltrasyonu ve keratinosit proliferasyonu sağlayarak rol alır. Psoriasisde TNF- α 'nın kaynağı kesin olarak ortaya konamamıştır. TNF- α üretiminin birçok kaynaktan olması ve TNF- α ile uyarılmış hücrelerin TNF- α salgılayabilmeleri primer kaynağın tespitini güçleştirmektedir. Yapılan bir çalışmada TNF- α 'nın makrofaj ve dendritik hücrelerde boyandığı ve daha az oranda keratinosit ve LC (Langerhans Hücre)'lerde boyanma gösterdiği gösterilmiştir (17). IL-17 ile salınımı uyarılan TNF- α ve IL-6 inflamatuvar sitokinler olup psoriasis dışında koroner arter hastalığı, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendromda da artar (49).

Psoriatik deride IL-23 artmış olarak tespit edilmiştir. IL-23 p19 ve p40 subünitlerinden oluşur. IL-23'ün farelerde yapılan deneysel otoimmün ensefalit modelinde anahtar sitokin olabileceği belirtilmiştir (50). Psoriasis lezyonlarındaki IL-23'ün ana hücre kaynakları CD11c (+) DC ve CD83 (+) DC'ler olarak görünmektedir. Bu bilgi, aktive edilmiş/matür DC'lerin deri bölgelerinde toplanmasıyla bunu takiben tip 1 yolun aktive olmasının bir diğer bağıntısıdır (23). IL-23 ve IL-12'nin ortak paylaştığı p40 subünitine karşı oluşan monoklonal antikolar psoriasis tedavisinde etkili bulunmuştur (38). IL-23 keratinositleri ve Th 17 hücrelerini stimüle etmesi nedeni ile psoriasisde önemli anahtar sitokindir. Yeni tedavi çalışmaları Th 17 ve IL-23 üzerinde yoğunlaşmaktadır.

IL-22 psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynar. Başlıca Th 17 ve Th 1 T hücrelerinden salgılanır. IL-22 keratinosit proliferasyonunu uyarır (48). Yeni yapılan iki çalışmada farelere IL-23 verilmesinin epidermal hiperplazi ve parakaratozu uyardığı gösterilmiştir (51,52). Bu değişikliklerin özellikle IL-22'ye bağlı olduğu gösterilmiştir (52).

IL-22'yi nötralize eden antikor kullanımı ile akantozda, inflamasyonda ve Th 17'nin sitokin ekspresyonunda azalma tespit edilmiştir (50).

Psoriatik lezyonda IL-15 ve IL-15 reseptör ekspresyonu tutulmamış deriden daha fazladır. IL-15 proinflamatuvar sitokin olup özellikle CD8 (+) T lenfosit ekspansiyonunu regüle eder. IL-15 keratinositler üzerinde apoptozisi azaltma ve hiperplaziye indüklemeye gibi etkileri vardır. İlginç olan IL-15 blokan antikorlar verilmesi hastalık aktivitesini tersine çevirmiştir (23).

Primer kaynağı monosit ve makrofajlar olan IL-18, T hücreleri ve NK hücrelerinden IFN gamma üretimini indükler. Bu sitokin psoriatik lezyonda fazla eksprese edilir. IL-18 reseptörü T hücreleri, NK hücreleri, B hücreler ve DC'lerde bulunur. DC'lerde IL-18 ile indüklenen CD54 (ICAM-1), CD83, CD86 ve HLA-DR ekspresyonu gösterilmiştir. Aynı zamanda DC'lerde IL-18 ile uyarılmış IFN gamma salınımı gözlenmiştir (23). Bundan dolayı bu sitokin psoriasis gelişiminde rol oynayabilir.

Psoriatik deri lezyonlarında eksprese edilen kemokinlerin önceden bilinenin aksine çok daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur. Kemokinler normalde lenf nodlarında ve lenfoid dokularda eksprese edilmektedirler. Bunlardan iki tanesi (sekonder lenfoid kemokin/CCL21, MIP3 β /CCL19) lenf nodlarındaki T hücrelerinin belirteçlerinden biri olan CCR7'ye bağlanmaktadır. Bu reseptör psoriatik lezyonlardaki T hücrelerinde de bulunmuştur. Model sistemlerinde bu grup sitokinlerin periferik dokularda ekspresyonunun DC ve T hücrelerini organize etmede yeterli olduğu ve otoimmün doku hasarı yaptığı gösterilmiştir. Bir başka deyişle, in situ olarak psoriasisde lenfoid organize edici kemokinlerin ekspresyonu lezyonlu deride çok sayıda DC bulunmasını, T hücre aktivasyonunu ve kronik hastalık aktivitesini açıklayabilir (23).

Doğal immün sistem elemanları

Kompleman sistemi: Psoriatik sürecin bir kısmında kompleman aktivasyonu olabilir. Psoriatik skuamda kompleman protein aktivasyon ürünleri özellikle C5ades arg olarak izole edilmiştir (38). C5b-9'un hücre proliferasyonuna yol açtığı ve psoriatik deride bol miktarda bulunduğu bilinmektedir (33). Kompleman aktivasyon hipotezinde, nötrofil infiltrasyonunu indükleyip reaktif hiperplaziye yol açıp lenfosit infiltrasyonu ile hastalığın kronik hal almasına yol açabildiği düşünülmeye karşın ispatlanamamıştır.

Antimikrobiyal peptitler: Psoriasisde bazı antimikrobiyal peptitlerin artmış ekspresyonu gösterilmiştir. Human β -defensin 2 (HDB-2), katelsidin (LL-37) ve HDB-3 gibi antimikrobiyal peptitler psoriyatik deri lezyonunda normal deriye oranla yüksek oranda bulunur (33). Değişik defensinlerin DC ve T hücreler üzerine kemotaktik aktiviteleri saptanmıştır.

Toll like reseptörler: Toll-like reseptörler (TLR) nonklonal patern tanıma reseptörleri olarak adlandırılıp, birçok patojenin moleküler paternde tanınmasını sağlar. Son zamanlarda TLR 1, TLR 2 ve TLR 5'in psoriasis keratinositlerinde artmış ekspresyonu gösterilmiştir. TLR 1 ve TLR 2 lezyonel deride üst epidermiste fazla eksprese edilirken, TLR 5'in ekspresyonunun normal deriden az olduğu gösterilmiştir (38).

Isı şok proteinleri: Psoriyatik deride Isı şok proteinleri (HSP) 27, 60, 70 gibi HSP'lerin ve ligandları CD91 ekspresyon artışı gösterilmiştir. Bu proteinler ve ligandları değişik yollardan immün yanıtı indükleyebilir. NF (Nükleer Transkripsiyon Faktörü)- κ B'yı tetikleyerek, CD'leri uyararak ve CD'lerde 1-12 ekspresyonunu artırır (38).

Patojenik inflamasyonun T hücre reseptörüne (TCR) peptid antijenin bağlanmasıyla mı yoksa NK T hücrelerinin glikolipid gibi klasik olmayan antijenler tarafından aktive edilmesiyle mi olduğu bilinmemektedir. DC'lerin aktivasyonu inflamatuvar sitokinlere, ısı şok proteinlerine, aktive T hücrelerinin üzerinde oluşan CD 40L'ye, fokal deri lezyonlarında artmış lenfoid organize edici kemokinlere bağlı olarak oluşmaktadır. T hücre (veya NK-T hücre) aktivasyonunun sonucu olarak tip 1 T hücrelerinin başlıca sitokini olan IFN gamma ve beraber üretilen TNF salınır. Ayrıca İNOS, kemokinler ve adezyon molekülleri gibi inflamasyonun son moleküllerini ürettiren transkripsiyon faktörlerini aktive ederek lökositlerin lezyona göçünü uyarır. Plazmositoid DC'ler eğer deride aktive olursa saldıkları IFN gamma bu yolun aktivasyonunun stimülasyonu sağlayabilir. Belirgin inflamasyon (kızarıklık/ödem), vasküler hiperplazi ve keratinositlere T hücre bağlanması tip 1 T hücre genlerinin aktivasyonu sonucu olmaktadır. Psoriasisdeki epidermal büyüme/differansiyasyon programı ağırlıklı olarak rejeneratif hiperplazidir. Bu tip hiperplazi keratinositlerde hasar-onarım cevap yolu olarak programlanır. İmmün tetiklenmenin epidermisteki lökositler ve/veya sitokinlere bağlı inflamasyona cevap olarak oluşan keratinositlerdeki hasar ile bağlantılı olabileceği belirtilmektedir (23).

1.4. Klinik belirtiler

Psoriasis Vulgaris; Hastaların yaklaşık %90'da görülür. Ekstremitte ekstensörlerine özellikle de diz ve dirseklere, skalpe, alt lumbosakral bölgeye, kalçaya lokalize olabilen, genital tutulumun görülebildiği, kırmızı, skuamlı, simetrik yerleşimli plaklardır. Mekanik olarak skuamları kaldırdıktan sonra saniyeler içinde küçük kan damlaları parlak eritemli yüzeyde oluşur (Auspitz işareti). Psoriasis vulgaris plakların morfolojilerine göre coğrafik psoriasis, gyrate psoriasis, annuler psoriasis, rupioid psoriasis, ostraceous (istridye kabuğu) psoriasis gibi isimler almaktadır (53).

Nonspesifik irritasyondan sonra daha önceden bulunmayan yerde lezyon gelişmesi olarak bilinen Koebner fenomeni psoriasisde %25 oranında bulunmaktadır (53). Hasar ile hastalığın ortaya çıkışı arasında geçen süre genellikle 10-14 gündür, ancak 3 günden birkaç yıla kadar değişen sürelerde de oluşabilmektedir. Koebner cevabı daha çok psoriasisin stabil olmadığı veya alevlendiği dönemde oluşmaktadır. Koebner fenomeni klinik tanıdaki öneminin dışında hastalığın aktivitesi hakkında da bilgi verir. Klinisyenin fiziksel/kimyasal iritanlardan, cerrahi işlemlerden kaçınması ve psoriasis ile birlikte bulunan hastalıkları tedavi etmesi açısından Koebner fenomeni yol göstericidir (54). Psoriasis lezyonları aksilla, genitokrural bölge ve boyun gibi major kıvrım bölgeleri tuttuğunda psoriasis inversa (fleksural psoriasis) adını alır. Bu bölgeleri tuttuğu zaman yine keskin sınırlıdır ancak skuamlar yoktur ve parlak görünümündedir.

Guttat (eruptif) psoriasis; Tipik olarak üst gövdede ve proksimal ekstremitelerde 0.5-1.5 cm çaplarında lezyonlar olarak ortaya çıkar. Guttat psoriasis erken başlangıçlı psoriasisin karakteristik formudur ve sıklıkla öncesinde streptokoksik boğaz enfeksiyonu bulunur. Psoriasisin bu formu HLA-Cw6 ile en güçlü ilişkili olan formudur (53).

Psoriatik eritrodermi; Tüm vücut bölgelerinin tutulduğu generalize tutulumu ifade eder. Eritem, kronik plak tip psoriazise göre daha belirgin olup, skuamlar genellikle daha azdır. Eritrodermi ani generalize olarak başlayabileceği gibi, kronik plak psoriasisden de yavaş yavaş gelişebilir. Psoriatik eritrodermi, tolere edilemeyen topikal tedaviye (antralin, UVB gibi) bağlı olarak generalize Koebner reaksiyonu olarak gelişebilir. Generalize püstüler psoriasis sadece eritrodermiye dönebilir ve bu formda ateş, halsizlik, sık tekrarlar ve uzamış seyirden sonra artmış ölüm riski mevcuttur (53).

Generalize püstüler psoriazis (von Zumbusch); Genellikle oldukça eritemli peç lezyonlar üzerinde 2-3 mm'lik steril püstüller birkaç gün süren ateşe eşlik eder. Genellikle püstüllerin çevresindeki eritem yaygınlaşıp birleşerek eritrodermiye döner. Hastalık ateş ve püstül atakları halinde seyreder (53).

Lokalize püstüler psoriazis; Barber'in püstüllü psoriazisi ve akrodermatitis continua olmak üzere ikiye ayrılmaktadır (55). Barber'in lokalize püstüler psoriazisi özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında eritemli ve 3mm'lik steril püstüller ile seyreden kronik inatçı bir tablodur. Kural olarak bu püstüller yırtılmaz, ancak bir veya iki hafta içinde kuruyarak kahverengi skuam yapar (56). Genellikle palmoplantar lezyonların dışında klasik bir psoriazis vulgaris lezyonu bulunur. Barber'in püstüllü psoriazisinin ayırıcı tanısı Andrews'un püstüllü bakteridi ile yapılmalıdır. Bu tablo avuç içi ve ayak tabanında inatçı veziko-püstüler elemanlar ve skuamlar ile karakterizedir. İlk eleman veziküldür ve hızla püstüle döner. İki tablo arasında başlangıç lezyonlarındaki farkın yanı sıra vücutta bir psoriazis lezyonu veya enfeksiyon odağı bulunmasına göre ayırıcı tanı yapılabilir (55).

Akrodermatitis Kontinua; Genellikle el ve ayak parmaklarının distal falankslarından başlayan steril püstüllü bir tablodur. Başlangıç genellikle bir travmanın ardından parmak ucundan olur. Başlangıç tek taraflı olup çok yavaş bir yayılma görülebilir. Seyrek olarak dirseğe kadar yayılabilir (55).

Psoriatik artrit; Artropati, psoriazisin tek sistemik belirtisidir. Artrit tüm psoriazisli hastaların %5-30'unda gözlenir (57). %10-15 olguda psoriatik artrit semptomları deri lezyonları olmaksızın ortaya çıkar. Psoriatik artrit önemli bir tanı koydurucu özelliği romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken erozif değişikliklerin bulunmasıdır. Psoriatik artrit %70'ini asimetrik oligoartiküler (2 veya 3) eklem tutulması oluşturur. El ve ayakların distal ve proksimal interfalanjiyal ve ayakların metatarsofalanjiyal eklemleri sıkça tutulur. Romatoid artrit gibi simetrik poliartiküler (5'den fazla) eklem tutulması, psoriatik artrit %15'ini oluşturur. Sakroileit ve/veya spondilit ve artrit mütillans formu daha nadir bir tutulum şeklidir (53).

Psoriazisteki tırnak değişiklikleri; Psoriaziste tırnak değişiklikleri %40 oranında hastalarda görülebilir ve tek başına varlığı nadirdir. Tırnaklarda pitting en sık rastlanan tırnak bulgusudur. Tırnak matriksindeki diğer değişiklikler sonucunda lökonoşi, tırnak parçalanması, lunulada kırmızı noktaları da içeren tırnak tabakasının deformitesi

görülebilmektedir. Yağ damlaları ve salmon peçleri; yarı saydam, sarı-kırmızı renk değişiklikleridir. Pittingin aksine yağ damlaları psoriasis için hemen hemen spesifik değildir. Genellikle tırnağın distal ucunu tutan onikolizis (tırnak tabakasının tırnak yatağından ayrılması) ile birlikte olan subungal hiperkeratoz tırnak yatağının hiperkeratozuna bağlıdır (53).

1.5. Psoriasisde laboratuvar bulguları

Psoriasisli hastalarda lipit profilinde değişiklik bulunabilir (58). Hastaların %15'inde HDL ve %19'unda VLDL ve %11'inde apolipoprotein-A1 düzeyi daha yüksek bulunur. Lipit profilindeki bu değişiklikler kardiyovasküler ve metabolik sendrom komplikasyonlarının fazla saptanması ile ilişkili olabilir (53). Psoriasisli hastalarda homosistein, fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1) gibi aterotrombotik belirteçlerde artış olduğu gösterilmiştir (59). Akut faz reaktanı olan CRP, sedimentasyon, α 2-makroglobulin düzeyinde artış görülebilir. Hastaların yaklaşık %50'sinde serum ürik asit seviyesi yüksektir ve hastalığın aktivitesi ve yaygınlığı ile ilişkilidir (8). Ciddi psoriasis vulgaris, generalize püstüler psoriasis ve eritrodermide negatif nitrojen dengesi ve serum albümininde azalma mevcuttur (8).

1.6. Histopatoloji

Mikroskopik değişiklikler hem epidermis, hem de dermiste görülür. Püstüler ve guttat tip psoriasisde inflamatuvar özellikler, plak tip psoriasis göre daha belirgindir. Kronik plak psoriasisin histopatolojik özellikleri (8):

- 1-) Epidermal kalınlık üç-beş kat artmıştır. Dermal papilla üst kısımlarındaki epidermiste granüler tabaka yoktur ve parakeratoz vardır. Rete çıkıntıları arasında kalın granüler tabaka görülür ve bu bölgenin üzerindeki keratinizasyon normaldir. Psoriatik epidermiste normal epidermise göre daha çok mitoz ve bazal tabakanın üstünde sıklıkla mitotik figürler görülmektedir.
- 2-) Dermiste ince, uzamış papillalar belirgindir. Bu papillalarda dilate, kıvrımlı kapillerler ödemli stroma içinde mevcuttur.
- 3-) Papiller dermisteki kan damarları etrafında lenfosit, makrofaj, nötrofil ve artmış sayıda mast hücresinden oluşan, orta yoğunlukta inflamatuvar infiltrat mevcuttur.

4-) Dermal papilla uçlarından epidermise de uzanabilen polimorfonükleer lökosit grupları mevcuttur ve epidermiste fokal spongiöz ile beraberdir. Bazen hücre nekrozu da bulunabilir. Epidermisteki bu değişiklikler Munro mikroabselerini oluşturur.

Eruptif guttat psoriasis özellikle sadece birkaç günlük olduğunda kronik plak psoriasisden şu farklar ile ayrılır: 1-) Epidermal hiperplazi daha az belirgindir. Rete çıkıntıları normalden biraz daha uzundur. Dermal papilla uçlarının üst kısmındaki epidermiste spongiöz olabilir. Granüler tabaka fokal olarak yoktur. 2-) Papillanın uçlarından serum epidermise geçer ve nötrofiller birikir. Bu hücreler bazal membrandan geçerek bazen suprapapiller bölgelerde birikerek subkorneal püstüller yapar. Suprapapiller bölgenin üst kısımlarında damar dışına çıkmış eritrositler bulunabilir (8).

1.7. Tanı ve ayırıcı tanı

Tipik psoriatic lezyonlarda özellikler tanıyı koyacak kadar karakteristiktir. Psoriasisde eruptif, püstüler veya eritematöz fazlara değişim gibi hastalık aktivitesinin değişmesi ve diğer hastalıklar ile birlikte bulunması durumlarında tanıda zorluklar ortaya çıkabilir. Psoriasisin morfoloji ve yayılım özelliklerine göre kronik plak tip psoriasis ile nummuler ekzama, plak evre mikozis fungoides, tinea korporis; guttat tip psoriasis ile pitiriazis rozea, pitiriazis likenoides et varioliformis, psoriaziform sifiliz, tinea korporis; eritrodermik tip psoriasis ile atopik dermatit, Sezary sendromu, ilaç erupsiyonu, generalize kontakt dermatit; fleksural tip psoriasis ile kandidiyazis, kontakt dermatit, Darier hastalığı; tırnak psoriazisi ile tinea unguium, hasara ikincil gelişen diskeratoz (travma, dermatit vb.); saçlı deri ve yüz psoriazisi ile seboreik dermatit; genital bölge psoriazisi ile de Bowen hastalığı; jeneralize püstüler psoriasis ise subkorneal püstüler dermatoz ve akut jeneralize ekzematöz püstülozis ile ayırıcı tanıya girer (8).

1.8. Psoriazise eşlik eden hastalıklar

Psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık nedeniyle mortalite ve morbiditede artış saptanmıştır. Kardiyovasküler hastalık riskindeki artış psoriasis lezyonun süresi ve şiddeti ile ilişkilidir (1,2). Kardiyovasküler hastalık riski özellikle ciddi psoriazisi olan genç hastalarda daha fazladır (6). Psoriasis hastalarında lenfoma görülme riskinde artış saptanmıştır. Bu risk psoriazisi şiddetli seyredenlerde daha fazladır (60). Depresyon, anksiyete ve intihar riskinde artış diğer hastalıklara oranla psoriasis hastalarında daha fazla görülmektedir. Yine psoriasis hastalarında obezite, diyabet, dislipemi, hipertansiyon gibi

parametreler içeren temelinde insülin direncinin bulunduğu metabolik sendrom sıklığında artış saptanmıştır (60-63).

1.9. Tedavi

Günümüzde psoriasis tedavisinde hedeflenen, mevcut lezyonların geriletilmesi ve remisyon sürelerini uzatarak yeni bir atağın önlenmesidir. Bu nedenle hastaların travma, ilaçlar ve enfeksiyonlar gibi tetikleyici faktörler konusunda bilgilendirilmesi önemlidir. Seçilecek tedavi yöntemi olguların kliniğine uygun, kolay uygulanabilir ve güvenilir olmalıdır (64).

Topikal tedavi

Genel olarak topikal tedaviler hafif veya orta şiddetli lokalize psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir. Şiddetli psoriasis ve özel psoriasis tipleri sistemik tedavi gerektirir. Şiddetli olmayan plak psoriasis olguları tüm vakaların %90'ına yakını oluşturduğundan topikal tedaviler psoriasis tedavisinde önemlidir (65).

Yerel steroidler: Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan ajan grubudur. Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinin antipsoriatik etkiye katkıları vardır. Eritem ve skuamı azaltmanın yanında kaşıntı dominant semptom ise özellikle tercih edilmelidirler (66,67). Psoriaziste genellikle potent ve süperpotent olanlar tercih edilir. Süperpotent kortikosteroidlerin fazla miktarlarda uygulanmasının generalize püstüler psoriazisi indükleyebildiği bildirilmiştir (68-70). Daha sık olarak lokal yan etkiler izlenir. Telenjiektazi, eritem, hipopigmentasyon, stria ve hipertrikoz lokal yan etkiler arasında gelir. Topikal antralin, tazaroten ve vitamin D3 analogları ile kombinasyonları oldukça etkili olmuş ve kombinasyonlar sayesinde kullanılan kortikosteroid miktarı ve buna bağlı olarak da yan etkileri azalmıştır (71). Kortikosteroidlerin psoralen Ultraviyole A (PUVA) ile kombinasyonu iyileşme süresini kısalttığı gibi remisyon süresini de kısalttığı tespit edilmiştir. Asitretin ile kombinasyonda ise başarılı sonuçlar bildirilmiştir (72).

Antralin: Okside olarak serbest radikal bileşiklerinin oluşmasına sebep olur. Antipsoriatik-antimitotik etkisinin bu radikallerin deoksiribonükleik asit (DNA) sentezini inhibe etmesi ile oluştuğu düşünülmekle beraber kesin olarak etki mekanizması bilinmemektedir. Otooksidasyonu engellemek için preparata %1-2 salisilik asit eklenmelidir (66). İritasyon yan etkisi sebebiyle yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerinde kullanılmamalıdır; yine stabil olmayan, eritrodermik ve püstüler psoriaziste de

kullanılmamalıdır (67,70). UVB ve katran banyosu ile %0.1'den başlayan düşük konsantrasyonlu antralinin 24 saat uygulanmasının kombine edildiği Ingram rejimi çok başarılı bir rejim olmasına karşın uygulaması çok zahmetli olduğu için günümüzde pek uygulanmamaktadır. (72).

Kalsipotriol: Vitamin D3 analogudur. Keratinosit proliferasyonunu inhibe eder ve terminal differensiyasyona yardımcı olur. Antiinflamatuvar etkileri de mevcuttur. Tedavide kalsiyum/fosfat homeostazına olabilecek yan etkilerinden dolayı kullanılacak yüzey ve kullanım süresi göz önüne alınmalıdır. Kalsipotriol salisilik asit ile inaktive olduğundan beraber kullanılmamalıdır. Ultraviyole absorbe edici özelliği olduğundan, ultraviyole tedavisi ile birlikte kullanılacaksa ışığa maruziyetten sonra kullanılmalıdır (8).

Katranlar: Antiproliferatif ve antipruritik etkileri vardır. En sık kömür katranı kullanılır. Çok iritan bir madde değildir ve yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir, ancak yine de püstüler ve stabil olmayan psoriaziste kullanılmamalıdır. En sık görülen yan etkisi follikülitir. Plak ve guttat psoriaziste UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu rejimle başarı oranları %80'lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması nedeniyle günümüzde pek fazla tercih edilmemektedir. Katran UVA ile fotosensitizasyona sebep olduğu için kombine edilmez. Antralin ile kombinasyonun etkinliği tek başına antraline üstün bulunmamıştır (67,72).

Tazaroten: Topikal olarak kullanılan 3. kuşak retinoid preparatıdır. Başlıca skuam oluşumunu ve plak kalınlığını azaltır. Eriteme etkisi azdır. Psoriasis için kullanılan diğer topikal ilaçlar ile karşılaştırıldığında etkisi daha azdır. Ancak etkinliği UVB (Ultraviyole B) ile beraber kullanılıncaya artar (8).

Takrolimus (FK-506): IL-2 yapımını ve T hücre aktivasyonunu inhibe ederek etki eder. Öncelikle topikal olarak atopik dermatitte kullanılmaktadır. Güvenilir ve etkin bir ilaç olması nedeniyle çocuklarda da kullanılabilir. En sık rastlanan yan etki yanma ve kaşıntıdır. Atrofiye neden olmaması kortikosteroidlere olan önemli bir üstünlüğüdür. Topikal olarak plak psoriaziste plaseboya göre etkili ancak kalsipotriyole göre daha az etkili olduğu belirtilmektedir (73).

Ultraviyole ile tedavi

Fotokemoterapi (PUVA); Tedavi, 8-metoksipsoralen (8-MOP) gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral olarak alınımından yaklaşık 2 saat sonra özel olarak ultraviyole A (UVA) veren kabinlerde ışığa maruz kalınmasıyla yapılır. 8-MOP, DNA'ya bağlanır. UVA'nın enerjisi ile DNA zincirleri arasında çift bağlar oluşur ve DNA sentezi ve mitoz engellenir (8).

Selektif UVB tedavisi; Guttat psoriasisde çok etkilidir, ayrıca plak tip psoriasis lezyonlarının tedavisinde de faydalıdır. Kronik plak psoriasisinde haftada 3 kez kullanılan darbant UVB fototerapi haftada 2 kez kullanılan 8-MOP PUVA tedavisi kadar etkili bulunmuştur (74). Bugün dar bant UVB plak tip ve guttat psoriasis için standart tedavi haline gelmiştir.(8)

Banyo PUVA; 8-MOP veya 5-MOP gibi fotoduyarlandırıcıların banyo suyuna katılmasıyla yapılır. UV'ye maruziyet konvansiyonel PUVA'dakinin dörte biri kadardır ve melanom dışı deri kanseri gelişme riski azalır. Eritem daha az görülür ve tedaviden sonra göz korunmasına ihtiyaç yoktur (8).

Balneofototerapi; Ampirik olarak tuzlu su ve güneş ışığının psoriazise faydalı olduğu belirtilmektedir. Ölü Deniz'de yapılan çalışmalarda, yüksek derecede konsantr tuzlu su ve UVB ışığının en etkili olduğu bulunmuştur. Bugün Avrupa'da bazı merkezlerde tuzlu su banyoları ve suni UVB ile tedavi yapılmaktadır (8).

Sistemik oral tedavi

Metotreksat: Kronik plak, lokalize ve generalize püstüler, eritrodermik ve artropatik formlarının tümünde etkili olan bir ajandır. Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra antiinflamatuvar ve immünmodülatör etki gösterir. Ayrıca psoriatik artritte de oldukça etkili olduğundan hastaların artropatik formunda tek ajanla hem deri hem eklem bulgularının düzelmesini sağlar (75). Metotreksat ciddi toksisiteleri olabilen bir ajandır. En önemli ve kullanımını kısıtlayan yan etkisi hepatotoksisitedir. Toplam alınan doz 1.5 gr'ı geçerse karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Biyopsi gereksinimini ortadan kaldıracak invaziv olmayan tetkik arayışları sürmektedir. Bu anlamda son yıllarda en çok araştırılan yöntem prokollagen III propeptittir (PIIINP). Başlangıçta karaciğer patolojisi olmayan hastalarda PIIINP düzeylerinin düzenli olarak izlenmesi halinde karaciğer biyopsisi gereksiniminin ortadan kalkacağını destekleyen veriler mevcuttur. Psoriatik artriti

olan hastalarda, duyarlı olmadığı için kullanılmaz (76). Kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi, pulmoner fibrozis diğer komplikasyonlarıdır. Ancak dermatolojik dozlarda bunlar arasından gastrointestinal yan etkiler dışındakilere rastlama olasılığı çok düşüktür. Tedaviye folik asit eklenmesinin gastrointestinal, hematolojik ve karaciğer yan etkilerini azalttığı gösterilmiştir (77).

Siklosporin: Siklosporin yaygın olarak graft reddini önlemek için kullanılan bir ilaçtır. Birçok ülkede psoriasis için kullanılması kabul edilmiştir. Aktive T hücrelerindeki IL-2 geninin transkripsiyonunu azaltmaktadır. Ayrıca Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesini ve degranülasyon, sitokin salınımı gibi mast hücrelerinin fonksiyonlarını inhibe eder. Kronik plak tip psoriasis, eritrodermik psoriasis ve generalize püstüler psoriasisde etkilidir. Yan etkileri doza bağımlıdır. İlacı kestikten sonra genellikle düzelen böbrek fonksiyon bozukluğu olabilir. Ayrıca hipertansiyon, serum kolesterol ve trigliseritlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, tremor ve yorgunluk oluşabilir. Özellikle yüksek doz UVA ile PUVA tedavisi hikayesi olanlarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda non melanom deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir. Siklosporin tedavisi sırasında azalmış böbrek fonksiyonunu tespit edebilmek için kan basıncı ve serum kreatinin takipleri yapılmalıdır (8).

Retinoidler: Sistemik retinoidlerin, psoriasis tedavisinde keratinositlerin proliferasyon ve diferansiasyonunu düzeltici, antiinflamatuvar ve apoptozisi indükleyici etkileri vardır (78). Sistemik retinoidler psoriasisin tüm formlarında etkili olmakla birlikte tam iyileşme hastaların %30'unda, belirgin iyileşme ise %50'sinde elde edilebilmektedir. Bu nedenle diğer sistemik ajanlardan daha düşük başarı olasılığı söz konusudur (75,78). En iyi klinik sonuçlar püstüler psoriasisde alınmaktadır. Doza bağlı yan etkileri vardır. En belirgin semptomlar keilit, gözler ve ağızda sıkka semptomları, generalize pruritus, deride kuruluk, avuçta ve ayak tabanlarında stratum korneumun kaybolmasıyla bu bölgelerde hassasiyettir. Ayrıca saç kaybı, gastrointestinal şikayetler, kas ve eklem ağrısı olabilir. Serum lipitlerinde yükselme özellikle önceden lipit anormalliği bulunanlarda, obezitede, diyabette, sigara ve/veya alkol kullanıcılarında olur. Karaciğer enzimlerinde (SGOT, SGPT, LDH) yükselme olabilir. Teratojenik olması önemli bir özelliğidir. Doğurganlık çağındaki kadınlara verilecekse kontrasepsiyon yapılmalıdır ve ayrıca ilacı kestikten sonra 2 yıl süreyle hamile kalınmasına izin verilmemelidir.

Mikofenolat mofetil: Antimetabolit gruptandır. Psoriazisteki etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte T ve B lenfositlerini selektif olarak inhibe ettiği, sitokin üretimini inhibe ederek antiproliferatif etki gösterdiği ve keratinositler üzerine direkt antiproliferatif etkisinin olduğu düşünülmektedir (79,64).Şiddetli psoriazis olgularında diğer tedavi seçeneklerine alternatif olarak kullanılabilir. Gebelerde kullanılmamalıdır (80). Bulantı, kusma, diyare en sık görülen yan etkileridir. Uzun süreli kullanımda kemik iliği inhibisyonu, zona, herpes simpleks gibi viral infeksiyonlar, nörolojik (halsizlik, baş ağrısı, kulak çınlaması gibi) ve genitoüriner sistem bulguları (steril piyüri, dizüri), karsinojenik etki görülebilmektedir (79,81). Nefrotoksik ve hepatotoksik olmadığından özellikle siklosporinle kombine edildiğinde ve uzun süreli idame tedavisinde oldukça faydalıdır. Psoriazisli hastaların yaklaşık 1/3'ünde başarılı sonuç vermektedir (82).

Fumarik asit esterleri: Keratinositlerde ICAM-1 ekspresyonunun azaltılması, Th 2 sitokinlerinden olan IL-4 ve IL-5'in salınımının arttırılması, dendritik hücre differansiyasyonunun engellenmesi, bir grup hücrede apoptozu tetiklemesi, sitokin üretimini engellemesi gibi etkileri olduğu belirtilmektedir. En sık görülen yan etkiler gastrointestinal şikayetler ve sıcak basmasıdır. Lökositopeni ve lenfopeni fumarat tedavisi sırasında sıklıkla görülmektedir. Nadiren böbrek fonksiyon bozukluğu da olur (8).

Sistemik glukokortikoidler: Glukokortikoidlerin sistemik kullanımı refrakter psoriazisi olan seçilmiş az sayıdaki hastayla sınırlandırılmalıdır. Geçici iyileşme elde edilebilmesine rağmen ilaç kesilince ciddi rebound gelişerek hastalık genelde tedaviden önceki durumdan da kötü bir duruma dönmektedir. Tedavinin kesiminden sonra psoriazis vulgaristen generalize püstüler psoriazise geçiş de görülebilmektedir (8).

Biyolojik tedaviler

Son yıllarda, psoriazis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak çok daha özgün, T hücresi ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T hücrelerinin azalmasını sağlayan, immün yanıtı baskılayıcı yöne kaydıran ajanlar olan biyolojikler kullanılmaya başlanmıştır. Psoriazis için 3 tip biyolojik geliştirilmiştir (53):

1. Rekombinan insan sitokinleri
2. Füzyon proteinleri
3. Kimerik veya humanize olabilen monoklonal antikorlar

T hücre üzerinden etkiyen ajanlar

Alefacept: Geri dönüşümlü olarak CD2 eksprese eden T hücrelerine bağlanır ve CD2/LFA-3 interaksiyonunu bloke eder. Kostimülasyonun blokajı yanı sıra dolaşımdaki ve lezyonel CD4 (+) CD45RO (+) hafıza T hücrelerini de azaltmaktadır (83-85). Psoriaziste etkili ve güvenilir bulunmuştur (85). Alefacept iyi tolere edilen, güvenilir bir tedavidir (80,85). Yan etki olarak grip benzeri semptomlar gözlenmiştir (86-88). Fırsatçı enfeksiyon ve CD4 azalmasıyla ilişkili enfeksiyonlara rastlanmamıştır (88).

Efalizumab (humanize anti-CD11a): T hücre aktivasyonunu, vasküler yataktan deri içine T hücre göçünü, ve dermal T hücrelerinin keratinositlere adezyonunu bloke eden çok yönlü bir biyolojik ajandır. Psoriazisli hastaların çoğunda %50'den fazla klinik iyileşme ve tam düzelme sağladıkları bildirilmektedir (83,84). Efaluzimab ile tedavide klinik yanıtın 4 hafta gibi kısa bir sürede ortaya çıktığı gözlenmiştir. Ancak etkisi geri dönüşümlü olup, tedavinin sonlandırılmasıyla 60-80 gün içinde psoriazis lezyonlarında relaps gözlenir (89).

TNF- α inhibitörleri

Etanercept (humanize TNF- α R-Ig füzyon proteini): Tamamen insan dimerik füzyon proteini olan Etanercept, insan IgG1'inin Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. TNF- α 'ya kompetitif olarak bağlanır ve aktivitesini bloke eder. Böylelikle hücre yüzey reseptörleriyle ilişkisini önlemiş olur (85,90). Psoriaziste deri lezyonları yanı sıra psoriatik artritte de etkilidir (81,83,85,91). Subkutan yolla haftada iki kez 25 mg uygulanır (85,91). Haftada 2 kez 25 mg s.c uygulama ile 12 haftalık tedavi sonunda etanercept alan hastaların %54'unda PASI skorunda %75 düzelme saptanmıştır (92). Kontrollü çalışmalarda plaseboya oranla daha sık görülen tek yan etki, %37 oranında hafif-orta derecede enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Etanercept ile tedavi gören hastalarda plaseboya oranla enfeksiyon riski açısından belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Yine tedaviyle ilişkili olarak düşük de olsa tüberküloz görülme olasılığı bulunmaktadır (90).

Infliximab (Şimerik anti-TNF- α mAb): TNF- α 'ya spesifik monoklonal antikordur (85,93-95). Anti-TNF- α ajanların psoriaziste en çok etkili olabilecek biyolojik tedavi seçeneği oldukları düşünülmektedir (83). Infliximab hem deri lezyonlarında, hem de psoriatik artritte etkili bulunmuştur (83,84). İ.v infüzyonla 5-10 mg/kg dozunda 0, 2 ve 6.

haftalarda uygulanır (85). Hastaların %82-91'inde düzelme sağlamaktadır (81,83,85). İnfliximab psoriaziste plasebo kontrollü, çift- kör yapılan bir çalışmada hastaların %82'sinde PASI skorunda %75 düzelme sağlamıştır. Hastaların çoğu 6-8 hafta içinde bu iyileşmeyi göstermiştir. Klinik yanıt hızla ortaya çıkmaktadır (96). İnfliximab iyi tolere edilir (80,93,94,97). Yan etkileri arasında infüzyonla ilişkili reaksiyonlar, diyare, ürtiker, serum hastalığı ve enfeksiyonlar yer alır (80,94-96). Lupus benzeri semptomlar ve geçici ANA (+)'liği de görülebilir (94). İnfliximab tedavisiyle tüberküloz reaktivasyonu bildirildiğinden, tedavi öncesi tüberküloz taraması yapılmalıdır (80,94). Gebelikte kullanımını bilinmemektedir (94).

Adalimumab: TNF- α 'yı hedef alan, ilk tam insan monoklonal IgG1 antikordur (98). TNF'nin p55 ve p75 alt birimlerini bağlayarak TNF ekspresyon eden hücreleri yok eder (99). Ek olarak adalimumab epidermal Langerhans hücrelerinin psoriatik plaklarda sayısını artırır. Bu bulgular, sadece Langerhans hücrelerinin antiinflamatuvar role sahip olabileceğini değil, aynı zamanda TNF- α inhibisyonunun da Langerhans hücrelerinin epidermise göçünü yeniden yapılandırabildiğini gösterir (100). Psoriaziste adalimumab 40 mg 2 haftada bir 3-5 dakikada subkutan olarak enjekte edilir (101). Yan etkileri; enjeksiyon bölgesi reaksiyonları, pozitif antinükleer antikor (ANA) ve hipersensitivite reaksiyonlarıdır.

Kombinasyon tedavisi: Değişik terapötik yaklaşımların kombinasyonu lezyonların gerilemesini hızlandırabilir, yan etkileri azaltabilir ve sistemik ilaçlar kullanıldığında dozları azaltabilir. Orta ve ağır şiddetli psoriazis tedavisinde kombinasyon, rotasyonel ve sekuasyonel yaklaşımlar tek ajan tedavisinden daha etkili ve güvenli bulunmuştur. Birbirini tamamlayan yan etki profilleri olan ilaçları kombine etmek tercih edilir. 4 ana tedavi yaklaşımının (asitretin, fototerapi, siklosporin ve metotreksat) ikili kombine tedavilerinde artmış sinerjistik etki görülmektedir. Bunlar arasında sadece siklosporin ve PUVA tedavisinin beraber verilmesi artmış kanser riskinden dolayı kontraendikedir. Bu 4 ana tedavinin topikal ajanlar (retinoidler, steroidler, vitamin D türevleri ve diğerleri) ile beraber kullanılması değişik derecede etkinlik ve güvenlik sağlamaktadır. Topikal glukokortikoid ile UVB veya PUVA, retinoidler ile PUVA (Re-PUVA), vitamin D3 ve analogları ile UVB, tazaroten ile UVB kullanımı gibi kombinasyon rejimleri kullanılmaktadır (8). Ingram yönteminde antralin, UVB ve katran banyoları birlikte kullanılmaktadır. Goeckerman ise 1925'de katran uygulamasını takiben suberitemik dozlarda UV tedavisini geliştirmiştir.

Antralin uygulanmasını takiben UVB veya banyo PUVA kullanımı da oldukça etkili bir kombinasyon tedavisidir (8). Siklosporinin kalsipotriol veya antralin ile kombine edilmesinin etkinliği arttırdığı ve siklosporin dozunu azalttığı belirtilmektedir. Kalsipotriol ayrıca PUVA'ya olan cevabı da arttırmaktadır (8).

Rotasyonel tedavi: Sistemik tedaviye ihtiyaç gösteren ciddi psoriazisi olan hastalarda uygulanmalıdır. Bireysel risk faktörlerine, toplam doza (örneğin metotreksat), cevaba ve tedavi süresine göre değişik ilaçlar belirli zaman dilimleri içerisinde değiştirilerek uygulanmalıdır (8).

2-METABOLİK SENDROM

2.1. Metabolik sendromun tanımı, epidemiyojisi

MS, temel araştırma ve klinik bakım çerçevesinde yakın tarihlerde tanımlanmış ve çok hızlı evrim gösteren bir rahatsızlıktır (3,4). MS'un çoğu yönü tam olarak tanımlanmayı beklemekte olup insülin direnci ile henüz tam olarak anlaşılammıştır (5). 1920'lerin başlarında, İsveçli hekim ve araştırmacı Eskil Kylin (102), hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperürisemi varlığıyla karakterize bir bozukluk tanımladı. Daha yakın tarihlerde (1988), Gerald Reavan, ve arkadaşları (103) günümüzde "metabolik sendrom" veya "sendrom X" olarak adlandırılan bozukluğun özelliklerini ayrıntılı olarak tanımladılar. İlk olarak 1988'de Dr. Gerald Reaven tarafından karakteristik özellikleri tanımlanan Sendrom X hakkında bilgiler artınca bilinmeyi ifade eden X harfi tanımlamadan çıkartılmış ve metabolik sendrom, plurimetabolik sendrom, polimetabolik sendrom olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Bu yazarlar, jeneralize insülin direnci bozukluğu düşüncesini ilk kez ileri sürenlerdir (103,104). Sendromun esas patogenetik faktörü insülin rezistansı ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemidir. Bu bozukluğun kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisinin giderek daha çok farkına varılması sonucunda (105,106) Dünya Sağlık Örgütü (WHO), Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı, (NCEP) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Derneği (AACE) dahil olmak üzere çeşitli örgütler resmi MS tanımları önermişlerdir. Bu kriterler MS'u, generalize insülin direnci metabolik bozukluğu ile yakından bağlantılı, metabolik kökenli lipit ve non-lipit KVH risk faktörlerinin bir kümesi olarak tanımlamaktadır

2.2. Prevalans

Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) genel popülasyonda ortalama MS prevalansı %23.7'dir. Bu prevalans 20–29 yaş grubunda %6,7 civarında seyrederken, 60–69 yaş grubunda %43,5'lere yükselmektedir (107,108). Türk halkında MS prevalansı, 30 yaş ve üzerindeki erkeklerde %28, kadınlarda %45 olarak tespit edilmiştir (109). Türkiye MS Araştırması sonuçlarına göre ise 40–49 yaş grubu erkeklerde MS sıklığı %36.7, kadınlarda ise %51.6'dır. Bu sıklık yaşla birlikte artış göstermiş ve 60–69 yaş grubu erkeklerde %46.6 kadınlarda ise %74.6 olarak tespit edilmiştir (110).

2.3. Genetik

Kuzey Avrupalı 537 erişkinde yapılan çalışmada yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (VKİ) ayarlandıktan sonra; bel/kalça çevresi %15, açlık kan şekeri %20, açlık insülin düzeyi %23, insülin direnci %23, serum trigliserit %20, LDL–kolesterol %29 ve t-PA Ag düzeyinde %26 oranında genetik etki saptanmıştır (111).

2.4. Tanı Kriterleri:

MS'un gittikçe artan yüksek prevalansı ve batı dünyasındaki majör hastalıklarla (koroner arter hastalığı, Tip 2 DM ve obezite) bağlantısı nedeniyle son zamanlarda yayınlanmış tanı ölçütleri, tanının daha kolay ve güvenilir olmasını sağlamaktadır. Bunlar içinde en sık kullanılanlardan birisi, erişkinlerde yüksek kan kolesterolünün tespiti, değerlendirilmesi ve tedavisine yönelik olan NCEP-PATP III (Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III) tanı ölçütleridir (Tablo 1) (107). Bu raporda, MS tanısını koymak için tabloda belirtilen beş kriterden en az üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir. Modifiye NCEP-ATP III kriterlerinde bel çevresi yerine, vücut kitle indeksi ($VKİ \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) kabul edilmiştir (112).

Tablo 1: Metabolik Sendrom NCEP-ATP III Tanı Kriterleri

Faktör	Kriter
1- Abdominal Obezite	Bel Çevresi: Kadınlarda >88 cm, Erkeklerde >102 cm
2- Hipertrigliseridemi	Açlık Trigliserit düzeyi $\geq 150 \text{ mg/dl}$
3-Düşük HDL kolesterol	HDL-Kolesterol: Kadınlarda <50 mg/dl, Erkeklerde <40 mg/dl
4- Hiperglisemi	Açlık kan glukozu $\geq 110 \text{ mg/dl}$
5- Hipertansiyon	Kan basıncı $\geq 135/85 \text{ mm/Hg}$

2.5. Metabolik sendromun komponentleri:

İnsülin direnci: MS'un patofizyolojisini en iyi tanımladığı kabul edilen hipotez insülin direncidir. İnsülin direnci, insüline normalde cevap veren yağ, karaciğer, iskelet kası, kalp kası gibi hedef organlarda insülinin sinyal yolunda yetersizlik olması ve biyolojik yanıtın alınması için daha fazla insülin gereksinimi olma hali olarak tanımlanmıştır. Etiyolojisini hedef doku defekti oluşturmaktadır. Özellikle abdominal obezite, inaktivite, karbonhidrat ağırlıklı diyet, hormonal faktörler, genetik ve yaşlılık ile dokularda insüline karşı bir direnç gelişmektedir. Bu durum kompensatuvar hiperinsülinemiye yol açmaktadır.

Tip 2 diyabetin tüm durumlarında insülin direnci olmasına rağmen, MS tanısı konmuş ancak henüz hiperglisemisi olmayan ve tip 2 diyabet gelişimi açısından risk altında olan birçok kişide insülin direnci gözlenmektedir. Android obez kişilerde insülin tayini ile beraber yapılan OGTT (Oral Glukoz Tolerans Testinde), kontroller ile karşılaştırıldığında glisemi düzeyleri aynı olmasına rağmen yüksek insülin düzeyleri saptanmıştır. Yani obez kişinin kan şekerini belli bir düzeyde tutmak için obez olmayan kişiye nazaran daha fazla insülinemiye gereksinim vardır. Diyabet gelişiminin ilk safhalarında hastalarda normal glukoz düzeyinin sağlanabilmesi için sürekli insülin üretimini yüksek düzeyde tutmak zorunda kalan pankreas beta hücreleri, zaman içinde insülin sentez ve sekresyon kapasitesini yitirmekte ve daha fazla yükselen kan şekeri beta hücre desensitizasyonu yapmaktadır. Bunun sonucunda insülin düzeyi azalmakta kan glukoz düzeyleri artmaktadır. Kan glukoz düzeyinin yükselmesinin hızlandığı durumda tanı prediyabet olarak konmakla birlikte azalmış karbonhidrat toleransı, tip 2 diyabet gelişimine neden olmaktadır (113).

Obezite ve bel çevresi: İnsan vücudundaki yağın erkek'te %25, kadın'da %33'ten fazla olması obezite olarak tanımlanmaktadır. Bu anlamda obezite "fazla yağ oranı" olarak nitelendirilir ve yağ oranını ölçmek için VKİ kullanılır. VKİ; kilogram cinsinden kilonun metrekare cinsinden boy uzunluğuna bölünmesiyle bulunur. Yükselen vücut kitle indeksi MS için bir risk faktörüdür ve vücut kitle indeksi 30 kg/m² den büyük olanlar obez kabul edilmektedir. Abdominal obezite kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve erkeklerde ise 102 cm olması halinde düşünülmektedir. Bu değerler adölanlar ve Asyalılarda biraz daha düşük olabilmektedir (114). Bel çevresini ölçmek için iliak tepenin ilk sınırlarının düzeylerinde abdomen ölçülür. Ölçüm normal nefes verme sonunda yapılır ve şeritle ölçümde, hasta belirgin bir sıkıştırma olmadan rahat nefes alabilmelidir.

Epidemiyolojik çalışmalarda insanlarda yağ depolanma biçiminin iki türlü olduğu belirtilmiştir. Yağ, kalçalarda veya batının içinde bulunabilir. Yağ kalçada lokalize ise kadın tipi şişmanlık, (Jinekoid tip şişmanlık), batında lokalize ise erkek tip şişmanlık (android tip şişmanlık) ifadesi kullanılır. Kalça yağı metabolik olarak oldukça inaktif olup, kadınlarda gebelik sırasında fetusun ihtiyaçları için kullanılır. Batın içi yağ metabolik olarak çok aktiftir, aktif olan batın içi yağ dokusundan SYA (Serbest Yağ Asidi) açığa çıkar, SYA'ı portal sistem ile karaciğere ulaşır. Karaciğerde yüksek serbest yağ asidi varlığı insülin rezistansına ve feed back mekanizma ile hiperinsülinemiye yol açar. Obezite insülin direncini artırmaktadır ve böylece vücutta dolaşan insülin düzeyleri de artmaktadır. Obezite hem iç organlarda hem de subkutan dokuda yağların artmasına bağlıdır. Özellikle kilo alımının tehlikeli olanı, iç organlarda olan veya diğer bir ismiyle abdominal obezitedir (115,116). Santral (android) tipte şişmanlarda ateroskleroz daha fazla görülür, jinekoid tipte şişmanlarda ise ateroskleroz çok nadir görülmektedir. Santral kilo alma eğilimi olan bireyler MS'lu olabilirler (117). Önceleri yağ depoları fazla enerji birikimleri olarak düşünülürdü. Bununla birlikte yağ hücrelerinde salgılanan birçok madde bulunmuştur. Adipoz doku, dolaşıma insülin direncini etkilediği bilinen leptin, TNF- α gibi birçok adipositokinler salgılamaktadır (118,119). En yeni tanımlanan adipositokin olan adiponektin özellikle adipoz dokuda bol bulunan bir peptiddir (120). Adiponektin konsantrasyonu total vücut yağı, visseral ve abdominal yağ, bel-kalça oranı, insülin ve leptin düzeyleri ile negatif korelasyon göstermektedir (121). İnsülinin akut olarak plazma leptin düzeyini yükseltip adiponektin düzeyini azaltması, insülin rezistansında adiposit kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmiştir (122,123). Son zamanlarda adiponektin APM 1 geninde rapor edilen I164T "missense" mutasyonuna bağlı mutant adiponektin sekresyonunun bozulması sonucu oluşan hipoadiponektineminin, MS gelişimine katkıda bulunacağı fikri öne sürülmüştür (124).

Dislipidemi: Metabolik sendromda plazmada trigliserit, düşük dansiteli lipoprotein (LDL), yüksek-dansiteli lipoprotein (HDL), total kolesterol, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) + İntermediyer yüksek LDL (ILDL) (VLDL+ILDL), total apolipoprotein-B (Apo-B), LDL-Apo-B, VLDL+ILDL-Apo-B yükselir. HDL ve Apo A-1 azalır. Ayrıca triaçil gliserolden zengin lipoprotein (TRL) partikülleri yüksek konsantrasyonda bulunur. Bu lipit profili, kardiyovasküler hastalık riskinin artışı ile birlikte dir. Çalışmalarda VLDL-Apo

B100 aşırı sekresyonu, Apo-B içeren partiküllerin katabolizmasının azalması, kolesterol sentez hızının yükselmesi ve kolesterol absorpsiyonunun azalması saptanmıştır. Kolesterol metabolizmasındaki değişikliklerin, TRL ve hepatik Apo-B metabolizmasındaki kinetik defektlere katkıda bulunabileceği rapor edilmiştir (125-127).

Genel olarak SYA'nin karaciğere taşınmasının artması ile birlikte artmış Apo-B içeren trigliseritten zengin VLDL üretiminde artış görülür. İnsülin direncinde SYA'lerinin karaciğere fazla taşınması hepatik trigliserit sentezinde artmaya neden olur. Normal fizyolojik durumda, insülin sistemik dolaşıma fazla VLDL sekresyonunu inhibe eder. Bu cevap bir bakıma insülinin Apo-B2'yi azaltma etkisidir. Bununla birlikte insülin aynı zamanda lipojeniktir. Trigliserit biyosentezi ile ilgili birçok genin enzim aktivitesini ve transkripsiyonunu artırır (128-131). Sistemik insülin direncinde bu yolağın işler olup olmadığı henüz tam olarak saptanamamıştır. Ek olarak insülin direnci periferik dokuda (adipoz dokuda daha fazla) lipoprotein lipazın konsantrasyonunu azaltır (132). Lipoprotein lipazdaki bu değişiklik trigliserit oluşumundan ziyade, VLDL'nin aşırı üretimine daha fazla katkıda bulunmaktadır. Hepatik lipaz (HL), LDL ve HDL kolesterolün yeniden yapılanmasında santral rol oynar. HDL-2 kolesterol azalır (133). Hepatik lipaz aktivitesini; HL geninin promotör polimorfizmi, cinsiyet (premenapozdaki kadınlarda düşük), visseral obezite, insülin direnci, günlük yağ alımı ve bazı ilaçlar yükseltir (134).

MS'daki diğer önemli lipoprotein bozukluğu HDL düzeyindeki azalmadır. HDL içeriğindeki ve metabolizmasındaki değişiklikler sonucunda HDL kolesterolde azalma olur. Hipertrigliseridemi varlığında HDL'nin kolesterol içeriğindeki düşme, lipoprotein cevherinin kolesterol ester içeriğindeki düşme ile birlikte kolesterol ester transfer proteinin bir fonksiyonu olan trigliseriddeki parçacıkları küçük ve dens yapmadaki değişken artma sonucunda oluşur. Lipoprotein içeriğindeki bu değişiklik aynı zamanda dolaşımda HDL klerensindeki bir artmaya neden olur (135,136). HDL'deki bu değişikliklerle insülin direnci arasındaki ilişki muhtemelen doğrudan değildir ve trigliseritten zengin lipoprotein metabolizmasındaki değişikliklerden kaynaklanmaktadır. Hipertrigliseridemi insülin direnci durumunu yansıtan en mükemmel göstergedir ve MS tanısında önemli bir kriterdir.

Hipertansiyon: Hipertansiyon MS'lu hastaların 1/3'ünde görülür. Sempatik hiperfonksiyon; hipertansiyon, çok daha aktif renin-anjiyotensin sistemi, insülin direnci, kalp hızının artması, kardiyovasküler hastalık ve ani ölüm olmak üzere MS'un komplikasyon ve patogeneze katkıda bulunur. MS'da sempatik aktivasyonu şiddetlendiren olası faktörler içinde; hiperinsülinemi, leptin yüksekliği, non-esterifiye yağ asitleri (NEYA), sitokinler, serbest T₃, uyku apnesi, nitrik oksit, endorfinler ve nöropeptid-Y bulunur. Yüksek plazma NEYA'sı hipertansiyon ve ani ölüm için risk faktörüdür. İnsanda yapılan çalışmalarda NEYA; kan basıncını, kalp hızını, alfa 1 adreno reseptör vazoreaktiviteyi artırırken, barorefleks sensitivitesini, endotelyum-bağımlı vazodilatasyonu, vasküler kompliansı azalttığı bulunmuştur (137,138).

MS'da adipoz doku renin-anjiyotensin sisteminin insülin rezistansının gelişimine ve hipertansiyona katkısı olduğu kabul edilmektedir. ACE inhibisyonunun ve anjiyotensin reseptör blokajının, Tip 2 diabetes mellitusda yararlı etkileri gösterilmiştir (139). İnsülin direnci direkt olarak hipertansiyon gelişimine etki eder. İnsülin direncinin tedavi edilmesi, kan basıncının düşmesine yardımcı olabilir. Bazı insülin duyarlaştırıcılarının (pioglitazon, rosiglitazon gibi glitazonlar) kan basıncını azalttığına dair kanıtlar bulunmaktadır (140,141).

Proinflamatuvar ve protrombotik durumlar: Son yıllarda MS ve tip 2 diyabet vakalarında CRP(C Reaktif Protein) ve TNF- α gibi enflamasyon mediatörlerinin arttığı, özellikle visseral obezitenin bir tür kronik inflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır (142-144).

Pek çok epidemiyolojik çalışmada CRP'nin kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. PROVE IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) çalışmasında, katılımcılar miyokardiyal infarktüs sonrasında 30. gün LDL kolesterol ve CRP seviyeleri ile birlikte 6, 12, 18 ve 24 ay sonra kardiyovasküler riskler açısından değerlendirilmiş, LDL > 70 mg/dl ve CRP > 2 mg/L olanlarda risk faktörleri CRP ve LDL kolesterol seviyeleri düşük olanlara göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. İnflamatuvar faktörlerin kaynakları birtakım proinflamatuvar sitokinleri üreten adipositler ve olarak değerlendirildi (145,146).

Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI1) yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneze rolü olan protrombotik durumu ortaya

çıkarmaktadır (147). Plazma fibrinojen düzeyi koroner kalp hastalığı için önemli bir risk faktörüdür. Birçok çalışma plazma fibrinojeni ile MS'ü oluşturan hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon gibi faktörler arasında ilişki olduğunu ortaya koymuştur (148).

2.6. Metabolik Sendromda Koruyucu Önlemler ve Tedavi

Metabolik sendrom koruyucu önlemlerinin ve tedavisinin esas amacı miyokard enfarktüsü, tip 2 diyabet, serebrovasküler hastalık gelişme riskini önlemektir.

I- Korunma: Metabolik sendromlu kişilerde ortaya çıkabilecek ciddi hastalıkların gelişimini önlemek için şunlara dikkat etmek gerekmektedir;

a- *Sağlıklı beslenme*; Bol, bol sebze meyve yenmeli, kırmızı et yerine balık veya beyaz et tercih edilmeli, çok pişirilmiş yiyecekler yenilmemeli.

b- *Hareket etmek, egzersiz yapmak*;

c- *Düzenli kontrol*; Kan basıncı ve kolesterol düzeylerinin sık kontrolü yapılmalı.

d- *Kilo vermek*; Vücut ağırlığının %5-10'unu vermek, insülin direncini, trigliserit, kan şekeri ve tansiyon düzeylerini düşürür.

e- *Sigarayı bırakmak*; Sigara içmek insülin direncini artırır bu nedenle sigara bırakılmalıdır.

d- *Lifli besinlerle beslenmek*; tahıl, fasulye, meyve, sebzelerle beslenen kişilerde insülin seviyesi düşürülebilir.

II- Farmakolojik tedavi:

a- *Lipit bozukluklarının tedavisi*: Statinler, ezetimib, nikotinic asit, fenofibratlar lipit bozukluklarının tedavisi için kullanılabilir preparatlardır (149,150).

b- *Glisemi Tedavisi*: Biguanid (metformin), Tiazolidinedionlar'ın (pioglitazon, rosiglitazon) farklı etki mekanizması gözlenmiştir. Yazarlar, metformin ve rosiglitazonun etkilerinin birbirini tamamlayıcı nitelikte olduğu ve insülin direncinin tedavisinde birlikte kullanılmasının daha faydalı olduğu sonucuna varmışlardır (151).

c- *Hipertansiyon kontrolü*: Hastanın kan basıncını normal düzeyde tutacak başta ACE (Anjiotensin Konverting Enzim) inhibitörleri, olmak üzere, AARB (Anjiotensin Reseptör

Blokeri), Beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri uygun şartlara göre kullanılabilir.

d- *Obezite kontrolü*: Orlistat, Sibutramine son zamanlarda obez yada aşırı kilolu hastalarda yaygın olarak kullanılan düşük kalorili diyetle birlikte alınması önerilen, kilo kaybını sağlayan, en sık kullanılan ilaçlardır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 50 orta ve şiddetli plak tipi psoriasis hastası ile 40 psoriasis dışı dermatolojik hastalığı olan toplam 90 hasta alındı. 18 yaş ve üzeri olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Psoriasis hastalarının PASI skorunun 10 ve üzeri olmasına, son 3 ay içinde herhangi bir sistemik tedavi (asitretin, siklosporin, metotreksat, fototerapi ve biyolojik ajanlar gibi) almamış olmasına dikkat edildi. Kontrol grubu ise 15 verruka vulgaris, 7 tinea pedis, 5 akne vulgaris, 5 kontakt dermatit, 3 liken planus, 3 nörodermatit, 2 atopik dermatit tanısı alan hastalardan oluşmaktaydı.

Tüm hastaların, kan basınçları, bel çevreleri, kiloları, boy uzunlukları ölçüldü; açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, fibrinojen, homosistein ve adiponektin değerleri için serum örnekleri alındı. Hastaların kan basıncı ölçümleri, civalı sfingomanometre ile hasta oturur durumda ve ölçüm öncesi kahve, sigara içmeden, en az 20 dakika istirahat sonrası ölçüldü. Çalışmaya katılan tüm hastalardan sabah saat 08:00'de aç karnına olmak üzere kan alındı. Açlık kan şekeri, trigliserit, HDL, fibrinojen, homosistein ve adiponektin ölçümleri yapıldı. Plazma homosistein düzeyleri ticari kit (Chromsystems Chemicals Munich/Germany) kullanılarak High Performance Liquid Chromatography (HPLC) yöntemiyle ölçüldü. Fibrinojen düzeyleri STA Compact koagülasyon analizöründe (Diagnostica Stago Inc. Asnieres, France) Diagnostica Stago test kitleri kullanılarak (Fibri-prest) Clauss kloting metodu ile ölçüldü. Açlık kan şekeri, trigliserit, HDL ölçümleri, Roche Diagnostics ticari kitleri kullanılarak Hitachi Modular DP Systems (Mannheim, Germany) otoanalizörlerinde yapıldı. Adiponektin ölçümleri Enzym-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) ticari kitleri kullanılarak yapıldı.

Hastalardan alınan bel ölçümlerinde bel çevresini ölçerken hastanın üzerindeki giysilerin ince olduğuna dikkat edildikten sonra iliak tepenin ilk sınır seviyesinde abdomen ölçüldü. Ölçüm normal nefes verme sonunda yapıldı ve şeritle ölçerken hastaya herhangi bir

sıkıştırma yapmadan rahat nefes alırken yapıldı. VKİ; kilogram cinsinden kilonun metrekare cinsinden boy uzunluğuna bölünmesiyle bulundu. Çalışmaya alınan olgularda metabolik sendrom tanısı NCEP ATP III ölçütlerine göre konulmuştur (Tablo 1).

Etik kurulu izni: “Orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarında metabolik sendromun klinik ve laboratuvar parametrelerinin araştırılması” başlıklı bu tez çalışması Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu’nun 11.09.2008 tarihli, 09–2008/170 karar numaralı etik kurulu izni ile yapılmıştır.

İstatistiksel Yöntem: Bu çalışmada parametrelerinin değerlendirilmesinde SPSS Windows 13.0 istatistik programı kullanılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, standart hata) yanı sıra ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında kıkare testi ve Fisher’in kesin testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

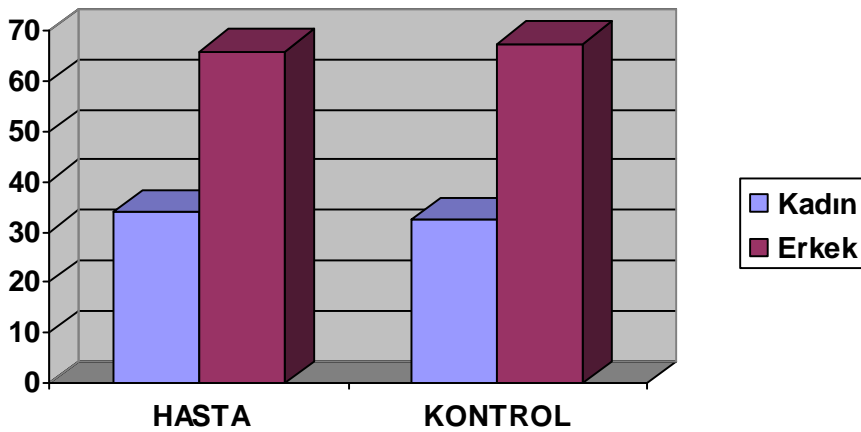
4. BULGULAR

Yaptığımız çalışmaya Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 50 orta ve şiddetli plak tip psoriasis ile 40 psoriasis dışı dermatolojik hastalıkları olan toplam 90 hasta alındı. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı benzerdi ($p=0.88$). Tablo 2’de hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı gösterilmektedir (Tablo 2).

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı (%)

	HASTA GRUBU	KONTROL GRUBU
KADIN	17(%34)	13(%32.5)
ERKEK	33(%66)	27(%67.5)
TOPLAM	50(%100)	40(%100)

$$\chi^2=0.02 \quad p=0.88$$



Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun cinsiyete göre dağılımı (%)

Hasta grubunun yaş ortalaması 38.6 ± 13.2 ; PASI ortalaması 20.31 ± 5.90 ; Sistolik TA ortalaması 130 ± 17 mmHg; diyastolik TA ortalaması 83 ± 14 mmHg; trigliserit ortalaması 177.43 ± 173.91 mg/dL; HDL ortalaması 41.69 ± 10.50 mg/dL; AKŞ ortalaması 110.92 ± 57.58 mg/dL; bel çevresi ortalaması 97.20 ± 10.48 cm; VKİ ortalaması 26.92 ± 4.11 kg/m²; adiponektin ortalaması 5645.96 ± 1832.92 ng/ml; homosistein ortalaması 13.64 ± 7.97 µmol/L; fibrinojen ortalaması 358.63 ± 80.91 mg/dL olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun yaş ortalaması 40.5 ± 14.6 ; sistolik TA ortalaması 120 ± 15 ; diyastolik TA ortalaması 77 ± 11 ; trigliserit ortalaması 146.17 ± 84.93 mg/dL; HDL ortalaması 43.88 ± 10.76 mg/dL; AKŞ ortalaması 95.66 ± 37.63 mg/dL; bel çevresi ortalaması 94.44 ± 11.07 cm; VKİ ortalaması 25.73 ± 5.89 kg/m²; adiponektin ortalaması 7641.02 ± 2288.47 ng/ml; homosistein ortalaması 13.80 ± 9.77 µmol/L; fibrinojen ortalaması 311.85 ± 72.11 mg/dL olarak bulundu. (Tablo 3)

Tablo 3: Hasta ve kontrol grubunun Yaş, PASI, Sistolik TA, Diyastolik TA, TG, HDL, AKŞ, Bel çevresi, VKİ, Adiponektin, Homosistein, Fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta/Kontrol n=50/n=40	Ortalama	Standart Sapma	t	P
Yaş	Hasta	38.6	13.2	-0.62	0.53
	Kontrol	40.5	14.6		
PASI	Hasta	20.31	5.90	-----	-----
	Kontrol	-----	-----		
Sistolik TA	Hasta	130	17	2.60	0.01
	Kontrol	120	15		
Diyastolik TA	Hasta	83	14	1.96	0.52
	Kontrol	77	11		
TG	Hasta	177.43	173.91	1.05	0.29
	Kontrol	146.17	84.93		
HDL	Hasta	41.69	10.50	-0.97	0.33
	Kontrol	43.88	10.76		
AKŞ	Hasta	110.92	57.58	1.50	0.13
	Kontrol	95.66	37.63		
Bel çevresi	Hasta	97.20	10.48	1.21	0.22
	Kontrol	94.44	11.07		
VKİ	Hasta	26.92	4.11	1.12	0.22
	Kontrol	25.73	5.89		
Adiponektin	Hasta	5645.96	1832.92	-4.59	0.00
	Kontrol	7641.02	2288.47		
Homosistein	Hasta	13.64	7.97	-0.08	0.93
	Kontrol	13.80	9.77		
Fibrinojen	Hasta	358.63	80.91	2.86	0.00
	Kontrol	311.85	72.11		

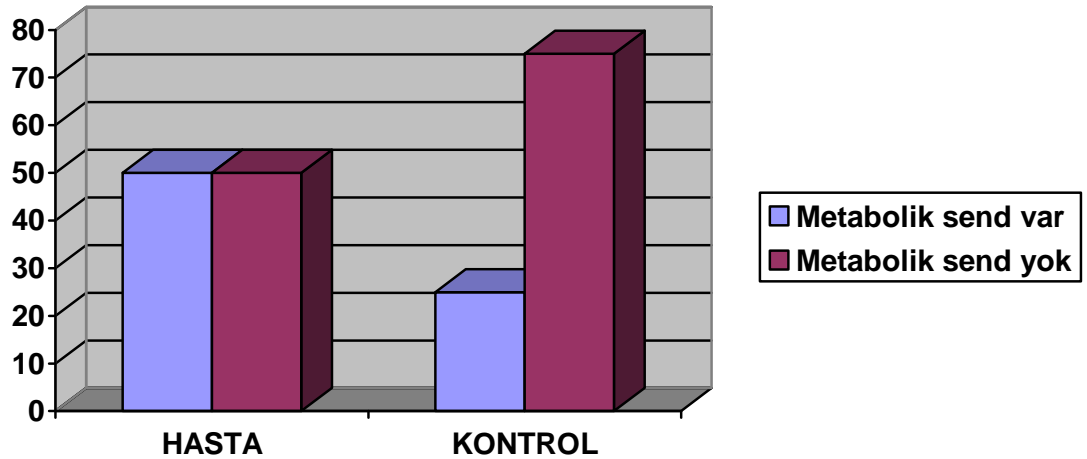
Hasta ve kontrol grubunun yaş, sistolik TA, diyastolik TA, trigliserit, HDL, AKŞ, bel çevresi, VKİ, homosistein, adiponektin, fibrinojen parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hasta grubundaki sistolik TA ($p=0.01$) ve fibrinojen ($p=0.00$) değerlerinin yüksek, adiponektin değerinin ($p=0.00$) düşük çıktığı, diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) ortaya çıktı (Tablo 3).

Tablo 4: Hasta ve Kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması (%)

	Metabolik sendrom var	Metabolik sendrom yok
HASTA	25 (%50)	25 (%50)
KONTROL	10 (%25)	30 (%75)

$P=0.01$ $\chi^2=5.84$

Hasta ve kontrol grubu metabolik sendrom sıklığı yönünden karşılaştırıldığında hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak olacak şekilde yüksek tespit edildi ($p=0.01$), ($\chi^2=5,84$), (Tablo 4).



Şekil 2 : Hasta ve Kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması (%)

Hasta grubundaki erkeklerin yaş ortalaması 38.5 ± 13.7 ; sistolik TA ortalaması 128 ± 14 mmHg; diyastolik TA ortalaması 83 ± 11 mmHg; trigliserit ortalaması 187.30 ± 205.71 mg/dL; HDL ortalaması 40.39 ± 9.19 mg/dL; AKŞ ortalaması 109.30 ± 559.45 mg/dL; bel çevresi ortalaması 97.75 ± 9.98 cm; adiponektin ortalaması 5084.30 ± 1683.85 ng/ml; homosistein ortalaması 15.33 ± 8.40 μ mol/L; fibrinojen ortalaması 361.96 ± 75.57 mg/dL olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki erkeklerin yaş ortalaması 41.5 ± 14.3 ; sistolik TA ortalaması 121 ± 15 ; diyastolik TA ortalaması 77 ± 10 ; trigliserit ortalaması 153.29 ± 92.96 mg/dL; HDL ortalaması 41.33 ± 9.80 mg/dL; AKŞ ortalaması 91.88 ± 12.42 mg/dL; bel çevresi ortalaması 96.66 ± 10.24 cm; adiponektin ortalaması 7063.25 ± 1902.02 ng/ml; homosistein ortalaması 14.85 ± 11.72 μ mol/L ; fibrinojen ortalaması 298.66 ± 56.03 mg/dL olarak bulundu (Tablo 5).

Tablo 5: Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin yaş, sistolik TA, diyastolik TA, TG, HDL, AKŞ, bel çevresi, adiponektin, homosistein, fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta/Kontrol n=33/n=27	Ortalama	Standart Sapma	t	P
Yaş	Hasta	38.5	13.7	-0.82	0.41
	Kontrol	41.5	14.3		
Sistolik TA	Hasta	128	14	1.86	0.06
	Kontrol	121	15		
Diyastolik TA	Hasta	83	11	1.93	0.05
	Kontrol	77	14		
TG	Hasta	187.30	205.71	0.79	0.43
	Kontrol	153.29	92.96		
HDL	Hasta	40.39	9.19	-0.38	0.70
	Kontrol	41.33	9.80		
AKŞ	Hasta	109.30	59.45	1.50	0.13
	Kontrol	91.88	12.42		
Bel çevresi	Hasta	97.75	9.98	0.41	0.67
	Kontrol	96.66	10.24		
Adiponektin	Hasta	5084.30	1683.85	-4.27	0.00
	Kontrol	7063.25	1902.02		
Homosistein	Hasta	15.33	8.40	0.18	0.85
	Kontrol	14.85	11.72		
Fibrinojen	Hasta	361.96	75.57	3.61	0.00
	Kontrol	298.66	56.03		

Hasta ve kontrol grubundaki erkekler yaş, sistolik TA, diyastolik TA, trigliserit, HDL, AKŞ, bel çevresi, homosistein, adiponektin, fibrinojen parametreleri istatistiksel olarak

karşılaştırıldığında; hasta grubundaki erkeklerde fibrinojen değeri yüksek ($p=0.00$), adiponektin değerinin ise düşük ($p=0.00$) çıktığı diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) ortaya çıktı (Tablo 5).

Hasta grubundaki kadınların yaş ortalaması 40.9 ± 13.9 ; sistolik TA ortalaması 123 ± 20 mmHg; diyastolik TA ortalaması 77 ± 15 mmHg; trigliserit ortalaması 147.70 ± 79.30 mg/dL; HDL ortalaması 44.94 ± 13.32 mg/dL; AKŞ ortalaması 125.11 ± 69.74 mg/dL; bel çevresi ortalaması 94.94 ± 11.02 cm; adiponektin ortalaması 6551.05 ± 1865.01 ng/ml; homosistein ortalaması 9.77 ± 3.10 μ mol/L; fibrinojen ortalaması 357.29 ± 87.44 mg/dL olarak bulunmuştur. Kontrol grubundaki kadınların yaş ortalaması 37.9 ± 15.8 ; sistolik TA ortalaması 120 ± 16 ; diyastolik TA ortalaması 76 ± 14 ; trigliserit ortalaması 125.69 ± 65.57 mg/dL; HDL ortalaması 49.69 ± 11.10 mg/dL; AKŞ ortalaması 86.23 ± 8.01 mg/dL; bel çevresi ortalaması 87.07 ± 10.37 cm; adiponektin ortalaması 9096.38 ± 2377.90 ng/ml; homosistein ortalaması 11.53 ± 3.50 μ mol/L; fibrinojen ortalaması 329.76 ± 92.35 mg/dL olarak bulundu (Tablo 6).

Tablo 6: Hasta ve kontrol grubundaki kadınların yaş, sistolik TA, diyastolik TA, TG, HDL, AKŞ, bel çevresi, adiponektin, homosistein, fibrinojen değerlerinin karşılaştırılması

	Hasta/Kontrol n=17/n=13	Ortalama	Standart Sapma	t	P
Yaş	Hasta	40.9	13.9	0.55	0.58
	Kontrol	37.9	15.8		
Sistolik TA	Hasta	123	20	0.40	0.69
	Kontrol	120	16		
Diyastolik TA	Hasta	77	15	0.14	0.88
	Kontrol	76	14		
TG	Hasta	147.70	79.30	0.81	0.42
	Kontrol	125.69	65.57		
HDL	Hasta	44.94	13.32	0.70	0.36
	Kontrol	49.69	11.10		
AKŞ	Hasta	125.11	69.74	2.27	0.03
	Kontrol	86.23	8.01		
Bel çevresi	Hasta	94.94	11.02	1.98	0.05
	Kontrol	87.07	10.37		
Adiponektin	Hasta	6551.05	1865.01	-3.28	0.00
	Kontrol	9096.38	2377.90		
Homosistein	Hasta	9.77	3.10	-1.46	0.15
	Kontrol	11.53	3.50		
Fibrinojen	Hasta	357.29	87.44	0.83	0.41
	Kontrol	329.76	92.35		

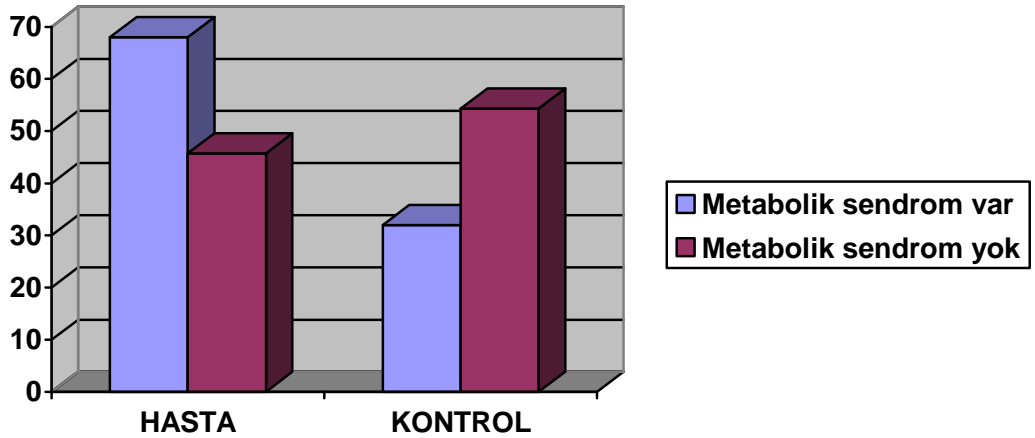
Hasta ve kontrol grubundaki kadınlar yaş, sistolik TA, diyastolik TA, trigliserit, HDL, AKŞ, bel çevresi, homosistein, adiponektin, fibrinojen parametreleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında; hasta grubundaki kadınlarda AKŞ düzeyinin yüksek ($p=0.03$) adiponektin değerinin düşük ($p=0.00$) çıktığı diğer parametrelerde ise istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ($p>0.05$) ortaya çıktı (Tablo 6).

Tablo 7: Hasta ve Kontrol grubundaki erkeklerin metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması (%)

	Metabolik sendrom var	Metabolik sendrom yok
HASTA GRUBU	17 (%68)	16 (%45,7)
KONTROL GRUBU	8 (%32)	19 (%54,3)

$\chi^2=2.92$, $p=0.07$

Hasta ve kontrol grubundaki erkekler metabolik sendrom sıklığı yönünden karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($\chi^2=2.92$, $p=0.07$).

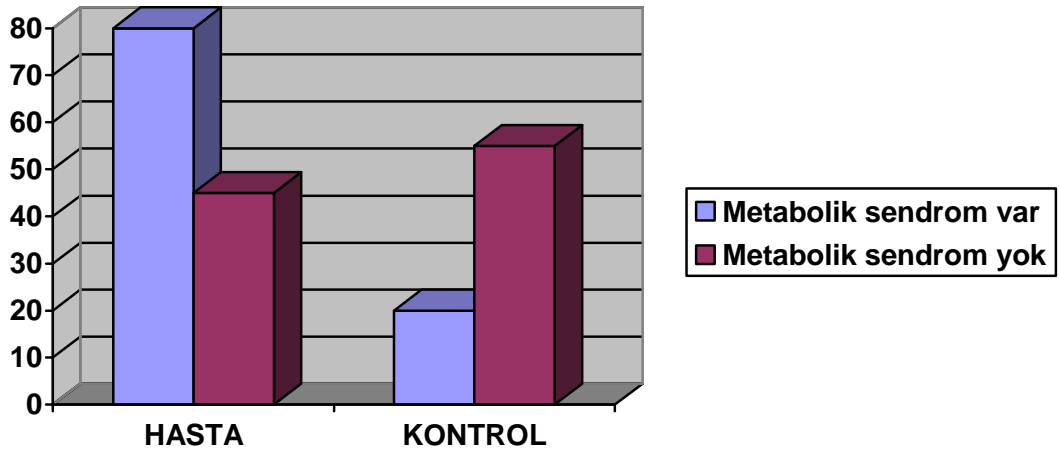


Şekil 3: Hasta ve kontrol grubundaki erkeklerin MS sıklığının karşılaştırılması (%)

Tablo 8: Hasta ve Kontrol grubundaki kadınların metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması (%)

	Metabolik sendrom var	Metabolik sendrom yok
HASTA GRUBU	8 (%80)	9 (%45)
KONTROL GRUBU	2(%20)	11 (%55)

p=0.11



Şekil 4: Hasta ve kontrol grubundaki kadınların metabolik sendrom sıklığının karşılaştırılması (%)

Hasta ve kontrol grubundaki kadınlar metabolik sendrom sıklığı yönünden karşılaştırıldığında arada istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.11).

5. TARTIŞMA

Psoriasis toplumun %1-5'ini etkileyen etiyopatogenezinde Th 1 immün hücrelerin rol aldığı ataklarla seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis immün ve metabolik bozukluk ile giden birçok hastalık için tetikleyici faktördür. Yapılan toplum bazlı çalışmalarda şiddetli tip psoriasis hastalarında genç yaşta ölüm riski yüksek bulunmuştur (6). Bunda en önemli sebep arteriyel ve venöz tromboz nedeni ile kalp krizi geçirme riskindeki artıştır (1).

MS, klinik açıdan son dönemlerde tanımlanmış ve çok hızlı evrim gösteren bir rahatsızlıktır (3,4). MS'un esas patogenetik faktörü insülin rezistansı ve buna bağlı olarak gelişen hiperinsülinemidir (105,106). Bu bozukluğun kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkisinin giderek daha çok farkına varılması sonucunda, WHO, AACE, NCEP gibi çeşitli örgütler resmi MS tanımları önermişlerdir. En yaygın olarak kullanılan tanım, yüksek risk altındaki kişileri tanımlayan kliniğe yönelik bir kriterler bütünü sunan NCEP ATP-III' de önerilenlerdir. Dislipidemi, obezite, hipertansiyon, insülin rezistansı gibi komponentleri olan MS, kardiyovasküler hastalıklar için iyi bir belirteçtir. Biz, bu çalışmamızda orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırarak kardiyovasküler hastalık için iyi bir belirteç olan metabolik sendromun klinik ve laboratuvar bulgularının sıklığını tespit etmeyi amaçladık.

Gissondi ve arkadaşlarının (62) 338 psoriasis hastası ve 334 kişilik kontrol grubu üzerinde yaptıkları araştırmada, psoriasis hastalarında MS sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Psoriasis grubunda MS sıklığı %30.1 iken kontrol grubunda %20.6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada NCEP ATP-III kriterlerine göre 5 parametreden sadece bel çevresi ve trigliserit düzeyi psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. HDL düzeyi, arteriyel hipertansiyon ve açlık kan şekeri açısından ise kontrol grubuna göre farklılık tespit edilmemiştir.

Almanya’da Summer ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada 541 orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastası 1044 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış; MS sıklığı psoriasis hastalarında %25, kontrol grubunda %11 olarak saptanmıştır. Psoriasis hastalarında hiperlipidemi, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, tip 2 diyabet sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edilmiştir. Obezite ölçüsü olarak VKİ indeksi kullanılmış ve obezite erkeklerde belirgin olarak daha yüksek bulunmuştur. Psoriasis hastalarında diyabet, koroner arter hastalığı ve kilo açısından bayan ve erkekler arasında farklılık saptanmamıştır.

Nieman ve arkadaşlarının (63) 2006 yılında yaptıkları çalışmaya, 127706 orta ve 3854 şiddetli plak tip psoriasis hastası dahil edilmiştir. Orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastaları koroner arter hastalığı için risk faktörü olan hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, obezite, sigara içme gibi parametreler açısından kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Orta şiddetli tip psoriasis hastalarında diyabet (%4.4), hipertansiyon (%14.7), hiperlipidemi (%4.7), obezite (%15.8) ve sigara içme (%20.8) kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Şiddetli tip psoriasis hastalarında ise diyabet (%7.1), obezite (%20.7), ve sigara içme (%30.1) kontrol grubuna göre daha yüksek oranda bulunmuştur. İlave olarak, şiddetli tip psoriasis hastalarında diyabet ve obezite, orta şiddette psoriasis hastalarına göre daha sık tespit edilmiştir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise psoriasis hastalarında MS sıklığı kontrol grubuna göre daha yüksek saptandı ($p=0,01$). Psoriasis hastalarında MS sıklığı %50 iken kontrol grubunda %25 olarak tespit edildi. NCEP ATP III kriterlerine göre 5 parametreden sadece hipertansiyon ($p=0,01$) değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Hiperglisemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL ve abdominal obezite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Hasta grubundaki erkekler MS sıklığı açısından kontrol grubundaki erkeklerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,01$). Hasta grubundaki kadınlar MS sıklığı açısından kontrol grubundaki kadınlarla karşılaştırıldı. MS sıklığı açısından iki grup arasında fark saptanmadı ($p=0,11$). Adiponektin, fibrinojen, homosistein değerleri hasta ve kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında; hasta grubunda

adiponektin ($p=0,00$) değerinde dūşme, fibrinojen ($p=0,00$) değerinde yūkselme tespit edildi. Homosistein değerinde ise fark saptanmadı. Adiponektin, fibrinojen, homosistein değerleri hasta ve kontrol grubundaki kadınlar arasında karşılaştırıldığında hasta grubundaki kadınlarda adiponektin değerinde dūşme ($p=0,00$) tespit edildi. Homosistein ve fibrinojen değerleri arasında fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubundaki erkekler arasında karşılaştırılma yapıldığında ise hasta grubundaki erkeklerde adiponektin ($p=0,00$) değerinde dūşme, fibrinojen ($p=0,00$) değerinde yūkselme vardı. Homosistein değerleri arasında fark yoktu.

Herron ve arkadaşları (152) sigara içmenin ve obezitenin psoriasis üzerindeki etkisini belirlemek için yaptıkları kesitsel bir çalışmada psoriasis hastalarının (%34), kontrol grubuna (%18) göre 2 kat daha fazla obez olduğu göstermişlerdir. Naldi ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmada, yeni psoriasis gelişen hastalarda, psoriasis gelişme riskinin VKİ' inde artış ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Psoriasis gelişmesi için odds oranı; VKİ 26-29 kg/m^2 olan hastalarda 1.6 iken VKİ>29 kg/m^2 olan hastalarda ise 1.9 olarak bulunmuştur (153). Bunun gibi pek çok çalışma psoriasis şiddetinin obezite ile ilişkili olabileceğini göstermiştir, ama obezitenin psoriasisde sonuç mu neden mi olduğu halen tartışmalıdır. Bizim yaptığımız çalışmada ise bu çalışmaların tersine psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında VKİ ve bel çevresi ölçümlerinde fark tespit edilmedi.

İsrail'de PUVA veya oral retinoid ile tedavi edilen 16851 psoriasis hastası, 48681 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış; psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre total kolesterol ve trigliserit değerinde artma, HDL değerinde dūşme ve LDL değerinde değişiklik saptanmamıştır (154). İran'da hastanede yatarak tedavi gören psoriasis (ortalama vücut yüzey alanı %42) hastaları üzerinde yapılan çalışmada belirgin olarak total kolesterol, trigliserit ve VLDL değerinde yūkselme saptanmış iken HDL değerinde değişiklik saptanmamıştır (155). Türkiye'de Solak Tekin ve arkadaşlarının (156) yaptığı çalışmada ise ayaktan takip edilen 84 psoriasis hastası yaş ve cinsiyet uyumlu 40 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış; psoriasis hastalarında total kolesterol, trigliserit ve LDL değerleri yüksek HDL değeri dūşük saptanmıştır. Bu farklılıkta en belirleyici faktör cinsiyet olarak

bulunmuştur. Erkek hastalarda kontrol grubuna göre HDL değeri, kadın hastalarda ise total kolesterol, trigliserit ve LDL düzeyleri arasında belirgin fark saptanmamıştır.

Yine yapılan birçok çalışmada psoriasis ile dislipidemi arasında bağlantı saptanmamıştır. İran'da ortalama PASI değeri 10 ve üzerinde olan 30 psoriasis hastası, yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu 30 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmış; psoriasis ile kontrol grubu arasında AKŞ, trigliserit, total kolesterol, LDL, VLDL, HDL değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (157). İsveç'te Mallbris ve arkadaşlarının (58) yaptığı çalışmada 200 orta şiddette psoriasisli hasta 285 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile lipit profili açısından karşılaştırılmış; psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre kolesterol ve lipoprotein A-1 düzeylerinde yükseklik bulunurken VLDL, LDL, trigliserit, ve Apolipoprotein-B düzeyleri arasında ise fark saptanmamıştır. İngiltere'de toplum bazlı yapılan karşılaştırmalı çalışmada 130000'den fazla psoriasis hastasında obezite ve diyabet gibi lipit faktörlerine etkileyen faktörler düzeltilindiğinde psoriasis ile hiperlipidemi arasında belirgin ilişki saptanamamıştır (158).

Çalışmamızda psoriasis grubunda HDL ve trigliserit düzeyinde kontrol grubuna göre farklılık saptanmamıştır. Hiperlipidemi üzerine etkili olan obezite ve diyabet gibi faktörler olmaması hiperlipideminin saptanmamasında önemli neden olabilir.

Neimann ve arkadaşları (63) 130.000 psoriasis hastasında yaptıkları çalışmada, psoriasis hastalarında hipertansiyon sıklığını %20, kontrol grubunda %11 oranında tespit etmişlerdir. Summer ve arkadaşlarının (61) yaptığı çalışmada, 1996'dan 2002'ye kadar hastaneye yatırılan erişkin (yaş \geq 18) psoriasis hastalarının %22'sinde hipertansiyon saptanırken kontrol grubunda %10 oranında hipertansiyon bulunmuştur. 1986 yılında Lindegard ve arkadaşlarının (159) İsveç'te yaptığı çalışmada ($p<0.01$) hipertansiyon sıklığı psoriasis hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur.

Sonuçta psoriasis hastalarında kontrollerle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda hipertansiyon bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda ise bu çalışmalara benzer şekilde psoriasis hastalarında hipertansiyon sıklığı kontrol grubuna göre daha fazla tespit edildi.

Hipertansiyon ve psoriasis'in ortak risk faktörleri olma olasılığı vardır. Örneğin anjiyotensin dönüştürücü enzimin bir ürünü olan anjiyotensin II'nin vasküler tonusu düzenlediği ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını uyardığı bilinmektedir. Psoriasis hastalarında serum renin aktivitesinde artış olduğu gibi serum ACE seviyesinde artış da bildirilmiştir (160,161). Psoriasis hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı ve bu ilişkinin temeli için yeni araştırmalar gerekmektedir.

İsveç'te 159200 hastanın alındığı toplum bazlı bir çalışmada (1970-1979) ve Almanya'da yapılan ve 1959 ile 1992 arasında psoriasis nedeniyle hastaneye yatırılan 2941 hastanın alındığı bir çalışmada psoriasis hastalarında diyabet prevalansı daha fazla bulunmuş (158,159). Diğer bir çalışmada en az bir kez hastanede yatarak tedavi gören psoriasis hastalarında tip II diyabet prevalansı, psoriasis olmayan kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (61). Bunun aksine 44 obez olmayan hastanın alındığı bir çalışmada insülin sekresyonu ve duyarlılığı açısından psoriasis olan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (162).

Çalışmamızda da bu çalışmaya benzer şekilde psoriasis grubunda diyabet sıklığı kontrol grubuna göre fazla saptanmamıştır. Her ne kadar literatürler genelde psoriasis ve insülin direnci/tip I diyabet arasında ilişkiyi desteklese de; şaşırtıcı obezite faktörü göz önüne alınmalıdır. Obezite özellikle abdominal obezite, diyabet gelişmesiyle sıkı bir ilişki içindedir. Psoriasis, insülin duyarlılığı ve diyabet arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yeni çalışmalara gerek vardır.

Adiponektin, adipoz dokudan büyük miktarlarda salgılanan ve vücudu insüline duyarlılaştıran bir adipositokindir. Bu adipositokin antidiyabetik, antiaterosklerotik ve antiinflamatuvar fonksiyonlara sahiptir. Adiponektin konsantrasyonu total vücut yağı, visseral ve abdominal yağ, bel-kalça oranı, insülin ve leptin düzeyleri ile negatif korelasyon

göstermektedir (121). Visseral obeziteli insanlarda plazma adiponektin seviyelerinde insülin direnci ile korele kısmi düşüş kaydedilmiştir (163-165). Visseral yağlanması olan bireylerde plazma seviyelerinde meydana gelen düşüşün mekanizması tam olarak açıklık kazanmamıştır, ancak visseral yağ ile kültüre edildiğinde subkutanöz adipositlerden adiponektin sekresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Visseral adipoz dokudan adiponektin sentez ve sekresyonunu inhibe edici faktörler salmıyor olabilir (166). Prospektif ve uzun süreli çalışmalar düşük adiponektin seviyelerinin diyabetin yüksek insidansı ile birlikte olduğunu göstermektedir (167-169). İnsülinin akut olarak plazma leptin düzeyini yükseltip adiponektin düzeyini azaltması, insülin rezistansında adiposit kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin neden olduğu hiperinsülinemi ile ilişkilendirilmiştir (122,125). Hipoadiponektineminin MS ile birlikte seyrettiği gösterilmiştir (170).

Kaur ve arkadaşlarının (171) yaptığı çalışmada 22 psoriasis hastası 22 kişilik sağlıklı kontrol grubu ile serum adiponektin düzeyi açısından karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada psoriasis hastaları obez ($VKI > 30$) ve obez olmayan ($VKI < 25$) olarak ikiye ayrılmıştır. Serum adiponektin düzeyi kontrol grubuna göre obez olan psoriasis grubunda düşük, obez olmayan grupta ise yüksek tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre obezite ve hiperglisemi açısından fark olmamasına rağmen, serum adiponektin düzeyi psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük saptandı. Adiponektin değerinde saptanan bu düşüklük psoriasis hastalarında artmış olarak tespit edilen MS sıklığı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Artmış plazma fibrinojen ve homosistein düzeyi koroner arter hastalığı için artmış risk faktörüdür. Birçok çalışma artmış plazma fibrinojeni ile MS'ü oluşturan hiperglisemi, hipertansiyon ve hipertrigliseridemi gibi faktörler arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Rocha-Pereira ve arkadaşları (172) tarafından bildirilen bir çalışmada psoriasis hastalarında çeşitli inflamasyon belirteci (CRP, eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, α_2 -

makroglobulin) seviyeleri sağlıklı kontrollerine göre daha yüksek bulunmuştur. Bu belirteçlerin seviyeleri aktif hastalığı olanlarda, inaktif hastalığı olanlara göre daha fazla bulunmuştur. Refsum ve arkadaşları (173) 13 psoriasis hasta üzerinde yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre psoriasis hastalarında homosistein düzeyini daha yüksek saptamışlardır. Türkiye’de Kural ve arkadaşlarının (59) yaptığı çalışmada 30 psoriasis hastası, yaş ve cinsiyet uyumlu 34 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada psoriasis hastalarında homosistein ve fibrinojen gibi aterotrombotik belirteçler kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır .

Çalışmamızda psoriasis hastalarında serum fibrinojen düzeyinde yükselme saptandı. Homosistein düzeyinde farklılık bulunamadı. Bu konuda çalışmaların az sayıda olması nedeni ile psoriasis ile fibrinojen, homosistein, adiponektin gibi protrombotik ve proinflamatuvar sitokinler arasında bağlantı olup olmadığını gösteren yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Orta ve şiddetli plak tip psoriasis hastalarında metabolik sendromun klinik ve laboratuvar bulgularının sıklığını tespit etmeyi amaçladığımız çalışmada elde ettiğimiz sonuçlar şunlardır:

- Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre MS sıklığı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla saptandı ($p=0,01$).
- Psoriasis hastalarında NCEP-ATP III tanı kriterlerinden sadece hipertansiyon değeri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla bulundu ($p=0,01$).
- Obezite, hipertrigliseridemi düşük HDL ve hiperglisemi açısından psoriasis grubunda kontrol grubuna göre fark saptanmadı ($p>0,05$).
- Psoriasisli erkek hastalar ile kontrol grubundaki erkekler arasında MS sıklığı açısından fark bulunmadı ($p=0,07$).
- Psoriasisli kadın hastalar ile kontrol grubundaki kadın hastalar arasında MS sıklığı açısından fark bulunmadı. ($p=0,11$)
- Adiponektin düzeyi psoriasis grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptandı ($p=0,00$).
- Fibrinojen düzeyi psoriasis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ($p=0,00$).
- Psoriasis grubu ile kontrol arasında homosistein düzeyi açısından fark saptanmadı($p=0,00$) .

Sonuç olarak psoriasis hastalarında MS sıklığının fazla tespit edilmiş olması, psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinde artmaya neden olabileceğini gösterir. Psoriasis hastalarındaki modifiye edilebilir MS parametrelerinin düzeltilmesi ile kardiyovasküler hastalık riskinin azaltılabileceği kanaatindeyiz. Bu nedenle psoriasis hastalarının sadece deri lezyonlarının değil sistemik bulgularının da değerlendirilmesi ve gerekirse ilgili bölümlerle konsülte edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lidelöf B, Ekbom A, et al: Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:22-30.
2. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982-6.
3. Albert KG, Zimmet PZ. For the WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15:539-53.
4. American Association of Clinical Endocrinologists Website. New York. New ICD-9-CM Code for Dysmetabolic Syndrome X. 2003 [Cited 2003 June 25] Available from: <http://www.aace.com/>
5. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care.* 2002;8:635-53.
6. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735-41.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology* (2nd ed). Berlin, Springer-Verlag, 2000;571-647.
8. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Fitzpatrick's *Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). (6th ed). New York, McGraw-Hill, 2003:407-425.
9. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:450-456.
10. Kormeili T, Lowe NJ, Yamanuchi PS. Psoriasis immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies. *Br J Dermatol.* 2004;15:3-15.
11. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:1-8.
12. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis. The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:51-6.

13. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:107-10.
14. Wolters M. Diet and psoriasis. Experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol*. 2005;153:706-14.
15. Van Steensel MAM, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:321-5.
16. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113:1664-75.
17. Cassia FF, Carniero SC, Marques MT. Psoriasis vulgaris ve human leukocyte antigens. *Eur J Dermatol*. 2007;21:303-10.
18. Chang YT, Chou CT, Yu CW, Lin MW, Shiao YM, Chen CH. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2007;156:899-905.
19. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *J Hum Genet*. 2007;122:201–206.
20. Nair RP, Ruether A, Stuart PE, Jenisch S, Tejasvi T, Hiremagalore R, et al. Polymorphisms of the IL12B and IL23R genes are associated with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2008;128:1653-61.
21. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:37-39.
22. Tomfohrde J, Silverman A, Barnes R, Fernandez-Vina MA, Young M, Lory D, et al. Gene for familial psoriasis susceptibility mapped to the distal end of human chromosome 17q. *Science*. 1994;264:1141–5.
23. Bhalerao J, Bowcock AM. The genetics of psoriasis: a complex disorder of the skin and immune system. *Hum Mol Genet*. 1998;7:1537-45.
24. Capon F, S Semprini S, Chimenti S, Fabrizi G, Zambruno G, Murgia S, et al. Fine mapping of the PSORS4 psoriasis susceptibility region on chromosome 1q21. *J Invest Dermatol*. 2001;116:728.
25. Enlund F, Samuelsson L, Enerback C, Inerot A, Wahlström J, Yhr M, et al. Psoriasis susceptibility locus in chromosome region 3q21 identified in patients from southwest Sweden. *Eur J Hum Genet*. 1999;7:783-90.

26. Hewett D, Samuelsson L, Polding J, Enlund F, Smart D. Identification of a psoriasis susceptibility candidate gene by linkage disequilibrium mapping with a localized single nucleotide polymorphism map. *Genomics*. 2002;79:305-14.
27. Huffmeier U, Lascorz J, Traupe H, Böhm B, Horst FS, Stander M, et al: Systematic linkage disequilibrium analysis of SLC12A8 at PSORS5 confirms a role in susceptibility to psoriasis vulgaris. *J Invest Dermatol*. 2005;125:906-12.
28. Karason A, Gudjonsson JE, Upmanyu R, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Runasdottir EH et al. A susceptibility gene for psoriatic arthritis maps to chromosome 16q: Evidence for imprinting. *Am J Hum Genet*. 2003;72:125-31.
29. Zhang XJ, He PP, Wang ZX, Zhang J, Li YB, Wang HY, et al. Evidence for a major psoriasis susceptibility locus at 6p21 (PSORS1) and a novel candidate region at 4q31 by genome-wide scan in Chinese Hans. *J Invest Dermatol*. 2002;119:1361-6.
30. Sahoo GS, Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, Samuelsson L, et al. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *J Invest Dermatol*. 2004;122:1401-5.
31. Bos JD, Rie Ma, Teunissen MBM, Piskin G. Psoriasis. Dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005;152:1098-107.
32. Van Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1963;88:373-81.
33. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;135:1-5.
34. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2001;293:334-42.
35. Rajagopalan S, Long EO. Understanding how combinations of HLA and KIR genes influence disease. *J Exp Med*. 2005;201:1025-29.
36. Bonish B, Jullien D, Dutronc Y, Huang BB, Modlin R, Spada FM, et al: Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN- γ production by NK-T cells. *J Immunol*. 2000;165:4076-85.
37. Ferenczi K, Barack L, Pope M, Krueger JG, Austin LM. CD69, HLA-DR and the IL-2R identify persistently activated T cells in psoriasis vulgaris lesional skin: Blood and skin comparisons by flow cytometry. *J Autoimmun*. 2000;14:63-78.
38. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:67-80.

39. Banham AH, Powrie FM, Suri-Payer E. FOXP3 + regulatory T cells: current controversies and future perspectives. *Eur J Immunol.* 2006;36:2832-36.
40. Weaver CT, Harrington LE, Mangan PR, Gavrieli M, Murphy KM. Th17: an effector CD4 T cell lineage with regulatory T cell ties. *Immunity.* 2006;24:677-88.
41. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR. Interleukin 17-producing CD4 (+) effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6:1123-32.
42. Park H, Li Z, Yang XO. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005;6:1133-41.
43. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-11.
44. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17-induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:699-706.
45. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116:1218-22.
46. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R. Interleukin-17 and interferon-gamma synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111:645-9.
47. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* 2004;21:241-54.
48. Wolk K, Witte E, Wallace E. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol.* 2006;36:1309-1323.
49. Bennermo M, Held C, Stemme S. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem.* 2004;50:2136-40.
50. Ma HL, Liang S, Li S, Napierata L, Brown T, Benoit S, et al. IL-22 is required for Th17 cell-mediated pathology in a mouse model of psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest.* 2008;118:597-607.

51. Chan J R, Blumenschein W, Murphy E. IL-23 stimulates epidermal hyperplasia via TNF and IL-20R2-dependent mechanisms with implications for psoriasis pathogenesis. *J Exp Med*. 2006;203:2577-87.
52. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P. Interleukin-22, a T(H)17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature*. 2007;445:648-51.
53. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008:169-194.
54. Thappa DM. The isomorphic phenomenon of Koebner. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2004;70:187-89.
55. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). *Dermatoloji*. (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;745-60.
56. Zachariae H, Overgaard Petersen H, Kissmeyer Nielsen F, Lamm L. HLA antigens in pustular psoriasis. *Dermatologica*. 1977;154:73-7.
57. Espinoza LR, Cuellor ML, Silveira LH. Psoriatic arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1992;4:470-478.
58. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:614-24
59. Kural BV, Örem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clinica Chimica Acta*. 2003;332:23-30.
60. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB et al. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126:2194-201.
61. Summer D, Jenisch J, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis *Arch Dermatol Res* 2006;10:298-321.
62. Gissondi P, Tessari G, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;1:68-73.

63. Nieman AL, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;10:829-35.
64. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol*. 1997;15:693-703.
65. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topikal preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2002;146:351-36.
66. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topikal therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45:487-498.
67. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs*. 2001;3:673-680.
68. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:40-41.
69. Turpeinen M, Salo OP, Leisti S. Effect of percutaneous absorption of hydrocortisone on adrenocortical responsiveness in infants in severe scene disease. *Br J Dermatol*. 1986;115:475-484.
70. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushings Syndrome. *Lancet*. 1979;1:207.
71. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol*. 2003;16:69-83.
72. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:416-30.
73. Remitz A, Reitamo S, Erkkö P, Granlund H, Lauerma AI. Tacrolimus ointment improves psoriasis in a microplaque assay. *Br J Dermatol*. 1999;141:103-7.
74. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) Phototherapy vs Oral 8-Methoxypsoralen Psoralen-UV-A for the Treatment of Chronic Plaque Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:325-8.
75. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:66-77.
76. Maurice PD, Maddox AJ, Green CA. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol*. 2005;152:451-8.
77. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:478-85.

78. Gollnick HP. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135:6-17.
79. Shupack JL, Silverman JE, Stiller MJ, Webster GF. Cytotoxic and Antimetabolic Agents. In;Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (eds). *Dermatology in general medicine* (5th ed). New York, Mc Graw-Hill Co, 1999;2797-2809.
80. Lebwohl MG. Psoriasis. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Corlson (eds). *Comprehensive therapeutic strategies. Treatment of Skin Disease* (1th ed). London, Mosby Co, 2002;533-543.
81. Kirby B, Yates VM. Mycophenolate mofetil for psoriasis. *Br J Dermatol.* 1998;138:179-181.
82. Grundmann-Kollmann M, Mooser G, Schraeder P, Zollner T, Kaskel P, Ochsendorf F, et al. Treatment of chronic plaque-stage psoriasis and psoriatic arthritis with mycophenolate mofetil. *J Am Acad Dermatol.* 2000;42:835-7.
83. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2002;46:1-23.
84. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol.* 2002;138:591-600.
85. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol.* 2002;138:657-63.
86. Ellis CN, Krueger JG: Alefacept Clinical Study Group: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001;345:248-255.
87. Krueger JG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver Wp, Ellis CN, et al. A randomized, double-blind, placebo controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:821-33.
88. Krueger JG, Callis KP. Development and use of alefacept to treat psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:87-97.
89. Leonardi CL. Efalizumab: An overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:98-104.

90. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:105-11.
91. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: observations on combination therapy. *Br J Dermatol.* 2002;46:118-21.
92. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:1627-32.
93. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM. Biologic therapy for psoriasis: a brief history, II. *Cutis.* 2001;68:367-72.
94. Gottlieb AB: Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:112-7.
95. Voigtlander C, Luftl M, Schuler G, Hertl M. Infliximab (anti- tumor necrosis factor alpha antibody): a novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis (Sneddon-Wilkinson disease). *Arch Dermatol.* 2001;137:1571-4.
96. Chaudhari U, Romano P, Mulcahy LD, Dooley LT, Baker DG, Gottlieb AB. Efficacy and safety of infliximab monotherapy for plaque-type psoriasis: a randomized trial. *Lancet.* 2001;357:1842-7.
97. Mang R, Stege H, Ruzicka T, Krutmann J. Response of severe psoriasis to infliximab. *Dermatology.* 2002;204:156-7.
98. Benjamin CF, Wong HK. Immunobiologics in the treatment of psoriasis. *J Clin Immunol.* 2007;123:129-38.
99. Papp KA. Potential future therapies for psoriasis. *J Cutan Med Surg.* 2005;24:58-63
100. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi C, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor- α inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol.* 2005;153:945-53.
101. Thomas V, Yang F, Kvedar J. Biologics in psoriasis: A quick reference guide. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:346-51.
102. Kylin E. Studien uber das Hypertonie-Hyperglykamie-Hyperurikamiesyndrome. *Zentralblatt fur innere Medizin.* 1923;44:105-27.
103. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37:1595-600.
104. Haffner SM, Valdez RA, Hazuda HP, Mitchell BD, Morales PA, Stern MP. Prospective analysis of the insulin resistance syndrome (syndrome X). *Diabetes.* 1992;41:715-22.

105. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2001;24:683-9.
106. Yip P, Facchini FS, Reaven GM. Resistance to insulin mediated glucose isposal as a predictor of cardiovascular disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2773-6.
107. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-97.
108. Ford ES, Giles WH, Dieatz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287:356-9.
109. Onat A, Ceyhan K, Basar O, Erer B, Toprak S, Sansoy V. Metabolic syndrome: major impact on coronary risk in a population with low cholesterol levels-a prospective and cross-sectional evaluation. *Atherosclerosis* 2002;165:285-92.
110. Kozan Ö, Oğuz A, Erol Ç, Şenocak M, Öngen Z, Çelik Ş, ve ark. Türkiye Metabolik Sendrom Sıklığı Araştırması (Metsar): Amaç ve Protokol. *MN-Kardiyoloji Dergisi*. 2003;10:251-8.
111. Freeman MS, Mansfield MW, Barrett JH, Grant PJ. Heritability of features of the insulin resistance syndrome in a community-based study of healthy families. *Diabet Med*. 2002;19:994-9.
112. Ford ES. The metabolic syndrome and mortality from cardiovascular disease and all-causes: findings from the National Health and Nutrition Examination Survey II Mortality Study. *Atherosclerosis*. 2004;173:309-14.
113. Ferrannini E, Haffner SM, Mitchell BD, Stern MP. Hyperinsulinaemia: the key feature of a cardiovascular and metabolic syndrome. *Diabetologia*. 1991;34:416-22.
114. Ito H, Nakasuga K, Ohshima A. Detection of cardiovascular risk factors by indices of obesity obtained from anthropometry and dual-energy x-ray absorptiometry in Japanese individuals. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:232-7.
115. Hayashi T, Boyko EJ, Leonetti DL. Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans. *Diabetes Care*. 2003;26:650-5.

116. Tracy RP. Is visceral adiposity the "enemy within"? *Arterioscler Thromb Vase Biol.* 2001;21:881-3.
117. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes.* 2003;52:1210-4.
118. Girard J. Is leptin the link between obesity and insulin resistance? *Diabetes Metab.* 1997;23:6-24.
119. Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science.* 1993;259:87-91.
120. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponektin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999;257:79-83.
121. Yang W, Lee W, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponektin. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:3815-9.
122. Bloomgarden ZT. Insulin Resistance Syndrome: mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care.* 2005;28:182-5.
123. Sartipy P, Loskutoff DJ. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003;100:7265-70.
124. Vasseur F, Lepretre F, Lacquemant C, Froguel P. The genetics of adiponektin. *Curr Diab Rep.* 2003;3:151-8.
125. Isezuo SA, Badung SL, Omotoso AB. Comparative analysis of lipid profile among patients with type 2 diabetes mellitus, hypertension and concurrent type 2 diabetes, and hypertension: a view of metabolic syndrome. *J Natl Med Assoc.* 2003;95:328-34.
126. Miettinen TA, Gylling H. Cholesterol synthesis and absorption in coronary patients with lipid triad and isolated high LDL cholesterol in a 4S subgroup. *Atherosclerosis.* 2003;168:343-9.

127. Chan DC, Watts GF, Barrett PH, O'Neill FH, Thompson GR. Plasma markers of cholesterol homeostasis and apolipoprotein B-100 kinetics in the metabolic syndrome. *Obes Res.* 2003;11:591-6.
128. Lewis GF, Uffelman KD, Szeto LW, Weller B, Steiner G. Interaction between free fatty acids and insulin in the acute control of very low density lipoprotein production in human. *J Clin Invest.* 1995;95:158-66.
129. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL productions in humans. Implications for insulin-resistant state. *Diabetes Care.* 1996;19:390-3.
130. Taghibiglou C, Rashid-Kolvear F, Van Iderstine SC, Le-Tien H, Fantus IG, Lewis GF, et al. Hepatic very low density lipoprotein-ApoB overproduction is associated with attenuated hepatic insulin signaling and overexpression of protein-tyrosine phosphatase 1B in a fructose-fed hamster model of insulin resistance. *J Biol Chem.* 2002;277:793-803.
131. Foufelle F, Ferre P. New perspectives in the regulation of hepatic glycolytic and lipogenic genes by insulin and glucose: a role for the transcription factor sterol regulatory element binding protein-1c. *Biochem J.* 2002;366:377-91.
132. Eckel RH, Yost TJ, Jensen DR. Alterations in lipoprotein lipase in insulin resistance. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 1995;19:16-21.
133. Deeb SS, Zambon A, Carr MC, Ayyobi AF, Brunzell JD. Hepatic lipase and dyslipidemia: interactions among genetic variants, obesity, gender, and diet. *J Lipid Res.* 2003;44:1279-86.
134. Zelis R. Evaluation and treatment of lipid disorders in women. *Curr Womens Health Rep.* 2003;3:97-103.
135. Murakami T, Michelagnoli S, Longhi R, Gianfranceschi G, Pazzucconi F, Calabresi L, et al. Triglycerides are major determinants of cholesterol esterification/transfer and HDL remodeling in human plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1819-28.
136. Brinton EA, Eisenberg S, Breslow JL. Increased apo A-I and apo A-II fractional catabolic rate in patients with low high density lipoprotein-cholesterol levels with or without hypertriglyceridemia. *J Clin Invest.* 1991;87:536-44.

137. Egan BM. Insulin resistance and the sympathetic nervous system. *Curr Hypertens Rep.* 2003;5:247-54.
138. Fagius J. Sympathetic nerve activity in metabolic control-some basic concepts. *Acta Physiol Scand.* 2003;177:337-43.
139. Engeli S, Schling P, Gorzelniak K, Boschmann M, Janke J, Ailhaud G, et al. The adipose-tissue renin-angiotensin-aldosterone system: role in the metabolic syndrome? *Int J Biochem Cell Biol.* 2003;35:807-25.
140. Raji A, Seely EW, Bekins SA, Williams GH, Simonson DC. Rosiglitazone improves insulin sensitivity and lowers blood pressure in hypertensive patients. *Diabetes Care.* 2003;26:172-78.
141. Fullert S, Schneider F, Haak E. Effects of pioglitazone in nondiabetic patients with arterial hypertension: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:5503-6.
142. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2526-39.
143. Reaven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr.* 2006;83:1237-47.
144. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* 1977;55:767-72.
145. Bloomgarden ZT. Insulin Resistance Syndrome: mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome, and malignancy. *Diabetes Care.* 2005;28:182-5.
146. Xydakis AM, Case CC, Jones PH. Adiponectin, inflammation, and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: the impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:2697-703.
147. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 1999;22:562-568.
148. Imperatore G, Riccardi G, Lovine C. Plasma fibrinogen a new factor of the metabolic syndrome. A population based study. *Diabetes Care.* 1998;21:649-54.

149. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1930-5.
150. Sokolova L, Sokolov M, Chubko N, Mankovskiy B. The prevalence of metabolic syndrome in patients with coronary heart disease. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29,2003; Paris, France. Poster 257.
151. Cleasby ME, Ye J-M, Dzamko N. Acute lipid-induced insulin resistance in the liver is ameliorated by metformin and rosiglitazone via distinct mechanisms. Presented at the 18th International Diabetes Federation Congress; August 24-29,2003; Paris, France. Poster 860.
152. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141:1527-34.
153. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005;125:61-7.
154. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol.* 2008;216:152-5.
155. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:330-2.
156. Solak Tekin N, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007;1:1-5.
157. Farshchian M, Zamanian A, Farshchian M. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:802-5.
158. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis.* 2007;190:1-9.
159. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica.* 1986;172:298-304.
160. Ryder KW, Epinette WW, Jay SJ, Ransburg RC, Glick MR. Serum angiotensin converting enzyme activity in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta.* 1985;153:143-6.
161. Huskic J, Alendar F, Matavulj A, Ostoic L. Serum angiotensin converting enzyme in patients with psoriasis. *Med Arh.* 2004;58:202-5.

162. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar- Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48:882-5.
163. Ryo M, Nakamura T, Kihara S. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome. *Circ J.* 2004;68:975-81.
164. Yatagai T, Nagasaka S, Taniguchi A. Hypoadiponectinemia is associated with visceral fat accumulation and insulin resistance in Japanese men with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2003;52:1274-78.
165. Yamamoto Y, Hirose H, Saito I. Adiponectin, an adipocyte-derived protein, predicts future insulin-resistance: two-year follow-up study in Japanese population. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:87-90.
166. Halleux CM, Takahashi M, Delporte ML. Secretion and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;288:1102-7.
167. Daimon M, Oizumi T, Saitoh T. Decreased serum levels of adiponectin are a risk factor for the progression to type 2 diabetes in the Japanese population: the Funagata Study. *Diabetes Care.* 2003;26:2015-20.
168. Snehalatha C, Mukesh B, Simon M. Plasma adiponectin is an independent predictor of type 2 diabetes in Asian Indians. *Diabetes Care.* 2003;26:3226-9.
169. Spranger J, Kroke A, Möhlig M. Adiponectin and protection against type 2 diabetes mellitus. *Lancet.* 2003;361:226-8.
170. Matsushita K, Yatsuya H, Tamakoshi K. Comparison of circulating adiponectin and proinflammatory markers regarding their association with metabolic syndrome in Japanese men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26:871-6.
171. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, KalsM, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *B J Dermatol.* 2008;159:1364-7.
172. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. The inflammatory response in mild and in severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150:917-28.
173. Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:510-20.