



**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖRİAZİS HASTALARINDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN,  
NİTRİK OKSİT VE APELİN DÜZEYLERİ VE HASTALIK ŞİDDETİ  
İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Uğur İNAN  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI**

**HATAY - 2014**

**T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ**

**PSÖRİAZİS HASTALARINDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN,  
NİKTRİK OKSİT VE APELİN DÜZEYLERİ VE HASTALIK  
ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Mehmet Uğur İNAN  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI  
Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI**

**Bu tez, Mustafa Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Uzmanlık Grubu tarafından 10540 sayılı proje numarası ile desteklenmiştir.**

**TEZ ONAY SAYFASI**  
T.C.  
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ  
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ  
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**TEZ ADI: PSÖRİAZİS HASTALARINDA ASİMETRİK  
DİMETİLARJİNİN, NİKTRİK OKSİT VE APELİN DÜZEYLERİ  
VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

**TEZİ HAZIRLAYANIN ADI: Dr. Mehmet Uğur İNAN**

Tıp Fakültesi Dekanlığı Onayı

Prof.Dr Ömer Faruk KÖKOĞLU  
Tıp Fakültesi Dekanı

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

Doç. Dr.Asena Çiğdem DOĞRAMACI  
Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI  
Tez Danışmanı

**TEZ JÜRİSİ:**

1. Asena Çiğdem DOĞRAMACI.....
2. Özlem EKİZ.....
3. Hasan KAYA.....
4. Emine Nur RİFAİOĞLU.....
5. Bilge Bülbül ŞEN.....

# I. İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
I.İÇİNDEKİLER.....	i
II.TABLO LİSTESİ.....	iv
III.ŞEKİL LİSTESİ.....	v
IV.KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	vi
V.İTHAF.....	ix
VI.TEŞEKKÜR.....	x
VII. ÖZET- ANAHTAR SÖZCÜKLER.....	xi
VIII. ABSTRACT- KEYWORDS.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Psoriasis.....	3
2.1.1. Tanım.....	3
2.1.2. Tarihçe.....	3
2.1.3. Epidemiyoloji.....	4
2.1.4. Etyoloji.....	4
2.1.4.1. Genetik faktörler.....	5
2.1.4.2. Tetikleyici faktörler.....	9
2.1.4.2.1. Eksternal Tetikleyici Faktörler.....	9
2.1.4.2.1.1. Fiziksel ve kimyasal travma.....	9
2.1.4.2.2. Sistemik Tetikleyici Faktörler.....	10
2.1.4.2.2.1. İnfeksiyonlar.....	10
2.1.4.2.2.2. Stres.....	11
2.1.4.2.2.3. İlaçlar.....	12
2.1.4.2.2.4. Endokrin Faktörler.....	12
2.1.4.2.2.5. Alkol.....	12
2.1.4.2.2.6. Sigara.....	13
2.1.4.2.2.7. Diyet.....	13
2.1.4.2.2.8. Obezite.....	14

2.1.5. Patogenez.....	15
2.1.5.1. Psoriasis Yol Açan Kutanöz Doğal İmmünte Elemanları.....	17
2.1.5.1.1. Doğal İmmüntenin Hücresel Elemanları.....	18
2.1.5.1.2. Doğal İmmüntenin Humoral Elemanları.....	23
2.1.6. Klinik bulgular.....	27
2.1.6.1. Psöriazis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psöriazis).....	27
2.1.6.2. Guttat (Erüptif) Psöriazis.....	28
2.1.6.3. Küçük Plak Psöriazis.....	28
2.1.6.4. İnvers Psöriazis.....	28
2.1.6.5. Eritrodermik Psöriazis.....	28
2.1.6.6. Püstüler Psöriazis.....	29
2.1.6.7. Sebopsöriazis.....	30
2.1.6.8. Napkin Psöriazis.....	30
2.1.6.9. Lineer Psöriazis.....	30
2.1.6.10. Psöriatik Artrit.....	31
2.1.6.11. Psöriazisteki Tırnak Değişiklikleri.....	31
2.1.7. Histopatoloji.....	32
2.1.7.1. Psöriatik Lezyon Gelişimi.....	32
2.1.8. Tanı.....	34
2.1.9. Ayırıcı Tanı.....	35
2.1.10. Klinik skorlama.....	35
2.1.11. Tedavi.....	36
2.1.11.1. Topikal tedaviler.....	37
2.1.11.2. Fototerapi.....	39
2.1.11.3. Sistemik Tedavi.....	40
2.1.12. Psöriazise Eşlik Eden Komorbiditeler.....	44
2.1.13. Prognoz.....	46
2.2. Nitrik Oksit.....	46
2.3. Asimetrik Dimetilarjinin.....	50
2.3.1. ADMA ve Endotel Disfonksiyonu.....	52
2.3.2. ADMA'nın Kardiyovasküler Etkileri.....	53

2.3.3. ADMA ve Hiperhomosisteinemi.....	53
2.3.4. ADMA ve Obezite.....	53
2.3.5 ADMA ve Sigara Kullanımı.....	54
2.4. Apelin.....	55
2.4.1. Tanımlama.....	55
2.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı.....	55
2.4.3 Apelin Reseptörü.....	56
2.4.4. Metabolik Etkileri.....	56
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	59
3.1. Klinik Değerlendirme.....	59
3.2. Kan Örneklerinin Alınması ve Saklanması.....	62
3.3. Örneklerin Çalışılması.....	62
3.4. İstatistiksel Analiz.....	62
4.BULGULAR.....	63
5.TARTIŞMA.....	75
6.SONUÇLAR.....	83
7.KAYNAKLAR.....	85
8.ÖZGEÇMİŞ.....	98

## II. TABLO LİSTESİ

<b><u>Tablo no</u></b>		<b><u>Sayfa no</u></b>
<b>Tablo 1</b>	Psöriazis ile ilişkili gen lokusları ve ilişkili olası genetik özellikleri..	7
<b>Tablo 2</b>	Psöriazisin immunolojik mekanizmalar içerdiğini düşündüren gözlemler.....	16
<b>Tablo 3</b>	Deri immün sistemi, doğal immüitenin hücresele ve moleküler elemanları.....	19
<b>Tablo 4</b>	Psöriatik plakta bulunan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri.....	26
<b>Tablo 5</b>	Asimetrik dimetilarjinin düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar.....	52
<b>Tablo 6</b>	Psöriazis aktivite şiddet indeksi skorunun hesaplanması.....	60
<b>Tablo 7</b>	Metabolik sendrom tanı kriterleri.....	61
<b>Tablo 8</b>	Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.....	63
<b>Tablo 9</b>	Psöriazisli hastaların cinsiyete göre ortalama psöriazis aktivite şiddet indeksi skorları.....	64
<b>Tablo 10</b>	Kadın ve erkek psöriazis hastalarının vücut kitle indekslerine göre sınıflandırılması.....	65
<b>Tablo 11</b>	Psöriazisli normal, kilolu ve obez hastaların hastalık şiddeti açısından karşılaştırılması.....	65
<b>Tablo 12</b>	Kadın ve erkek psöriazis hastalarının sigara içiciliğine göre sınıflandırılması.....	67
<b>Tablo 13</b>	Sigara içiciliğine göre psöriazis aktivite şiddet indeksi şiddetinin değerlendirilmesi.....	68
<b>Tablo 14</b>	Psöriazis hastaları ve kontrol grubunun serum kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeylerinin karşılaştırılması.....	69
<b>Tablo 15</b>	Psöriazis şiddeti ile asimetrik dimetilarjinin ilişkisi.....	71
<b>Tablo 16</b>	Psöriazis şiddeti ile nitrik oksit ilişkisi.....	73
<b>Tablo 17</b>	Psöriazis şiddeti ile apelin ilişkisi.....	74

### III. ŞEKİL LİSTESİ

<b><u>Şekil no</u></b>		<b><u>Sayfa no</u></b>
<b>Şekil 1</b>	Psöriatik lezyonlardaki sitokin etkileşimi.....	25
<b>Şekil 2</b>	Psöriatik lezyonların gelişimi.....	34
<b>Şekil 3</b>	Psöriazis ve komorbiditeleri arasındaki ilişkiyi etkileyen muhtemel faktörler.....	45
<b>Şekil 4</b>	Nitrik oksitin yapısı.....	47
<b>Şekil 5</b>	Nitrik oksit oluşumu.....	48
<b>Şekil 6</b>	Arjinin ve metilarjininlerin kimyasal yapıları.....	50
<b>Şekil 7</b>	Endotel disfonksiyonunda homosistein ve asimetritrik dimetilarjinin ilişkisi.....	54
<b>Şekil 8</b>	Apelinin etkileri.....	58
<b>Şekil 9</b>	Psöriazis hasta grubunun klinik tipleri.....	64
<b>Şekil 10</b>	Psöriazis hasta grubunun Vücut kitle indeksine göre ortalama psöriazis aktivite şiddet indeksi değerleri.....	66
<b>Şekil 11</b>	Psöriazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun glukoz düzeyleri.....	67
<b>Şekil 12</b>	Psöriazis hasta grubunda sigara içimine göre ortalama psöriazis aktivite şiddet indeksi değerleri.....	68
<b>Şekil 13</b>	Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom.....	69
<b>Şekil 14</b>	Psöriazis hasta ve kontrol grubunda ortalama bel çevresi değerleri....	70
<b>Şekil 15</b>	Psöriazis hasta ve kontrol gruplarının asimetritrik dimetilarjinin ortalamaları.....	71
<b>Şekil 16</b>	Psöriazis hasta ve kontrol gruplarının nitrik oksit ortalamaları.....	72
<b>Şekil 17</b>	Psöriazis hasta ve kontrol gruplarının apelin ortalamaları.....	73



## IV. KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

ACTH	: Adrenokortikotropin hormon
ADH	: Antidiüretik hormon
ADMA	: Asimetrik Dimetilarjinin
ALT	: Alanin aminotransferaz
APJ	: Apelin reseptörü
ASH	: Antijen Sunan Hücre
ASC	: Antigen-Presenting Cell
AST	: Aspartat aminotransferaz
BH4	: Tetrahidrobiopterin
CAT	: Katyonik aminoasit taşıyıcısı
CCHCR	: Coiled-Coil alpha-Helical Rod protein
CCL	: Secondary lymphoid tissue chemokine
CCR	: Chemokine receptor
CDSN	: Korneodesmosin
CI	: Confidence interval
CLA	: Cutaneous lymphocyte antigen
CTLA	: Cytotoxic T-lymphocyte associated protein
CXCR	: Chemokine-related receptor
DH	: Dendritic cell
DDAH	: Dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz
DLQI	: Dermatology life quality index
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
eNOS	: Endotelial NOS
EDC	: Epidermal differentiatin cluster
EGF	: Epidermal büyüme faktörü
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
FMN	: Flavin mononükleotid
GC	: Guanilat siklaz
G-CSF	: Granulocyte colony-stimulating factor
GMP	: Guanozin monofosfat
GMCSF	: Granulocyte monocyte colony-stimulating factor
HBD	: İnsan $\beta$ -defensin
HD	: High density lipoprotein
HIV	: Human immun deficiency virus
HLA	: Human Leukocyte Antigen
HPV	: Human papilloma virüs
HSP	: Heat Shock Protein
IFN	: Interferon
IgA	: İmmün globulin A
IGF	: Insulin-like growth factor
IgG	: İmmün globulin G
IL	: Interleukin
IP	: Interferon-inducible protein
IRF	: Interferon regulatory factor
iNOS	: İndüklenebilir NOS
İV	: İntravenöz

KC	: Keratinocyte
KGF	: Keratinocyte growth factor;
KIR	: Killer immunoglobulin-like receptors
KTHL	: Kutanöz T hücreli lenfoma
LDL	: Low density lipoprotein
LFA	: Lymphocyte function-associated antigen
LH	: Langerhans hücresi
L-NMMA	: NG-monometil-L-arjinin
MDC	: Macrophage-derived chemokine
MED	: Minimal eritem dozu
MHC	: Major histocompatibility complex
MIG	: Monokine induced by interferon g
MIP	: Macrophage inflammatory protein
MP	: Maktofaj
MTX	: Metotreksat
nNOS	: Nöronal NOS
NAPSI	: Nail psoriasis severity index
NAT9	: N-asetiltransferaz 9
NF-κB	: Nuclear Factor kappa B
NGF	: Nerve growth factor
NK	: Natural killer
NKT	: Natural killer T
NO	: Nitrik oksit
NO2	: Nitrit
NO3	: Nitrat
NO	: Nitrik oksit sentaz
OR	: Odds ratio
PASI	: Psöriazis alan şiddet indeksi
PLEVA	: Pityriasis likenoides et varioliformis acuta
PMNL	: Polimorf nüveli lökosit
PRMT	: Protein arjinin metiltransferaz
PSORAS	: Psoriasis arthritis susceptibility locus
PSORS	: Psoriasis susceptibility locus
PUVA	: Psoralen ve UVA
PV	: Psöriazis Vulgaris
RANTES	: Regulated on activation, T-cell expressed and secreted
mRNA	: Messenger RNA
RNA	: Ribonükleik asit
SAM	: S-adenozil metiyonin
SCID	: Severe combined immunodeficient.
SDMA	: Simetrik dimetilarjini
SPSS	: Statistical Package for Social Sciences
TARC	: Thymus and activation-regulated chemokine
Tc1	: T cytotoxic 1
TCR	: T-cell receptor
TGF-α	: Transforming growth factor-α.
Th	: T-helper
TLR	: Toll-like receptor
TNF-α	: Tumor necrosis factor alpha
Treg	: Regülatuvar T hücre

TSH	: Troid stimulan hormon
UV	: Ultraviole
UVB	: Ultraviole B
VEGF	: Vascular endothelial growth factor.
VKİ	: Vücut kitle endeksi
VYA	: Vücut yüzey alanı

## V. İTHAF

*SEVGİLİ AİLEME...*

## VI. TEŞEKKÜR

Dermatoloji uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren, geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü konuda yardımlarını esirgemeyen, yetişmemde emeği geçen değerli hocalarım Sayın Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya, Sayın Doç. Dr. Gamze SERARSLAN'a, Sayın Doç. Dr. Özlem EKİZ'e, Sayın Yrd. Doç. Dr. Emine Nur RİFAİOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç. Dr. Bilge Bülbül ŞEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince her konuda desteğini, teorik ve pratikte değerli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Asena Çiğdem DOĞRAMACI'ya ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Tezimle ilgili örneklerin biyokimyasal olarak değerlendirilmesinde katkıda bulunan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Zafer YÖNDEM'e, Uzm. Dr. Özgür Özkurt'a ve tezimle ilgili verilerin istatistiksel değerlendirilmesindeki katkılarından dolayı Halk Sağlığı Anabilim Dalı araştırma görevlileri Dr. Mehmet Erdem'e teşekkürlerimi sunarım.

Rotasyonlarımda bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Sayın Prof. Dr. Hasan KAYA başta olmak üzere tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına, Sayın Prof. Dr. Mehmet YALDIZ hocamız başta olmak üzere tüm Patoloji Anabilim Dalı hocalarına, Sayın Prof. Dr. Yusuf ÖNLEN hocamıza ve tüm Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarına ve Plastik Cerrahi Anabilim Dalı hocamız Sayın Yard. Doç. Dr. Mustafa ÖZKAN ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Dermatoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına ve ayrıca desteklerini esirgemeyen bölüm Hemşiremiz Nazmiye ÇINAR'a,

Sınırsız sevgi ve desteklerini her an yanımda hissettiğim sevgili aileme teşekkürlerimi bir borç bilirim.

*Dr. Mehmet Uğur İNAN  
HATAY- 2014*

## VII. ÖZET

### PSÖRIAZİS HASTALARINDA ASİMETRİK DİMETİLARJİNİN, NİTRİK OKSİT VE APELİN DÜZEYLERİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

**Amaç:** Psöriazis etyopatogenezinde rolü olduğu bildirilen asimetrik dimetilarjinin (ADMA), nitrik oksit (NO) ve apelin düzeylerinin hastalar ile sağlıklı bireyler arasında karşılaştırılması ve psöriazisli hastalarda hastalık şiddeti ile korelasyonunun araştırılması amaçlandı.

**Gereç ve Yöntem:** Çalışmaya 80 (46 erkek, 34 kadın) psöriazisli hasta ile 80 (47 erkek, 33 kadın) sağlıklı gönüllü alındı. Tüm katılımcıların demografik verileri, vücut kitle endeksleri (VKİ) ve hastaların hastalık süreleri, aldıkları tedaviler, Psöriazis Alan Şiddeti İndeksi (PASI) kaydedildi. Psöriazisli hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum örnekleri santrifüj edilerek  $-72^{\circ}\text{C}$ 'de muhafaza edildi. Serum örnekleri Elisa yöntemi ile değerlendirildi.

**Bulgular:** Psöriazisli hastalar ve kontrol grubu arasında demografik açıdan istatistiksel fark yoktu ( $p>0,05$ ). Psöriazisli hastaların ortalama hastalık süresi 11 yıldır. Psöriazisli hastaların 53'ü (%66,3) generalize plak, 1'i (%1,3) püstüler, 1'i (%1,3) palmoplantar, 25'i (%31,3) guttat psöriazis hastasından meydana gelmekteydi. Psöriazisli hastaların ortalama PASI değeri 5,4 olarak hesaplandı. PASI skoru 10'un altında olanlar hafif, 10'un üzerinde olanlar şiddetli psöriazis olarak sınıflandırıldı. Psöriazisli hastaların kontrol grubu ile karşılaştırılan ADMA değerleri istatistiksel olarak anlamlıyken ( $p=0,01$ ) NO ve Apelin değerleri istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Hafif ve şiddetli psöriazisli hastalar arasında ise ADMA, NO ve Apelin ortalaması değeri istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ( $p>0,05$ ). Psöriazisli hastalarda kontrol grubuna göre serum trigliserit değerleri istatistiksel olarak daha yüksek iken, serum HDL değerleri de istatistiksel olarak daha düşüktü ( $p=0,005$  ve  $p=0,040$ ). Psöriazis hasta grubunda kontrol grubuna göre VKİ ortalaması ve metabolik sendrom sıklığı daha yüksekti.

**Sonuçlar:** Psöriazisli hastalarda serum ADMA, NO ve Apelin düzeyleri ve PASI skoru arasında bir ilişki tespit edilememiştir. Bununla birlikte hastalarda serum trigliserit yüksekliği ve HDL düşüklüğünün bulunması, VKİ ortalamasının ve metabolik sendrom sıklığının fazla olması psöriazis hastalığı ve kardiyovasküler hastalıklar-komorbitide ilişkisini düşündürmektedir.

**Anahtar sözcükler:** Psöriazis, ADMA, NO, Apelin

## VIII. ABSTRACT

### INVESTIGATION OF ASYMMETRIC DIMETHYLARGININE, NITRIC OXIDE AND APELIN LEVELS AND RELATIONSHIP BETWEEN DISEASE SEVERITY IN PATIENTS WITH PSORIASIS

**Objective:** Reported as an etiological factor of psoriasis, asymmetric dimethyl arginine (ADMA), nitric oxide (NO) and apelin levels to compare in patients and healthy individuals and to investigate with disease severity correlation was aimed.

**Materials and Methods:** 80 psoriasis patients (46 males, 34 females) and 80 healthy volunteers (47 males, 33 females) were included in the study. All participants' demographic data, body mass index (BMI), duration of illness of patients, their treatments and Psoriasis Area Severity Index (PASI) were recorded. The serum samples of psoriatic patients and control group were centrifuged and were stored at -72°C. The serum samples were evaluated by Elisa method.

**Results:** Psoriatic patients and control group showed no statistical difference demographically ( $p>0,05$ ). Mean disease duration of psoriatic patients was 11 years. Patients with psoriasis were composed of 53 with generalized plaque (%66.2), 1 with pustular (%1.3), 1 with palmoplantar (%1.3) and 25 with guttate psoriasis (%31.3). Average PASI score of patients with psoriasis was calculated as 5.4. PASI score less than 10 were classified as mild psoriasis and PASI score more than 10 were classified as severe psoriasis. Compared with control group and patients with psoriasis, ADMA levels were statistically significant ( $p=0,01$ ) but NO and apelin levels were not statistically significant ( $p>0,05$ ). Among patients with mild and severe psoriasis, average value of ADMA, NO and apelin's were not statistical significance ( $p>0,05$ ). Patients with psoriasis were compared with control group, while serum triglyceride levels were significantly higher, serum HDL levels were significantly lower ( $p=0,005$  ve  $p=0,040$ ). Mean BMI and prevalence of metabolic syndrome was higher in psoriasis patients compared to control group.

**Conclusions:** No relationship was determined between ADMA, NO and apelin levels and PASI score in patients with psoriasis. Nevertheless, presence of high serum triglyceride and low HDL, more prevalence of metabolic syndrome and higher mean BMI in patients have been suggested relationship between psoriasis and cardiovascular-comorbid diseases.

**Keywords:** Psoriasis, ADMA, NO, Apelin

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriazis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen, kronik seyirli, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, inflamatuvar bir hastalıktır. Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psöriazisli hastalar oluşturmaktadır. Hastalığın yaygınlığına ve iyi bilinen klinik özelliklerine rağmen epidemiyoloji konusunda veriler azdır. Hastalığın etyopatogenezinde genetik, immünolojik ve otoimmün faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir. Relaps ve iyileşme dönemleriyle hayat boyu devam edebilen bir hastalık olması, ömür boyu tedavi gerektirmesi, yaşam kalitesini şiddetli sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkilemesi ve özellikle eşlik eden komorbiditeler nedeniyle günümüzde deriye sınırlı bir hastalıktan çok sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaya başlamıştır.

Psöriazisin kronik inflamasyonun eşlik ettiği seyri, tam kür sağlanamaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi gibi nedenlerle bu hastalarda obeziteye, alkol ve sigara kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Psöriazis hastalarında oklüzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumlarında artış gösterdiği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda kontrol gruplarıyla karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda psöriazisin özellikle de şiddetli olduğu durumlarda risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler hastalık riskinin arttığı ortaya konulmuştur. Psöriazisteki gibi kronik inflamasyon durumlarında, vasküler endotel hasarı ortaya çıkmakta, salınan sitokinler aterogenez, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diabet oluşumuna neden olabilmektedir. Bu hastalardaki oksidan ve antioksidan sistem dengesindeki ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir.



Endojen anti-aterosklerotik molekül olarak bilinen nitrik oksit (NO), major endotel kaynaklı olan en önemli vazodilatörlerden birisidir. L-arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) ile sentez edilir. NO'nun trombosit agregasyonuna, vasküler düz kas proliferasyonuna ve vasküler süperoksit üretimine olumlu etkileri olduğu gibi antiaterosklerotik özellikleri de bulunmaktadır.

NG-monometil-L-arjinin (L-NMMA) ve asimetrik dimetil-L-arjinin (ADMA) olmak üzere iki tip NOS inhibitörü vardır. Dolaşımdaki konsantrasyonu L-NMMA'dan 10 kat fazla olan ADMA, insanda NO biyosentezinin major inhibitörüdür ve NO oluşum hızını düzenlemektedir. Vasküler tonus ve yapısının sürdürülmesinde temel rol oynadığına dair çok miktarda kanıt bulunmaktadır. Dolayısıyla ADMA'nın endotel disfonksiyonu ile ilgili anahtar rolü oynayabileceği düşünülmektedir. Yapılan son çalışmalarda plazma ADMA düzeylerindeki artışın endotel disfonksiyonu ve artmış aterogenez ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Apelin, adiponektin, leptin adipoz dokulardan sekrete edilen adipokinlerdir. Çalışmalarda apelin ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. TNF- $\alpha$  enjeksiyonu yapılan farelerde apelin salınımının arttığı saptanmıştır.

Bu çalışmada ülkemizde sık görülen psöriazisin etyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi amacı ile serum NO, ADMA ve apelin düzeylerinin psöriazisli hastalar ile kontrol grubu arasında karşılaştırılması ve hastalığın şiddeti arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. PSÖRIAZİS

#### 2.1.1. Tanım

Psöriazis, sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, genellikle vücudun ekstansör yüzeylerinde ve saçlı deride yerleşen, keskin sınırlı, eritemli skuamlı plaklar ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (1). Halk arasında skuamların görünümünden dolayı “sedef hastalığı” olarak bilinmektedir (2).

#### 2.1.2. Tarihçe

Psöriazis bilinen en eski deri hastalıklarından biri olup, geçmişten günümüze, ünlüler, krallar ve politikacılar gibi birçok insanı etkilemiştir. Hastalık hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar dayanmakta olup Hipokrat tarafından hastalığa benzer tablolar için ‘psora’ terimi kullanılmıştır. ‘Psora’ yunancada kabuklu ve kaşıntılı cilt hastalıkları için tanımlanan bir terimdir. Yunanlı filozof Celsus psöriazis hastalığı kliniğini tanımlamıştır. Antik çağ döneminde lepra ve psöriazis aynı hastalık olarak görülmesinden dolayı karıştırılmıştır. Psöriazisli hastalar lepra sanılarak toplumdan izole edilmiştir. Robert Willian ve arkadaşları (2) hastalığın tipik özelliklerini tanımlayarak lepra ve diğer hastalıklardan farklı bir hastalık olduğunu ortaya koymuşlardır. 1841 yılında, Viyanalı bir dermatology olan Ferdinand Hebra ‘psöriazis’ ismini veren ve günümüzdeki tanıma en yakın haliyle tanımlayan kişi olmuştur (3). Psöriazis hastalarının lezyon olmayan derilerinde, travma ile gelişen lezyon oluşumu Heinrich Koebner tarafından 1879 yılında tanımlanmıştır (4).

### 2.1.3. Epidemiyoloji

Psöriazis etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak sıklığı değişmekle birlikte dünyanın hemen her yerinde görülen bir hastalıktır. Hastalık soğuk iklimlerde göre daha sık görülmektedir. Toplumda sık görülen bir hastalık olmasına rağmen, kesin prevalansı bilinmemektedir. Hastalığın görülme sıklığı genel popülasyonda %1-3 oranında olmakla birlikte farklı coğrafi bölgelerdeki popülasyonlarda prevalansı %0.1-4.8 arasında değişebilmektedir (1, 5). Avrupa kıtasının kuzeyinde bulunan Norveç hastalığa ait en yüksek prevalansa (%4.8) sahip ülkedir (5). Psöriazis beyaz ırkta daha sık görülmekle birlikte sarı ırkta nispeten daha azdır. Türkiye’de yapılan çalışmalarda ise prevalansın yaklaşık %1-2 olduğu görülmektedir (6). Avustralya’da yapılan bir çalışmada hastalık prevalansı ülkenin daha soğuk iklim görülen güney kesiminde daha ılıman kuzey kesimine göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (7). Gelfand ve arkadaşları (8) yaptıkları çalışmada, psöriazis görülme sıklığını Amerikalı beyaz popülasyonda, Afrikan Amerikalılara göre sırasıyla %2.5 ve %1.3 olacak şekilde daha yüksek olarak bulmuşlardır. Bell ve arkadaşları (9) yaptıkları bir çalışmada olguların olguların büyük çoğunluğunun kış mevsiminde tanı konulduğunu bildirmiştir. Hastalık prevalansı erkeklerde kadınlara oranla hafif düzeyde yüksek bulunmakla birlikte, genç popülasyonda ise kadınlarda daha yüksek prevalans görülmüştür (8, 10). Psöriazis, herhangi bir yaşta başlayabilmekle birlikte, genellikle bimodal yaş dağılımı göstermektedir. Sıklıkla 15-20 yaş ve 50-60 yaşları arasında artışlar görülmektedir (11).

### 2.1.4. Etyoloji

Etyolojisi konusunda bugüne kadar en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına rağmen hala tam netlik kazanmamıştır. Hastalığın oluşumunda genetik bir predispozisyonun zemininde travma, enfeksiyon, ilaç ve stres gibi tetikleyici faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir (11).

Hastalığın gelişiminden sorumlu tutulan faktörler şunlardır:

1- Genetik faktörler

2- Tetikleyici faktörler:

a) Eksternal tetikleyici faktörler:

- Fiziksel ve kimyasal travma

b) Sistemik tetikleyici faktörler:

- İnfeksiyonlar
- Stres
- İlaçlar
- Endokrin faktörler
- Alkol
- Sigara
- Diyet
- Obezite

#### **2.1.4.1. Genetik faktörler**

Demografik, epidemiyolojik, aile/ikiz çalışmaları, serolojik ve genetik çalışmalarla psöriazisim kalıtımsal bir hastalık olduğuna ilişkin kanıtlar ortaya konulmuştur (12, 13). Genetik faktörlerin; psöriazisin klinik belirtilerine, başlangıç yaşına, tipine ve şiddetine katkısı olduğu ileri sürülmektedir. Aile öyküsünün olması psöriazis gelişimi açısından en net olarak ortaya konmuş risk faktörüdür. Psöriazis ya da psöriatik artrit hastalarının yaklaşık olarak %40'ının birinci derece akrabalarında bu hastalıklar görülebilmektedir (5). Aile öyküsü olmayan bir çocukta psöriazis gelişme riski %1-2 iken tek bir ebeveynde psöriazis varlığında gelişme riski yaklaşık % 16 ve ailede her iki ebeveynde de psöriazis varlığında ise psöriazis gelişme riski %50'dir (5). İkizlerde yapılan çalışmalarda da hastalıkla ilgili yüksek konkordans gözlenmiştir. Dizigotik ikizlerde konkordans %20 iken, monozigot ikizlerde konkordans oranı yaklaşık %70 civarındadır. Bu olgularda psöriazisin, klinik gidiş, dağılım ve başlangıç yaşı bakımından benzerlik gösterdiği tespit edilmiştir (14).

Faroe Adaları'nda yaşıyan 20,000 psöriazisli hasta üzerinde 1963 yılında yapılan çalışmada, psöriazisli olgularının %91'inin birinci ve ikinci derece akrabalarında psöriazis öyküsü olduğu bildirilmiştir. Bununla beraber bu çalışmada psöriazisli olguların ebeveynlerinde %23, kardeşlerinde %23 ve çocuklarında %25 oranında psöriazis gelişme olasılığı saptanmıştır. İkiz kayıtlarına dayanılarak Danimarka'da yapılan çalışmada monozigot ikizlerde her iki kardeşte psöriazis gelişme olasılığının %63 oranında olduğu bildirilmiştir (15). Avustralya'da yapılan bir çalışmada psöriazis gelişmesi açısından monozigot ikizlerde %35, dizigot ikizlerde ise %12 oranında risk artışı olduğu bildirilmiştir (7). Monozigot ikizlerde psöriazis gelişme riskinin dizigotlardan 3 kat daha fazla olduğu saptanmakla beraber psöriazis oluşma durumu monozigot ikizlerde hiçbir zaman %100 olmayıp, %35 kadar düşük oranlarda da olabilmektedir. Bu bilgiler hastalık üzerinde çevresel faktörlerin önemli rolü olabileceğini göstermektedir (16).

Psöriazis genetik olarak heterojen bir hastalıktır ve bugüne kadar hastalığa yatkınlık oluşturan genlerin kromozom 1q, 2p, 4q, 8q, 16q, 17q, 20p ve özellikle 6p üzerinde lokalize olduğu gösterilmiştir (17, 18).

Gen düzeyinde yapılan çalışmalar sonucunda birçok kromozom üzerinde psöriazise yatkınlık oluşturan gen lokusları tespit edilmiştir. Tablo 1'de psöriazis bakımından şüphelenilen gen lokusları ve bununla ilişkili genetik özellikler özetlenmiştir (19).

Kromozom 6p21,3'ün klas-I majör histokompatibilite kompleks (MHC) bölgesindeki 300-kb DNA segmenti üzerindeki PSORS1 (Psöriazis Susceptibility1) lokusu, farklı çalışmalarda tanımlanmış olan en tutarlı psöriazis yatkınlık lokusudur. Bu gen aynı zamanda psöriazis riskini en çok belirleyen gen olarak düşünülmüştür ve hastalığa genetik katkısının %30-50 civarında olduğu tahmin edilmektedir (20, 21).

**Tablo 1:** Psoriasis ile ilişkili gen lokusları ve ilişkili olası genetik özellikleri.

Şüphelenilen Lokus	Kromozom	Aday gen/markeri	Olası gen fonksiyonu
PSORS1	6p21.3	HLA-Cw*0602	MHC 1-bağımlı antijen sunumu
PSORS2	17q25	SLC9A3R1/NAT9	Hematopoietik ve polarize epitel hücrelerinin disregülasyonu
PSORS3	4q32-35	D4S1535	IRF2 (interferon regulatory factor 2) (transkripsiyon faktör)
PSORS4	1cen-q21	EDC (Epidermal differentiation cluster)	Bariyer fonksiyon, immün hücrelerin indüksiyonu, kemotaksis
PSORS5	3q21	SLC12A8	Potasyum/ klorid transporter
PSORS6	19p13-q13	D19S425	Bilinmiyor
PSORS7	1p35-34		Bilinmiyor
PSORS8	16q12-13		Bilinmiyor
PSORS9	4q31-34	D4S1597	Bilinmiyor
PSORAS1	16q12	NOD2 protein	(?) Monositlerdeki bakteriyel ürünler için intrasellüler reseptör

PSORS1 lokusundaki CDSN geni korneodesmosini kodlamaktadır. Bu protein granüler ve boynuzsu tabakadaki keratinositlerin hücreler arası uyumunu sağlamakta ve ek olarak deskuamasyon sürecine katılmaktadır. Psöriatik epidermiste korneodesmosin seviyesi yükselme eğilimindedir. Bu lokustaki bir diğer gen olan CCHCR1 geni, coiled-coil alpha-helical rod protein1'i kodlamaktadır. Bu protein psöriatik lezyonlardaki keratinositler tarafından aşırı üretilmekte ve CCHCR1 proteini keratinosit çoğalması veya farklılaşmasından sorumlu tutulmaktadır (20).

Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psöriazis genleri tanımlanmıştır. PSORS2 gen lokusunun genetik katkısının %20 civarında olduğu ve psöriatik artritin bu genetik lokus ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Psöriazisle ilişkili genetik lokusların diğer inflamatuvar hastalıklarla da yakın ilişkisi bulunmuştur. Örneğin PSORS2, PSORS4 ve PSORS5 atopik dermatit ile ilişkiliyken PSORS2 ve PSORS5 romatoid artrit, PSORS8 ise Crohn hastalığıyla ilişkili

bulunmuştur Psöriazise neden olduğu bilinen bu genlerdeki çeşitlilik, hastalığın poligenik ve multifaktöriyel olduğu görüşünü desteklemektedir (13, 22-24).

Psöriazisin genetik zemininin tanımlanmasında psöriaziste HLA sisteminin keşfi de yardımcı olmuştur (25). Psöriazisli hastaların majör histokompatibilite kompleksi (MHC) sınıf-I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve MHC sınıf-II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı ortaya konulmuştur. Bunlar içerisinde etnik gruptan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki, HLA-Cw6 ile gösterilmiştir (26).

İlk kez 1980 yılında rapor edilen HLA-Cw6 (HLA-Cw\*0602) allelinin hakim risk alleli olduğu gösterilmiştir. HLA-Cw\*0602 alleli homozigot olan psöriazis hastalarında psöriazis gelişme riskinin heterozigot olan gruba göre 2.5 kat arttığı tespit edilmiştir. HLA-Cw\*0602 pozitifliğinin erken başlangıçlı psöriazisle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca bu allelin yaygın ve rekürren psöriazis ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (27, 28).

1985 yılında Henseler ve Christophers (10) tarafından yapılan bir çalışmada, başlangıç yaşı ve HLA tipine göre psöriazisin iki alt tipi tanımlanmıştır. Tip-1 psöriazis 40 yaşından önce başlayan, güçlü genetik temeli ve ailesel kalıtımı bulunan, yüksek oranda HLA ile ilişkili olan ve daha şiddetli seyreden bir hastalık grubudur. Bu grupta HLA-CW6, HLA-DR7, HLA-B13, HLA-B57 genel popülasyona göre daha sık bulunmaktadır. Tip-2 psöriazis ise 40 yaşından sonra başlayan, aile öyküsü bulunmayan, HLA ile ilişkisi zayıf olan gruptur. En sık HLA-CW2 ile birlikteliği olduğu gösterilmiştir (4, 16, 17).

Generalize püstüler psöriazide HLA-Bw17, eritrodermik psöriazide HLA-B13 ve B17 antijenleri birlikteliği bildirilmiştir. Poststreptokokal guttat psöriazisli hastalarda HLA-Cw6 insidansında artış daha belirginken, plak psöriazide bu ilişki daha az tespit edilmektedir. Palmoplantar psöriazisli olgularda ise HLA taşıyıcılığı diğer psöriazis varyantlarından daha az sıklıkta bulunmaktadır (29, 30).

Psöriazisli hastalarda inflamasyonda rol alan sitokinlerinden bazılarının polimorfizmleri daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu polimorfizmlere örnek olarak tümör nekrozis faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve interlökin-23 (IL-23) verilebilir. Bu polimorfizmlerden en önemlisi ve üzerinde en sık çalışma yapılanı TNF- $\alpha$  gen polimorfizmidir. TNF- $\alpha$  gen polimorfizmi hastalığın

erken evresindeki en önemli sitokin olup, myeloid dentritik hücreleri uyarak psöriaziste anahtar rol oynayan IL-12 ve IL-23 üretimini sağlamaktadır. Özellikle TNF- $\alpha$ -238 pozisyonundaki promotor polimorfizm sonucunda psöriazis ve psöriatik artrit arasında güçlü ilişki bulunmuştur (31, 32).

#### **2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler**

Genetik olarak yatkın bireylerde eksternal ve sistemik tetikleyici ile psöriazis ortaya çıkabilmektedir. Bu faktörler arasında başlıca, travma, stres, ilaçlar, enfeksiyonlar, hipokalsemi ve sigara yer almaktadır. Bu faktörler hastalığın başlamasında, alevlenmesinde, kronikleşmesinde, seyrinin şiddetinde ve hatta tedavinin başarısızlığında rol oynayabilmektedir (33, 34).

##### **2.1.4.2.1. Eksternal Tetikleyici Faktörler**

###### **2.1.4.2.1.1. Fiziksel ve kimyasal travma**

Psöriaziste en önemli tetikleyici faktör travma olmakla beraber bu faktörleri endojen ve eksojen faktörler olarak iki grupta toplayabiliriz. Endojen faktörler arasında dermatit, fronkül, herpes zoster, liken planus, lenfanjit, miliyarya, fotosensitivite, pitriazis rozea ve vitiligo yer alırken, eksojen faktörler arasında abrazyonlar, akupunktur, kimyasal yanıklar, böcek ısırıkları, ekskriyasyonlar, donma, laserasyon, radyasyon, basınç, sürtünme, kaşınma, traşlama, deri greftleri, yama testleri, cerrahi tatuaj ve aşılama yer almaktadır (4, 20, 35).

Psöriazisli hastaların lezyonsuz derisinde, travmatik deri hasarı ile psöriatik lezyonun meydana gelmesine Köbner fenomeni denilmektedir. Psöriazisli hastalarda yüzeysel dermis hasarlanmasını takiben lezyonların iyileşmesine ise "Ters Köbner Reaksiyonu" adı verilmiştir. Pozitif Köbner reaksiyonu psöriazisli hastaların yaklaşık %25'inde gözlenirken, ters Köbner reaksiyonu ise hastaların %67'sinde izlenmektedir. Dikkat çekici olarak aynı hastada Köbner ve ters Köbner



fenomenlerinin pozitif olamayacağı gösterilmiştir (36). Travmaya maruziyet ile deri lezyonunun görünür hale gelmesi arasında geçen süre değişmekle birlikte sıklıkla 2-6 hafta arasındadır. Köbner negatif hasta daha sonra Köbner pozitif hale gelebilir. Köbner fenomeni, psöriazisin deride lokal olarak tetiklenebilen sistemik bir hastalık olabileceğini düşündürmektedir (4). Oluşumunda çeşitli iç ve dış faktörlerin rol oynadığı Köbner fenomeni psöriazis için tipik olmakla beraber başka hastalıklarda da görülebilmektedir (21, 37).

#### **2.1.4.2.2. Sistemik Tetikleyici Faktörler**

##### **2.1.4.2.2.1. İnfeksiyonlar**

Özellikle streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonları olmak üzere birçok enfeksiyon odağının (bakteriyel, viral ve fungal) tetikleyici olduğu bilinmektedir. İnfeksiyon provakasyonu, psöriazis hastalarının yaklaşık %45'inde gözlenmektedir. Daha çok çocuklarda başlatıcı etkisi gözlenen streptokoksik üst solunum yolu enfeksiyonundan 1-2 hafta sonra psöriaziste alevlenme görülmektedir (38). Yapılan bir klinik çalışma ile kronik plak psöriazisin alevlenmesinde streptokokal boğaz enfeksiyonlarının rol oynadığı bulunmuştur ve sonuç olarak bu enfeksiyonların erken tedavisinin psöriazisli hastalarda yararlı olacağı önerilmiştir (39). Hastalarda tonsillektomiden sonra psöriazis remisyon gerçekleşmesi de streptokokal enfeksiyonların hastalığı tetiklediğini gösteren bir başka kanıttır (40).

Hepatit C virüs, Parvovirüs B19 gibi viral ajanların da, hastalığı süperantijen ve immun sistem aktivasyonu yoluyla tetiklediği veya alevlendirdiğine yönelik literatürler de bulunmaktadır (41, 42). İnsan immun yetmezlik tip 1 virüs (HIV-1) de bir başka tetikleyici virüstür. HIV pozitif hastalarda psöriazis sıklığının artmadığı fakat hastalığın daha şiddetli klinik seyir gösterdiği belirtilmektedir. HIV enfeksiyonu ani oluşan eritroderma, püstüler psöriazis, palmoplantar keratoderma, ani gelişen akut erüptif psöriazis veya kronik stabil plak tipi psöriazisli bir hastanın aniden kötüleşmesinden sorumlu tutulmaktadır (21).

Psöriatik deri örneklerinde %89-90 gibi yüksek oranlarda HPV (Human Papilloma Virüs) DNA'ları bulunmuştur. Bu virüs ailesi non-litik siklusla keratinositlere girip E6 ve E7 gibi proteinlerle keratinosit proliferasyonunu indükleyebilmektedir (31).

Malassezia ve kandida gibi bazı deri mikroflora fungal elemanlarının psöriazisi tetikleyebileceği ve patogeneze bu etkenlere karşı geliştiği öne sürülen hücrel immün yanıtın sorumlu olabileceği düşünülmektedir (43). Yapılan bir çalışmada öldürülmüş Malassezia Ovalis süspansiyonlarının topikal olarak uygulanması sonrasında tavşan derisinde psöriazis benzeri lezyonlar oluştuğu bildirilmiştir (44). Kutanöz kandida albicans enfeksiyonu, deri lezyonlarda alevlenmeyle ilişkili tutulmaktadır. Oral ve topikal antifungal ilaçlarla, özellikle ketakonazol tedavisi hastaların deri lezyonlarında belirgin iyileşmeye neden olmaktadır (40).

#### **2.1.4.2.2.2. Stres**

Uzun süreli ağır strese maruz kalmak psöriazide sıkça görülen tetikleyici faktör olmakla birlikte hastalığı başlatabildiği gibi, daha önceden varolan klinik tabloyu da kötüleştirebilir. Psöriazisle başvuran hastalar sorgulandığında birçoğunda stres anemnezi bulunmaktadır. Strese maruz kalmak olası immünolojik etkileri ile hipotalomus-hipofiz-adrenal aks bağlantısı ile ve nöroendokrin hormonlar ve otonomik nörotransmitterlerin düzeylerinde artışla psöriazis lezyonlarında artışa neden olmaktadır. Ortaya çıkan substans P ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nöropeptitler aracılığı ile de keratinositleri uyararak etki ettiği ortaya konulmuştur (45). Stres durumunun hastanın yaşam kalitesi üzerine de olumsuz etkileri olduğu saptanmıştır. Psikiyatrik destek, psikososyal stresi azaltma gibi biofeedback stratejileri, meditasyon, yoga ve kendi kendine yaklaşımları içeren tedavi rejimleri hastalığın şiddetini ve nöksleri azalttığı ortaya konulmuştur (45-47).

#### **2.1.4.2.2.3. İlaçlar**

Psöriazis oluşumunda birçok tedavi edici ajan tetikleyici rol oynayabilir. Bunların içerisinde lityum, interferon,  $\beta$ -blokerler, antimalaryaller, tetrasiklin en çok bilinendir. Kortikosteroidlerin hızlı bir şekilde kesilmesi plak tip psöriazisi ağırlaştırabilir gibi püstüller psöriazis oluşumuna da yol açabilir. Topikal kortikosteroidlerin kesilmesiyle de püstüller psöriazis oluşumu bildirilmiştir (11, 21, 48). Daha az sıklıkla rastlanan sorumlu ilaçlar arasında digoksin, potasyum iyodür, prokain, amiodaron, salisilat, klonidin, penisilin, bupropion, terbinafin ve sülfonamidler yer alır (5).

#### **2.1.4.2.2.4. Endokrin faktörler**

Gebelik durumu psöriazis aktivitesinde değişkenliğe neden olabilir. Yapılan bir çalışmada hastaların %50'sinin düzeldiği bildirilmiş olmakla birlikte gebelerde impetigo herpetiformis olarak bilinen püstüller psöriazis formu da ortaya çıkabilir. Bu durumun hipokalsemiyle ilişkisi düşünülmekle beraber hipokalseminin jeneralize püstüller psöriazis için tetikleyici faktör olduğu da gösterilmiştir. Hamilelikte lezyonlarda iyileşme olması ise gebelikteki yükselen kortikosteroid, östrojen ve progesteron seviyeleriyle ilişkilendirilmektedir (49, 50). Vitamin D3 analogları psöriatik lezyonlarda iyileştirici etki göstermelerine rağmen, anormal vitamin D3 seviyelerinin psöriazise neden olduğu da gösterilmemiştir (21).

#### **2.1.4.2.2.5. Alkol**

Alkol tüketimi, var olan psöriazisi şiddetlendirmenin yanında hastalığın doğal seyrini ve tedaviye cevabı da etkilemektedir. Alkol, alkol metabolitleri ve aseton, keratinosit proliferasyonunu indükler ve alfa5-integrin, siklin D1 ve keratinosit büyüme faktör reseptörü gibi keratinosit proliferasyonu için karakteristik genlerin mRNA düzeyinde artışa yol açar (55). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada psöriatik hastalar arasında normal popülasyona göre hem alkolizm prevalansında artış hem de daha yüksek alkol tüketimi saptanmıştır (34, 51). Alkol tüketimi, tedavi

uyumunu kötüleştirebilir, anti-psöriyatik tedavilerin etkinliğini azaltır ve bunların metabolizmaya toksitesini arttırır. Aşırı alkol alımı bağışıklık sistemini baskılayarak infeksiyon riskinin artmasına da neden olur. Alkol alımını bırakmak ise, hastalıkta remisyona girilmesine yardımcı olabilmektedir.

#### **2.1.4.2.2.6. Sigara**

Psöriazisli hastalarda sigara içme alışkanlığı, normal popülasyona göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Sigara ile psöriazis gelişimi açısından risk faktörü olabileceğini inceleyen birçok çalışma olmakla birlikte bazı çalışmalarda sigara içimi ile psöriazis gelişimi arasında nedensel bir ilişki tespit edilirken, bazı çalışmalarda böyle bir sonuca varılamamıştır. Sigara kaynaklı psöriazis gelişimin patogenezinde antioksidan mekanizmaların yetersiz kapasitesi ile beraber reaktif oksijen radikallerinin üretiminin artması sonucu, sigaranın neden olduğu oksidatif hasarın rolü olabileceği ortaya konulmuştur (52).

Naldi ve arkadaşlarının 2005 yılında sigara kullanımı ile psöriazis gelişimi arasındaki ilişkiyi inceleyen gerçekleştirdikleri vaka-kontrol çalışmasında, psöriazis gelişimi açısından hiç içmeyenlere göre, halen içmeye devam edenlerde ( OR:1.7; 95% CI:1.3-30 ) ve eski içicilerde ( OR:1.9 95% CI:1.3-2.7 ) daha yüksek saptanmıştır (53). Sigara içimi ile psöriazis arasındaki en belirgin ilişki palmoplantar püstüloziste ortaya konmuştur (31).

#### **2.1.4.2.2.7. Diyet**

Psöriazis etyopatogenezinde diyetin de rol alabileceği düşünülmüştür. Çalışmalarda düşük enerjili diyetlerle, vejetaryen diyetlerle ve omega-3 çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin balık yağıyla beslenmenin psöriazis belirtilerinin düzelmesinde faydalı olduğu gösterilmiştir. Bu diyetler sayesinde, çoklu doymamış yağ asidi metabolizması değişebilmekte ve eikosanoid profili etkilenerek inflamatuvar süreç baskılanabilmektedir. Uskumru, sardalya, somon gibi omega-3 yağ

asitlerinden zengin deniz ürünlerinin psöriazis tedavisinde kullanışlı olabileceği belirtilmiştir (54).

Psöriazis hastalarının bir kısmında gluten duyarlılığında artış olduğu görülmüştür ve bu hastalardan IgA ve/veya IgG antigliadin antikor pozitifliği bulunanlarda glutensiz diyet ile semptomların düzeldiği gösterilmiştir (54).

#### **2.1.4.2.2.8. Obezite**

Obezite, VKİ'nin 30 ve üzeri olması olarak; morbid obezite ise 35 ve üzeri olması olarak tanımlanmaktadır. Obezitenin psöriazisi tetiklediği görüşü ilk kez ikinci dünya savaşı sırasında, psöriazisi olan tutukluların uzun süreli açlık sonrası lezyonlarında gerileme olması ile dikkat çekmiştir. Yapılan birçok çalışmada VKİ'nin psöriazis sıklığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. VKİ arttıkça psöriazis riskinin arttığı öngörülmüştür. Mevcut psöriazisi olanlarda VKİ>25 olması, kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir. Obez psöriazis hastalarının normal kilodaki hastalara göre sistemik tedavilerde özellikle de biyolojik ajan tedavilerine daha az cevap verdiği görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda sistemik tedaviye bağlı hiperlipidemi, hepatotoksite, nefrotoksite gibi yan etkilerin daha yüksek oranda geliştiği gösterilmiştir (55). Obezitenin metabolizma için proinflamatuvar bir durum olarak adipoz dokunun immün ve endokrin organ olarak kabul edilmesi obez hastalardaki psöriazis gelişimi yatkınlığını anlamaya yardımcı olmuştur (56).

Lindgard (57) tarafından İsveç'te yaklaşık 160.000 kayıtlı katılımcının dahil olduğu 10 yıl süren bir çalışmada obezite ve psöriazis arasındaki ilişki ilk olarak ortaya konulmuştur. Obezitenin proinflamatuvar bir durum olması ve obez hastalardaki adipoz dokunun immün ve endokrin organ olarak algılanması obezite ile psöriazis gelişimine yatkınlık arasındaki bağlantıyı kurmaya yardımcı olmuştur.

### 2.1.5. Patogenez

Psöriazis etyopatogenezinin anlaşılmasında son çeyrek yüzyılda belirgin ilerleme kaydedilmekle birlikte halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Psöriazisin, epidermal hiperproliferasyon, epidermal turnover zamanının azalması, anormal terminal farklılaşma ve epidermis bariyer fonksiyonunda bozulma ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (58). Bunun sonucunda psöriazisin karakteristik özellikleri; keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişleme olmasıdır. Kazanılmış ve doğal immun sistemin aktivasyonu sonucu bu değişiklikler ortaya çıkmıştır. Özellikle T hücreleri psöriazisin başlangıcında ve hastalığın devamında önemli bir hücre olarak tanımlanmıştır. Gerçekten de immünomodülatör birçok tedavi ajanının etkinliği etyopatogenezde immün sistemin rolünü ortaya koymaktadır.

Günümüzde psöriazisin organ spesifik (deri ve/veya eklem), immün-aracılı bir inflamatuvar hastalık olduğu ve T lenfositlerin, bazal tabaka keratinositleri etkileyip proliferasyona ve hastalık sürecine neden olduğu düşünülmektedir. Mevcut bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, psöriazis çeşitli çevresel uyaranlarla ile tetiklenen, inflamasyonun eşlik ettiği genetik olarak programlanmış bir hastalık olduğu varsayılabilir. Her ne kadar epidermal hiperproliferasyon ve terminal farklılaşma dokuda temel anormallik olsa da, doğal (sitokinler, kemokinler, Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücreler (ASC), nötrofiller, NK-T (natural killer-T) hücreler ) ve kazanılmış immünite ( matür, deride lokalize periferel CD4+ ve CD8+ T lenfositler ) mekanizmalarının etyopatogenez sürecinde etkisine yönelik kanıtlar vardır (58).

Psöriaziste mitoz çoğalma hızı artmış, hücre turnover zamanı azalmış ve hücrelerin yaşam süresi gerilemiştir. Normalde 26-28 gün olan epidermal yenilenme süresi psöriaziste 3-4 güne iner ve klinik olarak bu durum kalın skuamaların oluşumu olarak karşımıza çıkar. Hücresel enerji üretiminin büyük bir kısmı mitotik aktivitede harcandığı ve sentez aktivitesine harcanan enerji azaldığı için tonoflaman ve keratohyalin sentezi azalır ve olgunlaşma geri kalır (59).

Psöriazisin immün sistem aracılıklı hastalık olduğunu düşündüren bulgular şunlardır:

- 1- Belirgin olarak T hücrelerinin efektör işlerini baskılayan siklosporine iyi yanıt gözlenmesi,
- 2- Psöriazisi bulunmayan bir vericiden alınan kemik iliğinin psöriazis bulunan hastaya transplantasyonu sonrası psöriazisin iyileşmesi; bunun tersi olarak psöriazisi olan bir vericinin iliğinin, transplante edildiği kişide psöriazis oluşturması,
- 3- Ağır kombine immün yetmezliği olan farelere psöriatik hastaların lezyon olmayan derisinin transplantasyonu ve otolog periferik beyaz kan hücrelerinin verilmesi sonrası psöriazis gelişmesi,
- 4- İmmün sistem hücre ve moleküllerinin manipülasyonu ile oluşturulan hayvan modelleri,
- 5- İmmün sistemde özgün hedefleri olan biyolojik ajanlara iyi yanıt alınması (60).

Psöriazis genetiğin ve immünolojinin iç içe olduğu bir hastalıktır. Psöriaziste klinik gözlemler, klinik araştırmalar, bilimsel teknolojiler ve hayvan modeli çalışmaları şeklinde hastalığa yönelik kanıtların çok sayıda olması dikkat çekicidir ve bu bilgiler psöriazis gelişiminde immün mekanizmaların temel rolü olduğu görüşünü desteklemektedir (tablo 2).

**Tablo 2:** Psoriasisın immünolojik mekanizmalar içerdiğini düşündüren gözlemler (58).

Gözlem	Ajanlar/sonuçlar
İmmüsupresif ilaçlarla psöriazis tedavisi	MTX, siklosporin, FK506, 6-tiyoguanin
Anti-inflamatuar sitokin tedavileri psöriazisi tetikler	IL-2, IFN- $\alpha$ , GM-CSF, G-CSF
Bakteriyel süperantijenler psöriazisi açığa çıkarır veya tetikler	Streptokokal antijenler ve süperantijenler

Psöriazisi düzenleyen deri immün sisteminde lokal bozukluklar	UVB, PUVA, Dar band UVB
Psoriasisde sitokin ve T hücre hedefleyen tedavilerin etkinliği	Etanercept, İnfliximab, Adalimumab, Efaluzimab, Alefecept, CTLA-4, anti-CD4, IL-2 füzyon toksini
İmmün deviyasyon tedavilerinin psöriazisi geriletmesi	IL-4, IL-10, IL-11
İlaç yan etkisi olarak psöriazisin aktivasyonu	β-blokerler, lityum, antimalaryal
Antiproliferatif ve keratinosit diferansiyasyonu uyaranlar	Retinoidler
Diğer immün bağımlı inflamatuvar hastalıklarla ilişkisi	Psöriatik artrit, Crohn hastalığı riskinde artış
Psöriatik deri lezyonlarında T hücre infiltrasyonu ve lezyon düzelmesinde azalma	Deri lezyonu eks-vivo çalışmaları
Psöriazis SCID farelere adaptif patojenik klonlar içeren insan derisi transferiyle uyarılabilir	Hayvan modelinde in vivo olarak psöriaziste suçlanan insan T hücreleri gösterilir

### 2.1.5.1. Psoriasis Yol Açan Kutanöz Doğal İmmünite Elemanları

Psöriazis hastalarının derisindeki doğal immüntenin major elemanları; NK T hücreler, dentrik hücreler (DC), nötrofilik granülositler ve keratinositlerdir. Derinin doğal immün sisteminin majör hücreler içeriği; proinflamatuvar sitokinler, defensin ve katelisidinler gibi antimikrobiyal peptitler; TLR (Toll-like reseptörler) ve C-tip lektinler (mannoz bağlayıcı lektinler) gibi mikrobiyal ürün reseptörleri, kompleman ve kompleman regülatör proteinleridir. Deri immün sisteminin diğer hücreler ve hücreler içeriği, doğal immün yanıtı eşlik eden endotel hücreleri, adezyon molekülleri, çok sayıda sitokin ve kemokindir (Tablo 3) (19).



Psöriazisindeki T hücrelerinin immünofenotiplendirmesi temel olarak aktive bellek T hücrelerini göstermektedir: CD2+, CD3+, CD5+, CLA+, CD28, CD45RO + ve büyük kısmı da aktivasyon markırları olan HLA-DR, CD25 (IL-2R) ve CD27 eksprese ederler. Bunlar CD4 ve CD8 alt gruplarına ayrılır ve CD8+ hücreler başlıca epidermiste biçimlenir. Psöriatik lezyona infiltre olan T hücrelerinin sitokin sekresyon paterninin araştırılmasına yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır. Tip 1 T hücre sitokinlerinden IFN- $\gamma$ 'nın fazla üretildiği görülmüş ve IL-4 gibi tip 2 T hücre sitokinleri ile karşılaştırıldığında çoğunun tip 1 olduğu gösterilmiştir. Bundan dolayı psöriazisin tip 1 T hücre hastalığı olduğu düşünülmektedir (19).

#### **2.1.5.1.1. Doğal İmmünitinin Hücresel Elemanları**

Psöriazis lezyonlarında saptanan histolojik anormallikler arasında bulunan, epidermal hiperplazi, keratinosit diferansiyasyonu, doku inflamasyonu ile birlikte stratum korneumda nötrofillerin bulunması, lenfositlerle dentritik ASH'lerin deriye göçü ve endotelial hücre aktivasyonu patogeneizde suçlanan faktörleri ortaya koymaktadır. Psöriatik süreçte hangi hücrenin başlatıcı rol oynadığı halen tartışmalıdır. Keratinositler T hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, endotelial hücre, mast hücresi, nötrofiller, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptitler ve T hücre reseptörleri aracılığıyla karmaşık bir ilişki sergilemektedirler (61).

**Tablo 3:** Deri immün sistemi, doğal immünitinin hücresel ve moleküler elemanları (19).

<b>Doğal İmmünitinin Derideki İmmün Sistem Elemanları</b>	<b>Psöriazisteki Durumu</b>
<b>HÜCRESEL</b> Keratinositler: epitelyal bariyer Fagositler: nötrofilik granüositler, monosit/ makrofajlar Dentritik hücreler (DC) Natural killer hücreler (NK) ve NK T hücreleri	Hiperplastik Artmış ve aktive olmuş Artmış ve aktive olmuş (sağlam deri dahil) Artmış ve aktive olmuş
<b>HUMORAL</b> Toll-like reseptörler (TLR), ısı şok proteinleri (HSP) Antimikrobiyal peptidler: defensinler, katelisinler Kompleman sistemi Doğal immünitinin sitokinleri: TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18 Kemokinler: CXC8 (IL-8)	Artmış Artmış Aktive Artmış Artmış

### **T Hücreleri:**

T hücrelerinin aktivasyonu ve epidermal tabakaya girişinin psöriatik deri lezyonlarında sürece eşlik ettiği gösterilmiştir. Buna örnek olarak fototerapi ile psöriatik deri lezyonlarının iyileşmesinde T hücrelerinin özellikle epidermis tabakasında baskılandığı saptanmıştır. Siklosporin A'nın psöriazis'te oldukça etkili olduğu ve bu etkinin keratinositlerden ziyade esas olarak T hücrelerinin baskılanması yolu ile sağlandığı görülmüştür. T hücrelerinin en karakterize olanları CD4+ ve

CD8+ alt gruplarıdır. Hafıza fenotipi (CD45RO+) hücreler e-selektinin ligandı olan kutanöz lenfosit antijenini (CLA) eksprese etmektedirler. Bu antijen selektif olarak deri kapillerlerinden eksprese olur ve böylece bu hücrelerin deriye girişini sağlar. CD8+ T hücreler esas olarak epidermiste, CD4+ T hücreler üst dermis tabakasında yerleşirler (21).

Psöriatik lezyonlarda, CD4+ T hücrelerinin T helper1 (Th1) alt grubu ve CD8+ T hücrelerinin T sitotoksik 1 (Tc1) alt grubu IFN-  $\gamma$ 'dan zengin sitokin profiline sahiptir. Bununla beraber, son zamanlarda IL-23 ile stimule olan ve IL-17 üretimi ile belirgin CD4+ T hücrelerinin yeni bir alt grubu keşfedilmiştir. Bu alt grubun psöriazis ve benzeri otoinflamatuvar hastalıklarındaki kronik inflamasyonun sürdürülmesinde önemli rolü olabileceği düşünülmüştür (21).

### **Regülatuvar T hücreler:**

Birkaç farklı regülatuvar T hücre alt grubu olmakla beraber en iyi tanımlanan CD4+CD25+ alt grubudur. Psöriazisli hastaların dolaşımında T regülatör hücre sayısının normal sayıda olmasına rağmen, CD4+ T lenfosit proliferatif yanıtını baskılamada eksiklik gösterilmiştir. Başka bir deyişle, deri lezyonlarında T regülatör hücre sayısında artış mevcut iken, efektör T lenfosit proliferatif yanıtının baskılanmasında defekt mevcuttur (62).

### **Natural Killer ve Natural Killer T Hücreleri:**

NK hücreleri IFN- $\gamma$ 'nın majör üreticisi olup doğal ve kazanılmış immünite arasında köprü görevi görmektedirler. NK hücreleri psöriaziste mevcut olup ksenogreft model sisteminde psöriatik lezyonların oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. NK hücreleri, öldürücü immünglobulin benzeri reseptörler (KIR) aracılığı ile kısmen regüle olur, bu da HLA-C ve diğer MHC klas 1 moleküllerini tanıır. KIR'lar, kromozom 19q13.4 üzerinde lokalize olan 15 adet birbiri ile ilişkili gen ailesidir. Bunların bir kısmı stimulan olup, geri kalanı ise NK hücre

aktivasyonunu inhibe eder. Yakın zamanda KIR genlerinin psöriazisle ve psöriatik artrit ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21).

### **Dendritik Hücreler (DH):**

Bu hücreler antijen sunan hücreler olup dokudan antijeni alıp lenf nodlarına drene olmakta ve naif T hücrelerini aktive ederek spesifik T hücre yanıtının meydana gelmesini sağlamaktadır. İmmatür DH'ler antijeni yakaladıklarında olgunlaşma sürecine girer ve T hücrelerinin lenf nodlarındaki alanına geçip gerekli T hücre yanıtını uyarırlar. DH'lerin sadece koruyucu immün reaktivite aktivasyonu için değil, aynı zamanda tolerans gelişimi için de önemli olduğu ortaya konmuştur. DH'ler T hücre enerjisi uyararak regülatuar T hücre gelişimini sağlarlar ve böylelikle periferik tolerans gelişimine katkıda bulunurlar. Böylelikle immün reaktivite ve tolerans arası denge bozulması sonucu psöriazis gibi kronik inflamatuvar hastalıklar ortaya çıkabilir (19). Epidermiste travma sonucu oluşan hasar DH'le ile T hücrelerinin migrasyonuna neden olarak psöriatik lezyon gelişimi meydana gelmektedir (63). Bu gibi hasarlar keratinositler tarafından başta TNF- $\alpha$  olmak üzere çeşitli sitokinlerin salınımına, DH migrasyonuna ve matürasyonuna neden olmaktadır. DH gelişiminden aynı zamanda NK T hücreleri de etkilenir. DH kaynaklı IL-12 ve NK T kaynaklı IFN- $\gamma$  seviyelerinin artmasına neden olur. Bu durum psöriatik lezyon oluşumu ile muhtemelen bağlantılıdır. Psöriatik lezyonlarda görevi tam olarak netleşmemiş olmakla birlikte olgunlaşmış çok sayıda DH alt birimi tanımlanmış olup patogenezdaki kesin rolleri bilinmemektedir (21).

### **Dermal DH:**

Diğer dokularda bulunan miyeloid immatür DH'lere benzer başka bir tip olgunlaşmamış DH olarak da bilinir ve lezyonlarda artmış sayıda bulunurlar (21).

### **Langerhans Hücreleri (LH):**

LH olgunlaşmamış DH olarak da bilinir. Bunların kontakt dermatitte antijen sunma görevi iyi tanımlanmıştır. Psöriazisteki rolü tam olarak net olmamakla birlikte, psöriazis lezyonlarında sayıca azaldıkları ortaya konulmuştur. Bu hücreler lezyon oluşumu ardından olgunlaşarak epidermisi terk ederler. Ayrıca psöriatik olmayan epidermiste bozulmuş LH göçü bulunmuştur (21).

### **Plazmasitoid DH:**

İnflamasyonu düzenleyip aktive olduklarında büyük miktarlarda IFN- $\alpha$  üretimine neden olurlar fakat antijenleri T hücrelerine sunmakta yetersiz kalmaktadırlar. Sadece lezyonlu deride aktive olurlar (21).

### **Keratinositler:**

Keratinositler, proinflamatuvar sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, eikosanoidler gibi diğer inflamatuvar mediatörler ve katelisinler, defensinler gibi doğal immünitinin mediatörleri ve S100 proteinlerinin ana üreticisidir. Rejeneratif matürasyon olarak adlandırılan keratinosit farklılaşmasının alternatif yolunda psöriatik keratinositler tarafından üretilirler. Bu rejeneratif matürasyon sayesinde immünolojik stimülasyon aktive olur (21).

### **Mast Hücreleri ve Makrofajlar:**

Makrofajların çoğu kemokin 1 sunan çoğalan keratinositlerle bitişik olarak bazal membran altına yerleşmişlerdir. TNF- $\alpha$  üretimi yoluyla psöriazis patogenezinde rol oynayabilecekleri düşünülmektedir. Bu hücreler başlangıç ve gelişmekte olan psöriazis lezyonlarında önemli bir yere sahiptirler (21).

### **Nötrofiller:**

Histolojik olarak nötrofillerin perivasküler birikimi Kogoj tarafından belirtilmiştir. Daha sonraları bu nötrofil birikiminin Munro mikroabseleri olarak isimlendirilen oluşumlara neden olduğu gösterilmiştir. Nötrofillerin varlığı psöriatik deri oluşumu için önemli bir yere sahip olup, insan lökosit elastazı etkisiyle hiperproliferasyonu artırır (19).

### **2.1.5.1.2. Doğal İmmüntenin Humoral Elemanları**

#### **Toll-Like Reseptörler (TLR):**

Bu reseptörler birçok patojenin moleküler paternde tanınmasını sağlayan klonal olmayan patern tanıma reseptörleri olarak isimlendirilirler. Çeşitli TLR bulunmakla birlikte son zamanlarda TLR1, TLR2 ve TLR5'in psöriazis hastalarının keratinosilerinde eksprese olduğu gösterilmiştir. TLR5 ekspresyonu lezyonel deride normal deriden az iken, TLR1 ve TLR2 ekspresyonunun lezyonel deride üst epidermiste fazla olduğu gösterilmiştir. Diğer bir çalışmada TLR1 ekspresyonunun lezyonel derinin bazal keratinositlerinde normal deriyle karşılaştırıldığında daha yüksek oranda olduğu bulunmuştur (19, 58).

#### **Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein-HSP):**

Bu proteinler ve ligandları, NF- $\kappa$ B'yi tetikleyerek, DH'leri uyarır ve DH'lerdeki IL-12 ekspresyonunu arttırarak farklı yollardan immün yanıtı indükleyebilirler. Psöriatik deride HSP 27, 60, 70 gibi HSP'lerin ve ligandları CD91'in ekspresyon artışı ortaya konulmuştur (19, 58).

### **Antimikrobiyal Peptitler (AMP):**

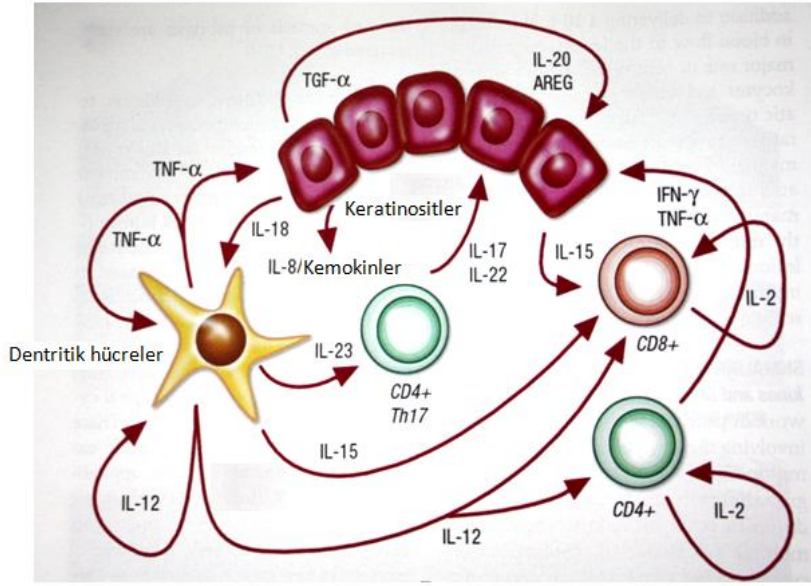
Dış ortam aracılığı ile dokularda hücre dizileri ile üretilen antimikrobiyal özelliğe sahip moleküllerdir. AMP'ler basit antibiyotiklerden farklı olup, kemotaksis, anjiogenez ve keratinosit çoğalmasını tetikleyebilirler. İnsan  $\beta$ -defensin-2 (HBD-2), katelisinidin (LL-37) ve HBD-3 psöriatik lezyonel epidermiste, normal ve tutulmamış deriye kıyasla yüksek konsantrasyonda bulunur. DH ve T hücrelerinin kemotaktik aktivitesine sahip farklı defensinler tanımlanmıştır. Örneğin HBD-2, CCR6'yı bağlayabilir ve bu bağlanma immatür DH ve lenfositlerin kemotaksisine yol açar. Psöriaziste bazı AMP'lerin artmış ekspresyonu doğal immün yanıtın regülasyonunu gösterir (19).

### **Kompleman Sistemi:**

Psöriatik sürecin bir bölümünde kompleman sistemi aktivasyonu olabilir. C5b-9'un hücre proliferasyonuna yol açtığı ve psöriatik deride bol miktarda bulunduğu ortaya konulmuştur.

### **Sitokinler, Kemokinler ve Büyüme Faktörleri:**

Psöriatik plakta başlıca Th1 hücrelerinin ürettiği sitokinler (IFN- $\gamma$ , IL-2 ve TNF- $\alpha$ ), Th2 hücrelerin ürettiği sitokinler (IL-4, IL-5 ve IL-10)'e kıyasla çok daha yüksek oranda bulunur (58). DC'ler de IL-18, IL-20, IL-23 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerle sürece katkıda bulunurlar. IL-18 ve IL-23, IFN- $\gamma$  üretimini uyarırlar (21). Psöriatik plakta çok sayıda kemokin ve büyüme faktörü bulunmakla birlikte çalışmalar TNF- $\alpha$  ve IFN- $\gamma$ 'nın psöriazis patogenezinde başrole sahip olduklarını ortaya koymaktadır (64).



**Şekil 1:** Psöriatik lezyonlardaki sitokin etkileşimi (21).

Psöriazisteki sitokin ağı, çoklu sitokin, kemokin ve büyüme faktörlerinin etkileşimi ile çok sayıda pozitif ve negatif feedback döngüsünün bulunduğu son derece kompleks bir durumdur. Th1'in sitokinleri olan IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  karakteristik olup, IL-23 patogeneze son zamanlarda dahil edilmiştir. IL-23'ün, CD4+ T hücresinin spesifik alt grubu olan, IL-17 ve IL-22 üreten, Th17 olarak adlandırılan hücrelerin yayılıp, devamlılığını sağladığı düşünülmektedir. Lezyonel deride diğer major sitokin üreten hücreler; dentritik hücreler, CD4+ T hücreleri, CD8+ T hücreleri ve keratinositlerdir. IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  keratinositlerin, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve TNF- $\alpha$  yanında çok sayıda diğer sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri üretimini tetikler. IL-18 sinerjik olarak IL-12 ile birlikte dentritik hücreler üzerine etki ederek, IFN- $\gamma$  üretimini daha da artırır. IL-7 ve IL-15, CD8+ T hücrelerinin homeostatik devamlılığı ve proliferasyonu için çok önemlidir. Keratinositler tarafından pro-inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin daha fazla üretimini sağlamak için IL-17 ile IFN- $\gamma$  sinerjik etki gösterir. Bu etkileşim şekil 1'de şematize edilmiştir (21).

Psöriatik plakta bulunan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri tablo 4'te özetlenmiştir.



**Tablo 4:** Psöriatik plakta bulunan sitokin, kemokin ve büyüme faktörleri (58).

Sitokinler	Kemokinler	Büyüme faktörleri
IL-1	TARC (CCL17)	TGF- $\alpha$
IL-8	MIG (CXCL9)	IGF-1
TNF- $\alpha$	IP10 (CXCL10)	KGF
IFN- $\gamma$	MDC (CCL22)	VEGF
IL-12	RANTES (CCL5)	NGF
IL-13	CXCR2	Amfiregülin
IL-15	CXCR3	
IL-17	CCR4	
IL-18	CCL27	
IL-20	CCR10	
IL-23	MIP3 $\alpha$	
	MIP3	
	CCR6	

CCL, ikincil lenfoid doku kemokin; CCR, kemokin reseptör; CXCR, kemokin ilişkili reseptör; IFN, interferon; IGF, insülin benzeri büyüme faktörü; IL, interleükin; IP, interferon-indüklenebilir protein; KGF, keratinosit büyüme faktörü; MDC, makrofaj kaynaklı kemokin; MIG, interferon indüklediği monokin; MIP, makrofaj inflamatuvar protein; NGF, sinir büyüme faktörü; RANTES, aktivasyon üzerine düzenlenen, T hücre eksprese edilen ve salınan; TARC, timus ve aktivasyonu düzenlenmiş kemokin; TGF, transforme edici büyüme faktörü; TNF, tümör nekrozis faktör; VEGF, vasküler endotelial büyüme faktörü.

Tüm bu sitokinler ve büyüme faktörleri arasındaki ilişki, psöriazis kliniğinde gördüğümüz lezyonlarda meydana gelen keratinosit hiperproliferasyonu, artmış neovaskularizasyonu ve inflamasyonu açıklayabilmektedir (64).

## 2.1.6. KLİNİK BULGULAR

Klinik olarak psöriazis değişik deri bulguları gösteren bir hastalık olarak kabul edilebilir. Bir hastada değişik psöriazis alt tipleri aynı zamanda bulunabilir (21).

### 2.1.6.1. Psöriazis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psöriazis)

Tüm yaş grupları içinde en yaygın görülen klinik form psöriazis vulgaristir. Klinik olarak keskin sınırlı, üzeri sedefî renkte skuamlarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Lezyonlar genellikle bilateral ve simetrik olarak yerleşir. Klasik yerleşim alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, tırnaklar, göbek ve sakral bölgedir.

Psöriatik plağın üstü künt bir bistüri ile kazınacak olursa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasında oluşan beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek *mum lekesi fenomeni* olarak isimlendirilir. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Psöriazis plağında skuamaların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edecek olursa, lezyondan yapışık ve nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu tabaka, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psöriazis için patognomonik bir bulgudur ve *son zar fenomeni* olarak adlandırılmaktadır. Plak üzerinde kazınmaya devam edilirse, skuamaların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür ki bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve *Auspitz belirtisi* veya *noktavi kanama* belirtisi olarak bilinir. İyileşen psöriazis plaklarının çevresinde hipopigmente bir zon gelişir ki ilk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanan bu belirti, *Woronoff halkası* olarak adlandırılmaktadır (65-67).

Mum lekesi, son zar ve Auspitz fenomenleri tanıda yardımcı olurken; Köbner fenomeni hastalığın aktivasyonunu belirlemede önemlidir. Psöriazis vulgaris plaklarının morfolojilerine göre coğrafik psöriazis, gyrate psöriazis, annuler

psöriazis, rupidoid psöriazis, ostraceous (istridye kabuğu) psöriazis, elephantine psöriazis gibi isimler almaktadır (21).

#### **2.1.6.2. Guttat (Erüptif) Psöriazis**

Çocuklarda ve genç erişkinlerde sıkça görülen bir psöriazis çeşididir. Özellikle streptokokkal enfeksiyonlardan sonra ortaya çıkan, gövde ve ekstremitelerde, küçük, damla şeklinde, daha az skuamlı psöriazis lezyonları olarak görülür. Antistreptolizin antikor titreleri çoğunlukla yükselmiştir ve enfeksiyonun gerilemesiyle lezyonlar genellikle kendiliğinden gerileyebilir (37, 68).

#### **2.1.6.3. Küçük Plak Psöriazis**

Küçük plak psöriazis klinik olarak guttat psöriazise benzemekle birlikte yaşlılarda görülmesi, lezyonların daha büyük (tipik olarak 1-2 cm) ve skuamların daha kalın olması ile guttat psöriazisten ayrılır. Kore ve diğer Asya ülkelerinde sık olarak görülüp erişkin yaş başlangıçlı olduğu bildirilmektedir (21).

#### **2.1.6.4. İvers Psöriazis**

Psöriatik lezyonların, aksilla, genitokrural bölge, boyun gibi fleksural alanlarda lokalize olan formudur. Lezyonlar parlak, keskin sınırlı ve eritemlidir ancak skuamlar genellikle minimaldir veya yoktur. Etkilenen alanlarda terleme bozukluğu görülebilir (21).

#### **2.1.6.5. Eritrodermik Psöriazis**

Psöriazisin (yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteler olmak üzere) vücudun %80'inden fazlasını tutan yaygın formudur. Hastalığın tüm bulguları görülmekle birlikte eritem en belirgin özelliğidir. Hastalarda, lezyonlar gözlenmeden aniden başlayabileceği gibi, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon

olarak da meydana gelebilir. Lenfadenopati, ateş yüksekliği, halsizlik olabileceği gibi vazodilatasyon nedeniyle aşırı sıvı-elektrolit kaybı ve hipotermi, deskuamasyon nedeniyle protein kaybı ve deri bariyer özelliğinin ortadan kalkmasıyla sepsis gibi sistemik komplikasyonlar da görülebilir. Ölümcül seyredebilen, tedaviye dirençli, ağır bir klinik tablodur (21, 37).

#### **2.1.6.6. Püstüler Psöriazis**

Steril püstüllerle seyreden inatçı klinik bir tablodur. Generalize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır.

#### **Jeneralize püstüler psöriazis (Von Zumbusch):**

Periyodik ataklarla seyreden, yaygın eritemli zeminde püstüller, yüksek ateş gözlenen ağır bir klinik durumdur. Ani olarak başlayan hastalıkta, tüm vücudu kaplayabilen eritemli parlak zeminde non-foliküler yerleşimli 2-3 mm çaplarında steril püstüllerin ortaya çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, poliartralji, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülebilir. Püstüller birkaç gün içinde kurur ve bunu yeni püstül çıkışı izler. Haftalık periyotlar halinde alevlenmeler görülebilir (69, 70). Çocuklarda püstüler psöriazis kemiklerin steril litik lezyonlarıyla komplike olabilir ve SAPHO (sinovit, akne, püstülozis, hiperostozis, osteitis) sendromunun bir parçası olabilir (21).

#### **Lokalize püstüler psöriazis**

İkiye ayrılır:

**1-Akrodermatitis Kontinua Hallopeau:** El ve ayak parmaklarının distal falanklarında püstüler erüpsiyonla seyreden kronik nadir görülen formdur. Tırnak yatağı ve matrikstekki püstülasyon onikodistrofi hatta anonişiye neden olabilir. Püstüler psöriazisin generalize formuna dönüşebilir (11, 48).

**2-Palmoplantar Püstüloz (Barber'in Püstüllü Psöriazisi):** Genellikle kadınlarda ve erişkinlerde görülür. Özellikle el içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında bilateral ve simetrik yerleşimli, eritemli zemin üzerinde 2-4 mm'lik steril püstüllerle karakterizedir. Kural plarak bu püstüller yırtılmaz, ancak bir veya iki hafta içerisinde kuruyarak kahverengi skuama neden olur (21, 37).

#### **2.1.6.7. Sebopsöriazis**

Seboreik alanlara (saçlı deri, glabella, nazolabial bölge, perioral, presternal bölge ve intertriginöz alanlar) lokalize yağlı skuamlı eritemli plaklarla karakterizedir. Hastanın başka yerinde tipik psöriazis bulgusu yoksa seboreik dermatitten ayırımı zordur. Pityrosporum ovale'nin etiyolojik rolü kanıtlanmamış olmasına rağmen antifungal ajanlar yararlı olabilir (21).

#### **2.1.6.8. Napkin Psöriazis**

3-6 aylar arasındaki bebeklerde bez bölgesinde kırmızı bir alan olarak başlar, birkaç gün sonra gövdede, bacakları da içerebilen, kırmızı küçük papüllerle kendini gösterir. Bu papüllerde psöriazisin tipik beyaz pulları mevcuttur. Diğer formların aksine tedaviye hızlı yanıt verir ve bir yaşından sonra kaybolur (21).

#### **2.1.6.9. Lineer Psöriazis**

Lineer psöriazis çok nadir bir formdur. Psöriatik lezyonlar ekstremitelerde lineer olarak, gövdede dermatomal yerleşir (21).

### **2.1.6.10. Psöriatik Artrit**

Artropati psöriazisin önemli bir sistemik belirtisi olmakla birlikte artrit tüm psöriazisli hastaların %5-30'unda görülür (68). Psöriatik artritte romatoid faktör gibi serolojik bulgular negatif iken eroziv değişiklikler bulunur. Eklem travmasının köbner benzeri reaksiyona yol açarak artriti başlattığı düşünülmektedir (68).

Psöriatik artrit 5 klinik alt tipi mevcuttur:

- 1- Klasik psöriatik artrit: Distal interfalangial eklem tutulumunun dominant olduğu tip olarak isimlendirilir. Psöriatik artritlerin %3-5'ini oluşturur.
- 2- Artritis mutilans: Psöriatik artritlerin %3-5'ini oluşturur. Parmaklar teleskopik görünüm almıştır.
- 3- Sakroiliak eklem tutulumu: Psöriatik artritlerin %5-7'sinde gözlenir.
- 4- Psöriatik artritli hastaların %15-23'ünde romatoid artrite benzer bulgular vardır. Sabah sertliği, simetrik tutulum, proksimal eklemlerde fusiform değişiklikler, ulnar deviasyon ve romatoid nodüller bulunur.
- 5- Psöriatik artritli hastaların %60-70'inde görülen asimetrik oligoartrit, el ve ayakların distal ve proksimal interfalangial, ayaklarının metatarsofalangial eklemlerini tutar (68).

### **2.1.6.11. Psöriazisteki Tırnak Değişiklikleri**

Psöriazisli hastalarda tırnak değişiklikleri %10-50 oranında görülür. Tırnak psöriazisi çoğu olguda kutanöz psöriazise eşlik etmekle birlikte, olguların %1-5'inde deri tutulumu olmaksızın sadece tırnak tutulumu görülebilmektedir. Tırnak tutulumu, yaş, hastalığın yaygınlığı, süresi ve psöriatik artrit mevcudiyeti ile artar. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla tutulur (71).

Tırnak matriksinin tutulduğu durumlarda tırnak plağı defektleri olan, yüksük tırnak, lökonishi, lunular kırmızı lekelenme, distrofik tırnak gözlenir. Tırnak yatağının etkilenmesi ile yağ lekesi (somon renkli yama), subungal hiperkeratoz, distal

onikolizis ve kıymıksı kanamalar (kutanöz Auspitz fenomeninin tırnak eşdeğeri) gözlenir.

En sık görülen tırnak değişikliği yüksük tırnak olup, tırnak matriksinin fokal parakeratotik odaklarının deskuamasyonu ile oluşmaktadır (21, 37, 71).

Tırnak psöriazisinin şiddetini belirlemede, tedaviye yanıtta ve takipte, NAPSİ (nail psoriasis severity index) skorlaması kullanılır ve bu skorlamada her tırnak 4'e bölünmekte; tırnak matriksi ve tırnak yatağı hastalığını telkin eden parametreler kullanılmaktadır (71).

### **2.1.7. Histopatoloji**

Psöriaziste gözlenen tipik, tanı koydurucu histopatolojik özellikler epidermis ve üst dermiste gözlemlenir (37).

Epidermiste rete çıkıntılarında düzenli uzama ve akantoz, genellikle hiperkeratozun da eşlik ettiği parakeratoz, suprapapiller Malpighi tabakasında incelme, granüler tabakanın incilmesi ve kaybolması, mitotik aktivitede artış, stratum korneumda veya hemen altında yerleşen nötrofil kümelerince meydana gelen epidermal mikroapseler (Munro mikroapseleri) gözlenebilir. Psöriazisin başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları gözlenmeyebilir (25, 63, 72).

Dermiste ise papillalarda uzama, genişleme ve ödem, papiller stromada kapiller dilatasyon ve bunların çevresinde orta şiddette lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerince oluşturulan inflamatuvar infiltrat gözlenir (72).

#### **2.1.7.1. Psöriatik Lezyon Gelişimi:**

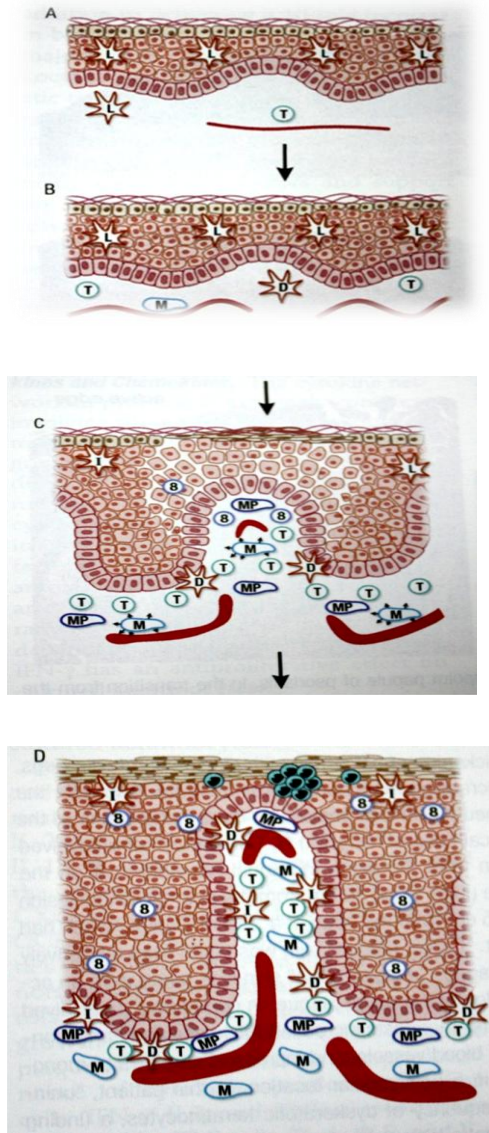
Sağlıklı bireylerdeki normal deri, epidermiste langerhans hücrelerini (L), dermiste seyrek immatür dentritik hücreleri (D) ve hedefi deri olan hafıza T hücrelerini (T) içerir (şekil 4-A).

Psöriatik bireylerdeki normal görünümlü deride hafif derecede dilate, kıvrılmış kapillerler, dermal mononükleer hücre ve mast hücre (M) sayısında az sayıda artış bulunur. Epidermal kalınlıkta hafif artma genellikle gözlenmekle beraber benzer bulgular, psöriazisin erken toplu iğne başı büyüklüğündeki makül ve papüllerinde, ayrıca guttat psoriasisın akut alevlenmesinde aktif lezyonun 2-4 cm uzağındaki normal deride gözlenir. Kronik plak psöriaziste bu değişikliklerin yoğunluğu lezyon mesafesine bağlı olabilir (şekil 4-B).

Gelişen lezyonun geçiş zonu, kapiller dilatasyonda artış ve mast hücreleri, makrofajlar (MP) ve T hücrelerinde artış ve mast hücre degranülasyonu ile karakterizedir. Epidermiste kalınlık artışı ile birlikte rete açıklıklarında belirgin artış, az sayıda desmozomal bağlantı ile skuamöz hücrelerin ekstrasellüler alanlarında genişleme, geçici diskeratoz, noktasal olarak granüler tabakanın kaybı ve parakeratoz bulunur. Langerhans hücreleri epidermisten ayrılır ve inflamatuvar dentritik epidermal hücreler (I) ve CD8+ T hücreler epidermise girmeye başlar (şekil 4-C).

Tam gelişmiş lezyon, kapiller dilatasyonun tamamen gelişmesi, kan geçişini 10 kat arttıran kıvrımlanma, bazal membran altında çok sayıda makrofaj ve matür dermal dendritik hücreler (D) ile ilişkili olan dermal T hücreleri (başlıca CD4+) sayısında artış ile karakterizedir. Matür lezyonda, epidermal hiperplazide rete papilla ilişkisi bozulmaksızın, rete sırtlarında uniform uzama, dermal papillayı örten epiderminin incilmesi, alt suprabazal tabakaya uzanan keratinosit hiperproliferasyonunda belirgin artış granüler tabakanın yokluğu ile birliktelik gösteren parakeratoz, akantoz ve hiperkeratoz geçiş zonundakinden daha yaygındır. Matür lezyonun epidermis tabakasında CD8+ T hücre sayısı artar ve stratum korneum tabakasında nötrofil birikimi (Munro mikroapseleri) görülür. Daha az sıklıkla spinöz tabakada nötrofil kümelenmesi (Kogoj'un spongioform püstülü) gözlenir (şekil 4-D) (21).





Şekil 2(A-D): Psoriatik lezyonların gelişimi (10).

L: Langerhans hücresi, D: İmmatür dentritik hücre, T: Hafıza T hücresi, M: Mast hücresi, MP: Makrofajlar, I: İnflamatuvar dentritik epidermal hücre (I).

### 2.1.8. Tanı

Tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Tanı klinik görünüm ve histopatolojik inceleme ile konulur.

### 2.1.9. Ayırıcı Tanı

Hastada tipik psöriazis lezyonları olduğunda tanıda genellikle güçlük çekilmez. Mum lekesi belirtisi ve noktasal kanama belirtisi mevcudiyeti, vücudun herhangi bir yerinde bulunan tipik psöriazis lezyonu, tırnak bulguları ve aile hikayesi tanıda yardımcıdır.

Psöriazis vulgarisin ayırıcı tanısında öncelikle diskoid/nummular egzema, kutanöz T hücreli lenfoma (KTHL), tinea korporis düşünülmelidir. Pitriazis rubra pilaris, seboreik dermatit, subkutan/kutanöz lupus eritematozus, eritrokeratoderma, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs, hipertrofik liken planus, liken simpleks kronikus, kontakt dermatit, kronik kutanöz lupus eritematozus/diskoid lupus eritematozus, Hailey-Hailey hastalığı (fleksural), intertrigo (fleksural), kandida infeksiyonu (fleksural) da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Bowen hastalığı/skuamöz hücreli karsinoma insitu ve meme dışı Paget hastalığı daima ekarte edilmelidir.

Guttat psöriazisin ayırıcı tanısında öncelikle pitriazis rosea, pitriazis likenoides kronika düşünülmelidir. Küçük plak parapsoriasis, PLEVA, liken planus, ilaç erüpsiyonları da ayırıcı tanıda akla gelmelidir. Sekonder sifiliz mutlaka ekarte edilmelidir. Eritrodermik psöriazisin ayırıcı tanısında, ilaçla oluşan eritroderma, egzema, KTHL/Sezary sendromu ve pitriazis rubra pilaris düşünülmelidir.

Püstüler psöriazisin ayırıcı tanısında öncelikle impetigo, süperfisiyal kandidiyazis, reaktif artrit sendromu, süperfisiyal follikülit düşünülmelidir. Pemfigus foliaseus, immünoglobulin-A pemfigus, subkorneal püstüler dermatoz, migratuvar nekrolitik eritem, geçici neonatal püstüler melanozis, infantın akropüstülozisi, akut jeneralize ekzantematöz püstülozis de ayırıcı tanıda akla gelmelidir (21).

### 2.1.10. Klinik Skorlama

Psöriazis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psöriazis alan şiddet indeksidir (Psoriasis Area and Severity Index=PASI). PASI dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]); eritem (E), indürasyon (I), ve deskuasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır.

PASI hesaplanırken şu formül kullanılır:

$$0,1x(Eb+Ib+Db)xAb+0,2x(Eu+Iu+Du)xAu+0,3x(Eg+Ig+Dg)xAg+0,4x(Ea+Ia+Da)xAa$$

Formülde A için verilecek değer psöriazis lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indurasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, şiddetli ise 3, çok şiddetli ise 4 olarak belirlenir (73).

### 2.1.11. Tedavi

Hastalığın yaşam boyu devam etmesi, kesin tedavisinin olmaması, yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemekte ve hastalar uzun süre ilaç kullanmaktan sıkıldıklarından mucizevi (!) tedavilere yönelirler. Bu nedenle psöriazis hastasının tedavisi ve takibi büyük önem arz eder. Tedavi rejimine, hastalığın yaygınlığına ve şiddetine göre hasta ile birlikte değerlendirerek karar verilmelidir (41).

Hastalığın süresi, eklem tutulumu, lezyonların lokalizasyonu, lokalizasyondan kaynaklanan etkiler (el, ayak, genital bölge gibi), psöriazise eşlik eden hastalıklar, daha önceki tedavilere yanıt/yanıtsızlık, yaşam kalitesi üzerindeki etkiler ve hastanın kendi özellikleri (sosyal çevresi, mesleği, yaşı, yaşam tarzı) hastalığın şiddetinin belirlenmesinde dikkat edilmesi gereken kriterlerdir. Bu amaçla Koo-Menter ölçeği kullanılarak değerlendirme yapılabilir. Koo-Menter ölçeği hangi hastaların sistemik tedaviye ihtiyacı olduğunu saptamada yararlı bir araçtır (41).

Amerika'da "National Psoriasis Foundation" VYA'a göre şiddet derecelendirmesini; %3'e kadar hafif, %3-10 orta, %10'un üzeri şiddetli psöriazis şeklinde yapmaktadır (41). Klinik açıdan şiddetli psöriazis için onlar kuralı tanımlanmıştır. Şiddetli Psöriazis= VYA >%10 (10 el kadar bölge) veya PASI skoru >%10 veya dermatoloji yaşam kalite indeksi (DLQI) >%10'dur. Bu üç kriterden herhangi birinin bulunduğu hastalar şiddetli psöriazis olarak değerlendirilirler ve bunlara sistemik tedavi gerekebilir (74).

Tedavi seçenekleri;

1- Topikal tedavi,

2- Fototerapi,

3- Sistemik tedavi - biyolojik tedaviyi içerir.

Monoterapi, kombine terapi ve tek ajan toksisitesini önlemeye yönelik 1-3 yıl süreli rotasyonel terapi şeklinde tedavi modelleri uygulanabilir (41).

### **2.1.11.1. Topikal tedaviler**

#### **Kortikosteroidler:**

Kortikosteroidler sıklıkla hafif ve orta şiddetteki psöriaziste ve genital bölge ile fleksural bölge lezyonlarında ilk basamak tedavidir. Etkilerini, kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak, IL-1 ve TNF- $\alpha$  dahil birçok değişik aktivatör protein-1 ve NF- $\kappa$ B bağımlı genlerin transkripsiyonunu inhibe ederek gösterir (21). Kortikosteroidler anti-inflamatuvar, antiproliferatif, immüsupresif ve vazokonstriktif etkilidirler (75). Kortikosteroidin potansi lezyonların yerleşim yeri ve kalınlığına göre değişmekle beraber sıklıkla sınıf 2 ve sınıf 3 grup kortikosteroidler kullanılır. Palmoplantar psöriaziste yüksek potens kortikosteroidler tercih edilir. Düzelmeye genellikle 2-4 haftada olur, tedaviye aralıklı (tercihen hafta sonları) uygulamalarla devam edilmelidir (21). Uzun süreli kullanımında yan etkileri azaltmak ve taşıflaksi gelişimini önlemek amacıyla ilaç 6 haftadan uzun süreli kullanılmamalıdır (60). Uzun süreli kortikosteroid kullanımı ile adrenal supresyon, deride incelme ve sitrialar oluşabilir (21).

#### **Antralin:**

Etki mekanizması tam olarak anlaşılamamış olsa da mitokondriye direkt etkisi ile T lenfosit aktivasyonu ve keratinosit farklılaşmasını normale çevirebilir. Etki güçleri potent topikal kortikosteroid veya vitamin D türevlerine göre daha düşüktür. Hafif-orta şiddetli psöriazis tedavisinde %1'in altındaki konsantrasyonlarda gece boyu bekletilerek ya da kısa temas yöntemi (20-30 dk) şeklinde uygulanır. En sık görülen yan etkisi irritasyon ve giysileri boyamasıdır. Kısa

temas yöntemi ile irritasyon riski azaltılabilir. Yüz ve kıvrım bölgelerinde deriyi tahrip etme riski olduğundan dikkatle kullanılmalıdır (41, 75).

### **Katran preparatları:**

Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte keratinositlerin mitotik boyanma indeksini düşürerek DNA sentezini baskıladığı bilinmektedir. UVB duyarlılığını arttırdığından dolayı fototerapide etkinliği artırmak için kullanılır. Kötü kokuludur, giysileri boyar ve tahriş edici etkisi bulunur (41, 75).

İlk kez 1925 yılında belirtilen Goeckerman rejimi, UVB ile ham kömür katranının birlikte kullanımı ile tedavi şekli olup birçok modifikasyonu vardır. Her ne kadar başarı oranı %80'ler kadar yüksek olsa da uygulanmanın zahmetli olması nedeniyle günümüzde tercih edilmemektedir (75, 76).

### **Vitamin D Analogları:**

Psöriaziste sık olarak kullanılan vitamin D analogları etkilerini, vitamin D reseptörlerine bağlanarak, keratinosit proliferasyonunu inhibe etmek ve böylece keratinosit farklılaşmasını düzenleme yoluyla gösterdikleri düşünülmektedir (75). Etki gücü klas 2 kortikosteroidlere eşdeğer olan kalsipotriol ülkemizde bulunan tek vitamin D analogudur. İritasyon yapıcı etkisi antralin ve katrana göre çok daha azdır. Kortikosteroidlerle kombine kullanımı etkinliği artırırken kortikosteroidlerin yan etkilerini de azaltır (hafta sonu kortikosteroid, diğer günler kalsipotriol gibi). Kalsipotriol-betametazon kombinasyonu da tek topikal ajan halinde oldukça etkili bir seçenek oluşturmaktadır. Vitamin D vücutta depo edilen bir vitamin olduğu için vitamin D türevi kalsipotriol dozu haftalık 120 gr'ı aşmamalıdır (41, 75).

### **Retinoidler:**

Topikal retinoidler arasında psöriaziste kullanımı onaylanmış olan tazaroten, keratinosit proliferasyonunu düzenleyen bir ajandır. İritasyon en önemli yan etkisi

olmakla beraber kortikosteroidlerle birlikte kullanımı bu etkisini azaltır. Kullanımında dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmamasıdır. Güneş korumasına da dikkat edilmelidir ve teratojenite riskinden dolayı gebelik sırasında asla kullanılmamalıdır (41).

### **Salisilik Asit:**

Psöriatik lezyonların skuamalarını gidermede ve bu sayede diğer topikal ajanların deriye penetrasyonunun artırmada etkilidirler. Bu amaçla salisilik asit %2-6 oranlarında kullanılmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda kullanılırsa irritasyon yapabilmektedir. Geniş alanlara uygulandığında ve salisilik asitin 3 gr'ı geçmesi durumunda salisilat toksitesine neden olabileceği unutulmamalıdır (77).

### **Kalsinörin İnhibitörleri (Takrolimus ve Pimekrolimus):**

Takrolimus ve pimekrolimus nonsteroidal immün modülatör makrolaktamlar olup, kalsinörin enzimini inhibe eder ve IL-2 üretimi ile T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterirler. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı yan etkilerin sık görüldüğü yüz, fleksural alanlar ve anogenital bölge gibi yerlerde etkili, güvenli ve iyi tolere edilebilen ajanlardır (78).

### **Nemlendiriciler:**

Nemlendiriciler kullanımı ile hafif psöriasis vakaları tedavi edilebilir. Hastalarda tedavi arası dönemlerde kullanımı kuruluğu gidererek relaps gelişimini geciktirir. İçerisinde %2-4'lük üre olan nemlendiriciler, stratum korneum tabakasını hidrate ederek deskuamasyonu hızlandırır ve relaps gelişimini geciktirirler (77).

### 2.1.11.2. Fototerapi

Topikal tedavinin yetersiz olduğu hastalarda ilk seçenek olarak düşünülebilir. Bu amaçla UVB, darbant UVB ve PUVA tedavileri kullanılmaktadır (11). Ultraviyole (UV) ışınları psöriazis için kullanılan en eski tedavi yöntemlerindedir. Günümüzde yaygın olarak dar bant UVB (311-313 nm), geniş band UVB (290-320 nm) ve psoralenli UVA (PUVA) tedavide kullanılmaktadır. PUVA ve darbant UVB daha etkin ve sağladıkları remisyon süreleri daha uzun olduğundan, geniş band UVB eskiye göre daha az tercih edilmektedir (11).

Darbant UVB, DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler. Topikal tedavi ile kontrol altına alınamayan ve çok şiddetli olmayan hastalıkta en rahat tolere edilebilen etkili bir tedavi seçeneğidir. PUVA'ya göre etkinliği daha az olsa da kronik plak ve guttat psöriaziste etkilidir. Ancak ekstremitelerde yerleşimli kalın plaklarda etkisizdir. Sistemik toksisitesi yoktur. Gebelerde ve çocuklarda kullanılabilir (79).

PUVA tedavisi, DNA sentezini ve mitozu inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır ve antiinflamatuvar etki gösterir. Sıklıkla oral yolla 8-metoksipsoralenin 0.6-0.8 mg/kg dozda alınmasından 1-3 saat sonra UVA uygulaması yapılır. Başlangıç dozu minimal eritem dozuna (MED) göre veya deri tipine göre belirlenir. MED temel alındığında bireyin MED'nun %70'i ile tedaviye başlayıp, her seansta %20'lik artışlar yapılmaktadır. Diğer yöntemde ise 1 j/cm<sup>2</sup> ile tedaviye başlanıp deri tipine göre 0.5-1.5 j/cm<sup>2</sup> artışlarla tedaviye devam edilir. 8-metoksipsoralen topikal ve banyo yoluyla da uygulanabilir. Özellikle ekstremitelerde yerleşimli ve kalın plaklarda UVB'den çok daha etkin olması nedeniyle tercih edilmelidir. Sistemik retinoidlerle başarılı bir şekilde kombine edilebilir ve böylece tedavi etkinliği artmakta, gerekli toplam UVA dozu azalmaktadır. Karsinogenez artırıcı etkisi nedeniyle toplam 200 seans aşılmamalıdır. Katarakt oluşum riski nedeniyle tedavi sonrasında 24 saate kadar göz korunması bu riski azaltmak için uygulanmalıdır.

### 2.1.11.3. Sistemik Tedavi

Sistemik tedaviler geleneksel tedaviler, ikincil sistemik ajanlar, biyolojik ajanlar olarak üç gruptur. Psöriaziste sistemik tedavi endikasyonları: eritrodermik psöriazis, generalize püstüler psöriazis, psöriatik artrit, şiddetli psöriazis vulgaris (PASI 10 üzeri ve/veya VYA %10 üzeri) ve orta şiddette psöriazis vulgaris (topikal tedavilere yanıtız/uyumsuz, fototerapiye yanıtız veya kontrendike, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalma veya hasta tercihi)'dir (11).

**Geleneksel Sistemik Tedaviler;** metotreksat, siklosporin, oral retinoidlerdir.

#### **Metotreksat (Mtx):**

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir. Epidermiste antimitotik aktiviteye sahiptir ve de polimorf nüveli lökositlerin (PMNL) kemotaksisini ve epidermal hücrelerin proliferasyonunu önler (30, 48). Özellikle psöriatik artrit, eritrodermik psöriazis, generalize püstüler psöriazis ve yaygın psöriazis vulgariste kullanılır. İmmünsüpresif bir ajandır ve kullanımında kemik iliği baskılanması, renal ve hepatik toksisite açısından dikkat edilmelidir. Teratojen olduğundan dolayı gebelikte kontrendikedir. Haftalık dozu 7.5-25 mg olsa da kemik iliği baskılanmasına yatkınlığın olup olmadığını belirlemek için tek seferlik 2.5-5 mg'lık test dozu verilebilir. Folat, Mtx'in hematolojik, gastrointestinal ve hepatik yan etkilerini azalttığından Mtx'in alındığı gün hariç 1-5 mg/gün alınması önerilmektedir. Mtx kullananlarda önceden bilinen hepatotoksite riski (alkol kullanımı, kronik hepatit B veya C varlığı, diyabet, obesite, hiperlipidemi, hepatotoksik ilaç ya da kimyasal kullanımı, kalıtsal karaciğer hastalığı, persistan anormal karaciğer fonksiyon bulguları varlığı) mevcutsa farklı bir sistemik ajan kullanımı düşünülebilir ya da tedavinin 2-6 ayında tedavinin etki ve tolerabilitesini belirlemek için karaciğer biyopsisi yapılabilir. Bu hastalarda Mtx'in kümülatif dozu yaklaşık 1-1.5 gr olduktan sonrada karaciğer biyopsisi tekrarlanmalıdır. Mtx kullanan hastalarda eğer hepatotoksisite riski yoksa Mtx kümülatif dozu 3.5-4.0 g olduktan sonra karaciğer biyopsisi düşünülmelidir (75).



**Siklosporin:**

Psöriazis tedavinde etkisi en hızlı ortaya çıkan geleneksel sistemik ajandır. İmmünsüpresif etkisini yardımcı ve regülatuar T lenfositler, NK hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak yapar. Siklosporin hızlı remisyon sağlamak amacıyla kısa süreli kullanımının yanında diğer ajanlara dirençli hastalarda 1-2 yıl süreyle kullanılabilir (80). 2.5-5 mg/kg/gün dozda, günlük doz ikiye bölünerek kullanılır. Orta-şiddetli psöriazisi olan hastalarda, fototerapi, asitretin ve metotreksata yanıtız ya da yan etki nedeniyle bunların kullanılmadığı durumlarda kullanılabilir. Ayrıca çok gerekli ve kritik durumlarda gebelikte de kullanılabilir. Etkisi hızlı geliştiği için eritrodermik psöriazis ve püstüler psöriaziste iyi bir tedavi seçeneğidir. En önemli ve en sık görülen yan etkisi nefrotoksisitedir. Siklosporin nefrotoksisitesi genellikle geri dönüşümsüz olduğu için böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya hipertansiyon tespit edildiğinde tedavi kesilmelidir. Ayrıca serum kolesterol ve trigliseritlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, yorgunluk, bulantı, diyare, hipomagnezemi, hiperkalemi, hiperbilirubinemi, infeksiyon riskinde artış ve kanser riskinde artış ve immünsüpresyon, tremor, başağrısı ve parestezi gibi nörolojik yan etkiler oluşabilir (21).

**Oral retinoidler (Asitretin):**

A vitamini türevidir ve psöriazis için genellikle asitretin formu kullanılır. Retinoidler, keratinositlerin büyümesi düzenleyerek, terminal diferansiyasyonu sağlayarak ve psöriaziste görülen hiperproliferasyonu normale getirerek etki gösterir. Ayrıca retinoidler nötrofil fonksiyonlarını baskılayarak antiinflamatuvar etki de gösterirler. Monoterapide 10-50 mg/gün, fototerapi ile kombine tedavide ise 10-25 mg/gün dozda kullanılır. Hiperlipidemi, teratojenite, hepatotoksite ve depresyon karşılaşılabilen yan etkilerdir (21, 37). Asitretin gebelikte kontrendikedir ve tedavi bitiminde, ilaç kesildikten 3 yıl sonraya kadar da gebe kalınmamalıdır (21).

### **İkincil sistemik ajanlar:**

Metotreksat, siklosporin ve asitretin psöriazisin geleneksel sistemik tedavisinde kullanılan ajanlar olmasına rağmen, hastalığın dirençli seyrediyor olması veya tolere edilemeyen yan etkiler nedeniyle alternatif tedavi ajanlarına gerek duyulabilir. Bu ajanların kullanımı konusundaki kanıt düzeyi diğer sık kullanılan ajanlara göre daha düşüktür. İkincil sistemik ajanlar olarak tanımlanan ajanlar; azatiopirin, fumarik asit esterleri, hidroksiüre, leflunomid, mikofenolat mofetil, sülfasalazin, takrolimus, 6-tioguanin'dir (75).

### **Biyolojik Ajanlar:**

Son yıllarda geleneksel sistemik tedavilere dirençli veya bu tedavileri tolere edemeyen şiddetli psöriaziste biyolojik ajanların kullanımı gündeme gelmiştir (37).

Biyolojik ajanlar; etanersept, infliksimab, adalimumab, alefasept, ustekinumab ve golimumab (psöriatik artritte endikedir, psöriaziste endikasyonu yoktur)'dır (75). Ayrıca tip 17 yardımcı T hücrelerinden salınan interlökin-17'ye karşı geliştirilmiş, anti-interlökin-17 monoklonal antikor olan iksekizumab (81), brodalumab (82)'a ait faz 2 çalışmaları mevcuttur. Lökosit fonksiyon antijen (LFA-1)'in CD11a subünit'ine karşı human IgG(+) yapısındaki efalizumab kısa bir süre önce yan etkileri nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır.

Etanersept, 2004 yılında kronik orta-şiddetli psöriazis tedavisinde FDA onayını almıştır. Ayrıca romatoid artrit, psöriatik artrit, juvenil romatoid artrit ve ankilozan spondilit tedavisinde de onay almıştır. Etanersept, TNF- $\alpha$  reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı bölümleri olan p75 subüniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür bir füzyon proteindir. Reseptör gibi davranarak serumdaki TNF- $\alpha$  ile birleşir (83, 84). Subkutan olarak haftada 2 kez 25 mg veya 50 mg uygulanır. Klinik etkinlik kullanılan doza bağımlıdır. Konjestif kalp yetmezliği, demiyelizan hastalık, son 5 yılda malignitesi olan, aktif enfeksiyonu ve aktif tüberkülozu olanlarda kullanılmamalıdır. Latent tüberküloz reaktivasyonu oluşturabilir.

İnfliksımab, orta ve şiddetli psöriazis için 2006 yılında FDA onayı almıştır. Hem dolaşımdaki hem de membrana bağlı TNF- $\alpha$ 'yı bağlayan, şimerik bir monoklonal antikordur. Önerilen tedavi dozu 0, 2, 6. haftalarda ve daha sonra 8 haftada bir olmak üzere 5 mg/kg İV infüzyon şeklindedir. Zaman içinde infliksımaba karşı gelişen antikolar nedeniyle etkinlikte azalma meydana gelebilir (85). Tedavi boyunca antinökleer antikor pozitifleşebilir ve sistemik lupus eritematozus benzeri semptomlar ortaya çıkabilir, fakat bu bulgular tedavinin kesilmesi ile kaybolur (86). Konjestif kalp yetmezliği, demiyelizan hastalık, son 5 yılda malignitesi olan, aktif enfeksiyonu ve aktif tüberkülozu olanlarda kullanılmamalıdır.

Adalimumab, kronik orta-şiddetli psöriazis tedavisinde FDA onayını alan, ilk tam insan anti-TNF- $\alpha$  monoklonal antikor olup bu grup içindeki en yeni ajanlardandır. İnfliksımab'a benzer biçimde hem çözünür hem de transmembran TNF- $\alpha$ 'yı baskılar (87). Subkutan olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan 1 hafta sonra başlayacak şekilde 15 günde bir 40 mg dozunda kullanılır. Ağrılı enjeksiyon alanı reaksiyonları, baş ağrısı, nazofarenjit, bronşit, trigliserit artışı, dispepsi, bulantı ve yorgunluk, kan tablosu değişiklikleri, transaminaz düzeylerinde artış görülebilir. Latent tüberküloz reaktivasyonu, demiyelinizan hastalık, konjestif kalp yetmezliği, fırsatçı enfeksiyonlar, lupus benzeri sendrom meydana gelebilir (88).

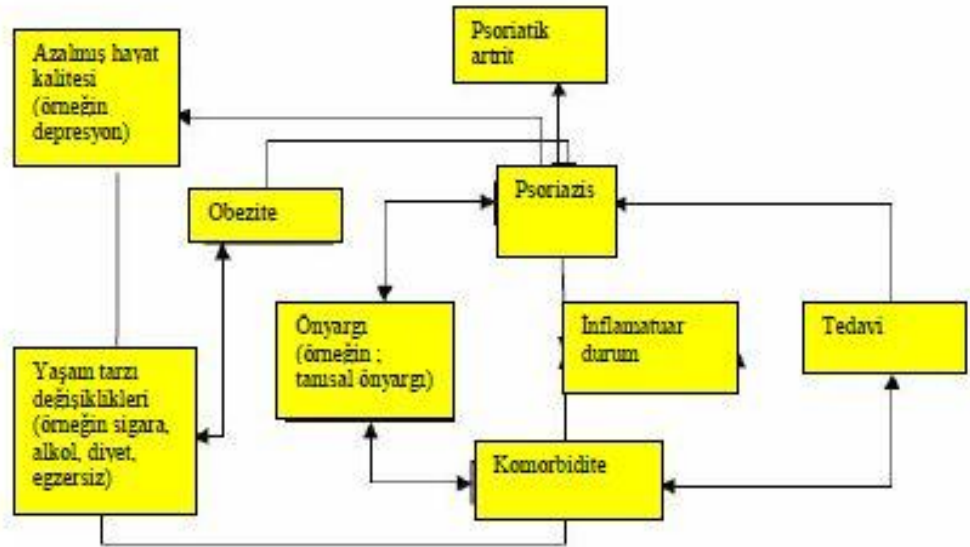
Alefasept, kronik plak psöriaziste FDA onayını almış iyi tolere edilebilen güvenli bir ajandır. IgG1'in Fc parçası ile insan LFA-3'ün bir füzyon proteindir. Bu şekilde aktive T hücreler üzerindeki LFA-2 ile antijen sunan hücreler üzerindeki LFA-3'ün etkileşimini önler. Klinik iyileşme 8-10. haftalarda görülür ve diğer biyolojik tedavilere göre yavaş cevap verir (89).

### **2.1.12. Psöriazise Eşlik Eden Komorbiditeler**

Psöriazisin immünoopatogenezinde belirgin bir şekilde inflamasyonun ön plana çıktığı ve günümüzde inflamatuvar hastalıklardan biri olarak kabul edildiği bilinmektedir. Şiddetli olgularda sistemik inflamasyon belirteçlerinin yüksek seviyelerde bulunması ve diğer inflamatuvar hastalıklarla sık birliktelik göstermesi bu düşüncüyü desteklemiştir. Son yıllarda literatür incelendiğinde, çalışmaların büyük ölçüde psöriazis ve komorbiditeler üzerine odaklandığı görülmektedir. Psöriazis için

üzerinde durulan son yaklaşım ise, psöriazisin immün sistem aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psöriazisli hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldığı yönündedir. Psöriatik komorbidite olarak tanımlanan hastalıklar arasında obezite/metabolik sendrom, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar, uyku apnesi, alkole bağımlı olmayan karaciğer hepatosteatozu ve kronik obstruktif akciğer hastalıkları bulunmaktadır (90).

Psöriazisin komorbiditelerle ilişkisi kronik inflamasyona, özellikle de multifonksiyonel sitokin olan TNF-  $\alpha$ 'nın yüksek düzeyleriyle ilişkilendirilse de, diğer birçok faktör önemli rol oynayıp bu ilişkiyi daha karmaşık hale getirebilir. Farklı organ ve dokularda sentezlenip sistemik dolaşıma salgılanarak, diğer organlardaki inflamasyon riskini arttıran birçok inflamasyon mediatörleri bulunmaktadır (91, 92).



**Şekil 3:** Psöriazis ve komorbiditeleri arasındaki ilişkiyi etkileyen muhtemel faktörler (91).

Psöriazis hastalarında komorbidite spektrumu kabaca iki kısımda incelenebilir: 1) Ortak patojenik mekanizmanın eşlik ettiği psöriatik artrit ve Crohn hastalığı, 2) Psöriazis için karakteristik kronik ciddi inflamasyon sonrası gelişen komorbiditeler olan kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendromu (93).

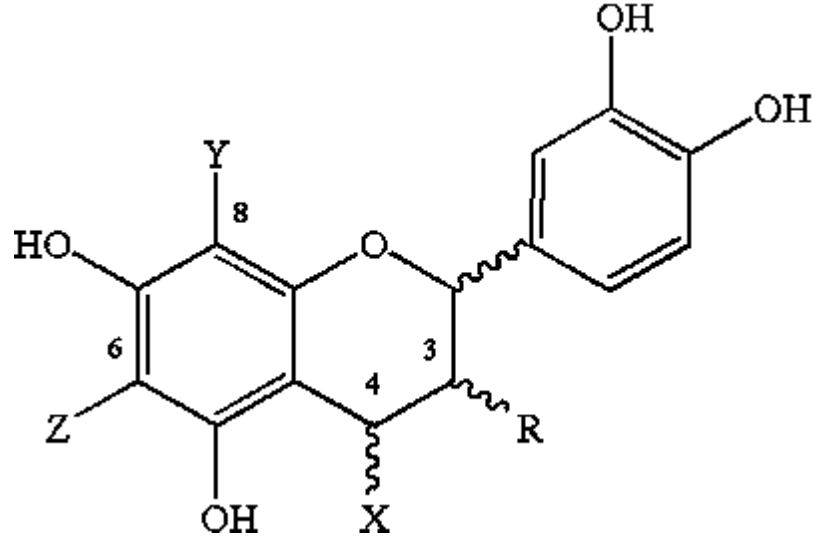
Komorbidite gelişimini önlemek için psöriazisli hastaların diyet ve egzersiz dahil sağlıklı yaşam tarzı değişikliği yapmaları önerilmektedir. Özellikle erken başlangıçlı ve şiddetli psöriazisi olan kadın hastalarda komorbidite riski daha yüksektir (93).

### **2.1.13. Prognoz**

Psöriazis hastalığının seyri değişkenlik göstermekle birlikte 1-50 yıl arasında hastalık remisyonları bildirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların yaygınlığı ve psöriazisin tipi prognozu etkileyen faktörlerdendir. Erken başlangıçlı, aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir (37). Guttat psöriazis sıklıkla tedavi edilmeden 12-16 haftada kendini sınırlayabilen bir hastalık olmakla beraber daha sonra bu hastalarda 1/3-2/3 oranında kronik plak psöriazis gelişebilir. Kronik plak psöriazis ise guttat psöriazisin tersine genellikle ömür boyu süren ve tahmin edilemeyen aralıklarla ortaya çıkan bir durumdur (21). Jeneralize püstüler psöriazis ve eritrodermik psöriazis gibi şiddetli formlarda prognoz kötüdür. Sekonder infeksiyonlar, tedaviye bağlı komplikasyonlar, metabolik sorunlar yaşamı tehdit edebilir (37).

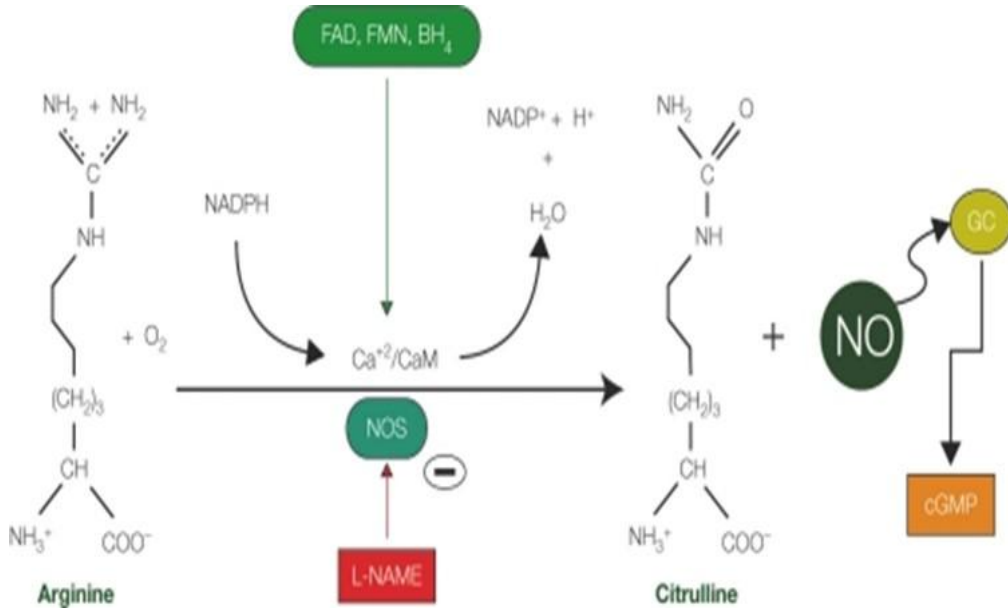
### **2.2. Nitrik Oksit (NO)**

İlk kez 1970'lerin sonlarında endotelden üretilen ve salınan bazı vazoaktif moleküllerin vasküler tonus üzerinde etkileri olduğuna dair yayınlar yapılmış, 1987 yılında Louis İgnarro ve Salvador Moncada isimli araştırmacılar tarafından, endotel kaynaklı gevşetici faktör (EDRF) olarak isimlendirilen bu molekülün NO olduğu ortaya konulmuştur (94). NO, membranlardan kolayca penetre olabilme özelliğine sahip lipofilik yapıda serbest radikaldir (Şekil 4).



Şekil 4: NO'un yapısı

En dış elektron halkasında serbest elektron taşıyan gaz yapısında moleküldür. Yüksüz olması ve çiftlenmemiş elektron bulundurması hücreden hücreye çok rahat bir biçimde geçişine olanak sağlar. Bu özellikleri ile ideal bir fizyolojik haberci özelliğine sahip olur. Biyolojik dokularda ve metabolizmada, nitrik oksit sentaz enzimi (NOS) tarafından katalizlenen bir reaksiyon sonucunda nonaromatik bir aminoasit olan L-arjininden, L-sitrülin ve NO meydana gelir (Şekil 5).



**Şekil 5:** NO oluşumu

Kısaltmalar: Ca<sup>2+</sup>/CaM, Kalsiyum/Kalmodulin; NOS, Nitrik oksit sentaz; cGMP, siklik guanozin monofosfat; GC, Guanilat siklaz; NO, Nitrik oksit; FAD, Flavin adenin dinükleotid; FMN, Flavin mononükleotid; BH<sub>4</sub>, Tetrahidrobiopterin) (95).

NO, çok kısa ömürlü bir moleküldür; hızla oksitlenerek nitrit (NO<sub>2</sub>) ve nitrata (NO<sub>3</sub>) dönüşür. Farklı yapısal ve fonksiyonel özellikleri bulunan 3 farklı NOS insanda tanımlanmıştır: Nöronal (nNOS), endotelial (eNOS) ve indüklenebilir (iNOS). eNOS, esas olarak endotel hücrelerinde, nNOS ise dermis ve epidermisteki sinirlerde, melanositler ve keratinositlerde bulunur. Aktiviteleri intrasellüler Ca ve Ca bağlayan protein olan kalmodulin tarafından düzenlenen nNOS ve eNOS esas olan formlar olmakla beraber iNOS aktivasyonu ise Ca'dan bağımsızdır. iNOS salınımı, makrofaj, astrosit, mikroglia gibi hücrelerce IL-1, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlere ve bakteriyel endotoksinlere cevap olarak oluşturulur (95-97).

NO, dokulardaki konsantrasyonlara bağlı olarak koruyucu veya bunun tam tersi yıkıcı etkiler oluşturabilir. Fizyolojik şartlarda dokularda yaklaşık 10 nM düzeyindeki düşük konsantrasyonlarda bulunur ve bu durumda yapımdan eNOS ve nNOS sorumludur. Düşük konsantrasyonlarda oluşan NO, guanil siklazı aktif hale getirir, böylece cGMP oluşumu artar. cGMP protein kinazları aktifleştirir, miyozin hafif zincirlerinin defosforilasyonuna ve böylece kas gevşemesine yol açar. Sonuç olarak, damarlarda gevşeme, kan basıncında düşme ve yerel kan akımında artış meydana gelir.

iNOS, başta inflamatuvar sitokinler olmak üzere çeşitli faktörlerle indüklenebilir. iNOS ile yüksek konsantrasyonda ve sürekli üretilen NO, hücredeki Cu<sup>++</sup> ve Fe<sup>++</sup> içeren proteinlerle etkileşerek yüksek ölçüde toksik hidroksil radikalleri açığa çıkar. Bunun neticesinde oksidatif hasar gelişir. NO, süperoksit anyonu ile birleşip peroksinitrit oluşur ve bu oluşan molekül NO'dan daha toksik olup, lipid peroksidasyonuna yol açarak hücre membran akışkanlığını azaltır (98, 99).

NO fizyolojik konsantrasyonlarda, hemen hemen tüm organ ve sistemlerde değişik biyolojik etkilere sahiptir. Gastrointestinal sistem, havayolları, kavernoöz dokulardaki vasküler düz kasların gevşemesinde önemli bir mediyatördür. Ayrıca merkezi sinir sisteminde, hafızanın şekillenmesini de içeren çeşitli fonksiyonları nörotransmitter olarak destekler (95). Periferde ise gastrointestinal, solunum ve genitouriner sistemle ilgili çeşitli fonksiyonları düzenler. Buna ek olarak NO'nun, konak savunması ve immünolojik olaylarda da görevi vardır. Artmış NO oluşumu, miyokard fonksiyon bozukluğu, dolaşım yetmezliği ve farklı organ disfonksiyonları ile sonlanan durumlara neden olabilir. Diğer taraftan fizyolojik düzeylerde NO, vazodilatasyona, trombosit agregasyonunun inhibisyonuna ve mikrosirkülasyonda artışa neden olarak, dokuların oksijenlenmesi yönünde faydalı katkılar oluşturabilir. Sonuç olarak düşük konsantrasyonda NO antiinflamatuvar etki gösterirken, yüksek konsantrasyonlarda proinflamatuvar etki yapar (100).

NO, deri üzerinde de çeşitli etkiler oluşturabilir. Yara iyileşmesinin ilk evrelerinde inflamasyon mediatörlerine bağlı olarak NO üretimi artar ve bu durum yarada enfeksiyon gelişimini önler. Daha sonraları artan epidermal büyüme faktörü (EGF) üretimi keratinosit proliferasyonunu hızlandırarak NO üretimini baskılar (98, 99, 101).

eNOS ile oluşan NO, deri damarlarında da vazodilatasyon meydana getirerek istirahat durumundaki deri kan akımının devamını sağlar. NO'nun keratinositlerde VEGF'nin üretimini arttırarak anjiogenezi uyardığı saptanmıştır (98, 102).

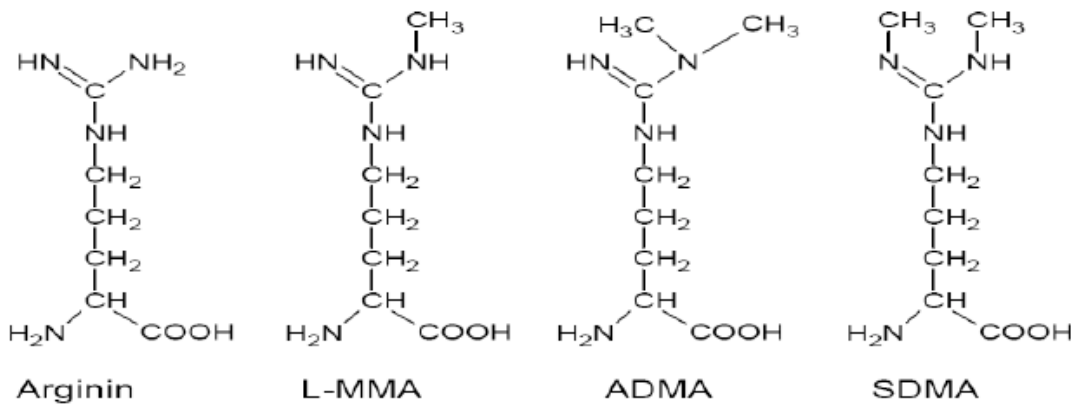
Yapılan çalışmalarda birçok deri hastalığında NO'nun rolü ortaya konmuştur. Bu dermatozların çoğunda lezyonda iNOS ekspresyonu artmıştır. Bu durumun en belirgin olduğu hastalıklardan bir tanesi de psöriazistir.



### 2.3. Asimetrik Dimetilarjinin

Asimetrik dimetilarjinin (ADMA), ilk defa 1970 yılında idrarla atılan metillenmiş arjinin olarak tanımlanmış olup, dokularda ve idrarda bulunan, arjinin analogu bir amino asittir (103). İlk defa 1987’de izole edilmiş olan bu molekül, hayvan immünsistem hücrelerinde ve nöronlarında, insan endotel hücrelerinde saptanmıştır. Protein arjinin metiltransferaz (PRMT) tip 1 tarafından, proteinlerdeki arjinin rezidülerinin metillenmesi ile sentezlenmektedir (104). 1992 yılında Vallence ve arkadaşları (105) tarafından insan plazma ve idrarındaki endotel nitrik oksit sentaz (eNOS)’ın endojen inhibitörü olarak ADMA varlığı tanımlanmıştır. ADMA’nın yer aldığı metilarjininler grubu simetrik dimetilarjinin (SDMA) ve monometilarjinin (L-NMMA) ile birlikte üç aminoasitten oluşmaktadır. Ancak sadece ADMA ve L-NMMA, NOS inhibitörüdür. SDMA biyolojik olarak inaktiftir. İnsanlarda plazma ADMA düzeyi, L-NMMA düzeyinden 10 kat fazladır (106).

ADMA, büyük ölçüde nukleusta bulunan, ribonükleik asit (RNA) işlemlerinde ve transkripsiyon kontrolünde rol alan metillenmiş arjinin rezidüleri içeren polipeptidlerin veya proteinlerin katabolizması sonucu oluşur.



Şekil 6: Arjinin ve metilarjininlerin kimyasal yapıları (106)

ADMA ve L-NMMA sentezi arjinin rezidülerini metilleyen, protein arjinin metiltransferaz tip I (PRMT-I) enzimi ile meydana gelir. S-adenozil metiyonin (SAM), sentez aşamasında metil grubu vericisi olarak görev alır (107). PRMT-I ile kalpte, düz kas ve endotel hücrelerinde üretilip metabolizmaya sunulur. Vasküler endoteldeki ADMA oluşum hızı, PRMT ekspresyonundaki değişiklikler ile düzenlenmektedir. Protein arjinin metil transferaz tip II (PRMT-II) ise SDMA'nın sentezinden sorumlu enzimdir (106).

Hücre içine transport için birbirleriyle ve arjinin ile yarışan metil arjininler katyonik aminoasit taşıyıcısı (CAT) olarak bilinen taşıyıcı sistem aracılığıyla taşınmaktadırlar. Yüksek ADMA düzeyleri, hücre içi L-arjinin transportunu potansiyel olarak önleyebilir. L-arjinin transportunda azalma ise, NO sentezinde azalma ile neticelenir. Transport sistemi, metil arjininleri hücre içi seviyeleri dolaşımdaki düzeylerinden daha yüksek olacak şekilde endotel hücreleri içinde yoğunlaştırır. Bu sistemdeki herhangi bir kusur, dolaşımdaki ADMA düzeylerinde artışa neden olur. Bunun sonucu olarak da NO biyosentezinde azalma meydana gelir (108).

ADMA'nın katabolizması 3 yoldan oluşmaktadır. Bunlardan birincisi; ADMA'nın dimetilarjinin dimetilaminohidrolaz (DDAH) enzimi tarafından sitrülün ve dimetilaminlere yıkılmasıdır (>%90). İkincisi değişime uğramadan böbrek yoluyla atılması (~%5), ve üçüncüsü ise; dimetilarjinin pirüvat aminotransferaz enzimi tarafından  $\alpha$  ketoasidlere çevrilmesidir (< %5) (109). Birçok hastalıkta azalmış DDAH aktivitesi, dolaşımdaki ADMA düzeylerinin artışına neden olmaktadır. Hiperglisemi ve hiperkolesterolemi gibi durumlar doğrudan ADMA birikimi ile sonuçlanan DDAH aktivitesinde azalmaya sebep olurlar (110).

Sağlıklı kişilerde plazma ADMA seviyeleri 0.2-1.2  $\mu\text{mol/L}$  arasındadır. Yüksek plazma ADMA düzeyleri, kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere birçok hastalıkta bulunmuştur (tablo 5). PRMT-I enzim aktivitesinin artışı ve DDAH disfonksiyonu dolaşımdaki ADMA düzeylerinde yükselişe sebep olur (111). Günlük olarak yaklaşık 260  $\mu\text{mol}$  ADMA metabolize edilir ve 60  $\mu\text{mol}$  ADMA idrarla atılır ve bu nedenle idrarla atılımının tamamen durması, plazma düzeylerinde yükselişe sebep olur. Proteoliz artışına bağlı olarak, dokulardan plazmaya ani ADMA geçişi

veya ADMA serbestleşmesinin artışı plazma ADMA düzeylerinde ani değişikliklere sebep olabilmektedir (112).

**Tablo 5:** ADMA düzeylerinin yüksek olarak saptandığı klinik durumlar (113).

Hiperkolesterolemi	Periferik arter hastalığı
Hipertrigliseridemi	Kronik böbrek yetmezliği
Hiperhomosisteinemi	Erektile disfonksiyon
Endotel disfonksiyonu	Trombotik mikroanjiopati
Koroner arter hastalığı	Hipertansiyon
Ateroskleroz	Preeklampsi
Pulmoner hipertansiyon	Şizofreni
Konjestif kalp yetmezliği	Alzheimer
Tip II diyabet	Yaşlanma
İnsülin direnci	İnme

### 2.3.1. ADMA ve Endotel Disfonksiyonu

ADMA, ortamdaki arginin seviyesine bağlı olarak NOS'un 3 izoformunu da inhibe etmektedir. ADMA bu major etkisine ek olarak eNOS'un aktivitesini bu enzimin ayrışmasına neden olarak da azaltır. Bunun sonucunda NO'in endotel lökosit ve trombosit agregasyon ve adhezyonunun inhibisyonu, vazodilatatör etkisi inhibe edilmiş olur. Bu nedenlerden dolayı ADMA günümüzde hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve hiperhomosisteinemi gibi durumlarda, bozulmuş endotel kaynaklı gevşemeyi ifade eden endotel disfonksiyon için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (114).

### **2.3.2. ADMA'nın Kardiyovasküler Etkileri**

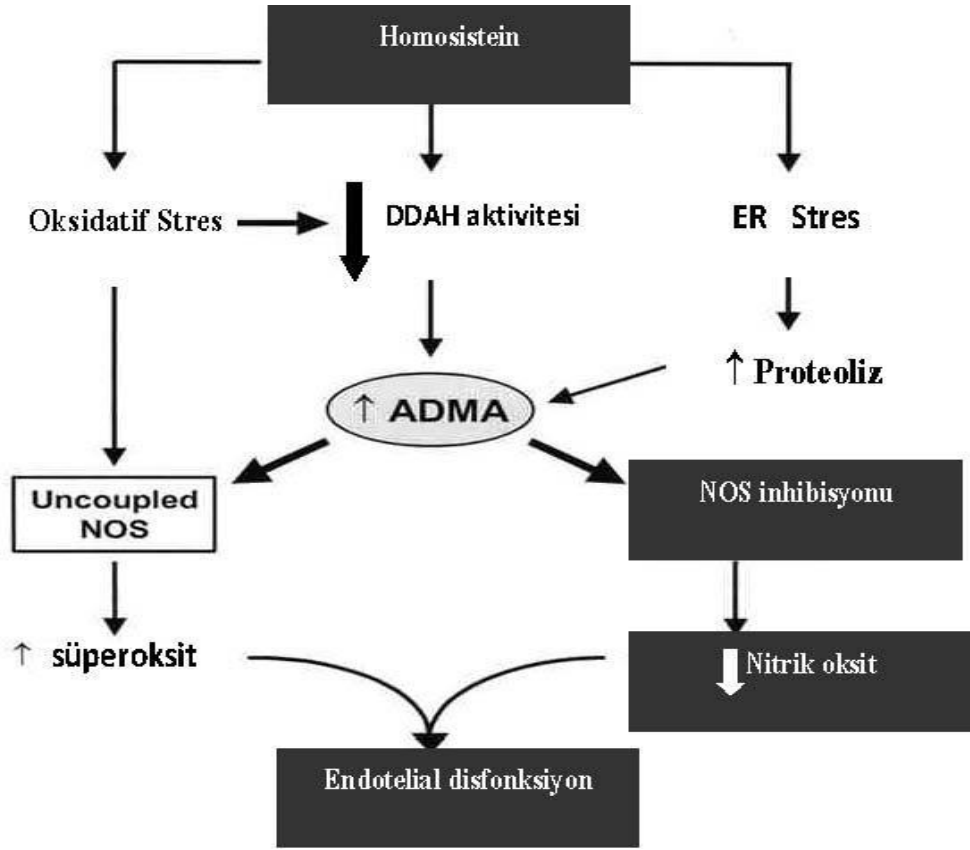
ADMA, NOS inhibisyonu yoluyla NO düzeyini azaltarak, endotel bağımlı gevşemeyi önler ve kan basıncını yükseltir. NOS inhibisyonu böbrekleri de etkileyerek sodyum ekskresyonunun azalmasına neden olarak hipertansiyon gelişimine yol açar. Uzun süreli yüksek ADMA düzeyleri, aterogenezi artırır ve hedef dokuda hipertansif hasar oluşur. ADMA tarafından uzun süreli NOS inhibisyonu sol ventrikül hipertrofisine neden olabilir ve bunun yanında ADMA, kalp hızını ve kardiyak output'u düşürür (115).

### **2.3.3. ADMA ve Hiperhomosisteinemi**

Homosistein, yapısında sülfür içeren ve metiyonin metabolizmasının birçok basamağının birleştiği yerde bulunan önemli bir ara üründür. Homosistein ADMA sentez yolağındaki metilasyon siklusunun bir parçasıdır ve yüksek homosistein düzeyleri ADMA seviyelerinde yükselişe neden olarak kardiyovasküler risk artışına sebep olmaktadır (116).

### **2.3.4. ADMA ve Obezite**

Obezlerde adipoz dokudan sekrete edilen IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler nedeniyle NO, peroksinitrit anyonlarına dönüşmektedir ve peroksinitrit, proteinlerin ve enzimlerin nitrolizasyonuna ve nitrozatif stres oluşumuna sebep olur. Aktif merkezinde reaktif sistein rezidüleri içeren DDAH enziminin nitrolizasyon sonucunda aktivitesinde azalma olur ve böylece DDAH aktivitesinin azalması da ADMA birikimine neden olur. Obez kişilerde NO düzeyi, hem sentezin azalması hem de tüketimin artması nedeniyle azalmıştır (117).



**Şekil 7:** Endotel disfonksiyonunda homosistein ve ADMA ilişkisi (116)

### 2.3.5 ADMA ve Sigara Kullanımı

Sigaranın ADMA üzerindeki etkisi tartışmalı olmakla birlikte kronik sigara içicilerinde monosit ve makrofajlar tarafından IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin sentezi arttığından, obezitedekine benzer mekanizmayla ADMA düzeylerinin yükselmesi ve NO düzeylerinde azalması söz konusu olabilir (117).

## 2.4. Apelin

Yetişkin memelilerde yağ dokusu kitlesi büyük ölçüde adiposit olarak adlandırılan lipid dolu hücrelerden meydana gelmektedir. Yağ dokusundaki adipositlerde çekirdek kenara itilmiştir ve çekirdeğin yakınındaki organelleri de içeren ince bir sitoplazmik bölüm bulunmaktadır. Bu hücreler tek ve büyük bir lipid damlacığı taşıdıklarından ‘taşlı yüzük’ manzarası meydana getirirler.

Yağ dokusu organizmadaki en büyük enerji kaynağıdır. Yağ dokusu enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, fiziksel koruma ve ısı üretimi fonksiyonlarına ilaveten, adipositlerden ve adipositler arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan bazı proteinler (adipokinler) aracılığıyla otokrin, parakrin ve endokrin etkiler ortaya koyar.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yağ dokusundan kaynaklanan adipokinlerin obezitenin komplikasyonları olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, aterosklerozis ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların patogenezinde rol oynadıkları ortaya konulmuştur.

### 2.4.1. Tanımlama

Apelin, ‘orphan’ reseptör olan APJ’nin endojen ligandı olup, ilk olarak sığır mide öz suyundan elde edilmiştir (118). 1998 yılında Tatamoto ve arkadaşları buldukları bu maddenin APJ reseptörünü aktive ettiğini belirlemiş ve peptid yapıdaki bu maddeyi apelin olarak adlandırmışlardır (118). Takip eden dönemlerde apelinin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu vurgulanmıştır (119).

### 2.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

İnsanlarda apelin geni Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunmakta ve 77 aminoasitten oluşan bir pro-peptid olarak kodlanmaktadır (120). Birçok memelide salınan preproapelinin sekansları yüksek düzeyde benzerdir. Sentezlenen preproapelin daha sonra posttranslasyonel mekanizmalarla daha kısa fakat aktif

peptidlere ayrılmaktadır ki bunlar apelin-12, -13, -16, -17, -19 ve -36 olarak adlandırılmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu peptidlerden aminoasit dizisi kısa olanların biyolojik olarak daha aktif olduğu bildirilmişse de sonraki çalışmalarda apelin-36'nın da apelin-12 ve -13 kadar aktif olduğu gösterilmiştir (119-121).

### **2.4.3 Apelin Reseptörü**

Apelin reseptörü olan APJ özellikle beyinde olmak üzere tüm periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (122). APJ immün-reaktivitesi bilhassa myokard içinde, böbrek, akciğer ve adrenallerde yer alan endotel hücrelerinde daha düşük seviyelerde ise kardiyomyositler ve damar düz kas hücreleri içinde tespit edilmiştir (121). Bunların yanında APJ reseptörlerine fitohemaglütinin ve interlökin-2 ile aktive olmuş periferik mononükleer hücrelerinde de rastlanılmıştır (123).

### **2.4.4. Metabolik Etkileri**

Kan basıncı ve vasküler tonus üzerine etkili olan apelin, bir çalışmada deney farelerine 10 nmol/kg dozunda intravenöz uygulandığında kısa sürede ortalama arteriyel basınçta düşüşe neden olmaktadır (120, 124). İnvivo çalışmalarda, apelinin kalsiyum kanal blokerlerinden, hidralazinden, isoprenalinden ve nitrogliserinden çok daha etkili olduğu saptanmış, ve apelin bu etkisini periferik arterlerden ziyade periferik venleri genişletip, ön yükü azaltarak gerçekleştirmektedir (125). Apelinin hipotansif etkisi endotel kaynaklı NO aracılığıyla olmaktadır. Bu hipotansif etkileri farelerde NOS inhibitörü ile ortadan kalkmaktadır (126). Bunun yanında bazı karşıt çalışmalarda apelin-13'ün zarar görmüş safen ven endotelinde en az endotelin kadar etkili vazokonstriksiyon meydana getirdiği saptanmıştır (127). Bundan dolayı apelinin sağlam endotel dokusunda NO bağlı vazodilatasyon yaparken, hasarlı endotelde, direkt düz kas hücreleri üzerinden vazokonstriksiyon meydana getirdiği ortaya çıkmaktadır.

Apelinin, anjiogenezde de çok önemli görevleri olduğuna dair bulgular olmaktadır. Örneğin, apelininin embriyojenik damarların endotelinde oldukça fazla

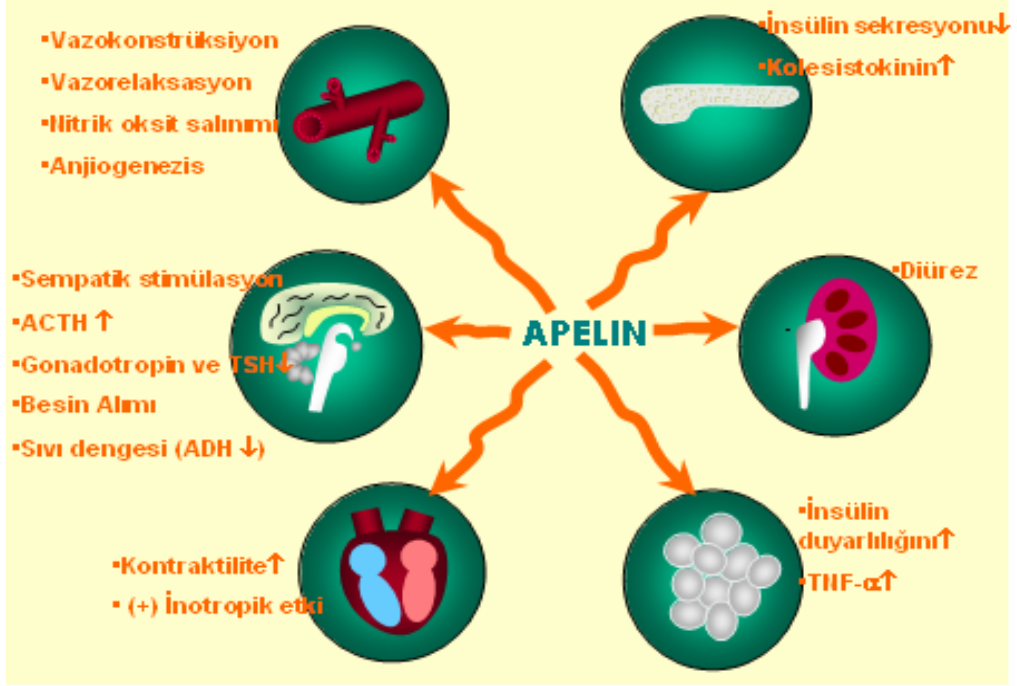
miktarda açığa çıktığı ortaya konmuştur ve diğer bir çalışmada ise APJ reseptörlerinin yeni damar oluşumu esnasında artış gösterirken, damar stabilizasyonu sonrasında ise azalmış olduğu saptanmıştır (128).

İlk kez 2002 yılında Szokodi ve arkadaşları (129) tarafından, apelinin farelerde doza bağımlı olarak myokard kontraktilitesini arttırdığı saptanmıştır. Apelin miyokard kontraktilitesini arttırsa da, venodilatasyon ve ön yük azalmasına da sebep olması nedeniyle kardiyak output çok az etkiler.

Hipotalamusta oksitosin ve vazopressinin sentez edildiği bölgeler olan supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda aşırı miktarda apelin ve APJ reseptörünün saptanması, apelinin su dengesinin düzenlenmesinde rolü olduğunu akla getirmiştir (130). Apelinin su alımı üzerinde daha çok pozitif etkileri olduğuna dair çalışmalar olsa da su alımını kısıtladığına dair çalışmalarda mevcuttur (131). Apelin fizyolojik şartlarda hipotalamik apelin antidiüretik hormon (ADH) salınımını azaltırken, sıvı kısıtlanması durumunda ise apelin salınımını azalarak bu etki ortan kalkmaktadır (132). Yüksek yağlı diyetle beslenme apelin düzeylerinde artışla sonuçlanmıştır. Plazma apelin konsantrasyonu zayıf farelere nazaran şişman farelerde 2-4 kat daha yüksektir. Yağ dokusu artışı ile apelin sentezinde artış meydana gelmiştir ve bu bilgiler apelin sentezinde insülinin önemli rol oynadığını düşündürmüştür. Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi azalmakta ve buna paralel olarak adipoz dokuda apelin salınımı da azalmakta, böylece plazma apelin düzeyi de düşmektedir (133).

Apelin immünsistemde TNF- $\alpha$  salınımını arttırmaktadır (134). Ayrıca apelinin HIV enfeksiyonunu bloke edici etkisi vardır. HIV'de apelin koreseptör olarak görev almaktadır ve böylece CCR5 ve CXCR4'e bağlanarak virüsün giriş yerini kapatır. Zhou ve Puffer yaptıkları çalışmalarda HIV virüsünün hücre içine girişinin engellendiği ve replikasyonunun önlediği ortaya konulmuştur (135, 136).





Şekil 8: Apelinin etkileri

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 2011-2013 tarihleri arasında Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniklerine başvuran hastalardan psöriazis tanılı, 18 yaş ve üzeri, 46'sı erkek 34'ü kadın olmak üzere toplam 80 hasta ile, yaş ve cinsiyetleri eşleştirilmiş 47'si erkek 33'ü kadın toplam 80 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Çalışma yapılmadan önce Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun onayı alındı. Bunun yanında hasta ve sağlıklı kişilerden gönüllü onam formları alındı. Çalışmaya alınanların demografik verileri (yaşları, cinsiyetleri ve hastaların hastalık süresi), kullandıkları ilaçlar, sigara-alkol kullanım durumları, kiloları yüzyüze görüşme usulü ile kaydedildi. Ayrıca hastaların PASI değerleri hesaplanarak kaydedildi. Tüm bu bilgiler istatistik programı kullanılarak (Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 21.0 paket program) kaydedildi. Sistemik psöriazis tedavisi alanlar, karaciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, malignite, tiroid hastalığı, diyabetes mellitus, hipertansiyon, aterosklerotik hastalıklar, kalp yetmezliği, sistemik lupus eritematozus, psikiyatrik hastalık, alkol ve ilaç bağımlılığı, gebelik ve 18 yaşından küçük olma çalışmaya alınmama kriterleri olarak belirlendi.

#### 3.1. Klinik Değerlendirme

Çalışmaya alınan hastalar dermatolojik muayeneden geçirildi. Lezyonların yaygınlığı ve şiddeti PASI skorlama sistemine göre aynı hekim tarafından değerlendirildi. PASI skorlama sistemi gereğince vücut; baş (b), üst ekstremitler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin %10, %20, %30 ve %40'ını oluşturduğu kabul edildi. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psöriazisten etkilenen alan

(A), tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0 ile 6 (%10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6) arasında sayı değeri verilerek hesaplandı. Her bölge için, eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D), 0-4 arasında (bulgu yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, çok belirgin ise 4) olmak üzere değerlendirildi. PASI skorunun hesaplanmasını gösteren formül Tablo 6'da gösterilmektedir.

**Tablo 6:** PASI skorunun hesaplanması

Etkilenen yüzey alanı (A)	0: yok 1: <%10 2: %10-29 3: %30-49 4: %50-69 5: %70-89 6: %90-100
Eritem (E) İndürasyon (İ) Deskuamasyon (D)	0: yok, 1: hafif 2: orta 3: belirgin 4: çok belirgin
Baş (b), Üst ekstremiteler (ü), Gövde (g), Alt ekstremiteler (a)	
$0.1 \times A_b(E_b + \dot{I}_b + D_b) + 0.2 \times A_{\dot{u}}(E_{\dot{u}} + \dot{I}_{\dot{u}} + D_{\dot{u}}) + 0.3 \times A_g(E_g + \dot{I}_g + D_g) + 0.4 \times A_a(E_a + \dot{I}_a + D_a)$	

PASI skoru  $\leq 10$  olan vakalar hafif,  $>10$  vakalar ise orta ve şiddetli psöriazis olarak kabul edildi.

Sınbo (max:130 kg Div: 100 g) markalı baskül kullanılarak hastaların kilosu ölçüldü. Elde edilen boy ve kilo değerleri kullanılarak aşağıdaki formül ile hastaların VKİ'leri hesaplandı.

$$\text{VKİ} = \text{Ağırlık (kg)} / \text{boy}^2 \text{ (m)}$$

VKİ  $\leq 24.9$  olan hastalar normal, 24.9-29.9 arasında olan hastalar kilolu ve  $\geq 30$  olan hastalar ise obez olarak kabul edildi.

Sigara öyküsüne göre hastalar; sigara içenler, içmeyenler ve sigara içip bırakmış olanlar olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, trigliserid, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, kreatinin, AST, ALT değerlerine bakıldı. VKİ, bel çevresi, kalça çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı. Hastalara çalışma hakkında sözlü ve yazılı bilgi verilip onamları alındı. Metabolik sendrom tanısında International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri kullanıldı (Tablo 7).

**Tablo 7:** Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal obezite ( Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde $\geq 94$ cm, kadınlarda $\geq 80$ cm) ve Aşağıdaki kriterlerden en az ikisi
<ul style="list-style-type: none"><li>• Trigliserid <math>\geq 150</math> mg/ dl</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• HDL: erkekte <math>&lt; 40</math> mg/ dl, kadında <math>&lt; 50</math> mg/ dl</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Kan basıncı <math>\geq 130/85</math> mmHg</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Açlık kan glukozu <math>\geq 100</math> mg/dl veya Tip 2 DM</li></ul>

### **3.2. Kan Örneklerinin Alınması Ve Saklanması**

Hasta ve kontrol grubundaki olgulardan trigliserid, total kolesterol, HDL, LDL, kreatinin, AST, ALT, ADMA, NO ve Apelin tetkikleri için 8-10 saatlik açlık sonrası venöz kan alındı. ADMA, NO ve Apelin dışındaki tetkikler aynı gün içerisinde biyokimya laboratuvarında çalışıldı. ADMA, NO ve Apelin tetkiki için antikoagülan içermeyen tüpe 5 cc venöz kan örneği alındı. 10 dakika 3200 rpm de (NUVE NF 1200 R) santrifüj edildi. Ayrıştırılan serum eppendorf tüplerine porsiyonlara ayrılarak, -72°C’de topluca çalışılmak üzere saklandı.

### **3.3. Örneklerin Çalışılması**

Hasta ve kontrol grubunun biyokimya kan örnekleri Mustafa Kemal Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarlarında ARCHITEC c8000 ABBOTT marka cihazla çalışıldı. ADMA, NO ve Apelin serum örnekleri laboratuvarında çalışıldı.

Serum ADMA, NO ve Apelin düzeyleri ELISA Kit kullanılarak, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) yöntemi ile otoanalizatörde ölçüldü.

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Elde edilen ölçümlere ait verileri analizi Statistical Package for Social Sciences for Windows (version 21.0; SPSS Inc. Chicago, IL) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Ölçümlere ait veriler ortalama  $\pm$  standart sapma olarak verildi. Verilerin istatistiksel analizinde, gruplar arasında farklar için Oneway ANOVA testi, bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için korelasyon testleri kullanıldı. İstatistiksel olarak  $p \leq 0.05$  anlamlı kabul edildi.

## 4. BULGULAR

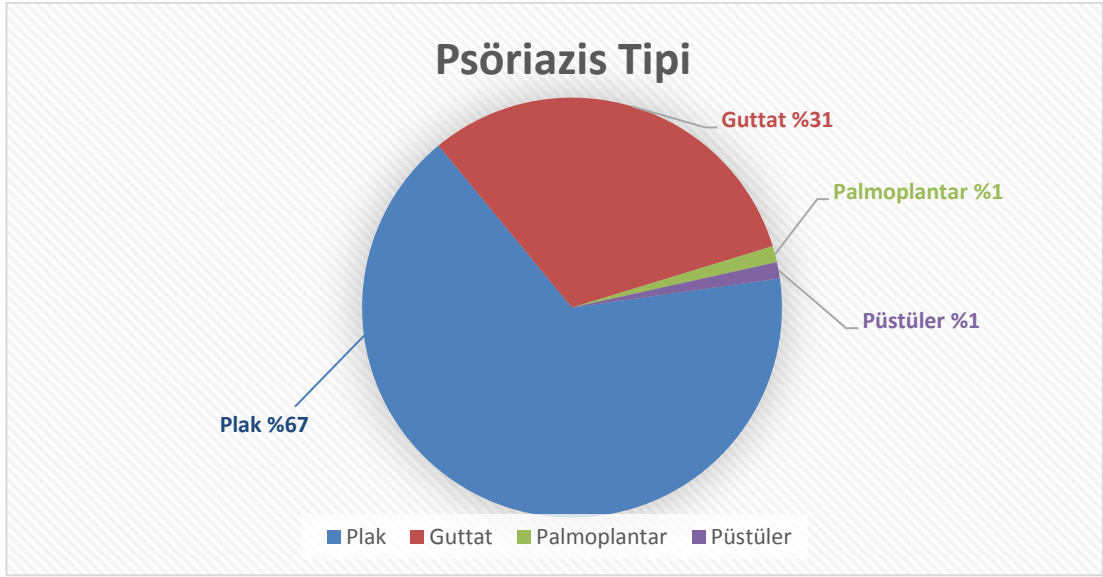
Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 80 psöriazis hastası ile kontrol grubu olarak 80 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Psöriazis hasta grubunun yaşları 20-79 yıl arasında değişmekte olup ortalaması  $40\pm 16,4$ , sağlıklı kontrol grubunun yaşları 19-82 yıl arasında değişmekte olup ortalaması  $40,6\pm 15,6$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ). Psöriazis hasta grubunda kadın/erkek (K/E) oranı 34/46, kontrol grubunda 33/47 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0,05$ ).

Psöriazis grubunda hastalık süresi en düşük 4 ay ile en yüksek 60 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 11 yıl idi. Psöriazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik dağılımı Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8:** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Psöriazis Grubu	Kontrol Grubu	P
n	80	80	
Cinsiyet (K/E)	34/46	33/47	$p > 0,05$
Yaş ortalaması (yıl)	40	40,6	$p > 0,05$
Hastalık süresi ortalaması (yıl)	11		

Hastaların 53’ü (%66,3) plak, 1’i (%1,3) püstüler, 1’i (%1,3) palmoplantar, 25’i (%31,3) guttat psöriazis olarak değerlendirilmiştir.



**Şekil 9:** Psöriazis hasta grubunun klinik tipleri

Hastaların hesaplanan PASI değerleri ortalaması 5,4 olarak bulundu. Bu değerler 0,90-18,9 arasında değişkenlik göstermekteydi. PASI skorlarına göre hastalar sınıflandırıldığında 71 (%88,8) hastada hafif (PASI skoru  $\leq 10$ ) psöriazis mevcutken, 9 (%11,2) hastada ise orta ve şiddetli (PASI skoru  $>10$ ) psöriazis tespit edildi.

Kadın hastaların PASI ortalaması  $4,8 \pm 3,6$ , erkek hastaların PASI ortalaması  $5,7 \pm 4,1$  idi. Student-t testi kullanılarak yapılan karşılaştırmada erkek psöriazis hastalarının PASI değerlerinin, kadın hastaların PASI değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,329$ ).

**Tablo 9:** Psöriazis vulgarisli hastaların cinsiyete göre ortalama PASI skorları

Cinsiyet	PASI ortalaması	P
Erkek	$5,7 \pm 4,1$	P=0,329
Kadın	$4,8 \pm 3,6$	

Hastaların VKİ değerleri 19,38-42,22 arasında değişmekteydi ve ortalaması 27,31 olarak hesaplandı. Hastaların 27 (%33) normal (VKİ  $\leq 24,9$ ), 33 (%41) kilolu

(VKİ 25.0-29.9) ve 20 (%25) ise obez (VKİ  $\geq$  30) olarak değerlendirildi. Kadın ve erkek psöriazislilerin VKİ'ne göre sınıflandırılması Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10:** Kadın ve erkek psöriazis hastalarının VKİ'ne göre sınıflandırılması

	Kadın n=34	Erkek n=46	Toplam n=80
Normal, n (%) (VKİ $\leq$ 24.9)	15 (%44.1)	12 (%26.1)	27 (%33)
Kilolu, n (%) (VKİ 25.0-29.9)	10 (%29,4)	23 (%50)	33 (%41)
Obez, n (%) (VKİ $\geq$ 30)	9 (%26.5)	11 (%23.9)	20 (%25)

Normal, kilolu ve obez psöriazis hastalarının VKİ ve PASI skorları karşılaştırılmasında Pearson Korelasyon testi kullanıldı ve aralarında istatistiksel olarak korelasyon saptanmadı (p=0,570, r=0,064).

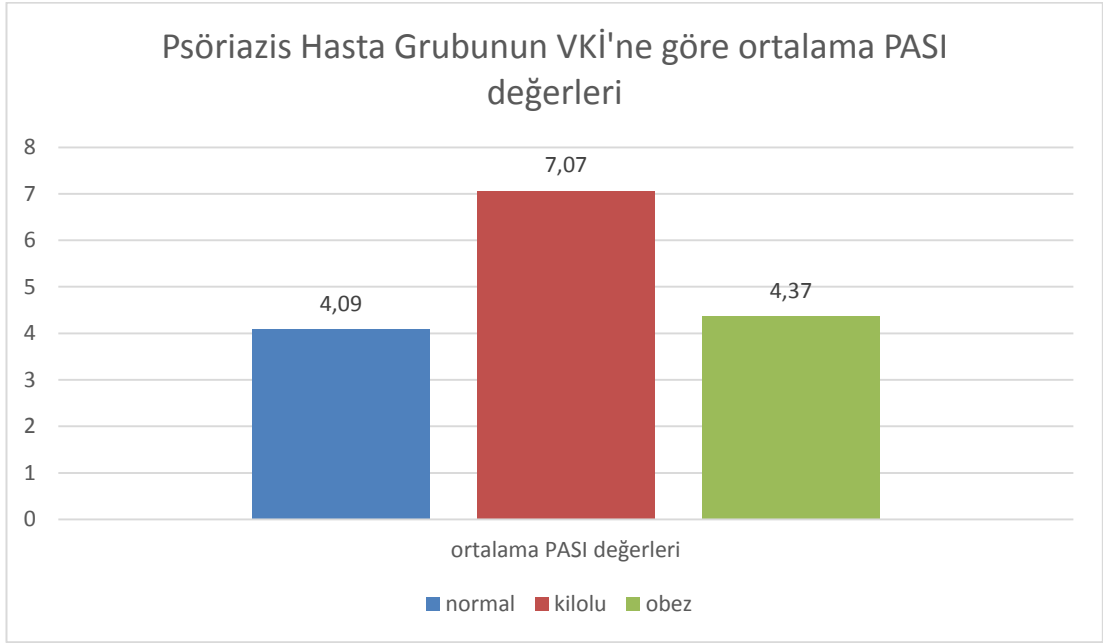
Psöriazisli normal, kilolu ve obez hastalar, hastalık şiddeti açısından hafif ve orta-şiddetli olarak sınıflandırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0,904). Psöriazisli normal, kilolu ve obez hastaların hastalık şiddeti açısından karşılaştırılması Tablo 11'de gösterilmiştir.

**Tablo 11:** Psöriazisli normal, kilolu ve obez hastaların hastalık şiddeti açısından karşılaştırılması

	Normal, n(%)	Kilolu, n(%)	Obez, n(%)	P
Hafif (PASI skoru $\leq$ 10) n=71	26 (%36,6)	25 (%35,2)	20 (%28,2)	P=0,904
Orta ve Şiddetli (PASI skoru >10) n=9	1 (%11,1)	8 (%88,9)	0 (%0)	

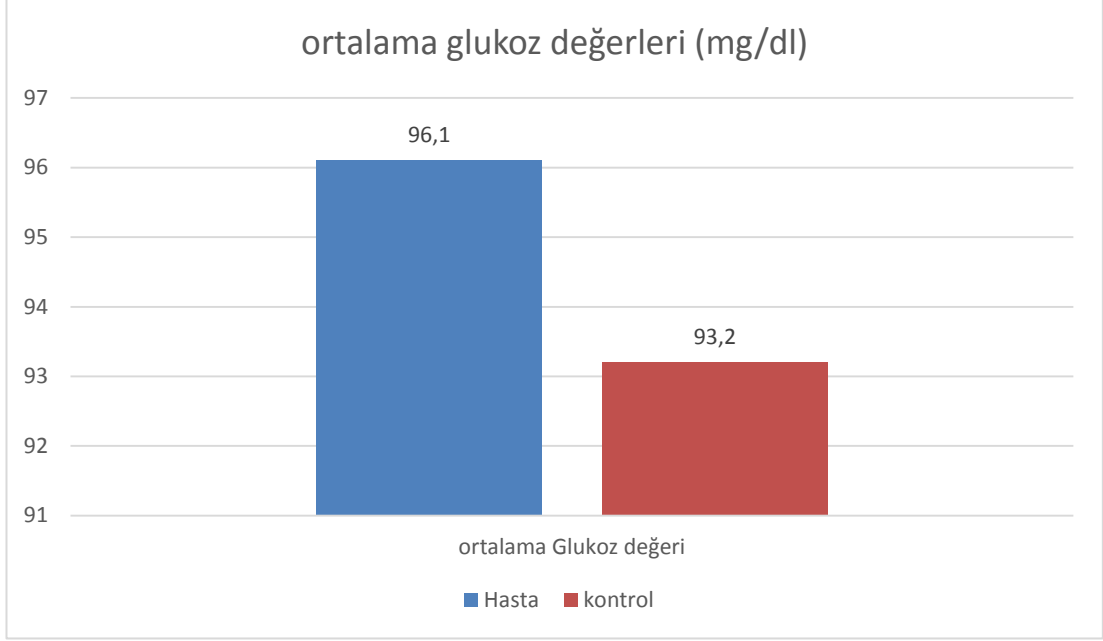


VKİ'ne göre normal, kilolu ve obez olarak sınıflandırılan psöriazis hastalarının ortalama PASI değerleri (şekil 10) karşılaştırıldığında, kilolu hastaların ortalama PASI değerleri, normal ve obez hastaların ortalama PASI değerleriyle Oneway Anova test ile değerlendirildiğinde istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p=0,008$  ve  $p=0,037$ ) ancak obez hastaların ortalama PASI değerleri normal grubun ortalama PASI değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=1,00$ ).



**Şekil 10:** Psöriazis hasta grubunun VKİ'ne göre ortalama PASI değerleri

Psöriazisli hastaların ortalama glukoz değeri 96,1 mg/dl iken kontrol grubunda 93,2 mg/dl idi. Psöriazisli hasta grubunda glukoz değerleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,375$ ).



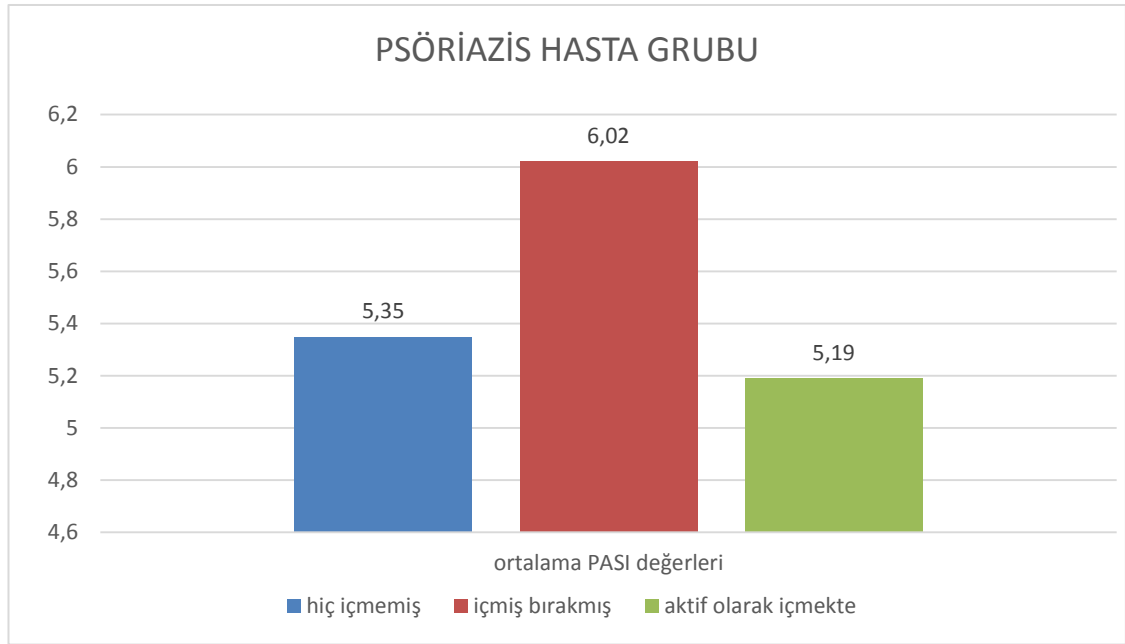
**Şekil 11:**Psöriazis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun glukoz düzeyleri

Çalışmaya alınan hastaların 26 (%32,5) sigara içenlerden, 43 (%53,8) sigara içmeyenlerden, 11 (%13,7) ise sigara içip bırakmış olanlardan oluşuyordu. Kadın ve erkek psöriazis hastalarının sigara içiciliğine göre sınıflandırılması Tablo 12’de verilmiştir.

**Tablo 12:** Kadın ve erkek psöriazis hastalarının sigara içiciliğine göre sınıflandırılması

	Kadın n=34	Erkek n=46	Toplam n=80
Sigara içenler, n(%)	7 (%20,6)	19 (%41,3)	26 (%32,5)
Sigara içmeyenler, n(%)	26 (%76,5)	17 (%37,0)	43 (%53,8)
Sigara içip bırakmışlar, n(%)	1 (%2,9)	10 (%21,7)	11 (%13,7)

Sigara içen, sigara içmeyen ve sigara içip bırakmış olan psöriazis hastalarının ortalama PASI değerleri Şekil 12’de sunulmuştur.



**Şekil 12:** Psöriazis hasta grubunda sigara içimine göre ortalama PASI değerleri

Sigara içen, içmeyen ve içip bırakmış olan psöriazis hastalarının hastalık şiddeti açısından karşılaştırılmasında Kruskal Wallis ki-kare testi kullanıldı. Sigara içen, içmeyen ve sigara içip bırakmış olan hastalar, ortalama PASI skorlarına göre hastalık şiddeti açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,783$ ).

Sigara içen, içmeyen ve içip bırakmış olan psöriazis hastalarının hastalık şiddeti açısından hafif ve orta-şiddetli olarak 2 gruba ayrıldığında, bu iki grup arasında hastalık şiddetine göre istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p=0,971$ ).

**Tablo 13:** Sigara içiciliğine göre PASI şiddetinin değerlendirilmesi

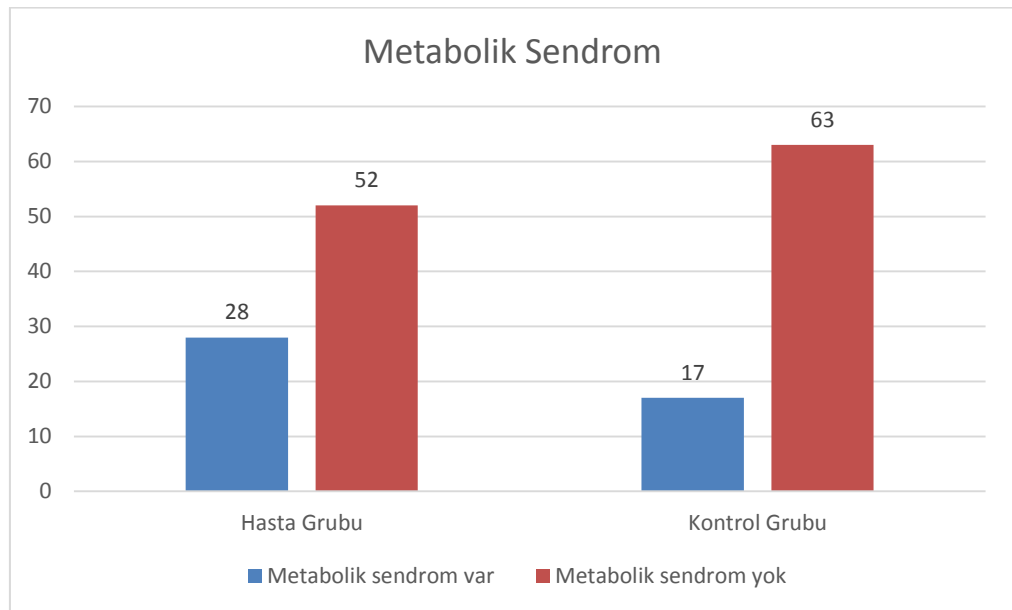
	Sigara içenler,n(%)	Sigara içmeyenler, n(%)	Sigara içip bırakmışlar,n(%)	P*
Hafif (PAŞİ skoru $\leq 10$ ) n =71	23 (%88,5)	38 (%88,4)	10 (%90,9)	P=0,971
Orta ve şiddetli (PAŞİ skoru $>10$ ) n =9	3 (%11,5)	5 (%11,6)	1 (%9,1)	

Çalışmaya dahil edilen 80 psöriazisli hastanın serum total kolesterol, trigliserid, HDL ve LDL düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında trigliserid ve HDL değerlerinde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (tablo 14).

**Tablo 14:** Psöriazis hastaları ve kontrol grubunun ortalama serum kolesterol, trigliserit, HDL ve LDL düzeylerinin karşılaştırılması

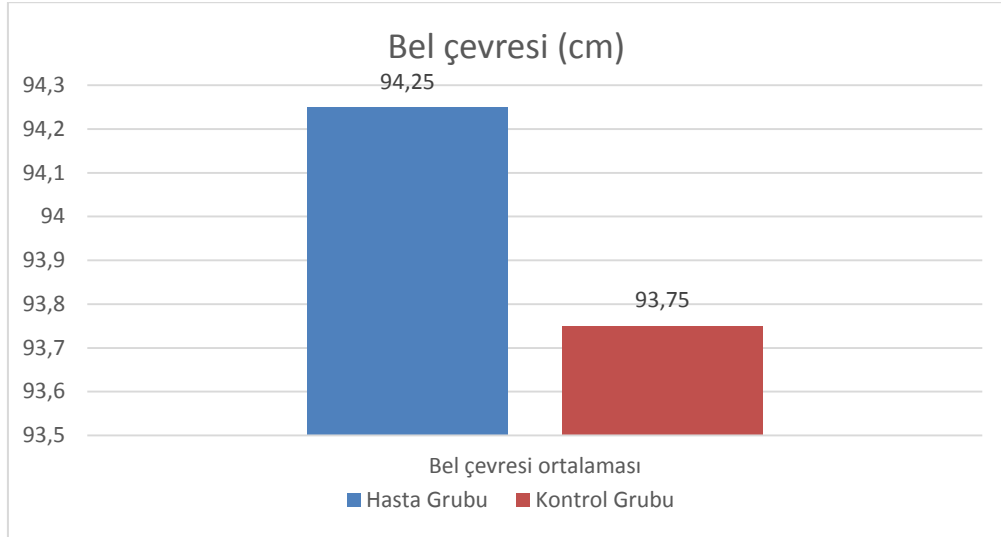
Parametreler (mg/dl)	Psöriazis (n=80)	Kontrol (n=80)	P
Kolesterol	181	185	P=0,603
Trigliserid	143	112	P=0,005
HDL	40	43	P=0,040
LDL	117	120	P=0,604

Metabolik sendrom psöriazis hasta grubunun 28 (%35)'inde var iken, 52 (%65)'inde yoktu. Kontrol grubunun ise 17 (%21,25)'inde metabolik sendrom var iken, 63 (%78,75)'ünde metabolik sendrom yoktu. Psöriazis hasta ve kontrol grubu arasında metabolik sendrom eşlik etmesi yönünden incelenmesinde Pearson Korelasyon Testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,053).



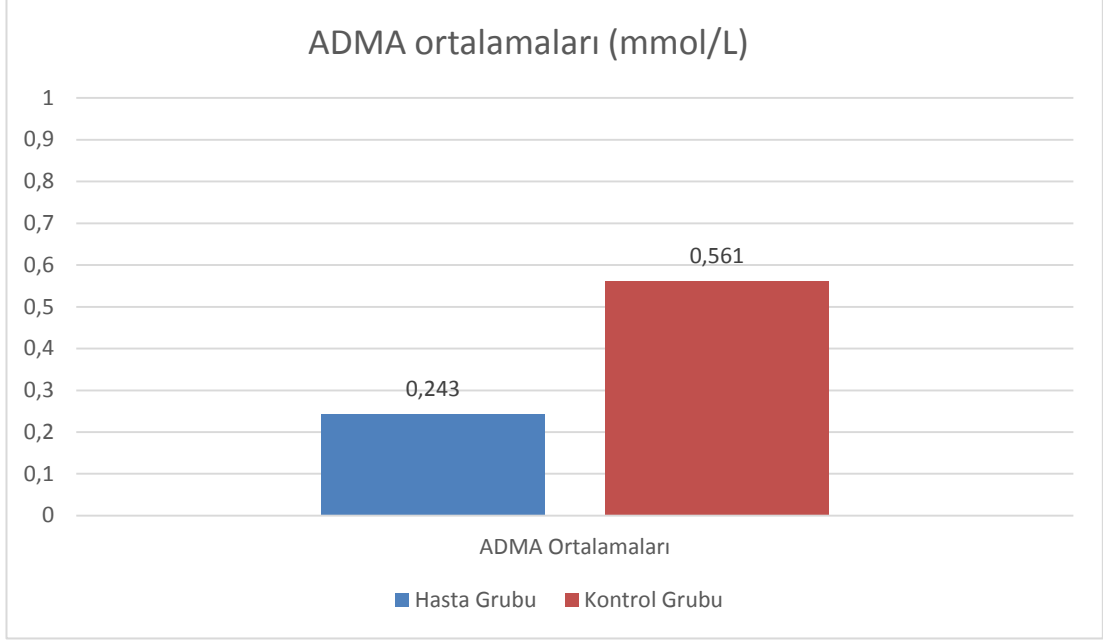
**Şekil 13:** Hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom

Psöriazis hasta grubunun bel çevresi ölçümü ortalama  $94,25 \pm 13,18$  cm olup, 66-137 cm arasında değişmektedir. Kontrol grubunun bel çevresi ölçümü ortalama  $93,75 \pm 16,79$  olup, 60-173 cm arasında değişmektedir. Psöriazis hasta ve kontrol grubu arasında bel çevresi ölçümü yönünden istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,834$ ).



**Şekil 14:** Psöriazis hasta ve kontrol grubunda ortalama bel çevresi değerleri

Çalışmaya dahil edilen 160 kişinin ADMA dağılımı değerlendirildiğinde; 0,073- ile 2,101 mmol/L aralığında ve 0,401 mmol/L ortalamasına sahip oldukları görülmüştür. Hasta grubu 0,073 ile 0,824 mmol/L aralığında dağılmaktadır ve ortalaması 0,243 mmol/L iken, kontrol grubu 0,185 ile 2,101 mmol/L aralığında dağılmaktadır ve ortalaması da 0,561 mmol/L olarak bulunmuştur. Gruplar arasında serum ADMA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ( $p=0,01$ ).



**Şekil 15:** Psöriazis hasta ve kontrol gruplarının ADMA ortalamaları

Hasta grubunda PASI skoru 10'un altında (n=71 %88,8) hafif olarak ve 10'un üzerinde şiddetli (n=9 %11,3) olarak gruplandırıldığında bu iki grup arasında ADMA ortalaması değerinin istatistiksel olarak uyumlu olmadığı görülmüştür (p=0,844).

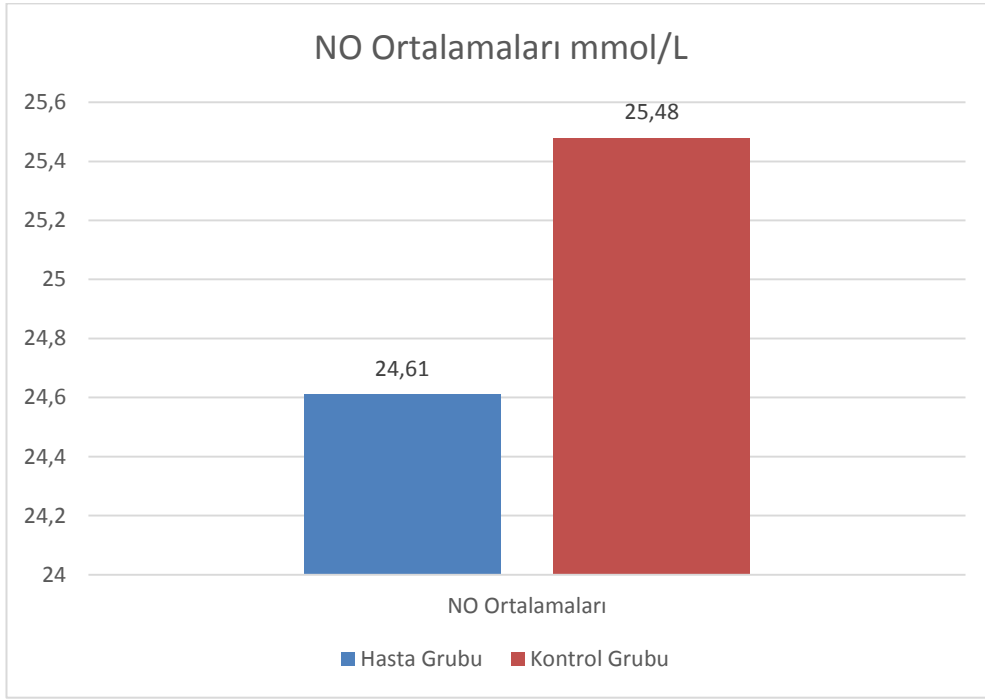
**Tablo 15:** Psöriazis şiddeti ile ADMA ilişkisi

	ADMA ortalaması (mmol/L)	P
Hafif (PASI skoru $\leq 10$ ) n=71	0,242	P=0,844
Orta ve Şiddetli (PASI skoru >10) n=9	0,251	

Psöriazis hasta grubunda ADMA değerleri ile PASI değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,825 r=-0,25).

ADMA düzeyi ile sigara içimi değişkenlerinin ilişkisi Oneway Anova testi kullanılarak incelendiğinde, sigara içen gruplar arasında ADMA değerini istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05).

Çalışmaya dahil edilen 160 kişinin NO dağılımı değerlendirildiğinde; 5,8 ile 236,3 mmol/L aralığında ve 25,04 mmol/L ortalamasına sahip oldukları görülmüştür. Hasta grubu 5,8 ile 123,5 mmol/L aralığında dağılmaktadır ve ortalaması 24,61 mmol/L iken, kontrol grubu 13,8 ile 236,3 mmol/L aralığında dağılmaktadır ve ortalaması da 25,48 mmol/L olarak bulunmuştur. Gruplar arasında serum NO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,836$ ).



**Şekil 16:** Psöriazis hasta ve kontrol gruplarının NO ortalamaları

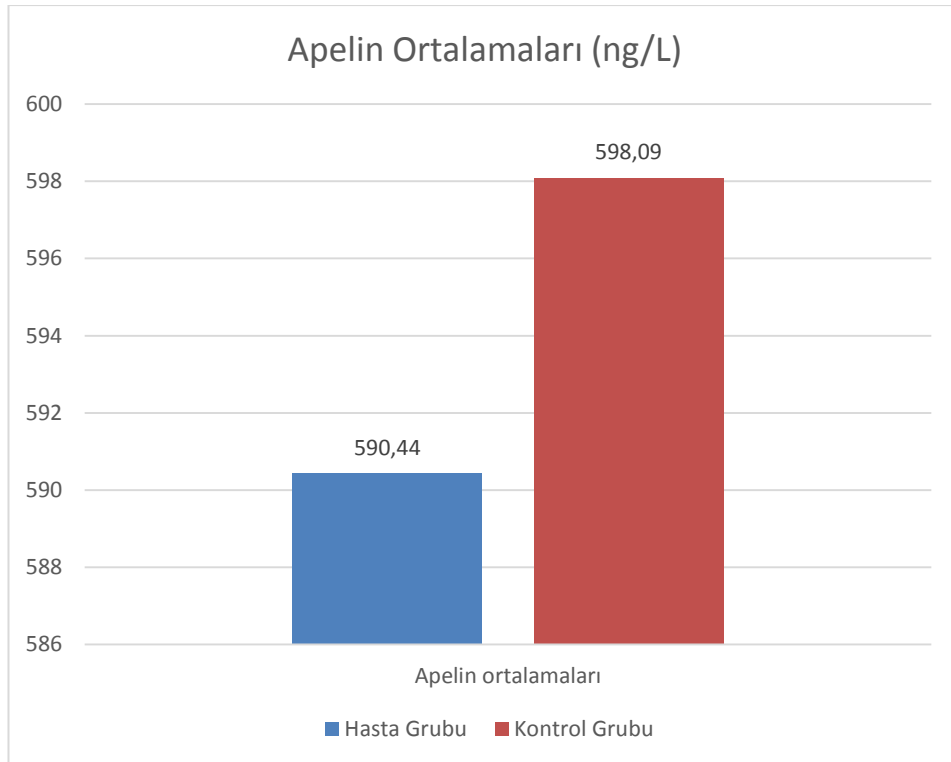
Hasta grubunda PASI skoru 10'un altında ( $n=71$  %88,8) hafif olarak ve 10'un üzerinde şiddetli ( $n=9$  %11,3) olarak gruplandırıldığında PASI şiddetine göre gruplar arasında ile NO ortalaması değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ( $p=0,670$ ).

**Tablo 16:** Psöriazis şiddeti ile NO ilişkisi

	NO ortalaması (mmol/L)	P
Hafif (PASI skoru $\leq 10$ ) n=71	24,90	P=0,670
Orta ve Şiddetli (PASI skoru $>10$ ) n=9	22,34	

Psöriazis hasta grubunda NO değerleri ile PASI değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,998).

Çalışmaya dahil edilen 160 kişinin Apelin dağılımı değerlendirildiğinde; 282 ile 3770 ng/L aralığında ve 594,26 ng/L ortalamasına sahip oldukları görülmüştür. Hasta grubu 430 ile 3218 ng/L aralığında dağılmaktadır ve ortalaması 590,44 ng/L iken, kontrol grubu 282 ile 3770 ng/L aralığında dağılmaktadır ve ortalaması da 598,09 ng/L olarak bulunmuştur. Gruplar arasında serum Apelin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. (p=0,926)



**Şekil 17:** Psöriazis hasta ve kontrol gruplarının Apelin ortalamaları



Hasta grubunda PASI skoru 10'un altında (n=71 %88,8) hafif olarak ve 10'un üzerinde şiddetli (n=9 %11,3) olarak gruplandırıldığında PASI şiddetine göre gruplar arasında ile Apelin ortalama değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (p=0,802).

**Tablo 17:** Psöriazis şiddeti ile Apelin ilişkisi

	Apelin ortalaması (ng/L)	P
Hafif (PASI skoru $\leq 10$ ) n=71	585,92	P=0,802
Orta ve Şiddetli (PASI skoru $>10$ ) n=9	626,11	

Psöriazis hasta grubunda Apelin değerleri ile PASI değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek için Pearson Korelasyon Testi kullanıldı ve istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,823, r=0,025).

VKİ ile Apelin düzeyleri karşılaştırıldığında psöriazis hasta grubunda VKİ ile Apelin düzeylerinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,853, r=0,021).

## 5.TARTIŞMA

Psöriazis, sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, kronik seyirli, genellikle vücudun ekstansör yüzeylerinde ve saçlı deride keskin sınırlı, eritemli skuamlı plaklar ile karakterize inflamatuvar bir hastalıktır (1). Hastalığın patogeneğinde kronik inflamasyon bulunmasından dolayı, kronik inflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilmektedir. Etiyolojisi net olarak bilinmeyen bu hastalıkta, genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok faktör suçlanmıştır (11).

Yakın zamanda yapılan birçok epidemiyolojik çalışma psöriazisi başta metabolik sendrom, koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalık, osteoporoz ve depresyon olmak üzere birçok komorbidite ile yakından ilişkili bir inflamatuvar sistemik hastalık olarak tanımlamaktadır (91, 137).

Hanseler ve Christopher (138) psöriazis ve farklı deri hastalıkları nedeniyle yatırılarak tedavi gören yaklaşık 40 bin hastanın dahil olduğu bir araştırmada, psöriazisli hastalarda obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıkların daha sık olduğunu bulmuşlardır.

Yapılan birçok çalışmada VKİ'nin psöriazis sıklığı ve hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu gösterilmiştir. VKİ arttıkça psöriazis riskinin arttığı öngörülmüş, mevcut psöriazisi olanlarda VKİ>25 olması, kötü prognostik faktörlerden biri olarak kabul edilmiştir (56).

Naldi ve arkadaşları (53) yapmış oldukları vaka-kontrol çalışmasında VKİ 30'un üzerinde olan vakaları, VKİ'yi 26'nın altında olan vakalarla karşılaştırdıklarında psöriazis riskinin 2 kat arttığını ortaya koymuşlar.

Takashi ve arkadaşları (139) yaptıkları bir çalışma sonucunda 122 hastada PASI skoru ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermişler.

Murray ve arkadaşları, (140) cinsiyeti aynı olan kardeşleri obezite açısından kontrol grubu olarak seçtikleri çalışmada psöriazis şiddeti ile VKİ arasında pozitif bir korelasyon tespit etmişlerdir. Bu çalışmada psöriazisli hastalar ve aynı cinsiyetli kardeş kontrolleri arasında VKİ değerlerinde kadınlarda anlamlı fark bulunurken,

erkeklerde farklılık ortaya çıkmamıştır. Ancak bu çalışmanın aksine, Huang ve arkadaşları (141) 399 hastanın alındığı ve VKİ ile klinik olarak şiddetli psöriazis arasında anlamlı derecede doğrusal ilişki saptadıkları çalışmalarında kadınlara oranla erkeklerde obezitenin psöriazis şiddeti üzerine olan etkisinin daha belirgin olduğu sonucunu ortaya koymuşlar.

Ülkemizde bu konuda yapılmış olan çalışmalara göz atarsak, Özden ve arkadaşlarının (142) yaptığı çok merkezli vaka-kontrol çalışmasında, 537 psöriazisli çocuk hasta ile 511 sağlıklı çocuk karşılaştırılmış ve hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek sıklıkta VKİ olduğu görülmüştür.

Özdemir ve arkadaşlarının (143) yapmış oldukları çalışmada VKİ ile PASI değerleri incelenmiş ancak aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Bizim çalışmamızda da bu çalışma sonuçlarına benzer şekilde psöriazisli normal, kilolu ve obez hasta grupları hastalık şiddeti açısından hafif ve orta-şiddetli olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir fark bulunamadı ( $p=0.904$ ). Hastaların VKİ ve PASI değerleri arasında da istatistiksel anlamlılık saptanmadı ( $p=0,570$ ,  $r=0.064$ ).

VKİ'ne göre normal, kilolu ve obez olarak sınıflandırılan psöriazis hastalarının ortalama PASI değerleri karşılaştırıldığında, kilolu hastaların ortalama PASI değerleri, normal ve obez hastaların ortalama PASI değerine göre istatistiksel olarak daha yüksekti ( $p=0,008$  ve  $p=0,037$ ). Ancak obez hastaların ortalama PASI değerleri normal grubun ortalama PASI değeriyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=1,00$ ).

VKİ kuvvetli biçimde vücut yağ içeriğiyle ilişkili olması ve çeşitli epidemiyolojik çalışmalarda yaygın bir biçimde kullanılmasına rağmen, genetik özelliklere ve yaşa bağlı olarak obezite ve metabolik riskler adına her zaman iyi bir gösterge olmayabilir. Yaptığımız çalışmada diğer ülkelerde yapılan çalışmalardan farklı bir sonuç ortaya çıkması irksal ve genetik farklılıkların bir sonucu olabilir.

Sigara kullanımı, insan keratinositlerinde mRNA seviyelerini ve IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indüklemektedir. Bu sitokin salınımının psöriazis başlangıcı ve alevlenmesinde erken bir anormallik olabileceği iddia edilmektedir (144).

Zhang ve arkadaşları (145) 789 psöriazis hastası ile sağlıklı kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında erkek hastaların kontrol grubuna kıyasla daha yüksek oranda sigara kullandıklarını ortaya koymuşlardır.

Naldi ve arkadaşları, (53) psöriazis oluşma riskinin sigara içen ve sigarayı bırakmış hastalarda, hiç sigara içmemiş olanlardan daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Fortes ve arkadaşlarının (146) yapmış oldukları bir çalışmada, günde 20'den fazla sigara içenlerde psöriazis şiddetinin günde 10'dan az sigara içen hastalara göre 2 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur. Bu çalışmada sonuç olarak sigaranın etkisinin kadınlarda daha önemli olduğu ortaya konmuş ve sigara tüketiminin psöriazis şiddeti üzerinde etkili olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Wolk ve arkadaşları (147) ise sigaranın psöriazis başlangıç riskini %70 oranında yükselttiği, ancak PASI değerlerinde artışla ilişkili olmadığını ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda Wolk ve arkadaşlarının çalışmasına paralel olarak, sigara içen hastalarda psöriazis şiddeti sigarayı içmiş bırakmış ve içmeyen gruba göre daha fazla değildi ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,783$ ).

Metabolik sendrom, insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir (148). Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve felç gelişme riskinin önemli göstergelerinden biridir. Metabolik sendrom sıklığı özellikle ileri yaşla artmakla birlikte prevalansı erişkinlerde ortalama %22 olarak bildirilmektedir (149).

Metabolik sendromun çoğu komponentinin psöriazisli hastalarda sık olarak görüldüğü bilinmektedir. Zindancı ve arkadaşlarının (150) yaptığı çalışmada metabolik sendrom prevalansı psöriazis grubunda %53, kontrol grubunda ise %39 olarak belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada sigara içimi, hastalığın şiddeti ve yaygınlığı ile metabolik sendrom ilişkilendirilememiştir.

Bizim çalışmamızda hastaların %35'inde metabolik sendrom saptanmış olup, sıklığının kontrol grubuna göre arttığı belirlenmiştir. Bu bulgular literatürü destekler niteliktedir.

Psöriaziste plazma lipid seviyesi değişiklikleri gözlenebildiği bildirilmektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda, sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırılan psöriazisli hastalarda, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit düzeylerinin anlamlı olarak arttığı HDL kolesterol düzeylerinin azaldığı tespit edilmiştir. Psöriatik hastalardaki lipid profil bozukluklarından, dolaşımdaki lipidler üzerine etkilerinden dolayı antipsöriatik ilaçlar da sorumlu olabilmektedir (151).

Literatürde psöriazis hastalarındaki lipid profili değişikliklerini ve bu değişikliklerin etkilerinin araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. Hastaların total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmaların birçoğunda hasta grubunda total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeyi yüksek bulunmuştur ancak literatürde normal ve düşük sonuçların alındığı çalışmalar da vardır (152-155).

Çalışmamızda, psöriazis hasta grubundakiler, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında total kolesterol ve LDL-kolesterol seviyelerinde istatistiksel olarak bir farklılık bulunmazken hasta grubunda trigliserid düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış, HDL düzeylerinde ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Sonuçlarımıza göre, psöriazis hastalarındaki artmış aterotromboza bağlı gelişen kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkışı, bu hastalarda gelişen dislipidemiye bağlı olabilir.

İlk kez 1987 yılında izole edilen ADMA, protein katabolizması sırasında oluşur ve bilinen en potent endojen vazodilatör olan endotel kaynaklı NO sentezini azaltır (106).

Nitrik oksit sentetaz yolundaki anormalliklere neden olan ADMA artışının endotel disfonksiyonuna yol açarak aterogeneizde önemli bir rolü olduğu ifade edilmektedir (156).

1874 koroner arter hastasının incelendiği geniş çaplı, prospektif bir çalışma olan AtheroGene çalışmasında, sonuç olarak yüksek ADMA düzeylerinin geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler hastalık riskinin güçlü bir göstergesi olduğu ortaya konulmuştur (157).

Şahin ve arkadaşları (158) 30 mukokutanöz, 30 vasküler tutulumlu toplam 60 Behçet hastasını, yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllülerle karşılaştırdıkları çalışmalarında, hasta grubunda plazma NO ve ADMA seviyelerini

kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksek bulmuşlar ve vasküler tutulumlu olan hastalarda, mukokutanöz tutulumlu hastalara oranla ortalama ADMA ve NO seviyelerinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu tespit etmişler

Usta ve arkadaşlarının (159) hafif ve orta şiddetli plak tip psöriazis hastalarında vasküler endotelial fonksiyonu araştırdıkları çalışmalarında hasta ve kontrol grubunda serum ADMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamamışlar.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında serum ADMA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark ortaya çıkmıştır ( $p=0,01$ ). Psöriazis hasta grubunda serum ADMA düzeyi ile PASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,825$   $r=-0,25$ ). Hasta grubunda PASI skoru 10'un altında hafif olarak ve 10'un üzerinde şiddetli olarak gruplandırıldığında bu iki grup arasında ADMA ortalaması değerinin istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür ( $p=0,844$ ). Çalışmamızda psöriazis hastalarında tespit edilen ADMA düzeyinin psöriazis hastalığı ve psöriazis hastalığının şiddeti ile artış göstermediği sonucuna vardık. Çalışmamızdaki hasta grubunun daha çok hafif psöriazis hastalardan oluşması bu hasta grubunun hafif-orta derecede inflamasyon belirteçleri göstermesi, kontrol grubuna göre serum ADMA değerlerindeki düşüklüğe neden olmuş olabilir.

NO membranlardan kolayca penetre olabilme özelliğine sahip lipofilik yapıda bir serbest radikal olup cNOS tarafından nöronlarda ve endotelial hücrelerden sentezlenirken, iNOS enzimi aracılığıyla, lökositler, makrofajlar ve mezengial hücrelerden sentezlenmektedir. Endoteldeki cNOS tarafından üretilen az miktardaki NO, düz kas kasılmasına gevşeme yanıtı olarak salınır, trombosit ve lökositlerin endotele yapışmasını sağlar. Bununla birlikte aşırı miktarda üretimi doku hasarı yaratır ve immün yanıtı bozar (160, 161). Endotel hücreleri tarafından sentezlenebilen NO vasküler sistem için önemli bir belirteçtir.

Meki ve arkadaşlarının (162) 58 psöriazisli hasta ve kontrol grubuyla yapmış oldukları çalışmada serum NO seviyelerini, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulmuşlardır. Bu çalışmada ayrıca şiddetli hastalarda, hafif hastalara göre biyokimyasal belirteçlerin daha yüksek olduğu saptanmıştır.

Gabr ve Al-Ghadir'in (163) oksidatif stresin muhtemel rolünü saptamak için yapmış oldukları çalışmada, hastaların PASI şiddetiyle NO seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır.

Clancy ve arkadaşları (160) , sistemik lupus eritematozus ve romatoid artrit gibi otoimmün durumlarda NO'nin yükseldiğini, NO'nin otoimmünite ve inflamasyonda önemli bir rol oynadığını ortaya koymuşlardır.

Derinin otoimmün bir bozukluğu olan pemfigusta mevcut olan inflamatuvar hücrelerin, NO üretimi için önemli bir kaynak oluşturduğunu fikrini öne süren Siebra ve arkadaşları (164) 22 pemfigus hastası ile yaptıkları çalışmada, serum NO düzeyi ile lezyonel derideki iNOS enzimi düzeylerinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır.

Gokhale ve arkadaşlarının (165) 36 aktif psöriazis hastası ve kontrol grubuyla yapmış oldukları çalışmalarında, NO düzeylerine bakılmış. 30'u kronik plak tip psöriazis, 4 eritrodermi, 2 generalize püstüler psöriazisten oluşan hastalarda, NO düzeyleri hastalığın şiddeti ile korele bulunmuştur.

Orem ve arkadaşları (166) yapmış oldukları çalışmada, aktif ve inaktif fazdaki 17 psöriazis hastasında NO seviyelerini değerlendirmişler ve PASI 16,5 ve üzerindeki hastalarda NO üretiminin artmış olduğunu gözlemlemişlerdir. Yapılan bu çalışmada inaktif fazdaki psöriazis hastalarında (ortalama PASI=1,7) NO seviyesi düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda kontrol grubunda hasta grubuna oranla ortalama NO düzeyleri yüksek bulunmuş ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubundaki ortalama NO düşüklüğünün, çalışma hastalarının daha çok hafif psöriazis hastalarından meydana gelmesinden dolayı olduğunu düşünmekteyiz. Psöriazis hasta grubunda serum NO düzeyi ile PASI skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ( $p=0,998$   $r=0,01$ ). Hasta grubunda PASI skoru 10'un altında hafif olarak ve 10'un üzerinde şiddetli olarak gruplandırıldığında bu iki grup arasında NO ortalaması değerinin istatistiksel olarak fark olmadığı görülmüştür ( $p=0,670$ ).

Apelin, adipositlerden salınan yeni keşfedilen bir adipokindir. Takip eden dönemlerde apelinin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu

vurgulanmıştır (119). Adipokinlerin obezitenin komplikasyonları olan hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, aterosklerozis ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların patogeneğinde rol oynadıkları ortaya konulmuştur. Apelinin hem periferde hem de santral sinir sisteminde çeşitli etkileri vardır. Apelin periferde, damarlarda; vazokonstrüksiyon, vazorelaksasyon, nitrik oksit salınımı, anjiogenezis, myokartta kontraktilite artışı ve (+) inotropik etki yaparken, böbreklerde diürez oluştururken santral sinir sisteminde sempatik stimülasyon, ACTH salınımı artışı, gonadotropin ve TSH salınımı azalması oluşturur.

Daviaud ve arkadaşları (134) fare modelleri üzerinde yapmış oldukları çalışmada, TNF- $\alpha$  verilen farelerde apelin ekspresyonunda adipoz dokuda artış ve plazmaya salınımında artış meydana geldiğini saptamışlardır. Bu durum apelin ile inflamasyon arasında potansiyel bir bağlantıyı ortaya koymaktadır.

Aozasa ve arkadaşlarının (167) sistemik sklerozisli hastalarda yapmış oldukları çalışmada, erken evre sistemik sklerozisli hastalarda, ileri evre sistemik sklerozisli hastalara göre serum apelin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseldiği sonucuna varmışlar. Erken evrede daha çok artmış olan apelin seviyelerini, sistemik sklerozisin erken evrelerindeki aktive olan anjiogenezis ile ilişkilendirmişler. Machura ve arkadaşlarının (168) atopik dermatit tanısı almış 27 çocuk hastayı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları ve adipokinleri değerlendirdikleri çalışmalarında, atopik dermatitli grupta serum apelin değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını bulmuşlar. Sonuç olarak da apelin ve visfatininin atopik dermatitli hastaları ayırt etmede mükemmel belirteçler olduğunu bildirmişler.

Dertlioğlu ve arkadaşlarının (169) 27 psöriazis hastası ve yaş, cinsiyet ve VKİ açısından eşleştirdikleri 27 kontrol hastası ile yapmış oldukları çalışmada, hastalarda serum apelin-12 düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olarak bulmuşlardır. Ayrıca hastalarda serum apelin-12 seviyeleri ile PASI şiddeti arasında pozitif bir korelasyon saptamışlar.

Literatürde psöriazis ile apelin ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakla birlikte bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında serum Apelin düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,926$ ).

PASI şiddetine göre gruplar hafif ve şiddetli olarak sınıflandırılan gruplar arasında Apelin ortalama değerinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür



( $p=0,802$ ). Ayrıca, psöriazis hasta grubunda Apelin değerleri ile PASI değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanmadı ( $p=0,823$ ,  $r=0,025$ ). Çalışmamızda VKİ ile Apelin düzeyleri karşılaştırıldığında psöriazis hasta grubunda VKİ ile Apelin düzeylerinde artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,853$ ,  $r=0,021$ ). Sonuç olarak bizim hastalarımızın inflamatuvar aktivitesi düşük sayılabilecek PASI değerlerine sahip hastalardan oluşması ve VKİ gibi visseral yağ indeksi belirtilerinin kontrol grubuna göre benzer olması gibi nedenlerden dolayı apelin değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı değildi.

## 6. SONUÇLAR

1. Bu çalışmaya psöriazis hastalığı tanısı konulan 80 hasta ile 80 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde NO, ADMA ve Apelin değerleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.
2. Hasta ve kontrol grubu arasında serum NO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
3. Hasta ve kontrol grubu arasında serum ADMA düzeyi kontrol grubunda yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunuyordu.
4. Hasta ve kontrol grubu arasında serum Apelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.
5. Kilolu hastaların ortalama PASI değerleri normal ve obez hastaların ortalama PASI değerlerinden istatistiksel olarak daha yüksek idi.
6. Hasta ve kontrol grubu arasında hasta grubunda serum trigliserid düzeyleri daha yüksek ve HDL düzeyleri daha düşük olacak şekilde istatistiksel olarak fark saptandı.
7. Metabolik sendrom sıklığı hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.
8. Hasta ve kontrol grubu arasında serum NO, ADMA ve Apelin düzeyleri PASI şiddetine göre sınıflandırıldığında istatistiksel bir korelasyon yoktu.
9. Hafif ve şiddetli psöriazis olarak sınıflandırılan hasta grupları arasında serum NO, ADMA ve Apelin düzeyleri açısından istatistiksel fark yoktu.

**10.** Çalışma grubumuzun daha çok hafif ve sınırlı lezyonları olan hastalardan oluşması ve araştırmaya dahil edilen hasta sayısının yetersiz olması çalışmamızın kısıtlılıkları olarak ortaya konulabilir. Ayrıca psöriazisin aterotrombotik etkilerini araştırmak için daha uzun süreli takip çalışmalarına ihtiyaç vardır.

## 7.KAYNAKLAR

1. Wolff K, Goldsmith L, Katz S. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. In: Hill MG, editor. New York 2008.
2. Güre MA, Adışen E. Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. Türkderm 2008; 42 özel sayı 2: 15-7.
3. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin Tarihçesi ve Epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences. 2005;1(13):1.
4. Van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology. 2nd ed. Spain: Mosby Elsevier 2008; 115-35.
5. Neimann AL, Porter SB, Gelfand JM. The epidemiology of psoriasis. 2006.
6. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Ed Tüzün Y, Güre MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL Dermatoloji İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri pp. 2008:758-9.
7. Duffy D, Spelman L, Martin N. Psoriasis in Australian twins. Journal of the American Academy of Dermatology. 1993;29(3):428-34.
8. Gelfand JM, Weinstein R, Porter SB, Neimann AL, Berlin JA, Margolis DJ. Prevalence and treatment of psoriasis in the United Kingdom: a population-based study. Archives of dermatology. 2005;141(12):1537.
9. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO, Michet CJ, Kurland LT. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. Archives of dermatology. 1991;127(8):1184.
10. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology. 1985;13(3):450-6.
11. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Ed Tüzün Y, Güre MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL Dermatoloji İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri pp. 2008:745-64.
12. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2005;6:93-122.
13. Erkek E. Psoriyazis Etiyopatogenezi. Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology Special Topics. 2008;1(3):1.

14. Brandrup F, Holm N, Grunnet N, Henningsen K, Hansen H. Psoriasis in monozygotic twins: variations in expression in individuals with identical genetic constitution. *Acta dermato-venereologica*. 1981;62(3):229-36.
15. Van Steensel MA, Steijlen PM. Genetics of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 1997;15(5):669-75.
16. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):ii40-1.
17. Henseler T. The genetics of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(2 Pt 3):S1-11.
18. Henseler T. Genetics of psoriasis. *Archives of dermatological research*. 1998;290(9):463-76.
19. Bos JD, de Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *The British journal of dermatology*. 2005;152(6):1098-107.
20. Jullien D, Barker J. Genetics of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2006;20(s2):42-51.
21. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. *Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine*. 7th ed. New York USA: McGraw-Hill, 2008:169-93.
22. Elder JT. PSORS1: linking genetics and immunology. *The Journal of investigative dermatology*. 2006;126(6):1205-6.
23. Christophers E. Genotyping psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;120(4).
24. Smith CH, Barker JN. Psoriasis and its management. *BMJ*. 2006;333(7564):380-4.
25. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007;370(9583):263-71.
26. Szczerkowska-Dobosz A. Human leukocyte antigens as psoriasis inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp*. 2005;53(5):428-33.
27. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jonsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw\*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *The Journal of investigative dermatology*. 2006;126(4):740-5.
28. Gudjonsson JE, Karason A, Antonsdottir A, Runarsdottir EH, Hauksson VB, Upmanyu R, et al. Psoriasis patients who are homozygous for the HLA-Cw\*0602 allele have a 2.5-fold increased risk of developing psoriasis

- compared with Cw6 heterozygotes. The British journal of dermatology. 2003;148(2):233-5.
29. Güre MA, Adışen E. Psoriasis, introduction, general information, epidemiology *Türkderm* 2008;42:15-7.
  30. Braun Falco O, Plewing G, Wolf G, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamos diseases. *Dermatology*. 2th ed. Springer-Verlag Berlin 2000.
  31. Türsen Ü. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatose*. 2007;6:195-214.
  32. Ergun T. Psoriasisin Sistemik Tedavi Kılavuzu: Yöntem Seçimi ve İzleme İlgili Pratik Öneriler, Tartışmalı Konular. *Turkish Journal of Dermatology*. 2007;1:8-14.
  33. Hazneci E. Tuberculin reaction and Koebner's phenomenon with tuberculin test in patients with psoriasis: A controlled study. *Türkderm*. 2003;37(2):108-12.
  34. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E. Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Archives of dermatology*. 1999;135(12):1490-3.
  35. Koo J. Population-based epidemiologic study of psoriasis with emphasis on quality of life assessment. *Dermatologic clinics*. 1996;14(3):485-96.
  36. Tagami H. Triggering factors. *Clinics in dermatology*. 1997;15(5):677-85.
  37. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Güre MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;745-64.
  38. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Archives of dermatology*. 1992;128(1):39-42.
  39. Gudjonsson JE, Thorarinsson AM, Sigurgeirsson B, Kristinsson KG, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *The British journal of dermatology*. 2003;149(3):530-4.
  40. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):606-15.
  41. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Türkderm*. 2008;42:31.
  42. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmunity reviews*. 2003;2(4):218-23.

43. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *The British journal of dermatology*. 1999;54:1-7.
44. Rosenberg EW, Belew P, Bale G. Effect of topical applications of heavy suspensions of killed *Malassezia ovalis* on rabbit skin. *Mycopathologia*. 1980;72(3):147-54.
45. Kumbasar H, Yılmaz A. Psychoneuroimmunologic mechanisms in pathogenesis of psoriasis and effects of disease at quality of life. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences Dermatology*. 2005;1(13):50.
46. Aydemir EH, Sukan MY. Psoriasisste psikosomatik faktörler, psikolojik durum ve psoriasisli hastaya yaklaşım. *Türkderm*. 2008;42:2.
47. Basavaraj KH, Ashok NM, Rashmi R, Praveen TK. The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *International journal of dermatology*. 2010;49(12):1351-61.
48. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP at al. eds. *Dermatology*. Mosby, London, 2008.
49. Boyd AS, Morris LF, Phillips CM, Menter MA. Psoriasis and pregnancy: hormone and immune system interaction. *International journal of dermatology*. 1996;35(3):169-72.
50. Tauscher AE, Fleischer AB, Jr., Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2002;6(6):561-70.
51. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. 2000;25(2):107-10.
52. Attwa E, Swelam E. Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2011;25(7):782-7.
53. 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. *The Journal of investigative dermatology*. 2005;125(1):61-7.
54. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *The British journal of dermatology*. 2005;153(4):706-14.
55. Ali Gürer M, Gökalp H. Psoriasis ve Obezite. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Türkderm*. 2012;46(1).
56. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010;63(6):1058-69.

57. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica*. 1986;172(6):298-304.
58. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;54(3 Suppl 2):S67-80.
59. Burgdorf WHC, Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M. Braun-Falco's *Dermatology*: Springer; 2008.
60. Wolk K, Haugen HS, Xu W, Witte E, Waggie K, Anderson M, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not. *J Mol Med*. 2009;87(5):523-36.
61. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose*. 2003; 2: 95-102.
62. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25high regulatory T cells in psoriasis: mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol*. 2005;174(1):164-73.
63. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64(2):ii30-6.
64. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clinical and experimental immunology*. 2004;135(1):1-8.
65. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(13):62-7.
66. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(13):22-6.
67. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology*. 2001;26(4):314-20.
68. Myers WA, Gottlieb AB, Mease P. Psoriasis and psoriatic arthritis: clinical features and disease mechanisms. *Clinics in dermatology*. 2006;24(5):438-47.
69. Aktaş A. Püstüler Psoriyazis ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(13):27.
70. Iizuka H, Takahashi H, Ishida-Yamamoto A. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2003;295(1):25.
71. Erkek E. Dermatolojik Hastalıklarda Tırnak-1: Psoriyazis ve Liken Planus. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2007;3(30):12.



72. Cribier BJ. Psoriasis under the microscope. *JEADV*. 2006; 20:3-9.
73. Okun MM. Psoriasis Area and Severity Index: nuts and bolts of measuring disease severity in psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2008;26(6):653-6.
74. Ortonne JP. A paradigm for the systemic treatment of plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006 Nov; 20 (Suppl. 2): 77–9.
75. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(4):643-59.
76. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(3):416-30.
77. Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *Turkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences*. 2005;1(13):68.
78. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *European journal of dermatology : EJD*. 2003;13(4):331-42.
79. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *The British journal of dermatology*. 2005;152(4):597-615.
80. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *The British journal of dermatology*. 2004;67:1-10.
81. Leonardi C, Matheson R, Zachariae C, Cameron G, Li L, Edson-Heredia E, et al. Anti-interleukin-17 monoclonal antibody ixekizumab in chronic plaque psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(13):1190-9.
82. Papp KA, Leonardi C, Menter A, Ortonne JP, Krueger JG, Kricorian G, et al. Brodalumab, an anti-interleukin-17-receptor antibody for psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2012;366(13):1181-9.
83. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clinics in dermatology*. 2005;23(5):491-502.
84. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;2:1-70.
85. Alwawi EA, Krulig E, Gordon KB. Long-term efficacy of biologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatologic therapy*. 2009;22(5):431-40.

86. Poulalhon N, Begon E, Lebbe C, Liote F, Lahfa M, Bengoufa D, et al. A follow-up study in 28 patients treated with infliximab for severe recalcitrant psoriasis: evidence for efficacy and high incidence of biological autoimmunity. *The British journal of dermatology*. 2007;156(2):329-36.
87. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;66(5):618-25.
88. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatologic therapy*. 2008;21(2):131-41.
89. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(5):826-50.
90. Atakan N, Doğan S. Psoriasis Sistemik Bir Hastalık mıdır? *Turkish Journal of Dermatology*. 2012;6(3).
91. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129(7):1601-3.
92. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *The Journal of investigative dermatology*. 2010;130(7):1785-96.
93. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *The Journal of dermatology*. 2010;37(2):146-55.
94. Marsh N, Marsh A. A short history of nitroglycerine and nitric oxide in pharmacology and physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2000;27(4):313-9.
95. Freire MA, Guimaraes JS, Leal WG, Pereira A. Pain modulation by nitric oxide in the spinal cord. *Front Neurosci*. 2009;3(2):175-81.
96. Mendes-Ribeiro AC, Mann GE, de Meirelles LR, Moss MB, Matsuura C, Brunini TM. The role of exercise on L-arginine nitric oxide pathway in chronic heart failure. *Open Biochem J*. 2009;3:55-65.
97. Bryan NS, Bian K, Murad F. Discovery of the nitric oxide signaling pathway and targets for drug development. *Frontiers in bioscience : a journal and virtual library*. 2009;14:1-18.
98. Weller R. Nitric oxide--a newly discovered chemical transmitter in human skin. *The British journal of dermatology*. 1997;137(5):665-72.

99. Bruch-Gerharz D, Ruzicka T, Kolb-Bachofen V. Nitric oxide and its implications in skin homeostasis and disease - a review. *Archives of dermatological research*. 1998;290(12):643-51.
100. Mustafa BÇ, Turgut M, Türköz Y, Aygün AD, Engin MG. Nitrik Oksit (NO) ve Nitrik Oksit Sentaz (NOS)'in Fizyolojik ve Patolojik Özellikleri. *Türkiye Klinikleri Pediatri Dergisi*. 2001;10(4):226.
101. Heck DE, Laskin DL, Gardner CR, Laskin JD. Epidermal growth factor suppresses nitric oxide and hydrogen peroxide production by keratinocytes. Potential role for nitric oxide in the regulation of wound healing. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(30):21277-80.
102. Qureshi AA, Lerner LH, Lerner EA. From bedside to the bench and back. Nitric oxide and the cutis. *Archives of dermatology*. 1996;132(8):889-93.
103. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G,N-G- and N-G,N'-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalactosyl- and galactosyl-delta-hydroxylysine from human urine. *The Journal of biological chemistry*. 1970;245(21):5751-8.
104. Ogawa T, Kimoto M, Sasaoka K. Occurrence of a new enzyme catalyzing the direct conversion of NG,NG-dimethyl-L-arginine to L-citrulline in rats. *Biochemical and biophysical research communications*. 1987;148(2):671-7.
105. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;20(12):S60-2.
106. Cooke JP. Does ADMA cause endothelial dysfunction? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20(9):2032-7.
107. Valkonen VP, Laaksonen R. Asymmetric dimethylarginine (ADMA) and acute vascular events. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2004;348(1-2):9-17.
108. McDonald KK, Zharikov S, Block ER, Kilberg MS. A caveolar complex between the cationic amino acid transporter 1 and endothelial nitric-oxide synthase may explain the "arginine paradox". *The Journal of biological chemistry*. 1997;272(50):31213-6.
109. Teerlink T, Luo Z, Palm F, Wilcox CS. Cellular ADMA: regulation and action. *Pharmacological research : the official journal of the Italian Pharmacological Society*. 2009;60(6):448-60.
110. Chan NN, Chan JC. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a potential link between endothelial dysfunction and cardiovascular diseases in insulin resistance syndrome? *Diabetologia*. 2002;45(12):1609-16.

111. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor. *The Journal of nutrition*. 2004;134(10):2842S-7S.
112. Achan V, Broadhead M, Malaki M, Whitley G, Leiper J, MacAllister R, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(8):1455-9.
113. Boger RH, Ron ES. L-Arginine improves vascular function by overcoming deleterious effects of ADMA, a novel cardiovascular risk factor. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2005;10(1):14-23.
114. Cooke JP. Asymmetrical dimethylarginine: the Uber marker? *Circulation*. 2004;109(15):1813-8.
115. Kielstein JT, Impraim B, Simmel S, Bode-Boger SM, Tsikas D, Frolich JC, et al. Cardiovascular effects of systemic nitric oxide synthase inhibition with asymmetrical dimethylarginine in humans. *Circulation*. 2004;109(2):172-7.
116. Siekmeier R, Grammer T, Marz W. Roles of oxidants, nitric oxide, and asymmetric dimethylarginine in endothelial function. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2008;13(4):279-97.
117. Eid HM, Arnesen H, Hjerkin EM, Lyberg T, Seljeflot I. Relationship between obesity, smoking, and the endogenous nitric oxide synthase inhibitor, asymmetric dimethylarginine. *Metabolism: clinical and experimental*. 2004;53(12):1574-9.
118. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochemical and biophysical research communications*. 1998;251(2):471-6.
119. Habata Y, Fujii R, Hosoya M, Fukusumi S, Kawamata Y, Hinuma S, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochimica et biophysica acta*. 1999;13(1):25-35.
120. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem*. 2000;74(1):34-41.
121. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regulatory peptides*. 2005;126(3):233-40.
122. Matsumoto M, Hidaka K, Akiho H, Tada S, Okada M, Yamaguchi T. Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain. *Neurosci Lett*. 1996;219(2):119-22.

123. Choe H, Farzan M, Konkel M, Martin K, Sun Y, Marcon L, et al. The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol.* 1998;72(7):6113-8.
124. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regulatory peptides.* 2001;99(2-3):87-92.
125. Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *European journal of pharmacology.* 2003;470(3):171-5.
126. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *The Journal of biological chemistry.* 2004;279(25):26274-9.
127. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-Pyr(1)Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *British journal of pharmacology.* 2001;132(6):1255-60.
128. Kasai A, Shintani N, Oda M, Kakuda M, Hashimoto H, Matsuda T, et al. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochemical and biophysical research communications.* 2004;325(2):395-400.
129. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res.* 2002;91(5):434-40.
130. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin-immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett.* 2002;327(3):193-7.
131. Reaux A, De Mota N, Skultetyova I, Lenkei Z, El Messari S, Gallatz K, et al. Physiological role of a novel neuropeptide, apelin, and its receptor in the rat brain. *J Neurochem.* 2001;77(4):1085-96.
132. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Chartrel N, Roesch D, Dujardin C, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2004;101(28):10464-9.
133. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guigne C, Mazzucotelli A, et al. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology.* 2005;146(4):1764-71.

134. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNFalpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *Faseb J*. 2006;20(9):1528-30.
135. Puffer BA, Sharron M, Coughlan CM, Baribaud F, McManus CM, Lee B, et al. Expression and coreceptor function of APJ for primate immunodeficiency viruses. *Virology*. 2000;276(2):435-44.
136. Zhou N, Zhang X, Fan X, Argyris E, Fang J, Acheampong E, et al. The N-terminal domain of APJ, a CNS-based coreceptor for HIV-1, is essential for its receptor function and coreceptor activity. *Virology*. 2003;317(1):84-94.
137. Lotti T, Hercogova J, Prignano F. The concept of psoriatic disease: can cutaneous psoriasis any longer be separated by the systemic comorbidities? *Dermatologic therapy*. 2010;23(2):119-22.
138. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;32(6):982-6.
139. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis: *J Dermatol Sci*. 2009 Jul;55(1):74-6.
140. Murray ML, Bergstresser PR, Adams-Huet B, Cohen JB. Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clinical and experimental dermatology*. 2009;34(2):140-4.
141. Huang YH, Yang LC, Hui RY, Chang YC, Yang YW, Yang CH, et al. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24(9):1035-9.
142. Ozden MG, Tekin NS, Gurer MA, Akdemir D, Dogramaci C, Utas S, et al. Environmental risk factors in pediatric psoriasis: a multicenter case-control study. *Pediatric dermatology*. 2011;28(3):306-12.
143. Özdemir M, Okudan N, Gümüşel M, Gökbel H, Mevlitoglu İ. Serum leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. *T Klin J Dermatol* 2006;16:98-101.
144. Jeong SH, Park JH, Kim JN, Park YH, Shin SY, Lee YH, et al. Up-regulation of TNF-alpha secretion by cigarette smoke is mediated by Egr-1 in HaCaT human keratinocytes. *Experimental dermatology*. 2010;19(8):1600-0625.
145. Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yang S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *International journal of dermatology*. 2002;41(10):659-62.
146. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Archives of dermatology*. 2005;141(12):1580-4.

147. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta dermato-venereologica*. 2009;89(5):492-7.
148. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, Bolu E, et al. Metabolik sendrom kılavuzu. 2009.
149. Türkiye endokrinoloji ve metabolizma derneği. Metabolik sendrom klavuzu. 1. Baskı. Ankara: Tuna matbaacılık 2009; 7-13.
150. Zindanci I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *TheScientificWorldJournal*. 2012;312463(10):24.
151. Pietrzak A, Michalak-Stoma A, Chodorowska G, Szepietowski JC. Lipid disturbances in psoriasis: an update. *Mediators of inflammation*. 2010;535612(10):20.
152. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2007;21(10):1330-2.
153. Bajaj DR, Mahesar SM, Devrajani BR, Iqbal MP. Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2009;59(8):512-5.
154. Toker A, Kadi M, Yildirim AK, Aksoy H, Akcay F. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell biochemistry and function*. 2009;27(3):176-80.
155. Dreiherr J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta dermato-venereologica*. 2008;88(6):561-5.
156. Boger RH, Lentz SR, Bode-Boger SM, Knapp HR, Haynes WG. Elevation of asymmetrical dimethylarginine may mediate endothelial dysfunction during experimental hyperhomocyst(e)inaemia in humans. *Clin Sci*. 2001;100(2):161-7.
157. Schnabel R, Blankenberg S, Lubos E, Lackner KJ, Rupprecht HJ, Espinola-Klein C, et al. Asymmetric dimethylarginine and the risk of cardiovascular events and death in patients with coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Circ Res*. 2005;97(5):11.
158. Sahin M, Arslan C, Naziroglu M, Tunc SE, Demirci M, Sutcu R, et al. Asymmetric dimethylarginine and nitric oxide levels as signs of endothelial dysfunction in Behcet's disease. *Ann Clin Lab Sci*. 2006;36(4):449-54.
159. Usta M, Yurdakul S, Aral H, Turan E, Oner E, Inal BB, et al. Vascular endothelial function assessed by a noninvasive ultrasound method and serum

- asymmetric dimethylarginine concentrations in mild-to-moderate plaque-type psoriatic patients. *Clinical biochemistry*. 2011;44(13):1080-4.
160. Clancy RM, Amin AR, Abramson SB. The role of nitric oxide in inflammation and immunity. *Arthritis and rheumatism*. 1998;41(7):1141-51.
  161. Davies MG, Fulton GJ, Hagen PO. Clinical biology of nitric oxide. *The British journal of surgery*. 1995;82(12):1598-610.
  162. Meki AR, Al-Shobaili H. Serum Vascular Endothelial Growth Factor, Transforming Growth Factor beta1, and Nitric Oxide Levels in Patients With Psoriasis Vulgaris: Their Correlation to Disease Severity. *Journal of clinical laboratory analysis*. 2014;22(10):21717.
  163. Gabr SA, Al-Ghadir AH. Role of cellular oxidative stress and cytochrome c in the pathogenesis of psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2012;304(6):451-7.
  164. Siebra MX, Santos MA, Almeida TL, Leite AC, Cunha FQ, Rocha FA. Evidence for the participation of nitric oxide in pemphigus. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica*. 2006;39(5):671-5.
  165. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP, Deshpande S, Damle DK. A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2005;71(3):175-8.
  166. Orem A, Aliyazicioglu R, Kiran E, Vanizor B, Cimmocodeit G, Deger O. The relationship between nitric oxide production and activity of the disease in patients with psoriasis: *Arch Dermatol*. 1997 Dec;133(12):1606-7.
  167. Aozasa N, Asano Y, Akamata K, Noda S, Masui Y, Yamada D, et al. Serum apelin levels: clinical association with vascular involvements in patients with systemic sclerosis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2013;27(1):37-42.
  168. Machura E, Szczepanska M, Ziora K, Ziora D, Swietochowska E, Barc-Czarnecka M, et al. Evaluation of adipokines: apelin, visfatin, and resistin in children with atopic dermatitis. *Mediators of inflammation*. 2013;760691(10):14.
  169. Dertlioglu SB, Cicek D, Suleyman A. Increased serum apelin-12 and lipid profile in patients with and without psoriasis: *Eur J Dermatol*. 2013 Nov-Dec;23(6):885-6.



## 8.ÖZGEÇMİŞ

Mehmet Uğur İNAN, 1985 yılında Antakya'da doğdu. 2003'te İstanbul Atatürk Fen Lisesi'ni, 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'ni bitirdi. Ağrı/Doğubeyazıt'ta Sağlık Bakanlığı'na bağlı Sağlık Ocağı ve Ana Çocuk Sağlığı Merkezi'nde pratisyen hekim olarak çalıştı. 2010 yılında araştırma görevlisi olarak Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda çalışmaya başladı ve 2014 yılında uzmanlık eğitimini tamamladı.