

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı

PSORIASİSLİ HASTALARDA SERUM VİSFATİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nurhal Mercan Bozkurt

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Yıldırım

2009-İSPARTA

T.C.
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp fakültesi
Dermatoloji Anabilim Dalı

PSORİASİSLİ HASTALARDA SERUM VİSFATİN
DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Nurhal Mercan Bozkurt

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet Yıldırım

Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından 1601-TU-08
proje numarası ile desteklenmiştir.

2009-İSPARTA

ÖNSÖZ

Bu tezin hazırlanmasında emeği geçen danışman hocam Doç. Dr. Mehmet Yıldırım'a, asistanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocalarım Prof. Dr. Vahide Baysal Akkaya, Prof. Dr. Pınar Yüksel Başak, Yrd. Doç. Dr. Ali Murat Ceyhan ve Yrd. Doç. Dr. İjlal Erturan'a, özellikle Dr. Türkan Gönül olmak üzere zorlu geçen beş yılımı zevkle paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, katkılarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı asistanlarından Dr. Yusuf Kara'ya ve Halk Sağlığı Anabilim Dalı asistanlarından Dr. Tufan Nayir'a teşekkürlerimi sunarım.

Doğduğum günden bu yana hep yanımda olan, bana her konuda destek olan ve yoğun çalışma temposu içerisinde büyük bir sabır ve özveriyle oğlumun da yanında olup, ilgi ve sevgisini asla esirgemeyen sevgili anneme, anlayışını ve sevgisini her zaman hissettiğim sevgili eşime, babama ve kardeşime, varlığıyla tüm sıkıntılarımı alıp götüren, benim mutluluk kaynağım canım oğluma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Önsöz	ii
İçindekiler	iii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Psoriasis	3
2.1.1 Tarihçe	3
2.1.2 Epidemiyoloji	3
2.1.3 Etyoloji	4
2.1.3.1 Genetik Faktörler	4
2.1.3.2 Tetikleyici Faktörler	5
2.1.3.2.1 Ekzojen Faktörler ve Travma	5
2.1.3.2.2 Enfeksiyonlar	6
2.1.3.2.3 Endokrin ve Metabolik Faktörler	6
2.1.3.2.4 Psikojenik Faktörler	6
2.1.3.2.5 İlaçlar	7
2.1.3.2.6 Alkol ve Sigara	7
2.1.3.2.7 Diyet	7
2.1.3.2.8 Güneş Işığı	8
2.1.3.2.9 Oksidan-Antioksidan Sistemi	8
2.1.4. Patogenez	8
2.1.4.1 Keratinosit Aktivasyonu	9
2.1.4.2 Vasküler/Endotelial Aktivasyon	10
2.1.4.3 İmmun Aktivasyon	11
2.1.5. Klinik	17
2.1.5.1 Psoriasis Vulgaris	18
2.1.5.2 Guttat Psoriasis	18
2.1.5.3 Foliküler Psoriasis	19
2.1.5.4 Seboreik Psoriasis	19
2.1.5.5 Palmoplantar Psoriasis	19
2.1.5.6 İnvers Psoriasis	19
2.1.5.7 Genital Psoriasis	20
2.1.5.8 Napkin Psoriasis	20
2.1.5.9 Anüler Psoriasis	20
2.1.5.10 Rupioid Psoriasis	20
2.1.5.11 Püstüler Psoriasis	21
2.1.5.11.1 Jeneralize Püstüler Psoriasis	21
2.1.5.11.2 Lokalize Püstüler Psoriasis	22
2.1.5.12 Eritrodermik Psoriasis	23
2.1.5.13 Psoriatik Artrit	23
2.1.5.14 Tırnak Psoriasis	23
2.1.6 Histopatoloji	24
2.1.7 Laboratuvar Bulguları	25
2.1.8 Tanı	25
2.1.9 Ayırıcı Tanı	26

2.1.10 Psoriasisle Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar	27
2.1.11 Tedavi	28
2.2. Visfatin	30
2.2.1 Tanımlama	30
2.2.2 Metabolik Etkileri	31
2.2.3 Visfatin ve İmmun Sistem	33
2.2.4 Visfatin ve Psoriasis	35
2.2.5 Visfatin ve Diğer Hastalıklar	36
2.2.6 Visfatin Ölçüm Yöntemleri	37
3. MATERYAL ve METOD	38
3.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	38
3.2 PASI Skorlarının Hesaplanması	38
3.3 Vücut Kitle İndekslerinin Hesaplanması	39
3.4 Serum Visfatin Ölçümü	39
3.5 Serum TNF- α ve IL-6 Seviyelerinin Ölçümü	39
3.6 İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	44
ÖZET	49
SUMMARY	50
KAYNAKLAR	51
EKLER	55

1. GİRİŞ

Psoriasis poligenik tip heredite gösteren, çevresel ve sosyal faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöriyel etyolojili, kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Hastalığın insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkileyen genleri de içeren genetik yatkınlık zemininde otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (2).

Pre-B hücre koloni güçlendirici faktör (Pre-B cell colony-enhancing factor) (PBEF) olarak da bilinen visfatinin proinflamatuvar bir sitokin olduğu ve çeşitli inflamatuvar hastalıklarda kanda ya da dokudaki seviyelerinin yükseldiği saptanmıştır. Visfatinin aktive nötrofillerde upregüle edildiği ve kültür ortamına eklendiğinde nötrofil apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiş ve böylece bir sitokin olduğu kanıtlanmıştır. Visfatin tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), interlökin (IL)-1 β , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükler (3). Ayrıca IL-8 artışına sebep olarak nötrofil infiltrasyonunu hızlandırabilmektedir. Nötrofiller de visfatin ve IL-8 üretmekte ve böylece visfatin bir döngü şeklinde inflamatuvar olaya katılmaktadır (4).

Visfatinin periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-1 β , IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra), IL-6, IL-10 ve TNF- α 'yı doz bağımlı olarak indüklediği ayrıca monositlerde T hücre aktivasyonunda rol oynayan CD54 (interselüler adezyon molekülü 1, ICAM1), CD40 ve CD80 gibi kostimülatör moleküllerin hücre yüzey ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Böylece visfatinin T hücre aktivasyonunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. B hücre matürasyonu, T hücre aktivasyon ve proliferasyonu gibi çeşitli immunolojik fonksiyonları olan IL-6, visfatin uyarısıyla makrofaj ve dendritik hücrelerde anlamlı oranda upregüle edilen tek sitokin olarak bildirilmiştir (5).

Visfatin ekspresyonu sepsis, akut akciğer hasarı, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, miyokardiyal infarkt gibi bazı akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır ve nötrofil apoptozisini inhibe ederek inflamasyonun devamlılığında anahtar rol oynamaktadır (3).

Visfatinin T hücre aracılı immünitede rol oynaması ve psoriasisin T hücre aracılı inflamatuvar hiperproliferatif bir deri hastalığı olması nedeniyle bu çalışmada

psoriasisli hastalar ve sağlıklı kontrollerden alınan serumlarda visfatin, TNF- α ve IL-6 düzeyleri ölçölerek visfatinin hastalık patogenezindeki rolü araştırılmış, hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilişkisi değerlendirilmiştir. Tüm çalışma grubunun vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplanarak visfatin düzeyleri ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tarihçe

Psoriasis, eski çağlardan beri bilinmekle birlikte deri bulgularının başka hastalıklarla karıştırılması nedeniyle ilk tanımlamanın kime ait olduğu bilinmemektedir. Bu nedenle psoriasis, özel bir hastalık niteliğini ancak 19. yüzyıl başlarında kazanabilmiştir (6). Psoriasis olması olası hastalıktan ilk kez Hippocrates 'psora' ve 'lepra' terimlerini kullanarak bahsetmiştir. Celsus günümüzün psoriasis olan antiteyi ilk betimleyen yazar olmuş ve günümüzde 'Auspitz fenomeni' olarak bilinen skuamaların kazınmasıyla ortaya çıkan kanamayı da tarif etmiştir. Galenus 'psora (uyuz)' kelimesine '-iasis' eki takılarak oluşturulan 'psoriasis (uyuzlanma)' sözcüğünü ilk kullanan yazardır. Robert Willan 1798'de psoriasisin klasik klinik tanımlamasını yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu ayrıntılarıyla ortaya koymuş ve 'psoriasis' adını bu hastalığa veren ilk kişi olmuştur (7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis epidemiyolojisi ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (7). Hastalığın tüm dünyadaki prevalansı %2 olarak belirtilmektedir (8). Genellikle soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sık görülmektedir (7). Yapılan çalışmalarda beyaz ırkın diğer ırklara göre daha fazla etkilendiği bildirilmiştir (7,9). Epidemiyolojik çalışmalar romatoid artrit, kolit, diyabet gibi bir grup hastalığın psoriasis ile daha sık ilişkili olduğunu buna karşılık atopik dermatit ve alerjik hastalıklarla daha az ilişkili olduğunu göstermektedir (10). Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte 20-30 ve 50-60 yaşlarında iki kez pik yapar. Hastaların yaklaşık olarak %75'inde başlangıç yaşı 40 yaşından öncedir (8). Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür (7,9,11). Türkiye'de yapılan bir çalışmada hastalığın

prevalansı %1,3 olarak saptanmış, kadınlarda 1,5 kat daha sık görüldüğü ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir (12).

2.1.3. Etyoloji

Psoriasis poligenik tip heredite gösteren, çevresel ve sosyal faktörlerin etkisiyle oluşan multifaktöriyel etyolojili bir deri hastalığıdır (1). Hastalığın HLA kompleksini etkileyen genleri de içeren genetik yatkınlık zemininde otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (2).

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar, aile çalışmaları ve HLA tiplendirme çalışmaları psoriasis etyolojisinde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini göstermektedir (13). Psoriasisli bireyin yakınlarında psoriasis insidansının yüksek olması, ebeveynlerden biri ya da her ikisinde de psoriasis olan bireyde hastalık insidansında orantısız bir artışın saptanması, monozigot ikizlerden birinde hastalık varsa diğerinde de görülme riskinin yüksek olması ve belli major histokompatibilite antijenlerinin psoriasisle artmış birliktelik göstermesi psoriasisde genetik yatkınlığın varolduğu görüşünü desteklemektedir (2). Ancak multifaktöriyel etyolojiyi destekler nitelikte, hastaların sadece %30'unda aile öyküsü saptanabilmektedir (13). Yapılan bir çalışmada her iki ebeveynde hastalık varsa çocuklarda hastalık gelişme riski %41, tek bir ebeveyn etkilenmişse risk %14, kardeşlerden birinde psoriasis varsa diğerinde ortaya çıkma olasılığı %6 olarak bulunmuştur (8). Monozigot ikizlerde psoriasis görülme oranı %60-73 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (1). Yapılan HLA çalışmaları psoriasisin HLA B13, B17, Bw37, Bw16, Bw17, Bw35, Bw57, Aw19, A30, Bw6, Cw6, DR7 ile ilişkili olduğunu göstermektedir (8,9,14). En yüksek birliktelik %70 oranında HLA Cw6 ile bildirilmiştir (1,2,14). HLA Cw6, B13 ve B17'nin erken başlayan psoriasisin en özgün markırları olduğu belirlenmiştir. Bu olgularda HLA Cw6'nın pozitiflik oranı %85,3 olarak bildirilmiştir (15). HLA Cw6, HLA DR7 ile HLA DQA1*0201'in psoriasisde yatkınlıkta esas belirleyici oldukları bildirilmiştir (2,15). Erken başlangıçlı psoriasisli hastalarda daha sık bulunan Psoriasis

Susceptibility I (PSORS I) adlı bir gen saptanmıştır. Bu genin genç yaşta hastalık gelişen kişilerde major rol oynadığı düşünülmektedir (13). Psoriatik artrit ve jeneralize püstüler psoriasisde HLA B27, guttat psoriasisde HLA Cw6, HLA B17, HLA B13, eritrodermik psoriasisde HLA B13 ve B17, palmoplantar püstüler psoriasisde ise HLA B8, Cw7, DR3, Aw19 ve Bw35'in daha sık görüldüğü bildirilmiştir (8,13). Bazı klinisyenler erken başlangıçlı (40 yaş altı), aile öyküsü olan, HLA Cw6 ekspresyonu olan hastaları tip I; geç başlangıçlı (40 yaş üzeri), aile öyküsü olmayan, HLA Cw6 ekspresyonu olmayan hastaları tip II psoriasis olarak sınıflandırmıştır (8). Tip I psoriasisli olgularda HLA Cw6'ya ek olarak HLA B13, B57 ve DR7 birlikteliği, tip II psoriasisli olgularda ise HLA B27 ve Cw2 birlikteliği gösterilmiştir (1,2). Psoriasisde duyarlılık geni, HLA-C lokusu yakınındaki 6p kromozomu üzerinde bulunur. Özellikle 3 lokus; S geni, TNF-1 ve ısı şok proteini (HSP) 60, HLA-C bölgesi yanında veya 6. kromozom bölgesinde yer alır. Hastalığın oluşumunda bu lokuslardaki yapısal varyasyonlar ve değişimler önemli rol oynayabilir (15). Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmada psoriasisde HLA A30, Cw3, Cw6, DR7, DR14, DQ8 ve DQ9 antijenleri ile birliktelik gösterilmiştir (16).

2.1.3.2. Tetikleyici Faktörler

Hem eksternal hem de sistemik olarak etkili tetikleyici faktörlerle genetik olarak eğilimli bireylerde psoriasis ortaya çıkabilir (8).

2.1.3.2.1. Ekzojen Faktörler ve Travma

Derideki hasara bağlı olarak hasarlı bölgede psoriatik lezyonların ortaya çıkışı Heinrich Köbner tarafından tanımlanmış olup, psoriatik lezyonlar yanık, morbiliform ilaç erüpsiyonları, viral ekzantem gibi diğer deri hastalıkları ile de tetiklenebilir (8). Ayrıca ekzojen faktörler arasında radyasyon, dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı, toksik ajan maruziyeti, kronik iritan dermatitler ve psoriasis tedavisinde kullanılan bazı topikal ajanlar sayılabilir (11).

2.1.3.2.2. Enfeksiyonlar

Özellikle bakteriyel enfeksiyonlar olmak üzere birçok enfeksiyon psoriasis tetikleyebilir veya semptomları şiddetlendirebilir. Altta yatan bir enfeksiyon odağı hastaların yaklaşık %44'ünde görülür (8). Beta-hemolitik streptokoklar kesin tanımlanmış olan ve özellikle Cw*0602 alleli taşıyanlarda en sık suçlanan etkendir (17). Beta-hemolitik streptokoklar özellikle guttat psoriasis alevlenmesinde önemli rol oynamakla birlikte bazen püstüler veya plak tip psoriasis de alevlendirebilmektedir (8). Psoriasis hastalarında streptokokus pyogenes 60-kD ısı şok proteinine karşı IgG tipi antikorlar tespit edilmiştir (1). Bazen subklinik geçirilen enfeksiyonlar da tetikleyici olabildiğinden anamnezle yetinmemek gerekir (9). Streptokoklar dışında stafilokokus aureus, kandida albicans, pitrosporum orbikulare, human papilloma virüs gibi çeşitli enfeksiyöz ajanlar da tetikleyici faktörler arasındadır (17).

Kronik psoriasis hastalarında CD8+ T hücreleri ön planda olup HIV pozitif bireylerde CD4+ T hücre sayısında belirgin azalma olması psoriasis aktivasyonu ve kötü prognoz ile ilişkilidir (17). HIV pozitif psoriasis hastalarında hastalığın alevlendiği gösterilmiştir ancak hastalık sıklığı değişmemektedir (8).

2.1.3.2.3 Endokrin ve Metabolik Faktörler

Hipokalseminin jeneralize püstüler psoriasis için tetikleyici bir faktör olduğu bildirilmiştir. Aktif vitamin D3 analogları psoriasis iyileştirmekle birlikte anormal vitamin D3 seviyelerinin hastalığı tetikleyebildiği belirtilmektedir. Gebelik hastalık aktivitesini azaltabilir ancak hipokalsemiyle ilişkili olarak impetigo herpetiformis olarak da adlandırılan püstüler psoriasis formu gelişebilmektedir (8).

2.1.3.2.4 Psikojenik Faktörler

Stres psoriasis için iyi tanımlanmış bir sistemik tetikleyici faktördür (8). Mevcut hastalığı alevlendirebildiği gibi hastalığın ilk ortaya çıkışında da rol

oynayabilmektedir (8,9). Alevlenmeler genellikle stres yaratan durumdan birkaç hafta ya da birkaç ay sonra görülmektedir (8).

2.1.3.2.5 İlaçlar

Özellikle beta adrenerjik blokerler, lityum, antimalaryaller, ACE inhibitörleri, simetidin olmak üzere (11), östrojen, progesteron ve salisilatlar (9), nonsteroid antiinflamatuvarlar (1,8,9), interferonlar, interlökinler ve granülosit koloni stimülan faktörler (11) etyolojide suçlanan ilaçlardır. Kullanılmakta olan sistemik kortikosteroidlerin birden kesilmesi ile de hastalık alevlenebilmektedir (1,8,9).

2.1.3.2.6 Alkol ve Sigara

Aşırı alkol ve sigara tüketimi psoriasis ile ilişkilidir ancak major bir risk faktörü olarak görülmemektedir (8). Alkol alımı, önceden var olan hastalığı tetikleyebilmekte ve daha şiddetli, daha yaygın hastalığa neden olabilmektedir. Ayrıca tedavi direnci ve hasta uyumsuzluğu ile yüksek morbiditeye neden olabilir (17). Yapılan bir çalışmada alkol ve sigara alışkanlığının erkek hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ancak kadın hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı saptanmıştır (18).

2.1.3.2.7 Diyet

Açlık ve düşük kalorili diyetle hastalığın düzeldiği, yoğun gıda alımı periodlarında hastalık şiddeti ve sıklığının arttığı bildirilmiştir. Vejeteryan diyetin araşidonik asit alımını ve dolayısıyla lökotrienlerin üretimini kısıtladığı için yararlı olabileceği düşünülmektedir. Psoriasisle vücut kitle indeksi korele olabileceğinden obez psoriatik hastalarda kilo verilmesi önerilmektedir. n-3 poliansatüre yağ asidinden zengin gıda alımı antiinflamatuvar etki gösterebilmektedir (17). Prostaglandin E2 prekürsörü olan linoleik asitten zengin mısır gibi gıdalarla beslenmenin hücrel bağışıklığı baskılayarak psoriasis gelişimine engel olduğu düşünülmektedir (1).

2.1.3.2.8 Güneş Işığı

Güneş ışığı psoriasis genellikle olumlu yönde etkilerken aşırı güneş ışığının hastalığı alevlendirebildiği bilinmektedir. Ayrıca soğuk hava olumsuz, sıcak hava olumlu yönde etki göstermektedir (11).

2.1.3.2.9 Oksidan-Antioksidan Sistemi

Yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında plazma süperoksit dismutaz ve malondialdehid düzeylerinin arttığı, antioksidan potansiyel düzeyinin ise azaldığı gösterilmiştir (19). Bir başka çalışmada psoriasis hastalarında aterojenik lipid düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, süperoksit dismutaz gibi antioksidan enzimlerin ise daha düşük seviyelerde olduğu saptanmıştır (20). Bu sonuçlar serbest oksijen radikallerinin artması, antioksidan savunma sistemlerinin yetersiz kalmasının psoriasis etyopatogenezinde rolü olabileceğini düşündürmektedir (19).

2.1.4. Patogenez

Psoriasis, dermisteki lenfositlerin aktivasyonuna sekonder olarak gelişen bir keratinosit hiperproliferasyon hastalığı olarak değerlendirilmektedir. Keratinositler ile immun sisteme ait hücreler arasındaki ilişki ve mekanizmalar tam olarak gösterilememiştir. Psoriasis tetikleyen ilk olay aktive T lenfositlerin lezyonlu deriye göç etmesidir. Antijen sunan hücreler tarafından aktive edilen T hücreleri bir dizi olay sonucu pek çok değişik sitokin üretir (11). Keratinositler, T hücreleri, dendritik hücreler, monosit ve makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller gibi pek çok hücre, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptitler ve T hücre reseptörleri aracılığıyla karmaşık bir ilişki sergileyerek psoriatik süreçte rol oynamaktadır. Bu süreçte başlatıcı rol oynayan hücrenin hangisi olduğu açık değildir (2). Temel bozukluk henüz aydınlatılamamıştır ancak psoriasisin multifaktöriyel ve multigenetik bir hastalık olduğu

düşünülmektedir (13). Primer rol oynayan hücre grubu ve mekanizmayla ilgili üç temel hipotez öne sürülmüştür. Bunlar keratinosit aktivasyonu, vasküler/endotelial aktivasyon ve immün aktivasyondur (2).

2.1.4.1 Keratinosit Aktivasyonu

Uyarılmış keratinositler IL-1, TNF- α , kompleman-5a (C5a) , prostaglandin, lökotrien gibi çeşitli mediatörler salgılayarak endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir ve dolaşan lenfositlerin dokuya göçüne olanak sağlayarak inflamatuvar süreçte başlatıcı rol oynayan hücre grubunu oluşturabilir. Koebner fenomeninin varlığı bu görüşü desteklemektedir. Epidermiste bölünen kök hücre oranının yüksek olması, bölünen hücrelerin hücre siklus sayılarının artması ve apoptozisin azalmasına bağlı olarak hiperkeratotik görünüm ortaya çıkmaktadır. Psoriasisde hücre siklusunun sekiz kat kısaldığı ve proliferatif hücrelerin iki kat arttığı gösterilmiştir (2). Keratinositlerin bazal tabakadan granüler tabakaya normal geçiş süresi 13 gün iken psoriasisde bu süre 1-3 gün kadardır (17). Normal deride proliferen olan keratinositlerin proliferen olmayan keratinositlere oranı yaklaşık %60 iken psoriasisde bu oran hemen hemen %100'dür (13,17,21) ve ortalama hücre siklus zamanı 311 saatten 36 saate düşmüştür (17,21). Transformen edici büyüme faktörü- α (TGF- α), amfiregülin, keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF)-I ile IL-6 ve interferon (IFN)- γ gibi bazı sitokinler keratinosit proliferasyonunu artırmaktadır (22,23). IFN- γ ve IL-15 keratinositlerin apoptozise karşı direncini artırır (21). Psoriatik keratinositler apoptozise karşı normal keratinositlerden daha az hassastırlar (22). Nükleolusta yer alan bir protein olan Ki-67, hücresel proliferasyonun immunhistokimyasal göstergelerinden biri olup psoriatik epidermisteki hücrelerde pozitiflik oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (13,24). EGF reseptörü (EGFR), normalde bazal tabakada yer almakta ve spinöz tabakada ekspresyonları giderek azalmaktadır ancak psoriatik epidermiste suprabazal tabakalar da dahil olmak üzere daha yoğun olarak eksprese edilmektedir. EGFR ekspresyonunun yüksek olması keratinositlerin proliferasyona eğiliminin arttığını göstermektedir. Relaps gösteren psoriasis lezyonlarında EGFR, lezyon kenarlarında

yoğun olarak eksprese edilirken Ki-67 matür lezyonlarda daha yüksek oranlarda saptanmaktadır (24). Psoriatik lezyonlarda hücre proliferasyonu ve polimorfonükleer lökosit adezyonunu uyarıcı etki yapan c-GMP düzeyinin arttığı, inhibitör etki yapan c-AMP düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır. Daha sonraları pek çok sitokin, büyüme faktörü ve bunların reseptör düzeylerinde değişiklikler gösterilmiştir. Epidermal proliferasyon ve inflamasyonun normal deri alanlarında da artmış olduğu kanıtlanmıştır ancak bunların deride psoriatik değişikliklerle sonuçlanmamasının nedeni olarak sitokrom P-450 enzim sisteminin indüksiyonu, proteaz inhibitörlerinin açığa çıkması ya da sitokin ağında değişiklikler gösterilmiştir (2).

IGF-I psoriasis patogenezinde rol alan en önemli sitokinlerden birisidir. IGF-I reseptör artışı hücre proliferasyonu olan bölgelere işaret eder ve bu ekspresyonun bazal tabaka ile birlikte suprabazal tabakalarda da görülmesi hiperproliferatif deri hastalıklarında beklenen bir bulgudur. IGF'nin biyolojik aktivitesinin büyük çoğunluğu IGF bağlayıcı proteinlerle (IGFBP) sağlanır. Bugüne kadar toplam 6 bağlayıcı protein keşfedilmiş olup IGFBP-3'ün psoriatik deride belirgin düzeyde arttığı saptanmıştır. IGFBP-3 sadece bazal keratinositlerde saptanırken suprabazal keratinositlerde hiç görülmemiştir (13).

2.1.4.2 Vasküler / Endotelyal Aktivasyon

Dermal papilla kapillerlerinde permeabilite artışı, dilatasyon, kıvrımlanma ve endotelyal hücre proliferasyonunu içeren mikrovasküler değişiklikler psoriatik lezyon oluşumunun erken dönemlerinde başlamaktadır (24). Psoriatik plakta mikroskopik olarak görülen ilk olaylar yüzeysel perivasküler lenfosit ve monosit infiltrasyonu ve papiller dermal kan damarlarında dilatasyondur (10). Derideki inflamatuvar infiltratın mikrosirkülasyon ile dokulara taşındığı ve bu nedenle dermal vasküler yapılarıdaki değişikliklerin erken patofizyolojik olay olduğu düşünülmüştür. Psoriasiste lezyonlu ve lezyonsuz deride kapillerlerde endotelyal yarıklar gösterilmiştir (2). Akut inflamasyonun temel noktalarından biri inflamasyon alanına nötrofil infiltrasyonudur. IL-8, kemokin ailesinin bir üyesi olup nötrofillere ek olarak T lenfosit ve bazofiller üzerine kemotaktik etkili protein yapıda bir bileşiktir (25). Normal epidermiste bulunmayan aktif IL-8, psoriatik epidermis ve skuamda yüksek

oranda saptanmıştır (13). Ek olarak endotel hücrelerinde inflamatuvar hücre adezyonunda rol oynayan ICAM-1 ve E selektin ekspresyonu saptanmıştır (2,13). E selektin hafıza T hücreler üzerindeki kutanöz lenfosit antijen (CLA) için endotelial ligandır (17). Üst dermal kapiller lupun vertikal uzantılarında anjiogenez sonucu endotelial hücre proliferasyonu ve vasküler yatak genişlemesi gözlenir. Bu hücrelerde mitojenik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Endotel hücreleri için güçlü mitojen olan vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF), vasküler hasarı takiben endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve timidin fosforilaz ile birlikte anjiogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı saptanmıştır (2). Keratinositlerden VEGF üretimi, aktif T hücrelerden salınan TNF- α yoluyla gerçekleşir. VEGF endotelial hücre proliferasyonuna ek olarak ICAM ve vasküler selüler adezyon molekülü (VCAM) ekspresyonunu uyararak aktif T hücrelerin toplanmasına neden olur (21). CD31 (platelet endothelial cell adhesion molecule-1, PECAM-1), hücre adezyon moleküllerinin immunglobulin süper ailesine ait bir moleküldür. İn vivo nötrofil göçü, in vitro nötrofil ve monosit kemotaksisi ve transendotelial migrasyonunu sağladığı gösterilmiştir. CD31 endotel hücreleri ve diğer bazı hematopoetik hücreler tarafından eksprese edilmektedir ve endotelial farklılaşmanın iyi bir göstergesidir (26). Bu molekül normal deri alanına göre psoriatik deride daha yüksek oranda bulunmaktadır (24).

2.1.4.3 İmmun Aktivasyon

Önceleri psoriasis patogenezinde keratinositler patolojik olayların temel kaynağı olarak kabul edilmiş ancak 1970'li yıllardan sonra hücrel immunolojinin gelişmesiyle birlikte lökositlerin major rol oynadığı gösterilmiştir. Psoriatik lezyonlarda T hücrelerinin varlığı ve fonksiyonel önemine dikkat çekilmekte ve tedavide T hücre baskılayıcı ajanların etkili olması ile birlikte psoriasis günümüzde T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Bununla birlikte psoriatik süreçte olası immunolojik rolü olan hücreler arasında T hücreleri ile beraber keratinositler, antijen sunan hücreler (ASH), monosit ve makrofajlar, endotelial hücreler ve mast hücreleri de yer alabilmektedir (23). Psoriatik hastalarda hem humoral hem de hücrel immun sistemle ilgili pek çok anormalliğin varlığı gösterilmiştir. Serum

immunglobulin düzeylerinde değişiklikler olmakla birlikte humoral immün sistemin etyopatogenezi rolü olmadığı ve psoriatik sürecin lenf nodlarında var olan CD4+ hafıza T hücrelerinin aktivasyonu ile başladığı düşünölmektedir (2).

Psoriasisde primer olarak T lenfositlerin rolü olduğunu gösteren çok sayıda veri vardır:

1) Yeni lezyonlarda ilk görölen değişikliğin deriye T hücrelerinin göçü olduğu bildirilmiştir (22).

2) Psoralen-ultraviyole A (PUVA), ultraviyole B (UVB), siklosporin gibi tedavilerle gerileyen lezyonlarda CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin epidermiste belirgin olarak azaldığı gösterilmiştir. Ayrıca takrolimus, anti-CD3 ve anti-CD4 monoklonal antikorları gibi spesifik T hücre supresyonu yapan yeni tedavi yaklaşımlarının başarılı olması, metotreksatın lenfositotoksik özelliği ile etkin tedavi sağlaması patogenezi T hücrelerinin rolü olduğunu düşündürmektedir (2,23).

3) Ciddi kombine immün yetmezlikli farelere, psoriasisli hastaların lezyonsuz bölgelerinden alınan deri greftleri konup bu bölgeye aktifleştirilmiş T hücreleri enjekte edildiğinde psoriatik plak oluştuğu gösterilmiştir (10). Benzer şekilde ayrı ayrı yüksek oranda saflaştırılmış CD4+ ve CD8+ T hücreleri greft bölgelerine enjekte edildiğinde CD4+ alanda lezyon geliştiği, CD8+ alanda ise gelişmediği görölmüştür (2).

4) Sağlıklı bireylerden psoriasisli hastalara hematopoetik kök hücre transplantasyonu yapıldıktan sonra psoriasisin gerilediği, tersi uygulandıında sağlıklı bireylerde psoriasis geliştiği bildirilmiştir (2,10,22).

5) Psoriatik hastaların serumlarında T hücre aktivasyon molekülleri olan IL-2 reseptör ve CD27 düzeyleri yüksek ve hastalık aktivitesi ile korele bulunmuştur (2).

6) Lezyonlarda bulunan CD4+ T hücrelerinin keratinosit proliferasyonunu indükleyen büyüme faktörlerini açığa çıkardığı saptanmıştır (2).

7) Psoriasis lezyonlarından izole edilen T hücre klonlarının keratinosit proliferasyonunu indüklediği saptanmıştır (22).

İnsanlarda T hücreleri tip 1 ve tip 2 sitokin üreten T hücreleri olmak üzere iki ana grupta incelenebilir. Hem CD4+ yardımcı hem de CD8+ sitotoksik T hücreleri her iki grupta yer alabilir (22). Psoriasisde aktif CD4+ hafıza T hücreleri dermiste, aktif CD8+ T hücreleri ise epidermiste yerleşir (1,10,13,17,21,27). Ancak klonal

çoğalma sadece CD8+ T hücrelerinde gösterilebildiği için asıl antijen reaktif hücre grubunun bu lenfositler olduğu düşünülmektedir (1). Yapılan pek çok çalışmada tip 1 ve tip 2 T hücrelerini ayırmak amacıyla sırasıyla IFN- γ ve IL-4 kullanılmaktadır (10,22). IL-12 veya IFN- γ uyarısıyla T hücreleri tip 1 sitokin üreten Th1 ve Tc1 fenotipine farklılaşarak IL-12, IFN- γ ve TNF- α salgırlar. Bu cevap hücrel immunit ve psoriasisle ilişkilidir. IL-4 veya IL-10 uyarısıyla T hücreleri Th2 ve Tc2 fenotipine farklılaşarak IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-11 salgırlar. Bu cevap ise antikor üretimi ve allerjik hastalıklarla ilişkilidir (10,21). IFN- γ ve TNF- α gibi sitokinler her iki T lenfosit tipinden de salınmaktadır (1). Psoriasisle hem deride hem de periferik kanda tip 1 sitokin yapımı artmıştır (22). Psoriasisli kişilerde atopik dermatit ve ürtiker gibi Th2 bağımlı hastalıklar daha az görülmektedir (13,17). Buna zıt olarak obezite, hipertansiyon, kalp yetmezliği ve diyabetin psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (17).

Bazı yazarların öne sürdüğü modelde psoriasisin başlangıcı 3 fazdan oluşan bir immun reaksiyona benzetilmektedir: sensitizasyon fazı, sessizlik fazı ve efektör faz. Sensitizasyon fazında antijen sunumu ve efektör/hafıza T hücrelerin oluşumu gerçekleşir ve hastalık klinik bulgu vermeksizin sessizlik dönemine girer. Effektör fazda ise deride immun hücre infiltrasyonu, aktivasyonu ve keratinosit yanıtı izlenir. Bu modelde farklı hücre tiplerinin farklı zaman noktalarında psoriatik sürece katkıda bulunduğı öne sürülmektedir (10). Naif T hücrelerinin tip 1 ve tip 2 hafıza T hücrelerine veya düzenleyici (regulatör) T hücrelerine (Treg) dönüşümünde ASH'lerin rolü büyüktür (22). Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler deride bulunan özelleşmiş ASH'lerdir (10,21). Antijeni yakalayan Langerhans hücreleri hücre yüzeyinde CD80, CD86, CD40, LFA-3 ve ICAM-1 ekspresyonu yaparlar ve deriyi drene eden lenf nodlarına göç ederler (13,27). Burada işlemde geçmiş antijeni naif (CD45RA+) T hücrelerine sunarak T hücre matürasyonu, aktivasyonu ve proliferasyonuna yol açarlar (21,27). T hücreleri ve ASH'ler arasındaki antijen spesifik temas T hücre reseptörü (THR) ve kostimulatör reseptörler tarafından sağlanır. ASH'ler tarafından üretilen çözünür faktörler T hücrelerinin üreteceğı sitokinlerin belirlenmesinde önemli rol oynar (22). Aktif T hücreleri (CD45RO+) postkapiller venüller yoluyla dermise göç ederler ve IFN- γ veya TNF- α gibi sitokinler salarak diğer immun efektör hücrelerin inflamasyon

alanına toplanmasını sağlarlar. Ayrıca epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indüklerler. IFN- γ ve TNF- α , T hücre/keratinosit etkileşimini daha da kolaylaştırır. T hücre ile ASH etkileşimi başlangıçta lenf nodlarında oluşurken daha sonra deride psoriatik plakta gerçekleşir (21). Lezyonlu deride kontrolsüz çoğalan T hücrelerinin sürekli varlığı inflamasyonu şiddetlendirebilir (22). TNF- α ve endotoksinler ASH'lerde bulunan nükleer faktör (NF)- $\kappa\beta$ aktivasyonuna yol açar. Aktive olan NF- $\kappa\beta$ da hücre çekirdeğine girerek TNF- α ve diğer inflamasyon mediatörlerine ait genleri uyarır. Aynı zamanda bir çok proapoptotik ajana karşı direnç geliştirilmesinde de rol oynar. Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasis olgularında IL-1, TNF- α ve diğer inflamatuvar mediatörlerin aktivasyonunda NF- $\kappa\beta$ 'nin rol oynadığı gösterilmiştir (13). Kronik lezyonlu epidermiste T hücrelerinin en az %80'i CD8+ fenotipindedir ve keratinositlerle yakın ilişkidir (17,21). Epidermal CD4+ T hücreleri ise ön planda dendritik hücrelerle ilişkidir. Dermis ve epidermiste CD4+ T hücrelerinin ASH'lerle etkileşimi ve gerekli tip 1 sitokin ortamının sağlanması ile epidermal CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu ve lokal proliferasyonu için gereken ortam yaratılabilir ve bu suretle psoriatik olay tetiklenir (21). Son yıllarda tanımlanan, IL10 ve TGF- β gibi immunsupresif sitokinler üreterek T hücreleri tarafından tetiklenen inflamatuvar cevabı baskıladığı düşünülen ve Treg olarak adlandırılan hücre popülasyonunun psoriatik immun cevap sırasında fonksiyonel ve sayısal olarak defektif olduğu gösterilmiştir. Bu defekt sonucunda persistant immun cevabın baskılanamadığı düşünülmektedir (10,13,17).

CD4+ hafıza T hücrelerinin aktivasyonundan sorumlu tutulan faktörler arasında retrovirüs, insan papilloma virüsü, parvovirüs B19 gibi viral kaynaklı veya streptokok, stafilokok gibi bakteriyel kaynaklı antijen veya süperantijenler ile nöropeptitler ve keratin kökenli peptitler yer almaktadır (2). İlk sırada suçlanan faktör süperantijenlerdir. Bunlar antijenlerden farklı olarak herhangi bir hücre tarafından işlenmesine gerek olmadan Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler, epidermise göç etmiş makrofajlar ve sitokinle indüklenmiş keratinositler üzerindeki major histokompatibilite kompleksi (MHC) klas II molekülü ile T hücresindeki THR'nin V bölgesine çapraz bağlanabilen bir grup bakteriyel ve viral proteindir (2,13,23). Bu bağlanma T hücre aktivasyonu ve çoğalmasına, nadiren de anerji veya stimüle T lenfositlerin ortadan kalkmasına neden olur. Psoriasiste

suçlanan süperantijenlerin dermis ve epidermisteki ASH'lere dolaşım yoluyla veya deri hasarı ile epikutan yolla gelerek bağlandığı düşünülmektedir (2). Son yıllarda streptokokal M proteinlerle insan keratin 6 ve 17 yapıları arasında moleküler benzerlik olduğu ileri sürülmüştür (21). Guttat psoriasisde streptokokal farengiti takiben açığa çıkan süperantijenler lenf nodlarındaki hafıza T hücrelerine bağlanıp bu hücreleri aktive eder ve böylece psoriatik inflamatuvar süreç başlamış olur (2,13). Deriye göç eden CD4+ T hücreleri Th1 profilinde sitokin sekresyonu yapar ve ardından CD8+ T hücreleri de çoğalarak epidermise yerleşir. CD8+ T hücreleri MHC aracılığı ile ASH'ler veya keratinositlerle etkileşir ve aktive olur (2). CD8+ T hücreleri ile ASH arasında etkileşimde yer alan reseptör-ligand çiftleri ICAM 1 (CD54) - lökosit fonksiyon antijeni 1 (LFA 1), CD2-LFA 3, VCAM 1 – geç dönem antijeni 4 (VLA 4), CD28-B7 (CD86)'dir (2,10). Çapraz reaksiyondan sorumlu tutulan bir grup endojen antijenin otoimmün mekanizmalarla hastalığın kronikliğini sağladığı düşünülmektedir (2). Bir T lenfosit adezyon molekülü olan LFA-1'in ICAM-1 ile etkileşmesi T lenfositlerin dermis ve epidermise migrasyonu ve reaktivasyonu gibi olayları tetikler ve LFA-1'e karşı geliştirilen monoklonal antikorlar T lenfosit aktivasyonunu ve vasküler endotele adezyonunu inhibe eder (13). Çeşitli sitokinler, büyüme faktörleri, kemokinlerin açığa çıkması ve inflamasyonun ek uyarılarla büyütülmesi ile başta keratinosit hiperproliferasyonu olmak üzere belirgin patolojik sonuçlar ortaya çıkar (2).

Psoriatik deride doğal immunitenin majör hücresel elemanları doğal öldürücü (NK) T hücreler, dendritik hücreler, nötrofiller ve keratinositlerdir (17). Dendritik hücreler ve makrofajlardan salınan, nötrofil ve keratinositlerden de az miktarda salınan IL-12 hem naif T hücreleri hem de NK hücrelerden IFN- γ salgılanmasını sağlar. IL-12 tip 1 T hücrelerinin yoğun olduğu hastalıklarda bol miktarda üretilmektedir. IL-23, IL-15 ve IL-18 de tip 1 sitokin üretimini artırabilir (22). IL-18 ve IL-12 dendritik hücreler üzerine sinerjik etki göstererek IFN- γ üretimini artırır (21).

Keratinositler de tip 1 ve 2 sitokin yapımını etkileyebilmektedir (13,22). Tip 1 sitokin üreten T hücrelerinin keratinositler tarafından stimüle edilebilmeleri inflamasyonun kronikleşmesini bir ölçüde açıklamaktadır. Keratinositler ürettiği IL-12, IL-15, IL-18 ve olasılıkla da IL-23 ile kronik inflamasyon ve epidermal

kalınlaşmaya katkıda bulunur (22). Keratinositler ayrıca IL-1 ve IL-6 gibi diğer proinflamatuvar sitokinleri de üretirler (21). Psoriatik derideki keratinositlerin ICAM-1, kostimülator molekül CD40, IL-8, E-kaderin, psoriasin ve CDw60 gibi çeşitli molekülleri eksprese ederek T hücrelerinin LFA-1, CD40L gibi çeşitli ligand ve reseptörleri ile iletişim kurdukları bilinmektedir. Keratinositler tarafından yapılan hemen hemen tüm faktörler de T hücreleri tarafından üretilen IFN- γ ve TNF- α yoluyla kontrol edilebilmektedir (22). IFN- γ ve TNF- α etkisiyle keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerinin üretimi başlar (21).

Son çalışmalar polimorfonükleer lökositler tarafından üretilen antimikrobiyal peptitlerin keratinositler tarafından da üretilbildiğini ve non-spesifik immun yanıtın psoriasisteki önemini göstermiştir. Beta-defensinler ve katherisidinler olmak üzere iki ana gruba ayrılan bu peptitler bakteriyel, viral ve fungal patojenlere karşı ilk savunmada yer almaktadır. Bunlardan bazılarının psoriatik deride arttığı görülmüştür. Birçok defensinin dendritik hücreler ve T hücreleri için kemotaktik özelliğe sahip olduğu da saptanmıştır. Primer non-spesifik immun yanıtta rol oynayan IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler lokal olarak psoriatik deride çok miktarda üretilmektedir (22).

Erken antimikrobiyal savunmada etkinlikleri saptanmış reseptör gruplarından biri Toll benzeri reseptörler (TLR)'dir. Bunlar transkripsiyon faktörü NF- $\kappa\beta$ yoluyla sinyal oluşturmakta ve birçok inflamatuvar geni aktive etmektedir. Bu reseptörlerden TLR1, TLR2 ve TLR5'in keratinositler tarafından yapıldıkları bulunmuştur. Ayrıca psoriatik deride HSP 27, 60 ve 70'in ve CD91 gibi HSP ligandlarının yapımının arttığı görülmüştür. Bunlar immun sistemi çeşitli yollarla aktive edebilmektedir (17,22).

Psoriatik deride nötrofiller dermiste olduğu kadar epidermiste de varlık gösterirler. Ancak kronik lezyonlarda sayıları oldukça azdır. Yeni lezyonlarda mononükleer hücreler nötrofillerden önce ortaya çıkmaktadır. İn vitro çalışmalar lezyonlu derideki aktif mononükleer hücrelerin nötrofil kemoatraktan molekülleri ürettiklerini göstermiştir. Tedavide etkili bir molekül olan metotreksatın nötrofil kemotaksisini önlediği saptanmıştır. Nötrofil migrasyonunu sağlayan IL-8 reseptörünün psoriasisli hastaların nötrofillerinde kontrol grubuna göre daha fazla

eksprese edildiği belirlenmiştir. Nötrofiller tarafından yapılan elastazın keratinosit proliferasyonunu artırdığı gösterilmiştir. Agranülositozlu hastalarda psoriasisin remisyona uğradığının saptanması da nötrofillerin lezyon oluşumundaki rolünü göstermektedir (22).

Sonuç olarak, çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen bugün için psoriasis etyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır (1).

2.1.5. Klinik

Psoriasis deri, saçlı deri ve tırnakların kronik inflamatuvar ve proliferatif bir hastalığıdır. Tipik lezyon eritemli ve skuamlı bir plaktır (11). Lezyonlar küçük eritematöz bir makül ve papül şeklinde başlar ve daha sonra üzeri gümüşü beyaz renkli skuamlarla kaplanır (9). Çevreye doğru genişledikçe birleşip daha geniş plaklar oluşabilir. Klasik predileksiyon alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, göbek çevresi ve sakral bölgedir. Mukozal tutulum çok nadir olup bildirilenler de tartışmalıdır (9,11). Hastalarda subjektif olarak kaşıntı ve yanma gibi yakınmalar bulunabileceği gibi lezyonlarda terleme de kaybolmuştur (9). Amerikan Ulusal Psoriasis Vakfı psoriasis etkilenen vücut yüzey alanına göre hafif, orta ve ciddi olarak sınıflandırmıştır. Buna göre tutulum %2'den az ise hafif, %2-10 ise orta, %10'dan fazla ise ciddi olarak değerlendirilmektedir (28).

Psoriasis, lezyonların morfolojisi, yerleşim yerleri veya konfigürasyonlarına göre farklı klinik tiplere ayrılır:

Morfolojik özelliklerine göre:

- 1- Psoriasis vulgaris (kronik plak tip psoriasis)
- 2- Guttat psoriasis
- 3- Püstüler psoriasis
- 4- Eritrodermik psoriasis
- 5- Foliküler psoriasis
- 6- Seboreik psoriasis (sebopsoriasis)
- 7- Rupoid psoriasis

Yerleşim yerlerine göre:

- 1- Saçlı deri psoriasis
- 2- Palmoplantar psoriasis
- 3- İnvers psoriasis
- 4- Tırnak psoriasis
- 5- Psoriatik artrit
- 6- Genital ve perianal psoriasis
- 7- Napkin psoriasis

Konfigürasyonlarına göre:

- 1- Anüler psoriasis
- 2- Numuler psoriasis
- 3- Girat psoriasis
- 4- Coğrafik psoriasis (11).

2.1.5.1 Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Tip Psoriasis) (Numuler Psoriasis)

Hastalığın en sık görülen (%81) klinik tipidir. Tipik olarak yuvarlak ya da oval, nadiren polisiklik, anüler veya lineer lezyonların da eşlik ettiği gövde ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerine yerleşen gümüş renginde skuamla örtülü eritemli plaklar ile karakterizedir. Lezyonlar sıklıkla uniform ve simetrik olarak diz, dirsek, sakral bölge ve kalçalarda görülür. Saçlı deri, tırnaklar, intertriginöz bölgeler ve genital bölge de tutulabilir (29). Hastalık süresince sadece birkaç adet plak bulunabileceği gibi yüzlerce lezyon bulunan dönemlere de rastlanır (30).

2.1.5.2 Guttat Psoriasis

Özellikle çocuklarda sık görülen, genellikle streptokoksik faringeal bir enfeksiyon sonrasında ortaya çıkan, akut başlangıçlı çok sayıda küçük, yağmur damlası benzeri, kırmızı-pembe renkli, üzerinde kepeklenme de olan papüler lezyonlarla karakterize tablodur. Faringeal streptokok taşıyıcılığı nedeniyle

rekürrensler beklenen bir durumdur. Yıllar içerisinde tamamen iyileşebileceği de bilinmektedir (11).

2.1.5.3 Foliküler Psoriasis

Genellikle gövdede kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükte lezyonlarla karakterize olup bazen liken planusu andırabilir (11).

2.1.5.4 Seboreik Psoriasis (Sebopsoriasis) (Saçlı Deri Psoriasis)

Saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapular bölge gibi seboreik alanlardaki lezyonları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Özellikle çocukluk çağında saçlı deri tutulumu sıktır. Genellikle eritemli zeminde sarı-yağlı skuamli plaklar iyi sınırlıdır ve saçlı deri çizgisini aşmadığı kabul edilir veya komşu deride 1-2 cm kadar yayılım gösterebilir. Genellikle skuamlar saç çıkışını engellemez ancak telogen alopesi tarzında saç dökülmeleri de görülebilmektedir (11).

2.1.5.5 Palmoplantar Psoriasis

El içi ve ayak tabanında simetrik, keskin sınırlı, eritemli, üzeri skuamli plaklarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder (11). Eritem her zaman gözlenmeyip çoğunlukla skuam hakim durumdadır (9,11). Psoriasisın püstüler formu dışındaki avuç içi ve ayak tabanı yerleşimli lezyonlarını tanımlamak için 'psoriasis invetere' terimi de kullanılır (30).

2.1.5.6 İvers Psoriasis (İntertriginöz Psoriasis) (Fleksural Psoriasis)

Lezyonların özellikle aksilla, kasıklar, meme altları, göbek, parmak araları ve diğer vücut kıvrımlarında yerleştiği tablodur (11,30). Psoriasis vulgaris seyrinde bu bölgeler tutulabileceği gibi az sayıda olguda sadece bu bölgelerde lezyon olabilir (30). Genellikle obez hastalarda görülür. Diğer formlardan farklı olarak tutulum

alanlarında sürtünme ve nemden dolayı skuam gözlenmeyip canlı bir eritem Şeklinde izlenir (9,29). Bu plaklar infiltredir ve genellikle kaŖıntılıdır, bazen fissürler geliŖebilir (11).

2.1.5.7 Genital Psoriasis

Erkeklerde özellikle glans peniste izlenir (11,30). Lezyonlar iyi sınırlı, canlı kırmızı renkli ancak skuamsız plaklar Őeklinindedir. KaŖıntı diğer bölgelere göre daha fazladır. Diğer vücut alanlarında lezyon bulunmadığında tanı güçtür (30). Kadınlarda nadiren vulvar bölgede lezyonlar olabilmektedir (11).

2.1.5.8 Napkin Psoriasis

Genellikle bebeklerde arabezi bölgesindeki lezyonları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Tedaviye iyi yanıt alınır ancak yetiŖkin hayatta psoriasis açısından risk taŖır (11).

2.1.5.9 Anüler Psoriasis

Psoriasis vulgaris seyrinde bazı psoriasis plakları merkezden iyileŖme gösterir ve periferde deriden kabarık anüler lezyonlar oluŖabilir. Bu görünüm topikal tedavi sırasında da ortaya çıkabilir (30).

2.1.5.10 Rupoid Psoriasis

Psoriasis vulgariste özellikle eski plaklar üzerinde kalın, koni biçiminde skuam birikmesi istiridye kabuğuna benzer bir görünüm oluŖturur. Bu tarz lezyonlar rupoid psoriasis veya psoriasis ostracea olarak adlandırılır. Bu lezyonlar prognostik açıdan özel bir önem taŖımaz (30).

2.1.5.11 Püstüler Psoriasis

Psoriasisin eritemli zeminde steril püstüllerle seyreden ve sık görülmeyen bir formudur. İki klinik tipi vardır (31):

- 1- Jeneralize püstüler psoriasis (JPP)
 - a) JPP'in akut formu (von zumbusch)
 - b) Gebeliğin JPP'i (impetigo herpetiformis)
 - c) Anüler püstüler psoriasis
 - d) İnfantil ve juvenil püstüler psoriasis
 - e) JPP'in lokalize formu
- 2- Lokalize püstüler psoriasis
 - a) Palmoplantar püstüler psoriasis (Barber tipi)
 - b) Akrodermatitis kontinua (Hallopeau) (akropüstüloz, püstüler akrodermatit)

2.1.5.11.1 Jeneralize Püstüler Psoriasis (JPP)

JPP'in akut formu eritemli zeminde jeneralize püstüller, ateş, sistemik belirtiler ve periodik ataklarla seyreden ağır bir formdur (9,32,33). Ani olarak başlar ve tüm vücudu kaplayabilen parlak eritemli zeminde nonfoliküler yerleşimli 2-3 mm çaplarında steril püstüller görülür (31). Lezyonların çıkmasıyla birlikte 40 dereceye varan ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon artışı, hipokalsemi, hipoalbuminemi gelişir. Püstüller fleksural bölgelerde daha fazla lokalize olarak cerahat gölcükleri oluşturabilirler (9). Yüz sıklıkla tutulmaz. Yüzeysel yerleşimli püstüller kısa sürede açılarak erode alanlar, ince skuam veya kurutlar bırakır. Günlük veya haftalık periodlar halinde alevlenmeler görülebilir. Coğrafik dil görünümü izlenebilir. Hastalarda poliartralji, sekonder enfeksiyonlar, genel toksisite tablosu, hipotermi veya anhidroz sonucu hipertermi ve ölümlerle sonuçlanabilen tablolar izlenebilir (31). Bu dönem geçirilirse hastalık birden düzelebilir veya eritrodermik ya da plak tipe dönüşebilir (31,32).

İnfantil ve juvenil püstüler psoriasis nadir görülen bir tablodur. Genellikle iyi seyirli olup sistemik semptomlar görülmez. Olguların 1/3'ü seboreik dermatit veya napkin dermatit zemininden gelişmektedir (31,32).

İmpetigo herpetiformis sıklıkla gebeliğin son 3 ayında ortaya çıkan ancak ilk 3 ayda ve lohusalık döneminde de görülebilen genel durum bozukluğu, halsizlik, iştahsızlık, ateş, titreme, bulantı, kusma gibi sistemik belirtilerin eşlik edebildiği nadir bir tablodur. Hastalık genital, inguinal ve diğer fleksural bölgelerden eritemli plaklar ve kenarlarında püstüller şeklinde başlar ve lezyonlar çevreye doğru genişlerken merkezdekiler açılarak krutlanır veya impetiginize bir görünüm alır. Lezyonlar kötü kokuludur, özellikle fleksural alanlarda vejetasyon gösterebilirler. Mukozal tutulum da izlenir (31).

Anüler püstüler psoriasis daha çok çocuklarda görülür. Akut formdan ziyade subakut ve kronik formlar için karakteristiktir. Keskin sınırlı eritem şeklinde başlayıp eritema anülar sentrifuguma benzer şekilde çevreye doğru yayılır. Aktif olarak ilerleyen kenar üzerinde püstüller oluşur. Püstüller kuruyarak skuam bırakır.

JPP'in lokalize formu herhangi bir nedenle klasik psoriasis plaklarında püstül gelişimiyle karakterize bir tablodur (32).

2.1.5.11.2 Lokalize Püstüler Psoriasis

Palmoplantar püstüler psoriasis 20-60 yaş arasında ve kadınlarda daha sık görülüp önceden normal olan deri üzerinde birkaç saat içinde ortaya çıkan 2-4 mm çaplı, genellikle simetrik yerleşimli, steril püstüllerle karakterizedir. Kaşıntı ve yanma lezyonlara eşlik edebilir. Tırnak tutulumu sık değildir ancak görülebilir (31).

Akrodermatitis continua parmak uçlarından başlayıp yavaş yavaş proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize kronik bir hastalıktır. Minör travmalar hastalığın başlamasını tetikleyebilir. İlk püstüller parlak eritem bırakarak gerilerken aynı bölgede yeni püstül çıkışları izlenir. Tırnak yatağı ve matriks yerleşiminde tırnak plağı kaybı veya onikodistrofi gelişebilir (9,31). Yaşlı hastalarda uzun süreli lezyonlar ile von zumbusch tipi JPP tablosuna dönüşüm olabilir (31).

2.1.5.12 Eritrodermik Psoriasis

Psoriasis eritroderminin en sık nedenlerinden biri olup doğrudan bu şekilde başlayabilir, püstüler formdan dönüşebilir veya tedavi komplikasyonu olarak gelişebilir. Vücudun %80'inden fazlasında görülen eritem ve skuam ile birlikte ateş, genel durum bozukluğu, sıvı-elektrolit dengesizliği, anemi, hipoalbuminemi gibi sistemik semptomlar tabloya eşlik edebilir. Arada sağlam deri adacıkları bulunabilir. Total tırnak distrofisi, dermatopatik lenfadenopati sık görülür. Hasta atağı atlatırsa psoriasis vulgarise dönebilir veya nadiren tamamen iyileşebilir fakat nüksler sıktır (9,30).

2.1.5.13 Psoriatik Artrit

Psoriasis seyrinde gelişen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. HLA B27 ile ilişkili spondiloartropatiler grubunda sınıflandırılır. Psoriasisli hastaların yaklaşık %5-8'inde artrit geliştiği bildirilmiştir (9). Hastaların %75'inde önce deri lezyonları başlar, %15'inde eş zamanlıdır. Genellikle sinsi başlangıçlıdır. Psoriatik artrit beş farklı klinik formu tanımlanmıştır. Bunlar asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum, artrit mutilanstr. En sık asimetrik oligoartrit tablosu izlenir. Distal interfalangial eklem tutulumu ise psoriasis için oldukça özel bir tablodur ve %80-100 oranında tırnaklarda psoriatik değişikliklerle birlikte. Çocukluk çağında ise kronik artritlerin %10 kadarını juvenil psoriatik artrit oluşturur. Bu vakaların yaklaşık yarısında eklem tutulumu deri lezyonlarından önce gelişir. Genellikle mono-oligoartrit şeklindedir ve prognozu iyi olmakla birlikte erişkin dönemde de devam edebilir (34).

2.1.5.14 Tırnak Psoriasis

Psoriasisli hastalarda tırnak tutulum sıklığı %10-55 arasında değişmektedir (35,36). Hastaların yaşam boyu izlenmeleri halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir (36,37). Genellikle birkaç tırnak etkilenmekle birlikte bazen tek bir tırnak veya tüm tırnaklar etkilenebilir (35). El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık

etkilenir (37). Proksimal tırnak kıvrımı psoriasisinde eritem ve skuam ile birlikte tipik bir kronik paronişi görünümü izlenir. Tırnak matriks tutulumu tırnak plağında çukurluklardan (yüksük tırnak) gevrek ufalanan tırnağa kadar değişen yüzey bozukluklarına yol açar. Tırnak plağı yüzeyinde transvers çizgilenmeler (Beau çizgileri), longitudinal oluklar, lökonişi izlenebilir. Eritrodermik psoriasis sonrasında Beau çizgileri sıklıkla görülür. Tırnak yatağı tutulumu kırmızimsı yağlı lekeler (Salmon Patch) ve splinter hemorajilere neden olur. Hiponişyum tutulumu subungual hiperkeratoz ve onikolize neden olur. Kırmızı yağlı lekeler psoriatik tırnak tanısında oldukça değerlidir (35). El tırnak psoriasisinde sıklık sırasına göre yüksük tırnak, diskolorasyon, onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemorajiler ve tırnak yatağı anomalileri izlenirken, ayak tırnak psoriasisinde genellikle subungual hiperkeratoz ve tırnak plağında diffüz sarı-kahverengi diskolorasyon birlikte bulunur (35,36).

2.1.6 Histopatoloji

Psoriasisde tek bir histopatolojik görünümünden söz etmek mümkün değildir. Patolojik değişiklikler dinamik bir seyir gösterir (29). İnceleme yapılırken lezyonun lokalizasyonu ve süresi göz önünde bulundurulmalıdır (9,29). Psoriasis lezyonu temelde 3 ana karakteristik histolojik özellik gösterir: 1) Epidermal kalınlaşma, parakeratoz ve hiperkeratoz; 2) Dermal papillalarda kapiller dilatasyon; 3) Dermis ve epidermiste mononükleer ve polimorfik hücre birikimi (22).

Erken lezyonların özellikleri: Dermiste hafif, yüzeysel, perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstrasvazasyonu görülür. Bunları takiben epidermis alt katmanlarında fokal spongiyoz ve lenfosit ekzositozu gelişir. Nötrofillerin dermal kapillerlerden epidermise doğru çekilmesi sonucunda epidermiste üst spinal katmanda spongiyotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller (Kogoj'un spongiyofom mikropüstülleri) şeklinde görülebilirler. Ancak çoğu kez stratum korneumda küçük parakeratoz kubbeleri ile birlikte piknotik nükleuslu nötrofilik debris şeklinde (Munro mikroapseleri) gözlenirler. Bu aşamada epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları izlenmeyebilir (38).

Tam gelişmiş lezyonların özellikleri: Bu lezyonlardaki keskin sınırlı infiltrasyon ve canlı kırmızı renk, yüzeysel dermiste yoğun lenfosit infiltrasyonuna ve dermal papillalarda ileri derecede dilate ve kıvrımlı kapillerlere bağlıdır. Bu kapillerler belirgin papillamatoz ve incelmış suprapapiller bölgeler nedeni ile bazal keratinositlere adeta yapışık görülürler (29,38). Stratum korneum tabakası neredeyse tamamen parakeratotik hal almıştır. Bu da sedefi renkli skuamlara işaret eder. Stratum granulosum incelmış ve yer yer kaybolmuştur. Regüler epidermal hiperplazi bu dönemde en belirgin özelliştir. Epidermal rete çıkıntıları inceliyor ve alt uçlarından yer yer birleşme gösterir. Parakeratotik korneum tabakasında Munro mikroapseleri ve epidermiste Kogoj'un spongioform mikropüstülleri izlenebilir (38).

2.1.7 Laboratuvar Bulguları

Psoriasis tanısında kullanılan rutin bir laboratuvar yöntemi yoktur (9,33). Yaygın lezyonlu hastalarda epitel proliferasyonunun hızlanması sonucu nükleik asit parçalanmasının artışına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve jeneralize püstüler psoriasisde negatif azot dengesi gözlemlenebilir. Sedimentasyon hızında ve C reaktif protein düzeylerinde artış görülebilir (9,29,33,39).

2.1.8 Tanı

Psoriasis tanısı detaylı bir sorgulama, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme ile konulabilir. Ailede psoriasis öyküsünün olması, zaman zaman alevlenmelerle giden sürekli bir seyir izlenmesi, geçirilmiş bir enfeksiyon veya stres sonrasında ortaya çıkması veya artması anamnezde psoriasis lehine olan bulgulardır. Tanı açısından ilk aşamada klinik özellikler ikinci aşamada dermatopatolojik inceleme yer alır (29).

Köbner fenomeni (izomorfik fenomen): İlk olarak Heinrich Köbner tarafından 1877 yılında tanımlanmış olan izomorfik fenomen travma sonrasında hastaların sağlam deri alanlarında psoriatik lezyonların ortaya çıkmasıdır. Olguların %38-76'sında pozitif olup travma ile lezyon çıkışı arasında geçen süre 3 gün ile 2 yıl

arasında değişmekle birlikte genel olarak 10-20 gündür. Bir travma alanında köbner fenomeni pozitif ise tüm travma alanlarında pozitifdir. Buna hep ya da hiç kuralı denir (29).

Ters köbner fenomeni: Travma sonrasında lezyonların iyileşmesi ters köbner fenomeni olarak tanımlanmıştır (9,33). Köbner negatif psoriasisli hastalarda gözlenmektedir (29).

Mum lekesi fenomeni (signe de tache de bouge): Psoriasis özü bir fenomendir. Şüphe edilen eritemli-skuamlı plağın üzeri künt bir cisim ile kazındığında skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu durum parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (29).

Son zar fenomeni (last cuticle phenomenon): Lezyon üzerinde skuamlar kaldırıldıktan sonra kazınmaya devam edildiğinde lezyondan nemli, yapışık bir tabaka kaldırılır. Bu tabaka epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur (29,33).

Auspitz belirtisi (sign de Auspitz): Lezyon kazınmaya devam edildiğinde önce eritemli bir zemin ve ardından küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bunun nedeni papillamatoz gösteren dermal papilla tepelerindeki dilate kapillerlere, incelmış suprapapiller epidermis nedeniyle kolayca ulaşılmasıdır (38).

Woronoff halkası: İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanmış olup iyileşen psoriasis plaklarının çevresinde milimetrelerle ölçülebilen eritemsiz hipopigmente bir zon olarak ifade edilir (9,29).

2.1.9 Ayırıcı Tanı

Birçok hastalık psoriasis ile ayırıcı tanıya girmektedir. Psoriasis tiplerine göre ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklar şunlardır :

Kronik plak tip: Liken simpleks kronikus, pityriasis rubra pilaris, mikozis fungoides, numuler ekzema, dermatofitozlar, seboreik dermatit, parapsoriasis (33).

Erüptif, guttat, punktat tip: Pityriasis rozea, guttat parapsoriasis, numuler dermatit, seboreik dermatit, pityriasis likenoides kronika, sifiliz 2. dönem papülleri, dissemine diskoid lupus eritematozus, pemfigus foliaceus, subakut kutanöz lupus eritematozus, liken planus, ilaç erüpsiyonu (29,33).

Anüler psoriasis: Tinea korporis, eritema anulare sentrifugum, anüler ürtiker, eritema multiforme, anüler sarkoidoz, subakut kutanöz lupus eritematozus (30).

Palmoplantar psoriasis: Kronik dermatofit enfeksiyonları, liken planus, mikozis fungoides, sifiliz 2. dönem papülleri, edinsel keratodermalar, Reiter hastalığı, kronik ekzema, pityriasis rubra pilaris, liken simpleks kronikus (11,29)

İnvers/fleksural psoriasis: Seboreik dermatit, moniliazis, bakteriyel intertrigo.

Saçlı deri tutulumu: Seboreik dermatit, tinea kapitis süperfisiyalis, pityriasis rubra pilaris, pemfigus foliaceus, diskoid lupus eritematozus, pedikülozis kapitis, favus (29,30).

Mukozal tutulum: Diskoid lupus eritematozus, moniliazis, Reiter hastalığı, lökoeritroplaki, plak müköz.

Genital bölge tutulumu: Reiter hastalığı, liken planus, seboreik dermatit, napkin dermatiti, intertrigo, tinea inguinalis, Queyrat eritoplazisi, Zoon balaniti, kandida balaniti (29,30).

Eritrodermik psoriasis: İlaça bağlı eritrodermiler, pityriasis rozea, mikozis fungoides/Sezary sendromu, pityriasis rubra pilaris, Norveç uyuzu.

Lokalizasyonlu palmoplantar püstüleri tipi: Püstüleri bakterid, id reaksiyonu, dizhidrotik ekzema, tinea pedis, kontakt dermatit, el ayak ağız hastalığı, piyoderma, Reiter sendromu, akrodermatitis kontinua (29,40).

Jeneralize püstüleri tipi: Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, püstüleri ilaç erupsiyonu, subkorneal püstüleri dermatoz, pemfigus foliaceus.

Akrodermatitis kontinua: Bakteriyel, viral, monial, sifilitik paronişi, Reiter hastalığı (29).

Psoriatik artropati: Romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut (29,33).

2.1.10 Psoriasis eşlik eden sistemik bozukluklar

Birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriasis eşlik edebilmektedir. Bunlardan bazılarının patogenetik mekanizmaları psoriasisle ortak olup bazılarının ise rastlantısal olarak psoriasis eşlik ettiği düşünülmektedir. Psoriatik artrit, ülseratif kolit ve Crohn hastalığı, Reiter sendromu, bullöz pemfigoid, pemfigus vulgaris,

skatrisyel pemfigoid, pemfigus foliaceus, pemfigus herpetiformis, akkiz epidermolizis bülloza ve nadir olarak sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi otoimmün hastalıklarla birliktelik rapor edilmiştir. Vitiligo ile çok sayıda birliktelik bildirilmiştir. Ayrıca atopik dermatit, liken planus, alopesi areata, morfea, Hailey Hailey hastalığı, myastenia gravis, sarkoidoz, gut, Kawasaki hastalığı, Turner sendromu, Down sendromu gibi birçok hastalıkla birliktelik yayınlanmıştır. HIV enfeksiyonu ve psoriasis birlikteliği rapor edilen olguların bir kısmı daha önceden psoriatik lezyonlara sahipken bir kısmında lezyonlar enfeksiyon sonrasında ortaya çıkmıştır. Göz tutulumuna ilişkin çalışmalarda üveit, katarakt, blefarokonjunktivit, nonspesifik korneal opasitelerin kontrol grubuna göre daha sık rastlanan patolojiler olduğu rapor edilmiştir (41). Psoriasisli hastaların kardiyovasküler sistem hastalıkları açısından riskli grupta oldukları çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Psoriasisteki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Obezite, diyabet, hiperlipidemi ve hipertansiyonun psoriasisli hastalarda daha sık görüldüğü tespit edilmiştir (42).

2.1.11 Tedavi

Psoriasisde hiçbir tedavi kür sağlayamadığı için tedavinin ana hedefi hastalıkta erken ve hızlı kontrol sağlamak, hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek, tedavi yan etkilerinden kaçınmak ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmektir (43,44). Hastalar hastalıklarının kronik doğası ve tamamen etkili bir tedavinin bulunmadığı konusunda bilgilendirilmelidir (43). İlaç, enfeksiyon, psikolojik stres, travma gibi tetikleyici faktörlerin saptanması ve koruyucu önlemler alınması, deri kuruluğunun önlenmesi ilk aşamada önemlidir (9). Kaşıntıdan yakınan psoriasisli hastalarda nemlendiriciler kullanılarak deri kuruluğunun önlenmesi kaşıntının azalmasında etkili olur. Hastaya düzenli egzersiz yapması, alkol ve sigara kullanmaması, sağlıklı beslenmesi (hayvansal protein tüketiminin azaltılması) önerilmelidir (28). Tedavi seçimi yapılırken hastanın fiziksel, psikolojik ve ekonomik durumu göz önüne alınmalı, tedavinin kar-zarar durumu iyi değerlendirilmelidir (43). Ayrıca hastalığın tipi, şiddeti, yaygınlığı, kronikliği tedavi

seçimini etkileyen faktörlerdendir (9). Tedavide yan etkileri azaltmak, etkinliği artırmak için monoterapi, kombine tedavi, dönüşümlü tedavi, aşamalı tedavi şeklinde çeşitli yöntemler kullanılır (28). Eritrodermi, JPP, psoriatik artrit gibi şiddetli tablolar haricinde tedavide ilk önce topikal ajanlar tercih edilmelidir. Tekli tedavilerin yetersiz ve yan etkilerin fazla olması durumunda kombinasyon seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır. İdame tedavileri ve dönüşümlü tedavi şemaları hastadan hastaya değişen ihtiyaç durumuna göre uygulanmalıdır (43).

Psoriasis tedavisinde yer alan topikal ajanlar:

- 1) Kortikosteroidler
- 2) Antralin (ditanol, sinyolin, mikanol)
- 3) Katran
- 4) Vitamin D analogları (kalsipotriol, kalsitriol, takalsitol)
- 5) Tazaroten
- 6) Keratolitikler (salisilik asit)
- 7) Nemlendiriciler (43,45).
- 8) Ingram rejimi (UVB+katran+antralin)
- 9) Goekerman rejimi (UVB+katran) (9)
- 10) Topikal immunsupresif ajanlar (5-florourasil, metotreksat, mekloretamin, tiotepa, siklosporin, pimekrolimus, takrolimus) (46).
- 11) Propiltiourasil (45).

Psoriasis tedavisinde yer alan sistemik ajanlar:

- 1) Geleneksel tedaviler
 - a) Metotreksat
 - b) Retinoidler (asitretin, etretinat, beksaroten) (44,45).
 - c) Siklosporin
- 2) İkincil ajanlar
 - a) Hidroksiüre
 - b) 6-tiyoguanin
 - c) Fumarik asit esterleri
 - d) Sülfosalazin
 - e) Mikofenolat mofetil (44).

- 3) Fototerapi
 - a) Psoralen+UVA
 - b) Dar bant UVB
 - c) Klimaterapi
 - d) Excimer lazer
 - e) Fotodinamik tedavi (47).
- 4) Biyolojik ajanlar
 - a) Alefasept
 - b) Efalizumab
 - c) Etanercept
 - d) İnfliksımab
 - e) Adalimumab (48)
- 5) Diğer ajanlar
 - a) Kolşisin
 - b) Dapson
 - c) Kalsitriol
 - d) Propiltiyourasil
 - e) Azatiopirin
 - f) Karbamazepin
 - g) Oral antibiyotikler (44).
 - h) Kortikosteroidler
 - ı) Leflunamid
 - i) Altın bileşikleri (34).
 - J) Takrolimus (28).

2.2. Visfatin

2.2.1 Tanımlama

Pre-B hücre koloni güçlendirici faktör (Pre-B cell colony-enhancing factor) (PBEF) olarak da bilinen visfatin bakteriler, omurgasızlar, balıklar, kuşlar ve insanlar gibi çok farklı canlı organizmalarda bulunan 52 kDa ağırlığında bir proteindir

(3,5,49). Visfatin yapısal olarak nikotinik asit fosforibozil transferaza benzemektedir. Visfatin geni 7. kromozomun uzun kolunda yer alan (7q22) polimorfik bir gen dir (3). Gen üzerinde glukokortikoid, IL-6, NF κ B gibi çeşitli düzenleyici elementler saptanmıştır (50). İnsanlarda visfatin ilk kez 1994 yılında Samal ve arkadaşları tarafından kemik iliği stromal hücrelerinde aktive lenfositlerden salınan ve erken evre B hücre oluşumunu stimüle etmek üzere IL-7 ve kök hücre faktörü ile sinerjik etki gösteren bir protein olarak keşfedilmiş ve PBEF olarak bildirilmiştir (3,5,49). Daha sonra visceral yağ dokuda yüksek oranda ekspresyonunun saptanmasıyla visfatin olarak yeniden adlandırılmıştır. Maksimum visfatin ekspresyonu karaciğer, kemik iliği, kas ve daha az oranda plasenta, kalp, böbrek dokusu, lenfosit ve akciğerde bulunmakla birlikte bu protein tüm dokularda eksprese edilmektedir (3,50).

2.2.2 Metabolik Etkileri

Visfatinin hücre sel enerji metabolizması ve doğal immunit e üzerine etkili üç farklı aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir.

İlk olarak visfatin hücre içerisinde nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) biyosentezinde hız sınırlayıcı basamakta yer alan nikotinamid fosforibozil transferaz (Namp1) olarak fonksiyon göstermektedir. Bu nedenle hücre sel NAD seviyelerini düzenlemekte ve enerji metabolizmasına ek olarak NAD bağımlı enzimler üzerine de etki göstermektedir (3). Kitani ve arkadaşlarının yayınladığı bir raporda visfatinin hücre içi dağılımının hücre büyüme fazına göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Nonproliferatif hücrelerde baskın olarak çekirdekte, proliferatif hücrelerde ise sitoplazmada yer aldığı ve bu nedenle visfatinin hücre siklus regülasyonunda rol oynayabileceği belirtilmiştir (51). Visfatin gen eksikliği fare embriyogenezisi sırasında erken ölümle sonuçlanmıştır (52). NAD bağımlı reaksiyonlara bağılı olarak visfatinin vasküler düz kas hücre canlılığı ve matürasyonunu sağladığı saptanmıştır (50,53). Visfatinin, bu özelliği ile hastalıklı arterlerin remodelingi, iskemik dokuların neovaskülarizasyonu, tümör dokularının vaskülarizasyonunda etkili olduğu belirtilmektedir (50).

İkincisi; visfatinin enfekte fetal membranlarda upregüle edildiği ve kültüre amniotik epitel hücreleri tarafından salındığı ayrıca aktive nötrofillerde upregüle edildiği ve kültür ortamına eklendiğinde nötrofil apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiş ve böylece bir sitokin olduğu kanıtlanmıştır (3). Yapılan bazı çalışmalarda ekstraselüler salınım için gerekli olan bir sinyal peptidinden yoksun olmakla birlikte visfatinin çeşitli hücreler tarafından salındığı bildirilmiş ancak buna zıt olarak bazı çalışmalarda visfatinin hücreden salınımından ziyade hücre lizisi ile açığa çıktığı ileri sürülmüştür (3,50,54). Visfatin çeşitli inflamatuvar hastalıklarda sistemik dolaşımında yüksek seviyelerde bulunabilmektedir (3). Antiapoptotik etkisinin bir reseptör bağlantısı yoluyla olup olmadığı bilinmemektedir (55). Ekstraselüler bir sitokin olarak visfatinin TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu indükleyebilmektedir (3).

Son olarak visfatinin birtakım insülin mimetik ve antagonistik etkileri olan ve visceral yağ doku hücreleri tarafından eksprese edilen bir adipositokin olduğu gösterilmiştir (3,54). Visfatinin insülin reseptörüne insülininden farklı bir noktada bağlanarak hücre içine glikoz alımı ve trigliserid sentez artışı gibi çeşitli insülin mimetik etkiler gösterdiği saptanmıştır (52). Visfatin plazma seviyelerinin açlık ve tokluk durumlarında anlamlı oranda değişmediği saptanmış ve bu nedenle glukoz homeostazında insüline oranla daha az etkili olduğu ileri sürülmüştür (50). Visfatini bir adipositokin olarak ilk keşfeden Fukuhara ve arkadaşları fare ve insan modellerinde visfatin serum seviyelerinin visceral yağ doku miktarıyla paralel olarak arttığını saptamışlardır (52). Diğer taraftan visceral ve subkutan yağ doku arasında visfatin ekspresyonu açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir (56). Adipositlerde sekretuar yolların inhibisyonu visfatin sekresyonunu etkilememiş ve bu nedenle visfatinin hücreden salınımından ziyade hücre lizisi ile açığa çıktığı ileri sürülmüştür (54). İnsülin ve IGF-1'in pre-B hücre koloni oluşumunu güçlendirici etkisi olduğu rapor edilmiştir. Böylece visfatinin bu özelliği de insülin benzeri etkiler arasında değerlendirilmektedir (52). Yapılan bir çalışmada visfatinin adipositlerden salındığı doğrulanmış ancak visceral yağ dokuda visfatinin asıl kaynağının makrofajlar olduğu belirlenmiştir (57).

Bilinen üç farklı biyolojik aktivite nedeniyle bu proteine üç farklı isim verilmiştir. Ortaya çıkan veriler inflamatuvar kökenli farklı birtakım hastalığın patogenezinde PBEF/Nampt/visfatin'in rol oynadığını göstermiştir (3).

2.2.3 Visfatin ve İmmun Sistem

NF- κ B, activator protein 1 (AP-1), signal transducer and activator of transcription (STAT) gibi transkripsiyon faktörleri sitokin ekspresyonunu regüle eder (3). NF- κ B sağlıklı kişilerde ve çeşitli hastalık durumlarında sitokin, kemokin, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri ve bazı akut faz proteinlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyen bir transkripsiyon faktörüdür. Uygunsuz aktivasyonu otoimmün artrit, astım gibi inflamatuvar olayları tetiklerken, tam ve persistan inhibisyonu normal hücrelerin apoptozu, immün yetmezlik ve hücre büyümesinde gecikme ile sonuçlanabilmektedir (58). AP-1 keratinosit farklılaşmasında önemli rol oynamaktadır (59). Visfatin geni üzerinde bu faktörler için bağlanma bölgeleri bulunmaktadır. Bu faktörlerin gen üzerinde varlığı visfatinin doğal ve adaptif immunitede rolü olduğunu göstermektedir (3). Visfatin IL-8 artışına sebep olarak nötrofil infiltrasyonunu hızlandırabilmektedir. Nötrofiller de visfatin ve IL-8 üretmektedir ve böylece visfatin, bir döngü şeklinde inflamatuvar olaya katılmaktadır. Yapılan bir çalışmada insan amniyotik epitel hücrelerinde NF- κ B ve AP-1'in inflamatuvar bir uyarı sonrası hem visfatin hem de IL-8 upregülasyonunu sağladığı gösterilmiştir (4).

IL-6 ve TNF- α 'nın visfatin ekspresyonu üzerine olan etkileri ile ilgili veriler çelişkili olup her ikisinin de adipositlerde visfatin ekspresyonunu baskıladığı bildirilirken, buna zıt olarak IL-6'nın amniyotik epitel hücrelerinde, TNF- α 'nın ise hem amniyotik epitel hücrelerinde hem de nötrofil ve monositlerde visfatin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir (50,60). Visfatin verildiğinde farelerin dolaşan IL-6 seviyelerinde anlamlı artış izlenmiş, TNF- α ve IL-1 β seviyelerinde değişiklik izlenmemiştir (5). IL-6 seviyelerindeki artış bağırsakta IL-6 mRNA seviyelerindeki artış ile korele bulunurken karaciğer, dalak veya akciğer dokusunda farklılık saptanmamıştır. Böylece temel visfatin kaynağının bağırsak olduğu ileri sürülmüştür

(5,49). İnsan amniyotik epitel hücrelerinde lipopolisakkarit, IL-1 β , TNF- α ve IL-6'nin visfatin gen ekspresyonunu anlamlı olarak artırdığı rapor edilmiştir (60,61).

IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin regülasyonu da dahil olmak üzere immün yanıtın tetiklenmesi ve koordinasyonunda NF- κ B önemli rol oynamaktadır (5). NF- κ B mekanik uyarılara yanıt olarak aktive olurken STAT-3, IL-6 tarafından aktive olur ve bu transkripsiyon faktörünün visfatin geni üzerinde varlığı sinoviyal fibroblastlarda IL-6 tarafından visfatin ekspresyonunun indüklenmesini açıklamaktadır. Bu bulguyla uyumlu olarak deneysel bir artrit modelinde genetik olarak IL-6'dan yoksun farelerde visfatin ekspresyonunun olmadığı gösterilmiştir (3). Ancak buna zıt olarak Kralisch ve arkadaşları adipositlerde IL-6, TNF- α , büyüme hormonu ve beta adrenerjik ajanların visfatin ekspresyonunu inhibe ettiğini, deksametazonun indüklediğini rapor etmişlerdir (62,63). Diğer taraftan kültüre insan viseral yağ hücrelerinde TNF- α 'nın visfatin ekspresyonunu artırdığı rapor edilmiştir (3). TNF- α ve IL-6'nin fare viseral yağ dokusunda visfatin mRNA seviyelerini artırdığı saptanmıştır (52). Visfatinin periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-1 β , IL-1Ra, IL-6, IL-10 ve TNF- α 'yı doz bağımlı olarak indüklediği ve en belirgin etkinin IL-6 üzerinde görüldüğü bildirilmiştir. Ayrıca visfatinin CD14+ monositlerden de IL-1 β , IL-6 ve TNF- α sekresyonunu doz bağımlı olarak indüklediği ve monositlerde T hücre aktivasyonunda rol oynayan ICAM1 (CD54), CD40 ve CD80 gibi kostimülatör moleküllerin hücre yüzey ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Tüm bu veriler ışığında visfatinin T hücre aktivasyonunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Akut faz yanıtının aktivasyonu, hematopoez, B hücre matürasyonu, T hücre aktivasyon ve proliferasyonu gibi çeşitli immunolojik fonksiyonları olan IL-6, visfatin uyarısıyla makrofaj ve dendritik hücrelerde anlamlı oranda upregüle edilen tek sitokin olarak bildirilmiştir. Visfatinin özellikle CD14+ monositler ve CD19+ B hücreler için potent kemotaktik bir faktör olduğu belirtilmiştir (5).

TALL-1 (B cell-activating factor) (BAFF) TNF ailesinin bir üyesi olup monosit ve makrofajlar tarafından eksprese edilir ve normal B hücre gelişiminde, B hücre fonksiyonlarının düzenlenmesinde ve otoimmün hastalık patogenezinde kritik role sahip olduğu belirtilmektedir (64,65). TALL-1, NF- κ B yolunu aktive etmektedir ve bu ligandın B lenfositler veya B hücreli lenfoma hücrelerinde visfatin

ekspresyonunu indüklediği gösterilmiştir (4,65). Ayrıca pre-B hücreleri de tek başına IFN- γ uyarısıyla visfatin eksprese edebilmektedir (3,50). Visfatin nötrofiller, monosit ve makrofajlar, epitelyal ve endotelyal hücrelerde inflamatuvar uyarılarla indüklenmektedir. TNF- α , IL-1 β ve IL-6 gibi inflamatuvar uyarılarla insan amniyotik epitel hücrelerinde visfatin ekspresyonunun indüklendiği gösterilmiştir (3). Böylece nötrofil apoptozisini inhibe ettiği bilinen IL-1 β ve TNF- α nötrofil ve monositlerde visfatin transkripsiyonunu artırmaktadır. Visfatin translasyonunun blokajıyla nötrofil apoptozisinin inhibisyonu durdurulabilmiştir ve visfatinin antiapoptotik etkinliği gösterilmiştir (50).

2.2.4 Visfatin ve Psoriasis

Psoriasis T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olup immunpatogenezinde aktive lenfosit ve monositlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir. Psoriasis hastalarının lezyonal derisinde inflamatuvar mediatörlerin ve gen ekspresyonlarının araştırıldığı çalışmalara ek olarak periferik kan mononükleer hücrelerinde immunolojik aktivasyonda rol oynayan gen ekspresyonları da araştırılmıştır. Lezyonal deride, kalsiyum bağlayıcı proteinlerin S100 ailesi, IL-8, monosit kemotaktik protein-1, hücre sinyal molekülü olan CD47 gen ekspresyonları saptanmıştır. Ayrıca immun sinyalizasyonda rol oynayan 131 farklı gen ekspresyonu belirlenmiştir. Bunların major alt grupları IL-1 grubu, T hücre ve dendritik hücre aktivasyonu ve kemokinlerdir. Ayrıca STAT-1 gibi sitokin regülasyonunda önemli olan transkripsiyon faktörleri de saptanmıştır (66).

Jeneralize psoriasisli hastalarda periferik kan lenfosit ve monositlerinde immunolojik aktivasyonda yer alan genlerin araştırıldığı bir çalışmada hastalık evresi ve hastalısız evrede gen ekspresyon profilleri karşılaştırılmıştır. Yaklaşık 12.000 gen analizi yapılmış ancak 18 gende anlamlı olarak farklı ekspresyon düzeyleri izlenmiştir. Hastalık evresinde ekspresyon artışı saptanan genler arasında IL-8, siklooksijenaz-2 gibi iyi bilinen inflamatuvar mediyatörlere ek olarak visfatin gibi yakın zamanda keşfedilen immun regülatuar moleküller de yer almaktadır. Hastalık evresinde en fazla upregülasyon IL-8 geninde izlenmiştir. Visfatin gen ekspresyonu ise hastalık evresinde, remisyon dönemine göre daha yüksek bulunmuş ancak bu

sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (66). Ayrıca Zhou ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psoriatic lezyonal deride visfatin doku ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (67).

2.2.5 Visfatin ve Diğer Hastalıklar

Psoriasis patogeneğinde kabul edilen immun mekanizmalar romatoid artrit, Crohn hastalığı gibi hastalıklarda da izlenmektedir (10). Visfatin ekspresyonu sepsis, akut akciğer hasarı, romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, miyokardiyal infarkt gibi bazı akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda artmaktadır ve nötrofil apoptozisini inhibe ederek inflamasyonun devamlılığında anahtar rol oynamaktadır (3).

Obezite de inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Obezite ve dolaşan visfatin seviyeleri arasındaki ilişkiye yönelik veriler çelişkili olup bazı otörler obezlerde visfatin seviyesinin arttığını bildirirken bazı otörler aralarında herhangi bir ilişki olmadığını hatta negatif korelasyon olduğunu belirtmiştir (3,60). Obezite ile ilişkili insülin direncinin oluşmasında visfatinin indüklediği IL-6 ekspresyonunun rolü olabileceği bildirilmektedir (49).

Septik hastaların nötrofillerinde yüksek oranda visfatin ekspresyonu olduğu gösterilmiş ve nötrofil apoptozisinin inhibisyonu bununla ilişkilendirilmiştir (55).

İnsan ve hayvan modellerinde akut akciğer hasarında serum, bronkoalveolar lavaj ve akciğer dokusunda visfatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Visfatinin akut akciğer hasarında potansiyel bir markır olabileceği bildirilmiştir (68).

Kronik otoimmün inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artritli hastalarda plazma visfatin konsantrasyonunun arttığı rapor edilmiştir (69). Romatoid artritli hastaların sinovial fibroblastlarında visfatin ekspresyonunun yüksek olduğu, serumda ve sinovial sıvıda visfatin seviyelerinin inflamasyon ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu belirlenmiştir (70).

Fetal membranlarda visfatinin enfeksiyona sekonder erken doğum olayında önemli rol oynayan inflamatuvar sitokinlerle ilişkisine yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Fetal membranların ve amniyotik epitel hücrelerinin şişmesiyle visfatin upregülasyonu gözlenmiştir. Bu hücrelerde IL-6 ve IL-8'in visfatini indüklediği

gösterilmiştir. Ayrıca TNF- α ve IL-1 β ile inkübasyon sonrası artan visfatin ekspresyonu deksametazon eklenmesiyle inhibe edilmiştir (50).

Visfatin gen ekspresyonunun neoplastik olmayan mukoza ile karşılaştırıldığında primer kolorektal kanser hücrelerinde daha yüksek olduğu saptanmıştır (50).

İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda visfatin serum seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. İnflame bağırsakta anlamlı olarak daha yüksek visfatin mRNA seviyelerinin saptanması kolon mukozasının artmış visfatin plazma seviyelerinin potansiyel kaynağı olduğunu düşündürmüştür (5). İnflamatuvar bağırsak hastalığı olan hastaların kolon mukoza örnekleri ile yapılan araştırmada visfatinin major kaynağının antijen sunan hücreler olabileceği bildirilmiştir (49).

2.2.6 Visfatin Ölçüm Yöntemleri

Visfatin, enzyme immunoassay (EIA), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ve RIA yöntemi kullanılarak ölçülebilir (56,71). Bu üç yöntemin karşılaştırıldığı bir çalışmada en iyi serum visfatin ölçüm yönteminin ELISA olduğu belirlenmiştir. ELISA yöntemiyle 0.25-16 ng/ml arasındaki değerler saptanabilmektedir (56).

Örnekler 4⁰C'de 5 gün saklanabilir. Tekrarlayan beş kez dondurma ve eritme sonrasında protein stabilitesi etkilenmemektedir. Örneklerin EDTA-plazma şeklinde saklanması önerilmektedir. Serum örneklerinden elde edilen sonuçlar da güvenilirdir (71).

3. MATERYAL ve METOD

3.1 Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Çalışma Mart 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontroller ile yapıldı. Son iki ay içinde oral asitretin, metotreksat, siklosporin, fototerapi ve diğer sistemik tedaviler ile son iki hafta içinde topikal tedavi alan psoriasis hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, beslenme bozukluğu, nörolojik, kronik renal ve karaciğer hastalığı olanlar, sistemik tedavi alanlar ve obez hastalar çalışmaya alınmadı.

Hasta ve kontrol grubunun kadın ve erkek sayıları, yaşları ve vücut kitle indekslerinin (VKİ) benzer olmasına dikkat edildi. Hastalık süresi, aile öyküsü, sistemik hastalık ve ilaç kullanımı sorgulandı. Hasta grubunun psoriasis tipi belirlendi ve PASI skorlaması yapıldı. Hasta ve kontrol grubundan serum visfatin, TNF- α ve IL-6 düzeylerinin belirlenmesi amacıyla en az sekiz saatlik gece boyu açlığı takiben periferik venöz kan örnekleri alındı. Ayrıca her iki grupta tam kan, biyokimyasal parametreler, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızına (ESR) bakıldı.

3.2 PASI Skorlarının Hesaplanması

PASI skoru hesaplanması için her hastada baş (B), gövde (G), üst ekstremiteler (Ü), alt ekstremitelerin (A) tutulum yüzdeleri ve her bir bölgedeki lezyonların eritem (E), infiltrasyon (İ) ve kepeklenme (K) şiddetleri 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek değerlendirildi. Bu derecelendirmeye göre 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli idi. Vücut tutulum yüzdeleri hesaplanırken %10'un altındaki tutulum 1, %10-29 tutulum 2, %30-49 tutulum 3, %50-69 tutulum 4, %70-89 tutulum 5, %90-100 tutulum ise 6 olarak derecelendirildi. Bulunan değerlere aşağıdaki formül uygulanarak PASI skoru tespit edildi (72).

$PASI = 0,1(E_B + \dot{I}_B + K_B)$ başın tutulum yüzdesi + $0,3(E_G + \dot{I}_G + K_G)$ gövdenin tutulum yüzdesi + $0,2(E_{\dot{U}} + \dot{I}_{\dot{U}} + K_{\dot{U}})$ üst ekstremitenin tutulum yüzdesi + $0,4(E_A + \dot{I}_A + K_A)$ alt ekstremitenin tutulum yüzdesi.

3.3 Vücut Kitle İndekslerinin Hesaplanması

VKİ, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile hesap edilir. En çok kullanılan obezite belirleme yöntemi olup 20'nin altı zayıf, 20-25 arası normal, 25-30 arası fazla kilolu, 30-40 arası obez ve 40'dan fazla olması aşırı obez olarak kabul edilir (73).

3.4 Serum Visfatin Ölçümü

Kan örnekleri 3500 devirde 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp çalışılincaya kadar $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de saklandı.

Visfatin ölçümü, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında human visfatin ELISA kit (BioVision Research Products, USA) ile EL_x 808 IU Ultra Microplate cihazında çalışıldı.

3.5 Serum TNF- α ve IL-6 Seviyelerinin Ölçümü

TNF- α ve IL-6 ölçümü Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında Biosource kiti (Biosource Europe S.A, Belgium) ile EL_x 808 IU Ultra Microplate cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

3.6 İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, meslek ve VKİ karşılaştırmasında Fisher ki kare testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin korelasyonunun

değerlendirilmesinde Pearson Korelasyonu kullanıldı. Tüm istatistiksel testlerde $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 40 psoriasis hastasından 17'si (%42,5) kadın, 23'ü (%57,5) erkek idi. Kontrol grubu ise 13 (%32,5) sağlıklı kadın, 27 (%67,5) sağlıklı erkek olmak üzere toplam 40 kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve sağlıklı kontrollerin yaş ortalamaları sırası ile $35,8 \pm 16,8$ ve $37,2 \pm 15,1$ idi. Hasta grubunda VKİ ortalaması $23,3 \pm 3,9$ iken, kontrol grubunda $23,9 \pm 3,0$ idi. (Tablo 1). Her iki grup arasında VKİ, yaş, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve VKİ değerleri Ek (Tablo) 1'de verilmiştir.

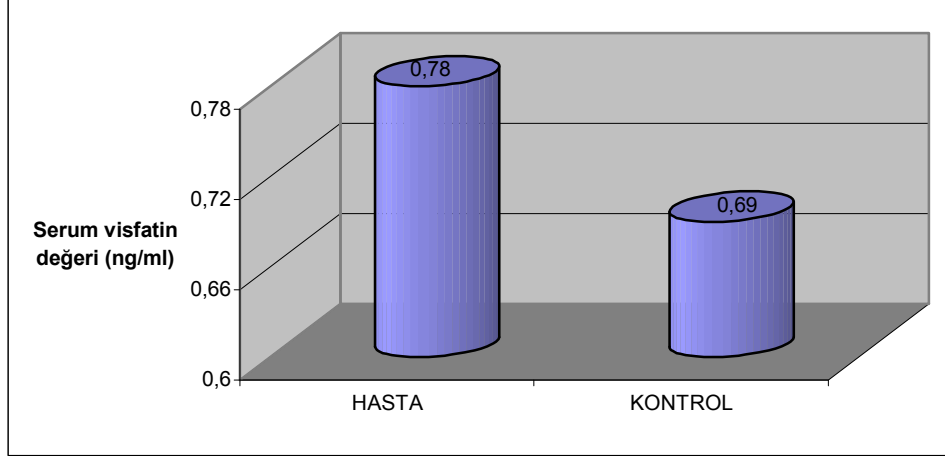
Psoriasis grubunda 27 (%67,5) olguda plak tip, 10'unda (%25) guttat tip ve 3'ünde (%7,5) palmoplantar tip psoriasis mevcuttu. Hastaların 13'ünde (%32,5) ailede psoriasis öyküsü vardı. Psoriasisin klinik tipi, hastalık süresi ve PASI değerleri Ek (Tablo) 2'de verilmiştir.

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol
Kadın/Erkek	17/23	13/27
Yaş	$35,87 \pm 16,8$	$37,27 \pm 15,1$
VKİ	$23,33 \pm 3,9$	$23,91 \pm 3,0$
Aile öyküsü	13	-
PASI	$9,37 \pm 11,07$	-
Hastalık süresi	$10,66 \pm 7,7$	-

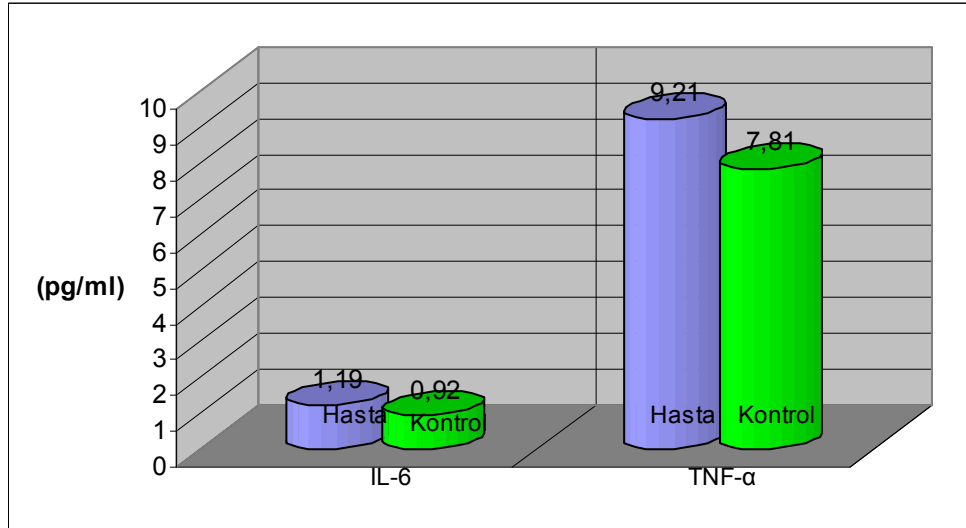
Psoriasisli hastaların visfatin düzeyi ortalaması $0,78 \pm 0,6$ ng/ml, sağlıklı kontrollerin $0,69 \pm 0,4$ ng/ml olarak bulundu. İki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Bağımsız iki grup ortalaması t testi, $p=0,509$). (Şekil 1). Psoriasisli erkek hastalarda kadın hastalara göre visfatin düzeyi yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (sırasıyla $0,87 \pm 0,7$ ng/ml ve $0,65 \pm 0,6$ ng/ml, Mann-Whitney U, $p=0,223$). Hasta ve kontrol gruplarında VKİ ile visfatin düzeyleri arasında korelasyon yoktu (Pearson korelasyon, sırasıyla $p=0,191$, $p=0,767$ ve $r=-0,211$, $r=-0,048$). Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve serum visfatin düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. Visfatin ile PASI değerleri arasında orta düzeyde

pozitif yönde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon, $p=0,002$, $r=0,471$). Psoriasis klinik tipi ve hastalık süresi ile visfatin düzeyleri arasında ilişki saptanmadı.



Şekil 1: Hasta ve kontrol grubunun serum visfatin ortalamalarının karşılaştırılması

Hasta grubunda $TNF-\alpha$ düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, hasta grubunda IL-6 düzeyi daha yüksek olmakla birlikte iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Bağımsız iki grup ortalaması t testi, sırasıyla $p=0,015$ ve $p=0,213$). (Tablo2). (Şekil2). Hasta ve kontrol gruplarının IL-6, $TNF-\alpha$ ve visfatin değerleri Ek (Tablo) 3’de verilmiştir.



Şekil 2: Hasta ve kontrol grubunun serum IL-6 ve $TNF-\alpha$ ortalamalarının karşılaştırılması

Visfatin ile IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon saptanmadı. PASI ile IL-6 değerleri arasında korelasyon saptanmazken, PASI ile TNF- α değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon, sırasıyla $p=0,587$, $p=0,011$ ve $r=0,088$, $r=0,398$). VKİ ile IL-6 ve TNF- α değerleri arasında korelasyon saptanmadı. IL-6 ve TNF- α değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon, $p=0,031$, $r=0,342$).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının serum visfatin, IL-6 ve TNF- α ortalamaları

	Hasta	Kontrol	p
TNF- α	9,21 \pm 2,3 pg/ml	7,81 \pm 2,7 pg/ml	0,015
IL-6	1,19 \pm 1,1 pg/ml	0,92 \pm 0,7 pg/ml	0,213
Visfatin	0,78 \pm 0,6 ng/ml	0,69 \pm 0,4 ng/ml	0,509

Hasta grubunda ESR ortalaması 11,65 \pm 14,6 mm/saat ve CRP ortalaması 5,22 \pm 7,8 mg/dl olup bu değerler kontrol grubunda sırasıyla 7,80 \pm 8,5 mm/saat ve 3,97 \pm 3,8 mg/dl olarak hesaplandı. Hasta grubunda ESR ve CRP değerleri daha yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Bağımsız iki grup ortalaması t testi, sırasıyla $p=0,156$, $p=0,370$). PASI ile CRP değerleri arasında güçlü düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon, $p=0,001$, $r=0,520$). PASI ile ESR değerleri arasında korelasyon saptanmadı. CRP ile IL-6 ve TNF- α değerleri arasında ise orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon, sırasıyla $p=0,018$, $p=0,004$ ve $r=0,371$, $r=0,440$). Visfatin ile ESR değerleri arasında korelasyon saptanmadı. Visfatin ile CRP değerleri arasında ise orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı (Pearson korelasyon, $p=0,029$, $r=0,346$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Psoriasis T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olup immunpatogenezinde aktive lenfosit ve monositlerin önemli rol oynadığı bilinmektedir (66). Psoriasis tetikleyen ilk olay aktive T lenfositlerin lezyonlu deriye göç etmesidir (11).

Pre-B hücre koloni güçlendirici faktör olarak da bilinen visfatinin özellikle CD14+ monositler ve CD19+ B hücreler için potent kemotaktik bir faktör olduğu belirtilmiştir. Visfatinin T hücre aktivasyonunda rol oynayan CD54 (ICAM1), CD40 ve CD80 gibi kostimülatör moleküllerin monositlerde hücre yüzey ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Bu etkilerinden dolayı visfatinin T hücre aktivasyonunda rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (5). Son yıllarda yapılan çalışmalarda psoriasis proinflamatuvar mediatörlerin aktivasyonunda NF- κ B'nin rol oynadığı gösterilmiştir (13). Visfatin geni üzerinde NF- κ B gibi transkripsiyon faktörleri için bağlanma bölgelerinin varlığı visfatinin doğal ve adaptif immunitede rolü olabileceğini göstermektedir (3).

Romatoid artrit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, sepsis, akut akciğer hasarı, miyokardiyal infarkt gibi bazı akut ve kronik inflamatuvar hastalıklarda (3,69,70) ve bazı malignitelerde visfatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (50). Romatoid artritli hastaların sinovial fibroblastlarında visfatin ekspresyonunun yüksek olduğu, serumda ve sinovial sıvıda visfatin seviyelerinin inflamasyon ve hastalık aktivitesi ile korele olduğu belirlenmiştir (70).

Koczan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada deri tutulumu %60'ın üzerinde olan şiddetli jeneralize psoriasisli 11 hastanın periferik kan lenfosit ve monositlerinde immunolojik aktivasyonda yer alan genler araştırılmış ve hastalık evresi ile hastalısız evrede gen ekspresyon profilleri karşılaştırılmıştır. Yaklaşık 12.000 gen analizi yapılmış ancak 18 gende anlamlı olarak farklı ekspresyon düzeyleri izlenmiştir. Hastalık evresinde ekspresyon artışı saptanan genler arasında IL-8, siklooksijenaz-2 gibi iyi bilinen inflamatuvar mediyatörlere ek olarak visfatin gibi yakın zamanda keşfedilen immun regülatuar moleküller de yer almaktadır. Visfatin gen ekspresyonu ise hastalık evresinde remisyon dönemine göre yüksek bulunmuş ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (66). Ayrıca

Zhou ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada psoriatik lezyonal deride visfatin doku ekspresyonunun arttığı saptanmıştır (67). Literatürde visfatin ve psoriasis arasındaki ilişkiye yönelik başka herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda psoriasisli hasta ve kontrol gruplarında serum visfatin düzeylerine bakılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak hasta grubunda visfatin ile PASI ilişkisine bakıldığında aralarında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Psoriasis klinik tipi ve hastalık süresi ile visfatin düzeyleri arasında ise ilişki bulunmamıştır. Hasta grubunda visfatin düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunmaması, çalışmamızda yer alan hastaların psoriasis klinik tiplerinin şiddetli olmaması ve PASI skoru ortalamasının düşük olmasından kaynaklanmış olabilir.

IL-6 en fazla yağ hücreleri olmak üzere fibroblast, endotel hücreleri, lökositler, miyosit, endokrin hücreler ve keratinositler tarafından üretilen bir sitokindir (74,75). IL-6'nın yağ dokuda üretimi ve dolaşımdaki miktarı obezite, bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnciyle pozitif korelasyon gösterir (76). IL-6'nın indirekt olarak keratinosit proliferasyonunu uyardığı, psoriatik lezyonal deride ekspresyonunun arttığı gösterilmiş ve psoriasis patogenezinde önemli rolü olabileceği ileri sürülmüştür (75). Krasowska ile Mizutani ve arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada, psoriasisli hastalarda plazma IL-6 düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Araştırmacılar ayrıca IL-6 ile PASI skoru arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir (77,78). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında IL-6 seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. PASI ile IL-6 seviyeleri arasında da korelasyon saptanmamıştır. IL-6'nın önemli bir kaynağı yağ doku olup adiposit kitlesi ile orantılı olarak serum seviyelerinin arttığı belirtilmektedir (79). Kaur ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada obez psoriasisli hastalarda plazma IL-6 seviyeleri normal kilolu hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Her iki grupta da IL-6 ile PASI değerleri arasında korelasyon saptanmamıştır (80). Psoriasisde IL-6'nın, özellikle obezite ile ilişkili inflamasyonda yer aldığı göz önüne alındığında, çalışmamıza obez hastaların alınmaması ve hastaların PASI skoru ortalamasının düşük olması nedeniyle iki grup arasında serum IL-6 düzeylerinin farklı bulunmadığı kanaatindeyiz.

İlk defa makrofajlardan salgılandığı saptanan ve immun fonksiyonları düzenleyen TNF- α yağ hücresinden de salgılanmaktadır. Septik şok, romatoid artrit, paraziter hastalıklar ve obezite gibi durumlarda plazma seviyelerinin arttığı saptanmıştır (74). İmmunmodülatör ve proinflamatuvar bir sitokin olan TNF- α 'nın inflamasyon, apoptozis, sitotoksiste, IL-1 ve IL-6 gibi diğer sitokinlerin üretimi ve insülin direnci gelişiminde yer aldığı düşünülmektedir (81). TNF- α 'nın psoriasis ve diğer bazı inflamatuvar deri hastalıklarının patogenezinde yer aldığı bilinmektedir. Chodorowska'nın yaptığı çalışmada orta-şiddetli psoriasisli hastalarda plazma TNF- α düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ancak PASI skoruyla korelasyon saptanmamıştır (82). Borska ve arkadaşları psoriasisli hastalar ve kontrol grubu arasında TNF- α değerleri açısından fark saptamamış, Mussi ve arkadaşları ise plak psoriasisli hastalarda plazma TNF- α düzeyinin hastalık şiddeti ile korele olduğunu ve etkili tedavi ile TNF- α seviyesinin gerilediğini rapor etmişlerdir (83,84). Çalışmamızda TNF- α düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve PASI ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır. Ayrıca IL-6 ile TNF- α düzeyleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar TNF- α 'nın psoriasis patogenezinde rol oynadığı ve IL-6 sentezini artırdığı görüşünü desteklemektedir.

IL-6 ve TNF- α 'nın visfatin ekspresyonu üzerine olan etkileri ile ilgili veriler çelişkili olup her ikisinin de adipositlerde visfatin ekspresyonunu baskıladığı bildirilirken, buna zıt olarak IL-6'nın amniyotik epitel hücrelerinde, TNF- α 'nın ise hem amniyotik epitel hücrelerinde hem de nötrofil ve monositlerde visfatin ekspresyonunu artırdığı belirtilmiştir (50,60). Visfatinin periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-6, TNF- α ve diğer bazı sitokinleri doz bağımlı olarak indüklediği ve en belirgin etkinin IL-6 üzerinde görüldüğü bildirilmiştir (5). Oki ve arkadaşları serum visfatin düzeyleri ile IL-6 arasında pozitif yönde korelasyon saptamışlardır (85). Kralisch ve arkadaşları ise yaptıkları farklı iki çalışmada adipositlerde IL-6, TNF- α , büyüme hormonu ve beta adrenerjik ajanların visfatin ekspresyonunu inhibe ettiğini rapor etmişlerdir (62,63). Bu çalışmaların aksine bizim çalışmamızda serum visfatin ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır. Çalışmamızda şiddetli psoriasis klinik tiplerinin yer almaması ve PASI skoru ortalamasının düşük olması bu sonucun ortaya çıkmasına katkıda bulunmuş olabilir.

CRP bir akut faz reaktanı olup sistemik inflamasyon durumlarında TNF- α 'nın indüklediği IL-6 etkisiyle karaciğerde üretilir. Bir inflamasyon markırı olarak kardiyovasküler hastalık riskinin en güçlü göstergelerinden biri olarak tanımlanır (79). Sergeant ve arkadaşları şiddetli psoriasisli olan 134 hasta ile yaptıkları çalışmada CRP'nin PASI ile korele olmadığını saptamış ancak artrit eşlik ettiği hastalarda artrit bulgusu olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek CRP seviyeleri olduğunu göstermişlerdir (86). Strober ve arkadaşlarının yayınladığı bir raporda psoriatik artritli olan ve olmayan orta-şiddetli plak psoriasisli hastalarda CRP seviyelerinin yüksek olduğu ve sadece deri lezyonu olan hastalarda da hastalık aktivitesi ile CRP yüksekliğinin anlamlı olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (79). Orta-şiddetli ve şiddetli psoriasisli olan 175 hasta ve 30 kontrolle yapılan bir çalışmada CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş, topikal ve sistemik tedavi sonrasında plazma seviyelerinde anlamlı yüksekliğin devam ettiği gözlenmiştir (87). Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte hasta grubunda CRP değerinin daha yüksek olması ve PASI ile CRP düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması psoriasisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunu, hastalık şiddeti arttıkça eklem tutulumu ve kardiyovasküler hastalık riskinde artış olabileceğini düşündürmektedir. CRP ile IL-6 ve TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon saptanması, IL-6 ve TNF- α 'nın CRP sentezinde rol oynadığını desteklemektedir.

Takebayashi ve arkadaşlarının diabetli hastalarla yaptığı çalışmada visfatin ile CRP arasında korelasyon saptanmamış ve visfatinin inflamasyon veya aterosklerozun önemli bir belirteci olmadığı öne sürülmüştür (88). Samara ve arkadaşları da visfatin ile CRP düzeyleri arasında ilişki gözlememişlerdir (89). Oki ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada serum visfatin ile CRP düzeylerini karşılaştırmış ve aralarında pozitif yönde korelasyon saptamışlardır (85). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde visfatin ile CRP düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. Visfatinin CRP ve PASI ile korele bulunması, visfatinin inflamasyonla ilişkili nonspesifik bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızın sonuçları visfatinin, hasta grubunda kontrol grubuna göre farklı bulunmamakla birlikte, PASI değeri ortalaması ile korele olduğunu ortaya koymuştur. Daha şiddetli psoriasisli hasta grupları ile çalışıldığında visfatin

düzeylerinin anlamlı olarak yüksek bulunabileceği düşünülmüştür. Ayrıca sistemik inflamasyonun bir belirteci olan CRP'nin istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte hasta grubunda daha yüksek olduğu ve visfatinin de CRP ile korele olduğu saptanmıştır. Visfatinin inflamasyonla ilişkili nonspesifik bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır. Visfatinin psoriasis patogenezindeki rolünü belirleyebilmek için psoriasisin akut alevlenmelerinde, şiddetli psoriasis klinik tiplerinde veya PASI değeri daha yüksek hasta gruplarında serum ve doku visfatin düzeylerini araştırmaya yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

ÖZET

Psoriasisli hastalarda serum visfatin düzeylerinin araştırılması

Psoriasis multifaktöriyel etyolojili, kronik, tekrarlayıcı, T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Visfatinin periferik kan mononükleer hücrelerinde IL-6, TNF- α ve diğer bazı sitokinleri doz bağımlı olarak indüklediği gösterilmiştir. Visfatinin ayrıca, monositlerde T hücre aktivasyonunda rol oynayan kostimulatör moleküllerin ekspresyonunu artırdığı bildirilmiştir. T hücreler üzerine olan etkisi ile ilgili veriler visfatinin, psoriasis immünopatogenezinde de rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada visfatin ile psoriasis arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Psoriasisli 40 hastada ve sağlıklı 40 kişiden oluşan kontrol grubunda serum visfatin, IL-6, TNF- α düzeyleri ve ayrıca ESR, CRP gibi inflamasyon markırları ölçüldü. Hastalık şiddeti, PASI skorlaması yapılarak değerlendirildi. Psoriasisli hastalar ile kontrol grubunun ortalama serum visfatin konsantrasyonları (sırasıyla $0,78 \pm 0,6$ ng/ml ve $0,69 \pm 0,4$ ng/ml) karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,509$). Visfatin ile PASI değerleri arasında ise orta düzeyde pozitif yönde korelasyon saptandı ($p=0,002$). Serum TNF- α düzeyleri psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunurken, IL-6 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. PASI ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı. CRP ile visfatin, IL-6, TNF- α ve PASI değerleri arasında pozitif yönde korelasyon saptandı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar visfatinin psoriasis patogenezinde belirleyici rol oynamadığını göstermektedir. PASI ve CRP ile visfatin düzeyleri arasında korelasyon saptanması, visfatinin inflamasyonla ilişkili ancak hastalık için nonspesifik bir markır olabileceğini düşündürmektedir. Serum ile birlikte doku visfatin düzeylerinin araştırılmasının visfatinin, psoriasisteki rolünü ortaya çıkarmada yardımcı olabileceği görüşündeyiz.

Anahtar kelimeler: İmmunité, psoriasis, visfatin

SUMMARY

Investigation of serum visfatin levels in psoriatic patients

Psoriasis is a chronic, recurrent, T-cell mediated inflammatory skin disorder with multifactorial etiology. It was shown that visfatin dose-dependently induces IL-6, TNF- α and other cytokines in peripheral blood mononuclear cells. In human monocytes, visfatin also increases the expression of the costimulatory molecules that play a role in the activation of T cells. Increasing evidence about effect of visfatin on T-cells suggests that it may play a role in the immunopathogenesis of psoriasis. In the present study, we aimed to investigate possible relation between visfatin and psoriasis.

Serum visfatin, IL-6, TNF- α levels and also inflammatory markers such as ESR, CRP were measured in 40 patients with psoriasis and age and sex matched 40 healthy control subjects. The severity of psoriasis was estimated by means of the Psoriasis Area and Severity Index. When compared the mean serum visfatin concentrations of psoriatic patients and control group ($0,78\pm 0,6$ ng/ml and $0,69\pm 0,4$ ng/ml, respectively), there was no statistically significant difference between two groups ($p=0,509$). There was positive correlation between visfatin levels and PASI scores ($p=0,002$). IL-6 levels were not statistically different while serum TNF- α levels were significantly higher in patients with psoriasis when compared with control group. PASI score was positively correlated with TNF- α levels. There was positive correlation between CRP and visfatin, IL-6, TNF- α and PASI score.

In conclusion, the results of our study indicate that, visfatin may not play a significant role in the immunopathogenesis of psoriasis. As visfatin is positively correlated with PASI score and CRP in our study, it is considered that visfatin might be a non-specific inflammation marker for psoriasis. The investigation of visfatin levels in serum as well as tissue may help to reveal the role of visfatin in psoriasis.

Key words: Immunity, psoriasis, visfatin

KAYNAKLAR

- 1) Erdal E. Psoriasis etyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004;14:11-4.
- 2) Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003;2:95-102.
- 3) Luk T, Malam Z, Marshall JC. Pre-B cell colony enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol* 2008;83:804-16.
- 4) Kendal CE, Bryant-Greenwood GD. Pre-B-cell colony-enhancing factor (PBEF/Visfatin) gene expression is modulated by NF-kappaB and AP-1 in human amniotic epithelial cells. *Placenta* 2007;28:305-14.
- 5) Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Mosheimer B, Theurl M, Niederegger H et al. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol* 2007;178:1748-58.
- 6) Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol* 1997;15:693-703.
- 7) Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:1-4.
- 8) Van De Kerkhof Pc. Psoriasis. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh, Mosby Company 2003;125-49.
- 9) Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Eds. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransü O. 2. baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 1994;315-32.
- 10) Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol* 2007;16:779-98.
- 11) Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:22-6.
- 12) Kundakçı N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
- 13) Özden MG, Tekin NS. Psoriazisin patogenezi ve yenilikler. *T Klin J Dermatol* 2007;17:112-9.
- 14) Aydemir EH. Psoriasisde epidemiyoloji ve genetik. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000:1-4.
- 15) Tüzün Y, Engin B. Psoriasisde genetik. *Dermatose* 2002;1:16-9.
- 16) Kundakçı N, Oskay T, Ölmez Ü, Gurgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol* 2002;41:345-8.
- 17) Tursen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatose* 2007;6:195-214.
- 18) Zhang X, Wang H, Te-Shao H, Yangs S, Wang F. Frequent use of tobacco and alcohol in Chinese psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:659-62.
- 19) Baz K, Cimen MYB, Kokturk A, Yazıcı AC, Eskandari G, İkizoğlu G et al. Oxidant/Antioxidant status in patients with psoriasis. *Yonsei Med J* 2003;44:987-90.
- 20) Kural BV, Örem A, Çimşit G, Yandı YE, Calapoğlu M. Evaluation of the atherogenic tendency of lipids and lipoprotein content and their relationships with oxidant-antioxidant system in patients with psoriasis. *Clinica Chimica Acta* 2003;328:71-82.
- 21) Ertuğrul E, Turgay M. Psoriyazisin immünoopatogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:13-5.
- 22) Pişkin G. Psoriyazisin patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:5-12.
- 23) Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999;20:40-6.
- 24) Yerebakan Ö, Parmaksızoğlu B, Akkaya B, Çiftçioğlu MA, Yılmaz E. Psoriasisde epidermal ve endotelial immunohistokimyasal proliferasyon parametrelerinin lezyonel ve non-lezyonel deride dağılımı ve hastalık şiddeti ile ilişkisi. *T Klin J Dermatol* 2004;14:12-8.
- 25) Harada A, Sekido N, Akahoshi T, Wada T, Mukaida N, Matsushima K. Essential involvement of interleukin-8 (IL-8) in acute inflammation. *J Leukoc Biol* 1994;56:559-64.
- 26) Yazıcı AC, Tursen U, Apa DD, İkizoğlu G, Api H, Baz K et al. The changes in expression of ICAM-3, Ki-67, PCNA, and CD31 in psoriatic lesions before and after methotrexate treatment. *Arch Dermatol Res* 2005;297:249-55.

- 27) Sticherling M. Mechanisms of psoriasis. *Drug Discov Today* 2005;2:275-81.
- 28) Akkaya VB. Psoriasisde güncel medikal tedavi seçenekleri ve hastaya yönelik yaklaşımlar. *Dermatolojide Gelişmeler-6*. Ed. Tüzün Y. Has Matbaacılık İstanbul 2006;163-170.
- 29) Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:62-7.
- 30) Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. 2. baskı. İstanbul: ARGOS AŞ 2004;132-84.
- 31) Aktaş A. Püstüler psoriyazis ve tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:27-31.
- 32) Özdemir F. Eritrodermik ve püstüler psoriasisde kliniği. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000:15-22.
- 33) Erdem MT. Psoriasisde tanı ve ayırıcı tanı. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000:45-52.
- 34) Tuncer S. Psoriyatik artrit. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:32-8.
- 35) Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:39-45.
- 36) Tüzün Y. Palmoplantar bölge ve tırnak psoriasis. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000:7-13.
- 37) Utaş S. Tırnak psoriasis ve tedavisi. *Dermatolojide Gelişmeler*. Ed. İşçimen A. Mega Basım İstanbul 2005;238-46.
- 38) Brasie RA. Psoriyazisde dermatopatolojik özellikler. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:16-21.
- 39) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ. *Dermatology In General Medicine*. 7th ed. USA, Mc Graw Hill Inc 2008,169-93.
- 40) Tüzün Y, Başaran D. Akropüstülozlar. *Dermatose* 2003;2:10-4.
- 41) Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:56-61.
- 42) Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Turkderm* 2008;42 Suppl 2:23-5.
- 43) Kaya Tİ. Psoriyazisin topikal tedavisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:68-73.
- 44) Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:74-9.
- 45) Ermertcan AT, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. *Dermatose* 2004;3:64-71.
- 46) Sarıca R. Psoriasis tedavisinde topikal immünosupresifler. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000:67-71.
- 47) Cantürk T, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:80-3.
- 48) Başkan EB. Psoriasisde biyolojik ajanlar. *Turkderm* 2008;42 Suppl 2:42-50.
- 49) Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. *Clin Sci (Lond)* 2008;114:275-88.
- 50) Pilz S, Mangge H, Obermayer-Pietsch B, März W. Visfatin/pre-B-cell colony-enhancing factor: a protein with various suggested functions. *J Endocrinol Invest* 2007;30:138-44.
- 51) Kitani T, Okuno S, Fujisawa H. Growth phase-dependent changes in the subcellular localization of pre-B-cell colony-enhancing factor. *FEBS Lett* 2003;544:74-8.
- 52) Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426-30.
- 53) Archer SL. Pre-B-cell colony-enhancing factor regulates vascular smooth muscle maturation through a NAD⁺-dependent mechanism: recognition of a new mechanism for cell diversity and redox regulation of vascular tone and remodeling. *Circ Res* 2005;97:4-7.
- 54) Hug C, Lodish HF. Visfatin: a new adipokine. *Science* 2005;307:366-7.
- 55) Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD et al. Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004;113:1318-27.
- 56) Körner A, Garten A, Blüher M, Tauscher R, Kratzsch J, Kiess W. Molecular characteristics of serum visfatin and differential detection by immunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:4783-91.

- 57) Curat CA, Wegner V, Sengenès C, Miranville A, Tonus C, Busse R et al. Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 2006;49:744-7.
- 58) Chen F, Castranova V, Shi X, Demers LM. New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases. *Clin Chem* 1999;45:7-17.
- 59) Johansen C, Kragballe K, Rasmussen M, Dam TN, Iversen L. Activator protein 1 DNA binding activity is decreased in lesional psoriatic skin compared with nonlesional psoriatic skin. *Br J Dermatol* 2004;151:600-7.
- 60) Tsiotra PC, Tsigos C, Yfanti E, Anastasiou E, Vikentiou M, Psarra K et al. Visfatin, TNF-alpha and IL-6 mRNA expression is increased in mononuclear cells from type 2 diabetic women. *Horm Metab Res* 2007;39:758-63.
- 61) Stephens JM, Vidal-Puig AJ. An update on visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor, an ubiquitously expressed, illusive cytokine that is regulated in obesity. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:128-31.
- 62) Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M et al. Interleukin-6 is a negative regulator of visfatin gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005;289:586-90.
- 63) Kralisch S, Klein J, Lossner U, Bluher M, Paschke R, Stumvoll M et al. Hormonal regulation of the novel adipocytokine visfatin in 3T3-L1 adipocytes. *J Endocrinol* 2005;185:1-8.
- 64) Ni CZ, Oganessian G, Welsh K, Zhu X, Reed JC, Satterthwait AC et al. Key molecular contacts promote recognition of the BAFF receptor by TNF receptor-associated factor 3: implications for intracellular signaling regulation. *J Immunol* 2004;173:7394-400.
- 65) Xu LG, Wu M, Hu J, Zhai Z, Shu HB. Identification of downstream genes up-regulated by the tumor necrosis factor family member TALL-1. *J Leukoc Biol* 2002;72:410-6.
- 66) Koczan D, Guthke R, Thiesen HJ, Ibrahim SM, Kundt G, Krentz H et al. Gene expression profiling of peripheral blood mononuclear leukocytes from psoriasis patients identifies new immune regulatory molecules. *Eur J Dermatol* 2005;15:251-7.
- 67) Zhou X, Krueger JG, Kao MCJ, Lee E, Du F, Menter A et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics* 2003;13:69-78.
- 68) Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:361-70.
- 69) Otero M, Lago R, Gomez R, Lago F, Dieguez C, Gómez-Reino JJ et al. Changes in plasma levels of fat-derived hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1198-1201.
- 70) Brentano F, Schorr O, Ospelt C, Stanczyk J, Gay RE, Gay S et al. Pre-B cell colony-enhancing factor/visfatin, a new marker of inflammation in rheumatoid arthritis with proinflammatory and matrix-degrading activities. *Arthritis Rheum* 2007;56:2829-39.
- 71) Nüsken KD, Nüsken E, Petrasch M, Rauh M, Dötsch J. Preanalytical influences on the measurement of visfatin by enzyme immuno assay. *Clin Chim Acta* 2007;382:154-6.
- 72) Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: psoriasis area and severity index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol* 2006;155:707-13.
- 73) Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin J Med Sci* 1998;18:220-5.
- 74) Ergün A. Yağ dokusu ve yağ hücresi. *T Klin J Med Sci* 2005;25:412-20.
- 75) Takematsu H, Tagami H. Lack of correlation between interleukin 6 and interleukin 1 levels in psoriatic lesional skin. *Tohoku J Exp Med* 1994;172:243-52.
- 76) Emral R. Adiponektin ve diğer sitokinler. *T Klin J Med Sci* 2006;26:409-20.

- 77) Krasowska D, Pietrzak A, K[^]adzielewski J, Lecewicz-Toruń B. Plasma concentration of IL-6 and soluble interleukin-6 receptor versus selected acute phase proteins in patients with stationary psoriasis. *Med Sci Monit* 1998;4:628-32.
- 78) Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T, Murata M, Shimizu M. Role of increased production of monocytes TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J Dermatol Sci* 1997;14:145-53.
- 79) Strober B, Teller C, Yamauchi P, Miller JL, Hooper M, Yang YC et al. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2008;159:322-30.
- 80) Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:1364-7.
- 81) Fonseca-Alaniz MH, Takada J, Alonso-Vale MI, Lima FB. Adipose tissue as an endocrine organ: from theory to practice. *J Pediatr* 2007;83:192-203.
- 82) Chodorowska G. Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:147-51.
- 83) Borská L, Fiala Z, Krejsek J, Andris C, Vokurková D, Hamáková K, Kremláček J, Ettler K. Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol Res* 2006;55:699-706.
- 84) Mussi A, Bonifati C, Carducci M, D'Agosto G, Pimpinelli F, D'Urso D et al. Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:115-8.
- 85) Oki K, Yamane K, Kamei N, Nojima H, Kohno N. Circulating visfatin level is correlated with inflammation, but not with insulin resistance. *Clin Endocrinol* 2007;67:796-800.
- 86) Sergeant A, Makrygeorgou A, Chan WC, Thorrat A, Burden D. C-reactive protein in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:417-9.
- 87) Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004;18:180-3.
- 88) Takebayashi K, Suetsugu M, Wakabayashi S, Aso Y, Inukai T. Association between plasma visfatin and vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism* 2007;56:451-8.
- 89) Samara A, Pfister M, Marie B, Visvikis-Siest S. Visfatin, low-grade inflammation and body mass index (BMI). *Clin Endocrinol* 2008;69:568-74.

EKLER**Ek (Tablo) 1: Hasta ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet, VKİ değerleri**

Hasta	Yaş	Cinsiyet	VKİ	Kontrol	Yaş	Cinsiyet	VKİ
1	10	K	18,00	1	56	E	24,00
2	20	E	21,50	2	30	K	25,00
3	33	K	27,00	3	47	E	28,00
4	36	E	30,00	4	28	E	26,00
5	28	E	24,00	5	17	E	21,20
6	9	K	19,20	6	25	K	21,20
7	44	K	26,80	7	21	K	19,00
8	25	K	16,00	8	46	K	27,20
9	48	E	27,50	9	20	E	25,00
10	57	E	29,20	10	18	E	24,00
11	46	K	24,50	11	22	K	22,00
12	14	E	22,20	12	19	K	20,80
13	35	K	22,00	13	67	E	27,80
14	46	E	21,20	14	38	E	28,00
15	12	E	16,20	15	52	E	21,80
16	40	K	26,90	16	45	E	26,80
17	44	K	28,90	17	55	E	29,00
18	25	K	27,00	18	18	E	21,00
19	23	K	20,00	19	47	E	25,90
20	47	K	27,00	20	31	K	20,90
21	52	K	26,00	21	54	E	26,00
22	41	E	21,50	22	31	K	20,00
23	57	E	28,50	23	52	E	28,00
24	12	K	15,90	24	61	E	22,00
25	32	E	28,50	25	47	K	23,00
26	17	K	18,00	26	60	E	21,00
27	33	E	29,00	27	19	K	17,50
28	55	E	24,50	28	31	E	27,00
29	53	E	22,20	29	52	K	25,50
30	53	E	25,00	30	19	K	19,80
31	43	E	24,20	31	36	E	26,00
32	77	E	22,60	32	61	E	29,50
33	26	E	18,00	33	33	K	23,00
34	28	K	24,50	34	24	E	23,30
35	74	E	22,20	35	19	E	26,50
36	30	E	23,00	36	39	E	23,80
37	14	E	18,00	37	55	E	22,20
38	45	E	20,60	38	41	E	22,00
39	29	K	23,00	39	30	E	24,00
40	22	E	23,00	40	25	E	22,00

Ek (Tablo) 2: Hasta grubu klinik tipi, hastalık süresi ve PASI değerleri

Hasta	Klinik tip	Hastalık süresi/yıl	PASI
1	Plak psoriasis	0,5	31,30
2	Guttat psoriasis	2	27,20
3	Palmoplantar psoriasis	15	2,80
4	Guttat psoriasis	0,5	4,20
5	Plak psoriasis	13	14,90
6	Plak psoriasis	1	4,10
7	Plak psoriasis	17	3,40
8	Plak psoriasis	14	25,50
9	Plak psoriasis	15	5,50
10	Guttat psoriasis	14	3,20
11	Plak psoriasis	24	11,00
12	Plak psoriasis	1	3,40
13	Plak psoriasis	15	3,20
14	Plak psoriasis	17	6,10
15	Guttat psoriasis	8	3,60
16	Palmoplantar psoriasis	9	2,80
17	Plak psoriasis	18	1,40
18	Plak psoriasis	4	3,60
19	Plak psoriasis	6	1,90
20	Plak psoriasis	3	3,40
21	Plak psoriasis	0,5	2,80
22	Guttat psoriasis	0,2	2,90
23	Plak psoriasis	3	8,80
24	Plak psoriasis	8	7,50
25	Guttat psoriasis	15	6,70
26	Guttat psoriasis	9	4,60
27	Plak psoriasis	18	3,60
28	Guttat psoriasis	0,8	3,00
29	Plak psoriasis	6	6,50
30	Palmoplantar psoriasis	6	4,80
31	Plak psoriasis	17	4,00
32	Plak psoriasis	25	53,40
33	Guttat psoriasis	13	9,20
34	Plak psoriasis	20	2,40
35	Plak psoriasis	14	30,00
36	Plak psoriasis	17	3,70
37	Plak psoriasis	5	29,40
38	Plak psoriasis	27	4,20
39	Plak psoriasis	21	15,40
40	Guttat psoriasis	4	9,60

Ek (Tablo) 3: Hasta ve kontrol gruplarının serum IL-6, TNF- α ve visfatin değerleri

Hasta	IL-6	TNF- α	Visfatin	Kontrol	IL-6	TNF- α	Visfatin
1	,248	8,816	2,460	1	,141	8,092	,644
2	2,652	14,131	1,831	2	1,125	7,731	,855
3	3,886	12,468	1,537	3	,958	7,190	,296
4	,542	7,191	,374	4	,073	5,934	,429
5	,228	9,906	,313	5	1,529	6,831	,288
6	4,715	10,088	,223	6	1,531	11,183	,594
7	,188	8,998	,266	7	,141	9,178	,237
8	,542	9,906	1,106	8	,181	8,816	,628
9	1,230	10,635	,425	9	,147	6,831	,209
10	1,131	10,687	,187	10	,786	13,390	,288
11	,214	6,651	,119	11	,181	6,472	,479
12	,174	11,183	,455	12	,114	5,755	,300
13	,177	6,831	,594	13	1,174	7,162	,527
14	,168	7,731	,609	14	,470	9,723	,672
15	,318	5,934	,303	15	2,003	8,997	,523
16	1,039	6,292	,607	16	,659	8,635	,419
17	,141	6,651	,212	17	,168	8,876	,223
18	2,144	10,452	,316	18	,188	8,273	,337
19	,201	8,454	,815	19	,838	9,905	,334
20	1,785	7,190	,325	20	,114	8,273	,366
21	,405	9,905	,182	21	1,432	10,088	,512
22	,175	10,270	1,001	22	2,147	10,635	,972
23	,970	8,454	,591	23	,191	11,001	1,046
24	,946	8,997	1,016	24	1,000	7,384	1,098
25	2,027	7,190	1,747	25	,621	7,850	2,405
26	,959	10,635	,594	26	2,024	9,178	,898
27	,141	9,178	,215	27	,714	1,045	,408
28	2,035	8,635	2,470	28	,805	1,137	,725
29	2,469	12,468	1,581	29	1,912	8,635	,522
30	,255	8,092	,612	30	,081	8,997	1,265
31	2,781	6,831	,458	31	1,000	9,178	,564
32	2,898	13,021	1,246	32	2,965	9,561	1,253
33	2,121	6,292	,644	33	1,507	7,911	,578
34	,168	7,190	,257	34	,850	7,190	,253
35	,260	8,092	2,974	35	,913	7,371	,282
36	2,114	7,911	,583	36	3,155	1,064	1,603
37	,678	14,130	,502	37	,401	9,723	,520
38	1,272	8,816	,304	38	,349	7,840	1,817
39	1,646	7,731	,494	39	1,000	8,635	1,748
40	1,944	14,687	,694	40	1,396	1,088	,532