

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSÖRİAZİS VULGARİSLİ HASTALARDA ADİPONECTİN,
LEPTİN, APELİN DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. E. Tuğba ALATAŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM.....

Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM

Prof. Dr. Ayhan AKBULUT

Doç. Dr. Demet ÇİÇEK

.....

TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam Doç. Dr. İbrahim KÖKÇAM, uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Demet ÇİÇEK'e, biyokimyasal analizlerin yapılmasında büyük emeği geçen değerli hocam Prof. Dr. Nevin İLHAN ve Araş. Gör. Dr. Hatice KALAYCI, arkadaşlarıma ve bölümde görevli tüm personele teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen ailem ve sevgili eşime içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Psoriasis, T lenfosit aktivasyonu ile giden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kronik inflamasyonun aterogenez ve periferik insülin direncine neden olmasından dolayı kronik inflamatuvar sistemik hastalıklı kişilerde metabolik sendrom sıklığında artış görüldüğü bildirilmiştir. Leptin, adiponektin ve apelin gibi enerji metabolizmasında rolü olduğu gösterilen birçok önemli molekül, yağ dokusundan salınmakta ve metabolik sendromda artan obezite ile bu moleküllerin düzeylerinin değiştiği belirtilmektedir. Çalışmada bu moleküller ile psoriasis arasında olası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Elli erişkin psoriasisli hasta ile kontrol grubu olarak alınan 20 pemfigus vulgarisli hasta ve 46 sağlıklı kişide açlık kan şekeri, trigliserid, HDL kolesterol, serum adiponektin, leptin ve apelin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksleri, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı.

Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre metabolik sendrom sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0.05$). Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük, leptin ve apelin düzeylerinde anlamlı yükseklik görüldü (sırasıyla $p = 0.004$, $p = 0.018$, $p = 0.003$). Pemfiguslu hasta grubunda ise kontrol grubuna göre serum leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit edildi ($p = 0.019$). Metabolik sendromlu psoriasisli hastalarla metabolik sendromu olmayan psoriasisli hastalar arasında serum adiponektin, leptin, apelin düzeyleriyle anlamlı ilişki saptanamadı (sırasıyla $p > 0.05$, $p > 0.05$, $p > 0.05$). Psoriasisli hastaların 21'inde (%42) hafif şiddette, 23'ünde (%46) orta şiddette, 6'sında (%12) şiddetli PASI skoru mevcuttu. PASI skoru yüksek olan psoriasisli hastalarda DLQI indeksinde anlamlı yükseklik saptandı ($p = 0.002$). Bel çevresi riski olan hastalarda serum leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik gözlemlendi ($p < 0.001$). Hastaların vücut tutulum yüzdesi, PASI skoru, sigara kullanımı ile adiponektin, leptin ve apelin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p > 0.05$).

Sonuç olarak yapmış olduğumuz bu çalışma psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığını göstermektedir. Psoriasis patogenezinde adiponektin, leptin ve apelinin etkili olabileceğini fakat bu adipokinlerin hastalığın şiddetiyle ilgili belirteçler olmadığını düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, metabolik sendrom, adiponektin, leptin, apelin

ABSTRACT

INVESTIGATION OF ADIPONECTIN, LEPTIN AND APELIN LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS

Psoriasis is a chronic, inflammatory disease of skin, which proceed with T lymphocyte activation. It was reported that an increase was observed in the frequency of metabolic syndrome in individuals with chronic inflammatory disease, as chronic inflammation leads to atherogenesis and peripheral insulin resistance. Several important molecules such as leptin, adiponectin and apelin, which was shown to have a role in energy metabolism, released from lipid tissue and it was suggested that levels of these molecules altered in metabolic syndrome by increasing obesity. In this study, it was aimed to investigate potential relationship between these molecules and psoriasis.

Fasting plasma glucose, triglyceride, HDL cholesterol and serum adiponectin, leptin and apelin levels were measured in 50 adult patient with psoriasis, 20 patients with pemphigus vulgaris and 46 healthy individuals. In addition, BMI, waist circumference and blood pressure were measured in patient and control groups.

Metabolic syndrome frequency was found as significantly higher in patients with psoriasis than control group ($p < 0.05$). It was found that serum adiponectin levels were significantly lower in patients with psoriasis than those in control group, while leptin and apelin levels were significantly higher ($p = 0.004$, $p = 0.018$ and $p = 0.003$, respectively). Serum leptin levels were found as significantly higher in patients with pemphigus vulgaris than those in healthy controls ($p = 0.019$). No significant difference was found between psoriasis patients with metabolic syndrome and without metabolic syndrome serum adiponectin, leptin and apelin levels ($p > 0.05$, $p > 0.05$ and $p > 0.05$, respectively). Among the patients with psoriasis, PASI score was mild in 21 patients (42%), moderate in 23 patients (46%) and high in 6 patients (12%). It was found that DLQI index was significantly high in patients with high PASI score ($p = 0.002$). A significant increase was observed in serum leptin levels in patients at risk regarding waist circumference ($p < 0.001$). No significant difference was found between percentage involvement of body surface, PASI score, smoking and adiponectin, leptin and apelin values.

In conclusion, our study demonstrates the frequency of metabolic syndrome in patients with psoriasis. We think that adiponectin, leptin and apelin may play role in the pathogenesis of psoriasis, but these adipokines aren't markers, which are related to severity of disease.

Keywords: Psoriasis, metabolic syndrome, adiponectin, leptin, apelin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	xii
ŞEKİL LİSTESİ	xiii
KISALTMALAR LİSTESİ	xv
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Psoriasis	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Tarihçe	2
1.1.1.3. Epidemiyoloji	2
1.1.1.4. Etyoloji	3
1.1.1.4.1. Genetik Yatkınlık	3
1.1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip)	3
1.1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip)	3
1.1.1.4.2. Tetikleyici faktörler	4
1.1.1.4.2.1. Fiziksel Travma	4
1.1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar	4
1.1.1.4.2.3. İlaçlar	5
1.1.1.4.2.4. Güneş Işığı	5
1.1.1.4.2.5. Alkol ve Sigara	5
1.1.1.4.2.6. Stres	5
1.1.1.4.2.7. Hipokalsemi	5
1.1.1.5. Patogenez	5
1.1.1.5.1. İmmün sistemde T hücre aktivasyonu	5
1.1.1.5.2. Keratinosit hiperproliferasyonu	8
1.1.1.5.3. Endotelial aktivasyon	9

1.1.1.6. Klinik	9
1.1.1.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)	10
1.1.1.6.2. Guttat Psoriasis	11
1.1.1.6.3. Foliküler Psoriasis	11
1.1.1.6.4. Seboreik Psoriasis (Saçlı Deri Psoriasis)	11
1.1.1.6.5. İnvers Psoriasis	11
1.1.1.6.6. Palmoplantar Psoriasis	11
1.1.1.6.7. Püstüler Psoriasis	12
1.1.1.6.7.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)	12
1.1.1.6.7.2. İmpetigo Herpetiformis	12
1.1.1.6.7.3. Annüler Püstüler Psoriasis	12
1.1.1.6.7.4. Lokalize Püstüler Psoriasis	13
1.1.1.6.7.4.1. Palmoplantar Püstüler Psoriasis	13
1.1.1.6.7.4.2. Akrodermatitis Kontinua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)	13
1.1.1.6.8. Eritrodermik Psoriasis	13
1.1.1.6.9. Psoriasisste Tırnak Tutulumu	13
1.1.1.6.10. Psoriatik Artrit	13
1.1.1.6.11. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu	14
1.1.1.6.12. Napkin Psoriasis	14
1.1.1.6.13. Psoriasisste Mukoza Tutulumu	14
1.1.1.7. Psoriasisle Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar	15
1.1.1.7.1. İnflamatuar Barsak Hastalıkları	15
1.1.1.7.2. Reiter Sendromu	15
1.1.1.7.3. Otoimmün Büllöz Hastalıklar	15
1.1.1.7.4. Metabolik Sendrom	16
1.1.1.8. Histopatoloji	16
1.1.1.9. Klinik skorlama	17
1.1.1.10. Tedavi	18
1.1.1.10.1. Psoriasisin Topikal Tedavisi	18
1.1.1.10.2. Kortikosteroidler	18
1.1.1.10.3. Kalsipotriol	19

1.1.1.10.4. Salisilik asit ve diğerk keratolitikler	20
1.1.1.10.5. Nemlendiriciler	20
1.1.1.10.6. Topikal Makrolid İmmüsupresörler	20
1.1.1.10.7. Topikal Antimetabolitler	20
1.1.1.10.8. Katran	20
1.1.1.10.9. Antralin	21
1.1.1.10.10. Tazaroten	21
1.1.1.10.11. Psoriasisin Sistemik Tedavisi	21
1.1.1.10.12. Retinoidler	21
1.1.1.10.13. Metotreksat	22
1.1.1.10.14. Siklosporin	22
1.1.1.10.15. Mikofenolat Mofetil	22
1.1.1.10.16. Biyolojik Tedavi Ajanları	23
1.1.1.10.17. Fototerapi	24
1.1.2. Pemfigus Vulgaris	24
1.1.2.1. Epidemiyoloji	25
1.1.2.2. Etyoloji ve Patogenez	25
1.1.2.3. Klinik	26
1.1.2.4. Histopatoloji	27
1.1.2.5. İmmünopatoloji	28
1.1.2.6. Ayırıcı Tanı	29
1.1.2.7. Sistemik Tedavi	29
1.1.2.7.1. Sistemik Kortikosteroid	29
1.1.2.7.2. Pulse İntravenöz Kortikosteroid	30
1.1.2.7.3. Adjuvan Tedavi	30
1.1.2.7.3.1. Azatiopürin	31
1.1.2.7.3.2. Mikofenolat Mofetil	31
1.1.2.7.3.3. Siklofosfamid	31
1.1.2.7.3.4. Metotrexat	31
1.1.2.7.3.5. Siklosporin	32
1.1.2.7.3.6. Tetrasiklin/Nikotinamid	32
1.1.2.7.3.7. Dapson/Sulfonamid	32

1.1.2.7.3.8. Klorambusil	32
1.1.2.7.3.9. Yüksek-Doz İntravenöz İmmünglobulin	32
1.1.2.7.3.10. Plazmaferez	33
1.1.2.7.3.11. Rituximab	33
1.1.2.7.3.12. Sulfasalazin ve Pentoksifilin	33
1.1.2.8. Topikal Tedavi	34
1.1.3. Leptin	34
1.1.3.1. Tanımlama	34
1.1.3.2. Sentezlenmesi ve Salınımı	34
1.1.3.3. Leptin Reseptörleri	35
1.1.3.4. Metabolik Etkileri	35
1.1.3.5. Leptin ve İmmün Sistem	35
1.1.3.6. Leptin ve Diğer Hastalıklar	37
1.1.4. Adiponektin	38
1.1.4.1. Tanımlama	38
1.1.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı	38
1.1.4.3. Adiponektin Reseptörleri	38
1.1.4.4. Metabolik Etkileri	39
1.1.4.5. Adiponektin ve İmmün Sistem	40
1.1.4.6. Adiponektin ve Diğer Hastalıklar	40
1.1.5. Apelin	40
1.1.5.1. Tanımlama	40
1.1.5.2. Sentezlenmesi ve Salınımı	40
1.1.5.3. Apelin Reseptörü	41
1.1.5.4. Metabolik Etkileri	41
1.1.5.5. Apelin ve İmmün Sistem	43
2. GEREÇ VE YÖNTEM	44
2.1. Çalışma Planı	44
2.2. Serum Adiponektin, Leptin, Apelin Düzeylerinin Ölçümü	46
2.3. İstatistiksel Analiz	46

3. BULGULAR	47
4. TARTIŞMA	60
5. KAYNAKLAR	70
6. ÖZGEÇMİŞ	86

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Psoriasis klinik formları ile HLA ilişkisi	4
Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	44
Tablo 3. PASI Skoru Hesaplanması	45
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	47
Tablo 5. Psoriasisli hastaların klinik özellikleri	48
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun leptin, adiponektin, apelin düzeyleri	48
Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından bulguları	52

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. T hücreleri ile keratinosit ve vasküler endotel etkileşimi	7
Şekil 2. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riski ve psoriasis arasındaki ilişki	16
Şekil 3. Psoriasis hastalarında DLQI indeksine göre PASİ skorlarının karşılaştırılması	49
Şekil 4. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda vücut kitle indeksleri	50
Şekil 5. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda bel çevreleri	50
Şekil 6. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda glukoz düzeyleri	51
Şekil 7. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda trigliserid seviyeleri	51
Şekil 8. Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama VKİ değerlerinin karşılaştırılması	53
Şekil 9. Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama bel çevresi (cm) açısından karşılaştırılması	53
Şekil 10. Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama glukoz (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırılması	54
Şekil 11. Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama trigliserid (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırılması	54
Şekil 12. Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama hastalık süresi (yıl) açısından karşılaştırılması	55
Şekil 13. Psoriasis tedavi gruplarında hastalık sürelerinin karşılaştırılması	55
Şekil 14. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum adiponektin seviyeleri	56

Şekil 15. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum leptin seviyeleri	57
Şekil 16. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum apelin seviyeleri	57
Şekil 17. Hastaların vücut kitle indeksi skoruyla leptin değerlerinin karşılaştırılması	58
Şekil 18. Bel çevresi açısından riskli olan hasta ve kontrol grubu ile bel çevresi açısından riskli olmayan hasta ve kontrol grubu arasında ortalama leptin düzeylerinin karşılaştırılması	58

KISALTMALAR LİSTESİ

APJ	: Apelin Reseptörü
ASH	: Antijen Sunan Hücreler
CLA	: Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen
DLQI	: Dermatology Life Quality Index
EGF	: Epidermal Growth Factor
HDL	: High Density Lipoprotein
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
IFN	: İnterferon
IGF	: Insulin Like Growth Factor
KİSH	: Kronik İnflamatuar Sistemik Hastalık
LDL	: Low Density Lipoprotein
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NAFLD	: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
RA	: Romatoid Artrit
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozus
TG	: Trigliserid
Th	: Yardımcı T Hücre
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

1. GİRİŞ

Psoriasis sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, çoğu olguda hayatı tehdit etmeyen, derinin kronik ve benign seyirli bir hastalığıdır. Psoriasis, günümüzde nedeni bilinmeyen hastalıklar arasında yerini korumaktadır. Hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörler, travma, enfeksiyonlar, ilaçlar ve sigara gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır Psoriasis; romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), Crohn hastalığı gibi patogeneizde inflamasyonun rol oynadığı kronik inflamatuvar sistemik hastalıklar grubunda (KİSH) yer almaktadır. KİSH aynı inflamatuvar süreci paylaştığından bir KİSH bulunan hastalarda bu gruptan diğer bir KİSH'ın görülme sıklığı kontrol grubundan fazladır (1). Bu hastalarda mevcut olan kronik inflamasyon ve salınan sitokinler aterogenez, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diabet oluşumuna neden olabilir. Yapılan pek çok çalışmada psoriasisli hastalarda metabolik sendrom riskinde artış saptanmıştır (2). Ayrıca psoriasisin insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkileyen genleri de içeren genetik yatkınlık zemininde, otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (3).

Adiponektin, leptin ve apelin adipoz dokulardan sekrete edilen adipokinlerdir (4). Son yıllardaki çalışmalarda, adiponektinin ve psoriasis patogenezinde önemli role sahip olan Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α 'nın birbirlerinin yapımını suprese ettiği ve hedef hücrelerde birbirlerinin etkilerini antagonize ettiğini ve hipoadiponektineminin de metabolik sendromla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (5, 6). T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptinin T helper (Th)1 sitokin üretimini artırdığı, İnterlökin (IL)-1 ve TNF- α gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkilediği gösterilmiştir (7). Leptin düzeyleri, vücut yağ kitlesini yansıtan bir marker olarak bilinir ve leptinin metabolik sendromda arttığı öne sürülmüştür (8). Ayrıca Behçet hastalığı, RA, tip 1 otoimmün diabet, multipl skleroz, endometriyozis gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda, enfeksiyonlarda ve bazı malignitelerde leptin düzeyinin yükseldiği bulunmuştur (9, 10, 11). Leptinin, RA'te hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak arttığı bulunmuş ve Behçet hastalarında hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilgili bir belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (9, 12). Yakın zamandaki çalışmalarda apelin ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif

kolerasyon olduğu gözlenmiş. TNF- α 'nın insan ve farelerde apelin salınımını artırdığı ve TNF- α enjeksiyonu yapılan farelerde apelin salınımı ve dolaşan apelin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (13).

Bu çalışmada ülkemizde sık görülen Psoriasis'in etyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi amacı ile psoriasisli hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde metabolik sendrom varlığına, adiponektin, leptin ve apelin düzeylerine bakılarak bu adipokinlerin hastalığın aktivitesi ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Psoriasis

1.1.1.1. Tanım

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, skuamli plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak sedefi renginden dolayı halk arasında "sedef hastalığı" olarak bilinmektedir (14, 15).

1.1.1.2. Tarihçe

Hastalığı ilk olarak tanımlayan Hippocrates (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S.45), hastalık için "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmıştır. Yunancada "psora" terimi, kaşıntılı deri hastalıklarına verilen genel bir isimdir. Bergamalı Galenus ise, "psoriasis" sözcüğünü skrotumda görülen kaşıntılı hastalıkları tanımlamak için kullanmıştır. Ferdinand von Hebra (1816-1880), 1841'de hastalığı ayrıntılarıyla tanımlamış ve bu hastalığa "psoriasis" adını vermiştir (15-17).

1.1.1.3. Epidemiyoloji

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Tüm populasyonda %1-3 oranında psoriasis rastlanmaktadır (17). Psoriasisin sıklığı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında %0.5-4.6 oranlarında değişmektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermektedir. Psoriasisin; eskimolar, zenciler, kızılderililer ve sarı ırkta daha az görüldüğü bildirilmiştir (18-20). Yapılan çalışmalarda psoriasis görülme sıklığı; Almanya'da %6.5, İrlanda'da %5.5, İskoçya'da %4.8, Norveç'te %4.8, Kanada'da %4.7, Amerika'da %4.6, Malezya'da %4-5.5, Kuveyt'te %3.1, İsveç'te %2.3, Hırvatistan'da %1.55, Hindistan'da %0.5-1.5, Japonya'da %0.29-1.8 oranında saptanmıştır (19, 20). Kundakçı ve ark. (21)

Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada ise, psoriasis sıklığı %1.3 olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere oranla hastalığın 1.5 kat daha sık gözleendiği, daha erken başlangıçlı olduğu ve kadınlarda aile öyküsünün %25, erkeklerde ise %37 olduğu bildirilmiştir.

Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10-35'tir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlar. Kız çocuklarında 5-9, erkek çocuklarında 15-19 yaşlarında ortaya çıkabilmekle birlikte 57-60 yaşları arasında geç başlangıçlı psoriasis şeklinde de görülebilmektedir (16, 18, 22, 23).

1.1.1.4. Etiyoloji

1.1.1.4.1. Genetik Yatkınlık

Ailesinde psoriasis öyküsü olmayan çocuklarda psoriasis bulunma sıklığı %1-2 iken, anne veya babada psoriasis varsa bu oran %10-20, ikisinde de varsa %50'nin üzerine çıkmaktadır (24).

İnsan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riski 10-20 kat artmaktadır. Son yapılan çalışmalarda Class I HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7 ve Class II antijenlerinden HLA-DR4 ve HLA-DR7'nin psoriasisli populasyonlarda daha fazla görüldüğü vurgulanmıştır (15, 25-27). Psoriasisli hastalarda belirli HLA tipleri ile başlangıç yaşı ve klinik özellikler arasında ilişki olduğu da ileri sürülmüştür. Bu çalışmalar sonucunda psoriasisin iki alt tip tanımlanmıştır (18, 28).

1.1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip)

Kırk yaşından önce başlar ve ailesel geçiş belirgindir. HLA belirteçleriyle ilişkili olup, özellikle HLA - Cw6'ya genel populasyondan daha sık rastlanmaktadır. Olgularda lezyonlar generalize olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş gözlenir (18, 28).

1.1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip)

Kırk yaşından sonra başlar, HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel risk artışı yoktur. Klinik bulguları Tip I'e göre daha hafif olmakla birlikte eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır ve HLA markırlarıyla ilişkisi zayıftır. En sık birlikteliği HLA Cw2 ile (18, 28).

Son çalışmalarda psoriasisle ilişkili genler tanımlanmıştır. Psors 1, 2, 3 ve 4 olarak belirlenen gen lokuslarının, kromozom 6p, 17q, 4q ve 1q üzerinde buldukları bildirilmiştir. Ayrıca, psoriasisin kromozom 2p, 8q ve 20p ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Püstüler psoriasisde HLA-B17 ve HLA-B27, eritrodermik psoriasisde HLA-B13 ve HLA-B17, guttat psoriasisde HLA-Cw6 ve psoriyatik artrit HLA-B27 birlikteliğinin görülmesi etyolojide genetik faktörlerin önemini desteklemektedir (29, 30). Erken başlangıçlı olgularda; HLA-A30, HLA-B50, HLA-Cw6 ve HLA-DR7, geç başlangıçlı olgularda ise HLA-Cw7 daha sık tespit edilmiştir. Kundakçı ve ark. (29) yapmış olduğu bir çalışmada Türk psoriasis olgularında HLA-A30, HLA-Cw3, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-DR14, HLA-DQ8 ve HLA-DQ9 birlikteliğinin anlamlı derecede fazla olduğunu saptanmışlardır. Aynı çalışmada HLA-A66, HLA-Cw2, HLA-Cw4 ve HLA-DR11 tiplerinin psoriasisle karşı koruyucu etkisinin olduğu vurgulanmıştır (29, 30). Psoriasisin klinik formları ile HLA ilişkisi Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Psoriasis klinik formları ile HLA ilişkisi.

PSÖRİASİS	HLA
Psöriatik artrit	B27
Eritrodermik psoriasis	B13, B17
Guttat psoriasis	Cw6
Püstüler psoriasis	B17, B27

1.1.1.4.2. Tetikleyici faktörler

1.1.1.4.2.1. Fiziksel Travma

Travma sonucu psoriyatik hastaların sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması Koebner (izomorfik yanıt) fenomeni olarak tanımlanmıştır. Travma ile psöriatik lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre farklılık göstermekle birlikte genellikle 10-20 gün arasındadır (31).

1.1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar

Guttat psoriasis, A grubu B-hemolitik streptokok enfeksiyonu ile alevlenebilmektedir (32). Özellikle çocuklarda akut streptokoksik enfeksiyonlardan 1-2 hafta sonra guttat psoriasis görülebilmektedir. A grubu B-hemolitik streptokok enfeksiyonlarının psoriasisle süperantijen etkiyle veya T hücre aktivasyonu aracılığı ile yol açtığı bildirilmiştir (33, 34). HIV enfeksiyonu da hastalığı kötüleştirebilen bir

etkendir. HIV pozitif hastalarda psoriasisin sıklığı artmamıştır ancak daha şiddetli seyrederek (15).

1.1.1.4.2.3. İlaçlar

Beta adrenerjik blokerler, lityum, Anjiotensin-Converting Enzim (ACE) inhibitörleri, antimalaryaller, kalsiyum kanal blokerleri, tetrasiklin, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, terbinafin, lipid düşürücü ilaçlar (gemfibrozil), Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), interlökin (IL) tedavileri, interferon (IFN)- α 1 ve IFN- β psoriasisini tetikleyebilir (15, 35, 36). Psoriyatik hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisinin kesilmesi psoriasis lezyonlarının alevlenmesine yol açabilir (37).

1.1.1.4.2.4. Güneş Işığı

Lezyonların iyileşmesine katkısı olabildiği gibi güneş ışığına aşırı maruziyet de lezyonları alevlendirmektedir (15).

1.1.1.4.2.5. Alkol ve Sigara

Alkol ve sigara kullanımı hastalığı alevlendirebilir (38).

1.1.1.4.2.6. Stres

Uzun süreli ağır stres durumları da psoriasisde sık rastlanan tetikleyici faktörlerdendir. Stresin, substans P ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyararak etkili olduğu bildirilmiştir (39).

1.1.1.4.2.7. Hipokalsemi

Hipokalseminin generalize püstüler psoriasisini tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psoriasisini düzeltebilmesine rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri hastalığı kötüleştirebilir. Gebelikte generalize püstüler psoriasis gelişebilir (15).

1.1.1.5. Patogenez

Psoriasis patogenezini tam olarak açıklanamamakla birlikte, özellikle T lenfosit aktivasyonu ve keratinosit hiperproliferasyonu üzerinde durulmaktadır. Ayrıca psoriasisin erken döneminde endotel hücrelerinin de patogenezde rol oynayabileceğini destekleyen bulgulara vardır.

1.1.1.5.1. İmmün sistemde T hücre aktivasyonu

Psoriasisin patogenezinde en çok üzerinde durulan mekanizma immün sistemde T hücrelerinin aktivasyonudur. T hücrelerinin psoriasis patogenezindeki önemini destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir:

- Köbner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T hücrelerinin deriye gücüdür.
- IFN-γ intradermal olarak enjekte edildiği bölgede lezyon oluşumuna yol açar.
- Spesifik T hücre spresrleri psoriasis tedavisinde etkilidir.
- Psoriasis lezyonlarından izole edilen T hücre klonları keratinosit proliferasyonunu indükler.
- Psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliği, alıcıda psoriasis lezyonlarının oluşumuna neden olmaktadır.
- İmmün yetmezlikli fareye, T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psöriatik deri lezyonlarının geliştiği görülmüştür (28, 40, 41, 42,).

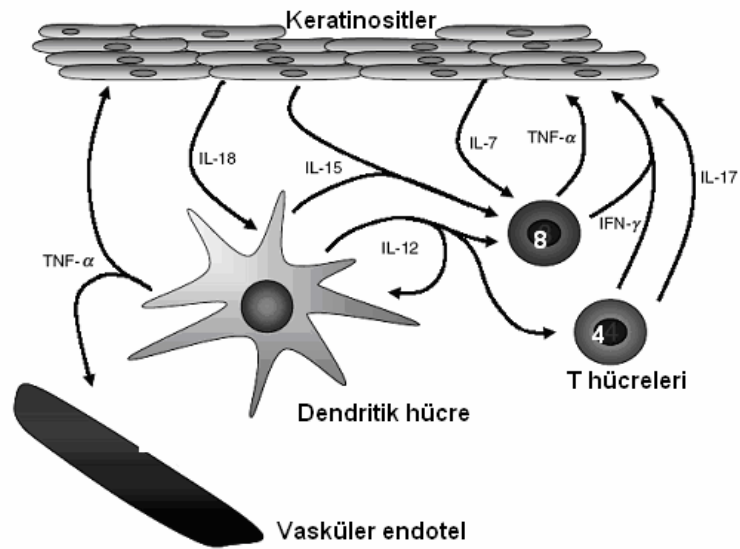
Th hücreleri; tip1 ve tip2 sitokin üretme kapasitelerine göre iki ana grupta incelenebilir. Tip1 sitokinler arasında IFN-γ ve TNF-α yer alırken tip2 sitokinler arasında ise IL-4 ve IL-5 yer alır. Tip1 sitokin üreten Th hücreleri temel olarak intraselüler mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin, tip 2 sitokin üreten Th hücreleri ise ekstraselüler mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynamaktadır (43). Psoriasis hastalarının lezyonlu derisinde ve periferik kanda tip1 sitokin yapımının arttığı tespit edilmiştir. Normal deride T hücrelerin çoğu damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve "saf" T hücrelerini (CD45RA+) temsil ederler. Dermis ve epidermiste nadir bulunan T hücreleri ise daha önceki immün aktivasyonlardan kalma "hafıza" T hücreleridir (CD45RO+). T helper hücreler dermiste, T süpressör hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermaoepidermal bileşkede yerleŐirler (44, 45).

Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler, deride bulunan özelleŐmiŐ antijen sunan hücreler (ASH) dir. Antijen yakalayan ASH'ler deri ile ilgili drenajı sağlayan lenf nodlarına g eder. Lenf nodunda ASH'ler iŐlemden geçmiŐ antijeni saf T hücrelerine sunar. ASH'ler ve T hücreleri arasındaki ilişki antijen spesifik T hücre reseptörü (TCR) tarafından sağlanır. ASH; saf T hücrelerinin, hafıza T hücrelerine ya da düzenleyici T hücrelerine dönüŐümünü sağlayarak T hücre aktivasyonunu baŐlatır (33, 34, 46, 47).

Aktif T hücreleri (CD45RO+) "kutanöz lenfosit ilişkili antijen" (CLA) eksprese ederler. CLA, dermisteki endotel hücre yüzeyinde bulunan adezyon

moleküllerine (E-selektin ve P-selektin) bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma bir taraftan T hücrelerini uyararak bu hücrelerin lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ve çok geç antijen (VLA)-4 eksprese etmelerine, diğer taraftan da endotel hücrelerini uyararak interselüler adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) eksprese etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşimi sonucu, aktif T hücrelerinin postkapiller venüller yolu ile dermise göçü sağlanır (33, 34, 46-48).

Aktif T hücreleri $IFN-\gamma$ veya $TNF-\alpha$ gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. $TNF-\alpha$ aynı zamanda keratinositlerden "vasküler endotelyel hücre büyüme faktörü" (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler (46). $IFN-\gamma$ ve $TNF-\alpha$, keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ile büyüme faktörlerinin üretimini de sağlar. IL-18 ve IL-12 sinerjik olarak dendritik hücreler üzerinde etki göstererek $IFN-\gamma$ üretimini artırır. Aktif T hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmak için $IFN-\gamma$ ile sinerjik etki gösterir (33, 34, 46). $TNF-\alpha$, IL-20, $IFN-\gamma$ ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur. $IFN-\alpha$ ve IL-15, keratinositlerin apoptoza karşı dirençli olmasını sağlar. İnflamatuvar hücreler ve keratinositler tarafından üretilen kemokinler de psoriasisde lökositlerin toplanması, adezyonu ve trafiği için gereklidir (33, 34, 46-48) (Şekil 1).



Şekil 1. T hücreleri ile keratinosit ve vasküler endotel etkileşimi (34).

T hücre aktivasyonuna ek olarak, nonspesifik immün yanıtın da psoriasis patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu immün yanıt, mikroorganizmalarla sürekli karşılaşılacak bölgelerde (solunum yolları, gastrointestinal sistem ve deri) koruyucu rol oynar (49). Yapılan çalışmalar keratinositlerin, nonspesifik immün yanıtta rol oynayan peptitler üretebildiğini göstermiştir. Bu peptitler 13-defensinler ve katelisinler olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve bakteriyel, viral, fungal patojenlere karşı ilk savunmada yer alırlar. Psoriasisle lezyonlu deride bu peptitlerin yapımının normal deriden farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Defensinlerden hBD-2 ve hBD-3'ün psöriatik deride arttığı tespit edilmiştir (50).

Bunun yanı sıra psoriasisli deride ısı şok proteinleri (HSP)-27, -60, ve -70'in arttığı görülmüştür. Bu proteinler ve ligandları immün sistemi değişik yollardan aktive edebilmektedir (51).

1.1.1.5.2. Keratinosit hiperproliferasyonu

Normal deride proliferen olan keratinositlerin proliferen olmayan keratinositlere oranı yaklaşık %60'tır. Psoriasisle ise bu oran hemen hemen %100'dür ve ortalama hücre siklus zamanı 311 saatten 36 saate düşmüştür (33). Psoriasisle ayrıca tip1 keratinler olan K16 ve K17'yi içeren farklı keratinlerin ekspresyonunda belirgin değişimler görülür (34). Psöriatik deri keratinositleri, normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza karşı dirençlidir, bunun IFN- γ ve IL-15 gibi psöriatik deride bulunan bazı inflamatuvar sitokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (33,34). Psoriasis lezyonlarında, hücre proliferasyonunu uyarıcı etki yapan c-GMP düzeyinin arttığı, inhibitör etki yapan c-AMP düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır. Ayrıca keratinositlerin artmış proliferasyonunda, transforme edici büyüme faktörü (TGF), TNF- α , amfirogulin, keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rol oynadığı da düşünülmektedir (52).

Çalışmalar, epidermal proliferasyon ve kutanöz enflamasyonun lezyonlu deriyle sınırlı kalmadığını, tutulum göstermeyen deri alanlarında da oluştuğunu kanıtlamıştır (53). Uyarılmış keratinositler IL-1 α , IL-1 β , TNF- α sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir ve lenfositlerin dokuya göçüne yol açarak inflamatuvar olayları başlatabilir (54). Koebner fenomeninin varlığı bu görüşü desteklemektedir (53).

1.1.1.5.3. Endotelyal aktivasyon

Psoriasisde dermiste inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi, patogeneizde erken dönemde dermal vasküler endotel hücrelerinin rol oynadığını düşündürmüştür (55). Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelyal yarıklar gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan ICAM 1 ve E-selektin ekspresyonu saptanmıştır (18).

Keratinositlerden VEGF üretiminin artmasının bir sonucu olarak yüzeyel vasküler pleksusda erken dönemde dilatasyon ve vasküler permeabilite artışı olur. Ayrıca endotel hücreleri için güçlü mitojen etkisi de olan VEGF'in, endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve psoriasisde anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı saptanmıştır. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezini de kontrol edebildiği bildirilmiştir (52, 53, 55).

1.1.1.6. Klinik

Psoriasis, derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Klinik bulgular kronik bir seyir izleyebilir ve ani ortaya çıkabilir. Diğer yandan mevcut lezyonlarda gerileme olurken yeni lezyon çıkışları da görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasındaki ilişkilere dayanılarak, psoriasisin klinik bulguları benzer, fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğu bildirilmiştir (18, 23, 28).

Tip I: Kırk yaşından önce başlar, ailesel geçiş belirgindir. HLA antijenleri ile ilişkilidir. Lezyonlar generalize olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş gösterir.

Tip II: Kırk yaşından sonra başlayan, ailesel geçişin nadir görüldüğü, HLA antijenleri ile ilişkisi zayıf olan tiptir. Klinik bulguları tip I'e göre daha hafif olmakla birlikte eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır (18, 23, 28).

Psoriasisde deri, saçlı deri, eklem ve tırnaklar tutulabilmektedir. Derideki lezyonlar özellikle diz, dirsek, ekstremitelerde ekstansörlerine ve lumbosakral bölgeye yerleşir. Psoriasis, lezyonların morfolojilerine ve yerleşim yerlerine göre farklı klinik tiplere ayrılabilir (56).

Lezyonların morfolojik özelliklerine göre sınıflama:

- Psoriasis vulgaris

- Guttat psoriasis
- Püstüler psoriasis
- Eritrodermik psoriasis
- Foliküler psoriasis
- Seboreik psoriasis

Lezyonların yerleşim yerlerine göre sınıflama:

- Saçlı deri psoriasis
- Palmoplantar psoriasis
- İnvers psoriasis
- Tırnak psoriasis
- Psoriatik artrit
- Genital ve perianal psoriasis
- Napkin psoriasis

1.1.1.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)

Tüm psoriasis hastalarının %80-90'ı psoriasis vulgaristir. Klasik psoriasis olarak kabul edilen bu form tüm yaş grupları içinde en yaygın bildirilen klinik tiptir. Klinik olarak keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Klasik yerleşim alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, tırnaklar, göbük ve sakral bölgedir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travma ile açıklanmaktadır. Lezyonlar guttat ve punktat tipte olabileceği gibi birkaç santimetre çapında veya daha büyük çapta plaklar şeklinde olabilir. Plakların üzerindeki kepekler künt bir cisimle kazınınca kuru-beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek mum lekesi fenomeni (signe de la tache de bougie) adını alır. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Psoriasis plağında skuamların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli, bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epiderminin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve son zar fenomeni (last cuticle phenomenon) olarak bilinir. Plakta kazınmaya devam edilirse, skuamların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları

görülür. Bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve Auspitz belirtisi (sign de Auspitz) olarak bilinir. İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde hipopigmente bir zon gelişir. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanan bu belirti, Woronoff halkası olarak bilinmektedir (20, 56, 57).

1.1.1.6.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis özellikle çocuklarda sık görülen psoriasisin hafif seyirli bir tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde kırmızı-pembe renkli papüller şeklindedir. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokok enfeksiyonu guttat psoriasisini tetikleyen en önemli etkidir. Psoriasisin bu tipinde uzun yıllar içinde spontan düzelme izlenebilmektedir (15, 18, 56).

1.1.1.6.3. Foliküler Psoriasis

Kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükteki lezyonlardır ve genellikle gövde yerleşimlidir. Küçük düz lezyonlar liken planus ile karışabilir (18).

1.1.1.6.4. Seboreik Psoriasis (Saçlı Deri Psoriasis)

Baş, saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapuler bölge gibi seboreik bölgelere yerleşim gösterir. Psoriasis saçlı deride diffüz eritem ve skuam şeklinde seboreik dermatit benzeri lezyonlar şeklindedir. Plaklar saçlı deri hizasına kadar uzanabilir veya saçlı deriyi aşabilir. Genellikle skuamlar saçların çıkışını engellemez ve saçlar skuamları delerek çıkarlar. (56).

1.1.1.6.5. İnvers Psoriasis

Aksilla, kasık, meme altı, intergluteal bölge gibi fleksural bölgeleri tutan keskin sınırlı, eritemli, simetrik yerleşimli lezyonlarla giden bir psoriasis formudur. Nemden ve sürtünmeden dolayı genellikle skuam görülmez ve bazen fissürler gelişebilir (18, 35).

1.1.1.6.6. Palmoplantar Psoriasis

Palmoplantar psoriasis ise, el içi ve ayak tabanında kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psoriasisde eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir (58).

1.1.1.6.7. Püstüler Psoriasis:

1.1.1.6.7.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)

Psoriasisın yaygın eritemli zeminde generalize nonfoliküler püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur. Her iki cinsi de eşit olarak etkiler. Çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda özellikle HLA-B27 suçlanmaktadır. İnfeksiyonlar, gebelik, stres, diyabet, hipokalsemi, kontakt dermatit, iritan lokal tedaviler, arsenik, progesteron, iyodürler, lityum, penisilin, nistasin uygulanması, kortikosteroidlerin aniden kesilmesi ve güneşe aşırı maruziyet daha önce var olan psoriasisın püstüler forma dönmesine veya püstüler psoriasisın ortaya çıkmasına neden olabilir (15, 17, 35, 56).

Ani olarak başlayan hastalıkta lezyonların çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür. Lezyonlar tüm vücuda yerleşebilmekle birlikte fleksural bölgelere daha fazla lokalize olmakta ve bu bölgelerde cerahat gölcükleri oluşturabilmektedir. Yüz tutulumu görülmez. Ağız mukozası ve dilde lezyonlar görülebilir ve coğrafik dil oluşumuna neden olabilir. Tırnak altlarında oluşan püstüller tırnakta ayrılmaya neden olur (15, 17, 35, 56).

1.1.1.6.7.2. İmpetigo Herpetiformis

Gebeliğin generalize püstüler psoriasisı olarak da bilinen, sıklıkla fleksural bölgelerden başlayan, simetrik yerleşim göstermeye eğilimli nadir görülen bir hastalıktır. Takip eden gebeliklerde de rekürrensler olabilmektedir. Tablonun gebelikte görülebildiği gibi lohusalıkta da ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Sıklıkla gebeliğin son 3 ayında ortaya çıkmakla beraber ilk 3 ay içinde görülen olgular da bildirilmiştir (59).

1.1.1.6.7.3. Annüler Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisın nadir bir formudur. Daha çok çocuklarda görülür. Keskin sınırlı eritem olarak başlayan lezyon daha sonra eritema sentrifuguma benzer şekilde çevreye doğru genişler. Aktif olarak ilerleyen lezyonların kenar kısımlarında püstüller oluşur ve bu püstüller kuruyarak skuam bırakırlar (17, 60).

1.1.1.6.7.4. Lokalize Püstüler Psoriasis

Generalize püstüler psoriasisten farklı olarak bu tipte sistemik semptomlar görülmez. Klinik olarak iki farklı alt tipi vardır (60).

1.1.1.6.7.4.1. Palmoplantar Püstüler Psoriasis

Barber tipi püstüler psoriasis de denir. Tablonun akut seyirli varyantının Andrews'in püstüler bakteridi mi olduğu tartışmalıdır. Erişkinlerde ve kadınlarda daha sık rastlanan hastalık 20-60 yaşları arasında görülür. Primer lezyon normal görünümlü palmoplantar bölge derisi üzerinde birkaç saat içinde ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir (15, 17).

1.1.1.6.7.4.2. Akrodermatitis Kontinua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)

Parmak uçlarından başlayıp yavaş olarak proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller tırnak plağı kaybına veya onikodistrofiye neden olabilir (17, 60).

1.1.1.6.8. Eritrodermik Psoriasis

Tüm vücudun %80'inden fazlasında yaygın eritem ve skuam bulunmaktadır. Tırnak tutulumu genellikle şiddetlidir. Generalize püstüler psoriasisde olduğu gibi klinik tabloya ateş ve genel sistemik belirtiler de eşlik eder (15, 17, 35).

1.1.1.6.9. Psoriasisde Tırnak Tutulumu

Tırnak tutulumu hastaların %10-70'inde bildirilmiştir. Nadiren deri lezyonu olmadan tek başına olabilir. Artropatik psoriasisde tırnak tutulumu daha sık izlenir (61). El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Tırnak tutulumunun psoriasisin şiddeti ile değil süresi ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Psoriasis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir. Yağ damlası (oil drop) psoriasis için patogonomik sayılan tırnak bulgusudur. Bunun dışında pitting, onikoliz, psoriatik paronişi, subungual hiperkeratoz, kaba tırnak distrofisi, tırnakta renk değişikliği ve splinter hemorajiler izlenebilir (15, 18, 61).

1.1.1.6.10. Psoriyatik Artrit

Her yaşta ortaya çıkabilir ancak erken başlangıçlı olgularda seyir daha hızlıdır. Psoriyatik artritli hastaların %80'inde tırnak tutulumu gözlenmektedir. HLA-B27 doku grubuna sahip olan hastalarda psoriyatik artrit sıklığı artmıştır (62).

Psoriyatik artrit, Wright tarafından tanımlanmış olan beş ayrı klinik tablo şeklinde görülür. Bunlar; asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum, artrit mutilans. En sık görülen tipi asimetrik oligoartrit olup bu tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu bulunur. Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit izlenebilir. Distal interfalangial eklemlerin inflamasyonu psoriasis için oldukça özel bir tablodur. Tek başına distal interfalangial eklemlerin tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tipe birlikte görülür. Distal interfalangial eklem tutulumu olanların %80-100'ünde görülür (63-65). Psoriasisli vakaların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir. Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise spondilit de eşlik edebilir. Artrit mutilans nadir görülür ve psoriyatik artrit en ağır formudur. Klinik olarak, eroziv artrit, deformite, dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyon sonucu kısalmış falankların üzerinde oluşan deri kıvrımları nedeniyle "opera dürbünü" deformitesi olarak bilinmektedir (65-67).

1.1.1.6.11. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu

Erkeklerde özellikle glans peniste psoriasis lezyonları görülebilir. Psoriasis nadiren kadınlarda vulvar bölgede yakınmalara neden olabildiği de bilinmektedir. Perianal bölgede orta hatta fissürle karakterize psoriyatik lezyonlar görülebilmektedir (18).

1.1.1.6.12. Napkin Psoriasis

Bebeklerde 2-8 aylarda bez bölgesinde görülen bir psoriasis formudur. Lezyonlar çoğunlukla tedaviye iyi cevap verirler ancak bu hastalar yetişkin hayatta psoriasis gelişimi açısından riskli gruptur (35).

1.1.1.6.13. Psoriasis Mukoza Tutulumu

Psoriasis hastalarında mukoza tutulumu çok nadir olup, bildirilenler de tartışmalıdır. Yaygın püstüller psoriasisli olgularda dudaklarda da yüzeysel püstüller görülebilir (15, 17, 18).

1.1.1.7. Psoriasisle Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar

Birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriasisle eşlik edebilir. Psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Reiter sendromunun psoriasisle birlikte sık görülmesi ortak patogeneze sahip olmalarına bağlanmaktadır. Otoimmün büllöz hastalıklar, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıkların psoriasisle ilişkisi ise hala tartışma konusudur. Ayrıca psoriasisin göz, böbrek ve kardiyovasküler gibi çeşitli organ ve sistemleri de etkilediğine dair görüşler mevcuttur (68).

1.1.1.7.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Yapılan çalışmalar sonucunda, psoriasisin ülseratif kolitlilerde 3.8 kat, Crohn hastalığı olanlarda ise 1.6 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15, 17, 68).

1.1.1.7.2. Reiter Sendromu

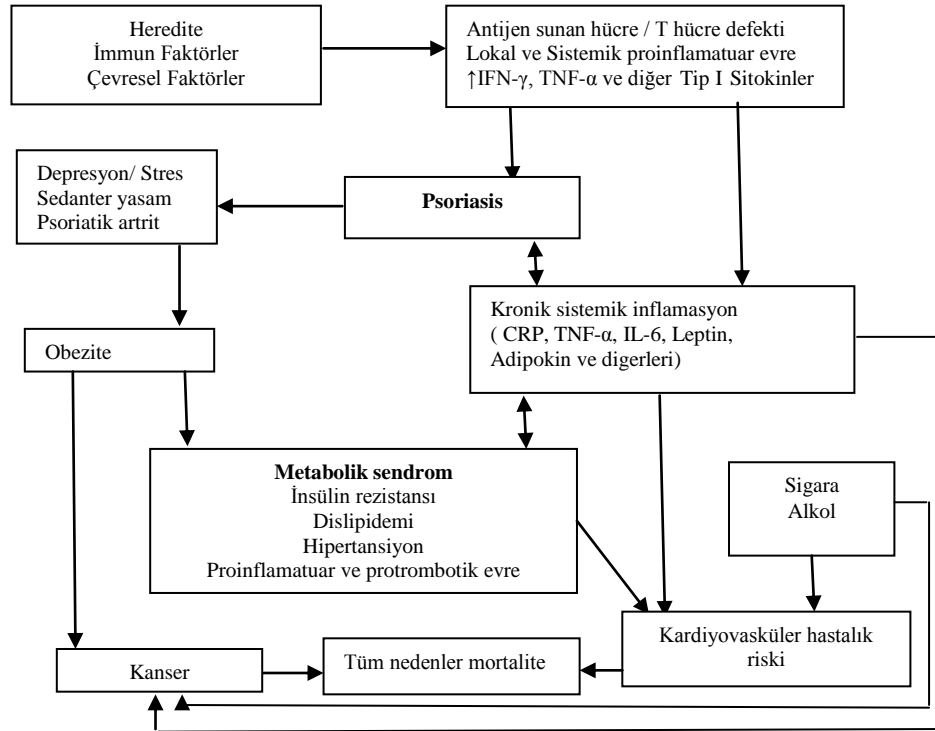
Bu sendrom genito-üriner veya enterik bir enfeksiyonun tetiklediği, kısa bir latent dönem sonrasında görülen oligoartrit, oküler semptomlar ve mukokutanöz lezyonlarla karakterizedir. Klasik deri lezyonları; sıklıkla el ve ayakları tutan keratoderma blenorajika ve penil bölgede ise sirsinat balanit şeklinde görülür. Bu lezyonların histopatolojik özellikleri püstüleri psoriasis ile benzerlik göstermektedir (69, 70).

1.1.1.7.3. Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Birçok otoimmün büllöz hastalıkların psoriasis tedavisi sırasında ortaya çıktığı bilinmektedir (71). Ancak, her iki hastalığın eş zamanlı başlayabileceğini bildiren yayınlar da vardır (72). En sık rapor edilen birliktelik büllöz pemfigoid ile olup; diğer otoimmün büllöz hastalıklar ile birliktelik gösteren olgular da mevcuttur. Psoriasis tedavisinde kullanılan PUVA ve UVB gibi tedavi yöntemlerinin, salisilik asit, ditranol gibi topikal iritan maddelerin büllöz hastalıkların gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (71). Psoriasis ve bazı büllöz hastalıklara üçüncü bir otoimmün hastalığın eşlik ettiği olgular da mevcuttur. Buradan hareketle otoimmünitenin, bu hastalıkların birlikteliğini açıklayabileceği ileri sürülmüştür. Sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Hashimoto tiroiditi gibi birçok otoimmün hastalık da psoriasisle birliktelik gösterebilmektedir (68, 71).

1.1.1.7.4. Metabolik Sendrom

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık, diyabet, koroner arter kalsifikasyonu ve metabolik sendrom riskinin arttığı gösterilmiştir. Metabolik sendrom abdominal obezite, dislipidemi 'high density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, low density lipoprotein (LDL) yüksekliği', hipertansiyon, insülin direnci, proinflatuar ve protrombotik evrenin bir arada bulunmasıdır. Bu faktörler kalp hastalığı, felç ve diyabet riskini artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan sigara içimi, obezite, az fiziksel aktivite, hiperhomosistinemi ve psikolojik stresin prevalansı psoriasisli hastalarda yüksek bulunmuştur (73-75). Psoriasis ile kardiyovasküler hastalık riski ve metabolik sendrom ilişkisi şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riski ve psoriasis arasındaki ilişki (73).

1.1.1.8. Histopatoloji

Lezyonun süresi ve lokalizasyonuna göre histopatoloji değişkenlik gösterir. Aktif bir lezyonda karakteristik değişiklikler epidermisteyken, kronik plak tipi lezyonlarda ise hem epidermis hem de dermiste görülür. Psoriasisin histopatolojik özellikleri şu şekildedir (17).

- Epidermal kalınlık artmıştır.
- Stratum granülozum kaybolmuştur ve parakeratoz eşlik etmektedir.
- Papillaların üzerindeki spinal tabaka iyice incelmış ve papillalar uzamıştır.
- Üst kısımlardaki kapillerler genişlemiş ve kıvrıntılı bir hal almıştır.
- Dermiste lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan orta derecede perivasküler infiltrasyon izlenir.

Stratum korneumda parakeratotik alanlarda nötrofillerin toplanması sonucu Munro mikroabseleri meydana gelir. Munro mikroabseleri psoriasis için patognomoniktir. Dermal papillalardan epidermise göç eden polimorf nüveli lökositler Kogoj'un spongiform püstüllerini oluştururlar (17, 76).

Eritrodermik psoriasis; Psoriasisiform dermatit bulguları ile birlikte üst dermiste dilate, konjesyone kapillerler ve korneum katmanının yokluğu, psoriatik eritrodermiyi düşündürmelidir (15, 17).

Generalize püstüler psoriasisde lezyonlar hızla oluştuğu için epidermal hiperplazi, papillamatoz ve akantoz görülmez. Papiller dermisteki dilate ve konjesyone kapillerlerden az miktarda eritrosit ile çok sayıda nötrofil ekstretravaze olur. Hızla gelişen ekzositoz ile birlikte epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikro ve makropüstülleri oluşur. Bu inflamatuvar değişimlere üst dermiste belirgin ödem, perivasküler ve interstisyel mikst hücre infiltrasyonu eşlik eder. İmpetigo herpetiformiste dermatopatolojik görünüm generalize püstüler psoriaz biçimindedir (15, 17, 18, 76).

Lokalize tip püstüler psoriasisde psoriasisiform epidermal hiperplazi, generalize forma göre daha belirgindir. Epidermiste oval uniloküler, sub veya intrakorneal makropüstüller gözlenir. Ayrıca, değişen derecelerde epidermal spongioz, papiller dermiste dilate, kıvrımlı ve konjesyone kapillerlerler görülür (17, 76).

1.1.1.9. Klinik skorlama

Psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psoriasis alan şiddet indeksi (PASI)'dir. PASI, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremitte [u], alt ekstremitte [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır.

PASI hesaplanırken şu formül kullanılır: $0.1x(Eb+Ib+Db)xAb+0.2x(Eu+Iu+Du)xAu + 0.3x(Eg+Ig+Dg)xAg + 0.4x(Ea+Ia+Da)xAa$. Formülde 'A' için verilecek değer psoriasis lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak belirlenir. Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir (77).

1.1.1.10. Tedavi

Psoriasis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Tetikleyici faktörlerden psikosomatik faktörler oldukça önemlidir ve hastaya gerekirse psikiyatrik yardım önerilmelidir. Eğer hastalığı tetiklediği düşünülen bir enfeksiyon varsa (özellikle farenjit) mutlaka tedavi edilmelidir. Travmalardan ve hastalığı tetikleyen ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli olgularda, psoriyatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir (78).

1.1.1.10.1. Psoriasisin Topikal Tedavisi

Psoriasis tedavinin amacı, DNA sentezini inhibe ederek mitotik aktiviteyi azaltmak ve epidermal yenilenme zamanını normale döndürmektir. Tedavinin temelini lokal tedaviler oluşturur. Hafif ve orta şiddetteki psoriasis olgularında topikal tedavi yöntemleri tercih edilir. Topikal olarak kullanılan ilaçlar kortikosteroidler, kalsipotriol, kömür katranı, antralin, tazaroten ve keratolitiklerdir. Bu ilaçlar tek başlarına kullanılabildikleri gibi çeşitli sistemik, fototerapötik veya kendi aralarında kombine şekilde kullanılabilirler (17, 35, 79).

1.1.1.10.2. Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler en sık kullanılan tedaviler olup etkilerini antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri ile gösterirler. Dermal ödem ve kapiller dilatasyonu inhibe eder, inflamatuvar hücreleri uzaklaştırır. Psoriasis en çok potent ve süper potent kortikosteroid grubu kullanılır. Lezyonların lokalizasyonuna göre topikal steroidin potens ve formu belirlenir. Palmoplantar psoriasis en yüksek potens topikal kortikosteroid tercih edilir (80-82). Topikal kullanılan kortikosteroidlerin pomad, losyon, krem, yağlı krem, sprey ve jel formları vardır. Optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir. Kortikosteroidlerin

yan etkilerinden özellikle taşiflaksi ve rebound riskinden dolayı geniş yüzey alanlara kullanımları sınırlıdır. Ender görülmesine rağmen özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksta baskılanma, iatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir (83, 84). Süperpotent kortikosteroidlerin fazla miktarlarda uygulanmasının jeneralize püstüler psoriasis indükleyebileceği bildirilmiştir (85). Topikal uygulanan kortikosteroidlerin daha çok lokal yan etkileri görülmektedir. Bunlar; dermo-epidermal atrofi ve bunun sonucu olarak ince, parlak, fragil görünümlü deri şeklindedir. Dermal atrofi sonucu purpura ve strialar gelişebilir. Bunlara ilave olarak telenjiektaziler, eritem, püstül, hipertrikoz ve hipopigmentasyonda görülebilir. Topikal kortikosteroidler topikal antralin, kalsipotriol, tazaroten asitretin ve salisilik asit ile kombine kullanılabilen ve bu sayede kullanılan kortikosteroid miktarı ve yan etkileri azalmaktadır. Yapılan çalışmalar kortikosteroid ile UV tedavi kombinasyonunun çok etkili olmadığını göstermiştir (17, 83, 85). Yapılan bir çalışmada, mometazon furoat ile %5 salisilik asit kombinasyonu her iki ajanın tek tek kullanılmalarından daha etkili bulunmuştur (86).

1.1.1.10.3. Kalsipotriol

Vitamin D analogları, kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajanlar konumuna gelmiştir. Kronik plak tip psoriasisde diğer psoriasis formlarına göre etkinliği daha yüksektir. Toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılır. Topikal kortikosteroidler ile kombine kullanılabilir (80). Bir çalışmada hafta sonu süperpotent kortikosteroid, hafta içi kalsipotriol kullanımı ile 6 ayda %76 remisyona elde edilirken, hafta sonu süperpotent kortikosteroid hafta içi plasebo kullanımı ile %40 remisyona elde edilmiştir (87). Hiperkalsemik ve renal yetmezliği olan hastaların yanısıra gebelerde ve laktasyon dönemindeki hastalarda da kullanılmamalıdır. Antralin ile benzer başarı oranları tespit edilmiş, fakat kullanım kolaylığı ve yan etkileri açısından antraline üstün bulunmuştur (88).

Kalsipotriol; kortikosteroid, PUVA, asitretin, siklosporin ve metotreksat gibi ilaçlarla kombine kullanılabilir. Kalsipotriolün en önemli yan etkisi iritan kontakt dermatittir ve bu yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılması gerekebilir. İritasyon özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda görülmektedir. Kortikosteroidlerin yan

etkileri olduğu için bu bölgelerde kullanımı tercih edilmemekte, kalsipotriolün vazelin ile dilüe edilmiş formu kullanılmaktadır (88, 89).

1.1.1.10.4. Salisilik asit ve diğer keratolitikler

Keratolitik etkilerinden dolayı salisilik asit yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Yüzde 3-6 oranlarında kullanılır. Lokalize lezyonlara günde bir kez uygulanabilir, çok yaygın olanlara haftada 3 kez önerilir. Oklüzyonla etkisi artar. Palmoplantar bölgede konsantrasyon %15'e kadar yükseltilebilir. Salisilik asidin kotikosteroidlerle birleştirilmesi kortikosteroidin penetrasyonunu buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etkilerini artırır (83, 88, 89).

1.1.1.10.5. Nemlendiriciler

Psoriasisin çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiricilerle tedavi edilebilir. Nemlendiriciler deskuamasyonu hızlandırır. Tedavi arası dönemlerde kullanımları relapsı önler (89).

1.1.1.10.6. Topikal Makrolid İmmüsupresörler

Bu grup içerisinde yer alan takrolimus ve pimekrolimus psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanan ajanlardır. Kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sitokin yapımını bloke ederler. Kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar (89-92).

1.1.1.10.7. Topikal Antimetabolitler

En sık kullanılan topikal 5-florourasildir. Tırnak psoriasisinde kullanımı önerilmektedir. Yüzde 5'lik krem formunun haftada bir kez oklüzyonla 2-3 defa uygulanması 5-florourasil puls tedavisi olarak da tanımlanmıştır (90).

1.1.1.10.8. Katran

Antiproliferatif ve antipruritik etkilidir, günümüzde kullanımı azalmıştır. Katran çok iritan bir madde olmayıp, yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir. Püstüler psoriasis ve stabil olmayan psoriasisde kullanılmamalıdır. Özellikle saçlı deri psoriasisinde şampuanlar içinde karışım şeklinde kullanılır. En sık karşılaşılan yan etkisi follikülitir. Plak ve guttat psoriasisde UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Bu tedavi yöntemiyle iyileşme oranı %80' lere kadar çıkmasına rağmen uygulamanın zahmetli olması, katranın kötü kokulu olması ve elbiseleri boyaması sebepleri ile

günümüzde çok fazla kullanılmamaktadır. Hamile ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir (88, 93).

1.1.1.10.9. Antralin

Antralin, antipsoriyatik-antimitotik etkili bir ajandır. İritasyon ve giysileri boyama özelliğinden dolayı günümüzde tedavide pek tercih edilmemektedir. Yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerine uygulanmamalıdır. Eritrodermik ve püstüler psoriasisde kontrendikedir. Antralin; UVB, katran, PUVA ve siklosporin ile kombine kullanılabilir (17, 89, 93).

1.1.1.10.10. Tazaroten

Tazaroten, topikal bir retinoid olup etkisini keratinosit diferansiyasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltarak gösterir. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan vakalarda kullanılır (80). Kontrollü çalışmalarda plasebo ve flusionidenden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Potent kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinlik artar (88).

Topikal tedavilerle remisyon süreleri değerlendirildiğinde; kortikosteroidlerden flusionid ile 84 günde %55 relaps, betametazon dipropionat ile 90 günde %66, 180 günde %80 relaps tespit edilmiştir. Antralin ile remisyon süreleri 120-180 gün kadardır. Kalsipotrien ile ortalama relapsız süre 43 gün olarak tespit edilmiştir. Tazaroten %0.1 jel ile 90 günde %18 relaps saptanmıştır (94).

1.1.1.10.11. Psoriasisin Sistemik Tedavisi

Orta veya şiddetli psoriasis olgularında ise, sistemik ilaç tedavisi veya fototerapi tercih edilir. En sık kullanılan tedaviler metotreksat, asitretin, PUVA ve siklosporin tedavileridir (95).

1.1.1.10.12. Retinoidler

Retinoidler, püstüler ve eritrodermik psoriasisin monoterapisinde oldukça etkilidirler. Yan etkileri; keilitis, konjonktivit, deri kuruluğu, saç dökülmesi, serum lipitlerinde artış, karaciğer enzimlerinde yükselme şeklindedir. Periungual pyojenik granulom gelişebilir. Teratojenik olduğundan gebelerde kullanımı kontrendikedir (17, 35, 96). Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Retinoidler, siklosporin dahil olmak üzere diğer psoriasis tedavileri ile kombine kullanılabilirler (97).

1.1.1.10.13. Metotreksat

Şiddetli psoriasis formları olan eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde tercih edilen ilaç grubudur. Böbrekle atıldığı için böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, teratojenik etkili olduğu için gebelerde ve immunsupresif olduğu için aktif enfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, metotreksatın renal klerensini azaltarak, ilacın kandaki düzeyini toksik seviyeye çıkarabilirler. Fakat psoriatik artritli olgular ketoprofen, fluorobiprofen ve piroksikamı metotreksat düzeylerini etkilemedikleri için güvenle kullanılabilirler. Kısa sürede en şiddetli yan etkisi kemik iliği toksisitesi iken, uzun süre kullanımda en yaygın yan etkisi hepatotoksisitedir. Metotreksatın mukozal ülserasyon, stomatit, bulantı, makrositer anemi, pulmoner toksisite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Bulantı ve makrositer aneminin önlenmesinde oral olarak alınan 1-5 mg folik asit etkilidir (98, 99). Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez (100).

1.1.1.10.14. Siklosporin

Psoriasisin hemen tüm formlarında etkilidir. Kısa sürede hızlı cevap alınır. Nefrotoksik olması kullanımını sınırlar (101). Hipertansiyon, hipomagnezemi, hiperkalemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi ve uzun süre kullanımlarda malignite riskinin artması diğer önemli sık karşılaşılan yan etkileridir (102, 103). Doğurganlık çağındaki bayanlarda teratojenik olmaması nedeniyle metotreksat ve asitretine göre avantajlıdır. Son yapılan çalışmalar topikal ve UVB tedavisine cevap vermeyen şiddetli psoriasisli gebe hastalarda kısa süreli siklosporin tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir (104).

1.1.1.10.15. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolik asit içermekte olup, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilidir. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma, diare, lökopeni ve malignite riskinin artmasıdır. Psoriasis tedavisinde 2 g/gün dozunda önerilir. Aktif enfeksiyon durumlarında ve malignensili hastalarda kullanımı kontrendikedir (105).

1.1.1.10.16. Biyolojik Tedavi Ajanları

Biyolojik ajanlar psoriasis patogenezinde değişik basamaklara hedeflendirilmiştir. Bazı ajanların ise birden fazla basamakta etkisi olabilir. Günümüzde kullanıma girmiş olan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. T hücrelerini veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar (efalizumab, alefacept)
2. Tümör nekrozis faktör-(TNF) α sitokinini hedefleyen ajanlar (etanercept, infliksimab, adalimumab)

Etanercept, 2004 yılında kronik orta şiddetli psoriasis endikasyonunda FDA onayı almıştır. Ayrıca romatoid artrit, psoriatik artrit, jüvenil romatoid artrit (4 yaş üzerinde) ve ankilozan spondilit tedavisinde de onaylanmıştır (106, 107). İlk 12 hafta haftada 2 kez 50 mg subkutan ve takiben 50 mg/haftadır. Tedavi süresi genellikle 12 haftadır, fakat bazı olgularda tedaviye yanıt 24 haftaya kadar uzayabilir. Yapılan bir çalışmada haftada iki kez 50 mg s.c. dozda etanerceptin jeneralize püstüler psoriasis tedavisinde hızlı ve etkili bir tedavi olduğunu ileri sürmektedir (108). En sık rastlanan yan etkiler enjeksiyon alanı reaksiyonu, öksürük, üst solunum yolu semptomları ve başağrısıdır. Bu komplikasyonlar ilaç kesilmesini gerektirmez (109). Multipl skleroz ve konjestif kalp yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı, canlı aşılarla birlikte uygulanmamalıdır (110). Gebelik kategorisi B dir, fakat bu grup biyolojik ajanların gebelik sırasında ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmez (111).

İnfliximab, kronik orta şiddetli plak psoriasis tedavisinde FDA onayını 2006 yılında almıştır. Eritrodermik ve püstüler psoriasis gibi hızlı kontrol gerektiren durumlarda öncelikle tercih edilir. Eşlik eden psoriyatik artrit üzerinde de olumlu etkisi vardır (106). 0.,2.,6. Haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır (112). İnfliksimab tedavisiyle görülebilecek ciddi yan etkiler; konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz reaktivasyonu, invazif fungal enfeksiyonlar, şiddetli hepatik reaksiyonlar ve lupus benzeri sendromdur (106, 113). Diğer TNF- α inhibitörlerinden daha fazla sıklıkta hepatotoksisiteye rastlanmaktadır. Transaminaz düzeyi normalin 5 katını aşan hastalarda infliksimab tedavisi kesilmelidir (114). İnfliksimab da gebelik kategorisi B' dir. Tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra gebeliğe izin verilmelidir (115).

Efalizumab orta şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde FDA onayını 2003 yılında almıştır. Demyelinizan hastalık veya latent tüberküloz riski yüksek olan hastalarda diğer biyolojik ajanlar arasında en uygun seçenektir (114, 116). Psoriatik artrite etkili değildir (117). Dozaj, ilk hafta 0.7mg/kg subkutan enjeksiyon olup takip eden 11 hafta boyunca ise 1mg/kg olarak uygulanır. 12 hafta içinde cevap alınmazsa tedavi kesilmelidir, çünkü rebound riski cevapsız hastalarda yüksektir. Tedavi sırasında trombositopeniye neden olabilir (114). Canlı aşılar kontrendikedir. Gebelik kategorisi C'dir (115).

Adalimumab anti TNF- α monoklonal antikorudur ve bu grup içinde en yeni biyolojik ajandır (118). Subkutan olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg'dır (119, 120). İnfliksimaba benzer şekilde nötralizan antikor gelişimine rastlanabilir ve bu durumu engellemek için beraberinde metotreksat kullanımı önerilir. Gebelik kategorisi B'dir (106).

1.1.1.10.17. Fototerapi

Fototerapide en çok UVB, PUVA (psoralen+UVA) ve dar band UVB (311-313 nm) tercih edilir. Dar bant UVB tedavisinde oral psoralen kullanılmaması, ucuz olması, hamilelerde ve çocuklarda da kullanılabilmesi ve daha az karsinojen olması, dar bant UVB'yi PUVA'ya oranla daha avantajlı bir konuma getirmektedir (121).

1.1.2. Pemfigus Vulgaris

Pemfigus, yunanca bir kelime olan bülün Latin versiyonudur. Bu terim ilk olarak 1791 yılında Auspitz tarafından kullanılmıştır (122). Pemfigus terimi; histolojik olarak akantoliz (epidermal hücrelerin birbirinden ayrılması) nedeniyle oluşan intraepidermal büllerle, immünopatolojik olarak keratinositlerin hücre yüzeyine karşı gelişen IgG'nin dolaşımında olmasıyla karakterize, deriyi ve mukoz membranları etkileyen otoimmün büllü hastalık grubunu tanımlamak için kullanılmaktadır (123). 1964 yılında Beutner ve Jordon desmosomal proteinlere bağlanan ve intraepidermal büllere neden olan intraepidermal pemfigus otoantikorlarını tanımlamışlardır. Birçok pemfigus tipi mevcuttur; bunlar kliniklerine, histopatolojilerine, immünopatolojilerine ve moleküler biyolojik özelliklerine göre sınıflandırılmaktadırlar (122).

1.1.2.1. Epidemiyoloji

Pemfigus vulgaris, Avrupa ve Kuzey Amerika'da en sık görülen pemfigus formudur. İnsidansı yılda 1-5 milyondur fakat Askenazi Yahudilerinde ve Akdeniz kıyılarında yaşayan insanlarda insidans daha yüksektir. Hastalık erkek ve kadınlarda eşit sıklıkta gözlenmektedir ve 4-6. dekadlarda zirve yapmaktadır. Çocukluk döneminde nadir olarak görülür, çok ileri yaşlarda bile ortaya çıkabilir (122).

Yapılan bir çalışmada Türkiye'de Akdeniz bölgesinde pemfigusun yıllık insidansı 0.24/100.000 olarak belirlenmiştir. Pemfigus vulgarisin en sık görülen pemfigus tipi olduğu, kadınlarda 1.4 kat daha fazla meydana geldiği ve ortalama yaşın 43 olduğu saptanmıştır (124).

1.1.2.2. Etyoloji ve Patogenez

Epidermin mekanik yapısını sağlayan keratinositlerin yüzeyinde bulunan proteinlere karşı gelişen antikolar etiyolojide yer almaktadır (125).

Pemfigus vulgariste görülen başlıca otoantijenler; desmogleinler ve kadherinlerdir. Pemfigus vulgariste genellikle desmoglein 3'e karşı antikolar vardır. Desmoglein 1 esas olarak hem epidermis hem mukozanın üst katlarında bulunmaktayken, desmoglein 3 esas olarak bazal epidermal tabakalarda ve mukozanın tüm katlarında bulunmaktadır. Sadece desmoglein 3 mukozal yüzeyleri sağlam tutmak için yeterli olduğundan, desmoglein 1'e karşı olan hasar mukozal lezyon oluşturmamaktadır (122).

Pemfigus vulgariste desmogleinlere karşı gelişen antikoların patojenik rolü aşağıdaki gözlemlerle desteklenmektedir (122) :

1. Serumda saptanan antikor konsantrasyonu genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkilidir.
2. Pemfigus vulgarisli annelerin yenidoğanlarında, IgG antikolarının transplasental geçişi sonucu geçici büller gelişebilmektedir.
3. Pemfigus hastalarından elde edilen IgG, yenidoğan fareye enjekte edildiği zaman, insan IgG'si fare desmoglein 3'üne bağlanmakta ve deride büllere sebep olmaktadır.

Patojenik etki, IgG'nin rekombinan desmoglein 3 veya desmoglein 1'e önceden emdirilmesi ile engellenebilmektedir.

Genetik yatkınlık, çeşitli Majör Histocompatibility Complex (MHC) sınıf 2 haplotiplerin, özellikle HLA-DRB1*0402 ve HLA-DQB1*0503'ün artmış sıklığı ile gösterilmiştir. Pemfigus vulgarisli hastalardan alınan T hücreler, desmoglein 3'ün rekombinan formları ile aktive edilebilmektedir. Son olarak oluşan T-hücre klonları esas olarak CD4 sunmaktadırlar ve hem Th1 hem Th2 sitokinleri salgılamaktadırlar (122).

1.1.2.3. Klinik

Pemfigus vulgaris genellikle ilk olarak oral mukozayı etkiler (122). Hastalık, hastaların %60-80'inde ağızda ağrılı ülserler şeklinde başlar. Bu ülserler kronik ve inatçı olup nonspesifik tedavilere yanıt vermezler (126). Bazı durumlarda, başlangıçta deri etkilenir fakat değişmez bir bulgu olarak oral mukoza tutulumu görülür. Büller nadir olarak bozulmaz, hemen açılarak ağrılı erozyonlar oluştururlar. Bukkal mukoza en sık etkilenen bölgedir, muhtemelen nedeni çiğneme sırasında olan travmadır. Devamlı olan oral hastalık genellikle kötü kokuya neden olur. Dudaklarda sıklıkla hemorajik krutlar vardır. Nazal, farenjial, larenjial ve özefajial mukoza etkilenebilir. Erozyonlar beslenmeyi bozar, ve larenjial tutulum sesin boğuklaşmasına neden olur. Özefajial tutulum nadiren disfajiye neden olur. Konjunktival, üretral, vajinal ve rektal mukoza nadiren etkilenir (122).

Hastaların %5'inde sadece oral mukozada lezyon meydana gelir ve erozif deskuamatif gingivostomatit tablosu şeklinde seyreder. % 5'ten az hastada ise sadece deri lezyonları olabilir. Fakat pemfigus vulgarisin genel olarak klinik seyri; oral mukozada başlayıp, aylarca bu bölgeye sınırlı kaldıktan sonra deride lezyonların gelişmesi şeklindedir. Genellikle oral mukoza lezyonlarının oluşmasından 4-8 ay sonra deri lezyonları meydana gelmeye başlar (126).

Pemfigus vulgaris bülleri; derin epidermiste, bazal membranın hemen üzerinde hücrelerarası bağların kaybı ile karakterizedir ve genellikle keratinosit adhezyon molekülü olan desmoglein-3'e karşı gelişen otoantikolar nedeniyle meydana gelmektedirler (127).

Deride gevşek, inflame olmayan, fragil ve genellikle hastalığın erken döneminde açılan büller görülür. Çoğunlukla ilk tutulan deri alanları; saçlı deri, yüz ve üst gövdedir (126).

Sık tutulan alanlar; saçlı deri, yüz, kıvrım alanları, omuzlar, dirsekler, sırt ve gluteal alanlar gibi mekanik irritasyona maruz kalan alanlardır. Periungual alanların tutulumu sonucu paronişi ve tırnak değişiklikleri (Beau line, onikomadez) meydana gelebilir. Paronişi pemfigusun ilk bulgusu veya hastalığın alevlenme belirtisi olabilir (126).

Epidermis kolayca hasarlanır ve minimal mekanik basıyla soyulabilir. Ağrılı, sulantılı, soyulan alanlar meydana gelir. Kaşıntı nadirdir (122).

Büller perifere doğru yayılma eğilimindedirler. Klinik incelemenin bir parçası da direk Nikolski bulgusunu kontrol etmektir (122).

Deriye uygulanan hafif bası, yüzeysel epiderminin derin tabakalardan ayrılmasına neden olur. Bu bulgu stafilokokal haşlanmış deri sendromunda, toksik epidermal nekrolizde ve yanıklarda da görülebilmektedir. Daha az spesifik olan, bozulmamış bülün kenarına hafif olarak bası yapılması ve bülün laterale yayılması ile karakterize, indirek Nikolski bulgusudur. Her iki bulgu da hastalığın remisyonu sırasında görülmez (122).

Klinik olarak hastalık aktivitesini değerlendirmede, direk Nikolski bulgusunun varlığı değerlidir. Çoğu olguda indirek immünfloresan titreleri ve ELİSA değerleri hastalığın izleminde uygundur (122).

Pemfigus vulgaris'in 3 fenotipi bulunmaktadır. Bunlar; en sık görülen ve mukozal lezyonlar, daha az olarak da deri lezyonları ile karakterize mukozal-dominant tip; yaygın kutanöz büller, eksülserasyon ve ek olarak mukozal tutulum ile karakterize mukokutanöz tip; ve nadir olarak görülen ve sadece deri lezyonları ile karakterize kutanöz tip'tir (127).

Pemfigus vulgaris nadiren miyasthenia gravis ve daha az sıklıkta büllöz pemfigoid ile birliktelik gösterebilir. Pemfigus vulgaris bu hastalıklar veya diğer hastalıklar ile birlikte görüldüğünde, paraneoplastik pemfigus dışlanmalıdır (122).

1.1.2.4. Histopatoloji

Yeni bül den veya daha uygun olarak bül kenarından biyopsi alındığı zaman, tipik olarak akantoliz görülür. Bazal tabaka bozulmamıştır, mezar taşı görünümü oluşturur. Bül genellikle akantolitik keratinositlerle birlikte serum içerir. Tüm büllerin oluşmasından önceki çok yeni lezyonlar, pemfigus vulgarise spesifik olmayan eozinofilik spongiöz bulgusu gösterebilirler. Daha sonraki lezyonlarda

enflamatuar infiltrat, nekrotik keratinositler ve krutlanma gözlenebilir fakat bu dönemde biyopsi nadiren tanı koydurucudur. Tzank yayması akantolitik hücreleri saptayabilir fakat daha ayrıntılı prosedürler ile tanı doğrulanmalıdır (122).

1.1.2.5. İmmünopatoloji

Lezyon kenarından alınan biyopsinin direk immünofloresan mikroskop incelemesi immünoglobülin (Ig)G'nin, genellikle IgG4'ün, intersellüler birikimini gösterir. Aynı lokalizasyonda, daha az miktarlarda C3 ve nadiren IgM veya IgA saptanabilir (122). Direk immünfloresan incelemede bal peteği şeklinde intraepitelyal IgG ve C3 birikimi gözlenmesi tanı koydurucudur.

Direk immünfloresan incelemede; intraepitelyal IgG ve C3 birikimi, “balık ağı” veya “tavuk kümesi” görünümünde elma yeşili floresan veren depolanma olarak da tarif edilmektedir (126).

Aktif hastalık sırasında, bütün hastalarda dolaşımda otoantikörler vardır. Antikor titreleri genellikle hastalık aktivitesiyle ilişkili seyrederek. Antikor düzeyi, tedavinin etkinliğini ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılabilir. Benzer şekilde hücreler arasında antikor birikimi, ciddi yanıklarda, toksik epidermal nekrolizde, eritema multiformede, mukozal liken planusta ve hatta aftlarda görülen bir bulgu olabilir fakat bu antikörler desmoglein 1 veya 3'e karşı gelişmezler ve direk immünfloresan mikroskopta görülmezler. İndirek immünfloresan mikroskopta pemfigus benzeri görüntü, serum IgG ve kan grubu A ve B antijenleri arasındaki çapraz reaksiyondan dolayı meydana gelebilmektedir. Bu nedenden dolayı hasta serumu bu antijenler ile önceden emdirilir (122).

Desmoglein 1 ve 3 için cDNA klonlaması yapılması ile, pemfigus vulgaris tanısı için duyarlı ve özgün ELİSA sistemleri oluşturulmuştur. Birçok olguda, ELİSA değerleri, hastalığın klinik gidişi ile paralel seyretmektedirler ve hasta izleminde faydalıdır. Buna ek olarak, özgünlükleri hastalığın klinik fenotipini yansıtmaktadır. Hastalığın sadece mukozal tutulumdan ibaret olduğu hastalarda, genellikle sadece desmoglein 3'e karşı antikörler vardır, bununla beraber deri ve mukozal tutulumun olduğu hastalarda desmoglein 1 ve 3'e karşı antikörler mevcuttur (122).

1.1.2.6. Ayırıcı Tanı

Esas olarak ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken pemfigusun diğer formlarıdır. Pemfigus foliaceusta oral tutulum yoktur. Paraneoplastik pemfigusta genellikle ciddi oral tutulum, dermoepidermal bileşkede ek olarak başka immün birikimler ve intraepitelyal alanda pozitif indirek immünfloresan mikroskop bulguları vardır (122).

İlacın tetiklediği pemfigus akla getirilmelidir ve kaptopril gibi ilaçlar tedavi sırasında kesilmelidir (122). Hem mukoz membran pemfigoidinde hem linear IgA dermatozunda mukozal tutulum olabilir (122). Dermatit herpetiformis ve büllöz pemfigoidde genellikle pruritus mevcuttur ve farklı immünfloresan mikroskop görüntüleri vardır (122). Büllöz ilaç reaksiyonları ve eritema multiforme, başlangıçta klinik olarak pemfigus vulgarise benzeyebilmektedir (122). Sadece oral lezyonlar olduğunda, ilk olarak şiddetli aft, lupus eritematozus, liken planus, kontakt stomatit, ve Cocksackie virüs enfeksiyonu düşünülmalıdır (122).

Bütün olgularda tanı immünfloresan mikroskop ve ELİSA testleriyle özgün antidesmoglein antikörlerinin saptanmasıyla konur (122).

1.1.2.7. Sistemik Tedavi

Pemfigus vulgariste tedavinin erken başlatılması, tedavi başarısını artırmaktadır (122). Tedavinin başlangıç amacı remisyonu sağlamaktır. Remisyon sağlandıktan sonra idame tedavisi, hastalığın kontrol altında tutulduğu en düşük ilaç dozu ile yapılır. Hastaların birçoğu sistemik kortikosteroid ile tedavi edilirler. Adjuvan ilaçlar genellikle etkinliği artırmak ve steroid dozunu azaltmak amacıyla kullanılırlar. Adjuvan ilaçların kullanımı, idame kortikosteroid dozununun daha düşük olmasını ve dolayısıyla kortikosteroidin yan etkilerini azaltmayı sağlar. Adjuvan ilaçların etkisi kortikosteroidlere göre daha geç ortaya çıkmaktadır. Bundan dolayı pemfigus vulgaris remisyonunu sağlamak için nadiren tek başlarına kullanılırlar (128).

1.1.2.7.1. Sistemik Kortikosteroid

Sistemik tedavinin esası kortikosteroid tedavidir, fakat farklı dozların etkinliğini ve yan etkilerini karşılaştıran bilgi az sayıdadır. Hastalığın şiddetine göre 1-2mg/kg günlük doz olarak başlanır. Yeni büllerin bir hafta süreyle oluşmadığı ve eski büllerin %80'inin iyileştiği zamana kadar bu dozda devam edilir. Daha sonra

doz, orjinal dozun %30'u kadar iki haftada bir azaltılır. 80mg/gün doza ulaşıldığında, tedavi dozu haftada bir %20-30 azaltılır (122).

Prednizolon 2mg/kg/gün başladıktan bir hafta sonrasında yeni bül oluşumu devam ederse, doz 3mg/kg/güne yükseltilir ve yeni bül oluşumu baskılanana kadar bu dozda devam edilir. Daha sonra yukarıda belirtildiği şekilde doz azaltılır (122).

Alternatif olarak; dexametazon 100 mg/gün intravenöz olarak, 3 gün üst üste, 2-4 haftada bir, lezyonlar gerileyene kadar verilebilir (122).

1950'lerin başlarında, kortikosteroid tedavi başlamadan önce, pemfigus vulgaris mortalitesi ortalama %75 kadardı. Kortikoterapinin başlamasıyla mortalite oranı ortalama %30'lara kadar düşmüştür. Bununla beraber çalışmalar göstermiştir ki; mukokutanöz tipte karşılaştırıldığında, mukozal tutulumun baskın olduğu pemfigus vulgaris tipinde mortalite oranı daha düşüktür. Mukozal pemfigus vulgariste mortalite oranı %1-17 iken, bu oran mukokutanöz tipte %34-42'dir (128).

Kortikosteroid çok etkili bir ilaç olmakla birlikte neden olduğu yan etkiler sık görülmektedir ve bu yan etkiler doz ile bağlantılıdır. Diyabet, osteoporoz, adrenal baskılama, peptik ülser, kilo alımı, enfeksiyonlara yatkınlık, duygudurum değişiklikleri, proksimal miyopati, Cushing sendromu, katarakt sık görülen yan etkilerdir (128). Geçmişte yapılan bir çalışmada ölümlerin %77'sinin kortikoterapi nedeniyle olduğu saptanmıştır (129).

1.1.2.7.2. Pulse İntravenöz Kortikosteroid

Bu tedavi yüksek doz kortikosteroidin, aralıklı olarak intravenöz şekilde uygulanmasıdır. Genellikle 250-1000mg metilprednizolonun veya aynı dozlara eşdeğer dexametazonun, ardışık beş günde verilmesi şeklinde olur. Bu tedavi şekli teorik olarak daha hızlı ve etkili hastalık kontrolü sağlamayı amaçlar, uzun süre devam eden idame kortikosteroid dozlarını ve kortikosteroidin yan etkilerini azaltmayı sağlar. Bu tedavi şiddetli kliniği olan ve yüksek doz oral kortikosteroid tedaviye yanıt vermeyen pemfigus vulgaris olgularında düşünülebilir (128).

1.1.2.7.3. Adjuvan Tedavi

Adjuvan tedavi, hastalığın kontrolünü sağlamak ve oral kortikosteroidin yan etkilerini azaltmaya yardımcı olmak açısından önemlidir (128).

1.1.2.7.3.1. Azatiopurin

En sık kullanılır. Kullanılan doz 1,5-2,5 mg/kg/gün'dür. Günümüzde, kişinin tiopürin metiltransferaz (TPMT) aktivite düzeyine göre doz ayarlanmaktadır. Bu düzey tedaviye başlamadan önce belirlenmelidir. Bu düzey >19 IU/ml ise doz 2,5mg/kg/gün, 13,7-19 IU/ml ise 1,5mg/kg/gün, 5-13,7 IU/ml ise 0,5mg/kg/gün olmalıdır, <5 IU/ml ise azatiopürin verilmemelidir (122).

Azatiopurin etkisi 4-6 haftada başlar. Sistemik kortikosteroid doz azaltılması tamamlanana ve kesilene kadar aynı dozda devam edilir. Monoterapi 1-2 ayı tamamladıktan sonra doz azaltılır. Eğer yeni lezyon oluşmazsa ve dolaşımında antikor saptanmazsa, doz 50mg/günde iken oral mukozal biyopsi yapılır. Biyopsi negatif olarak saptanırsa, hastalığın tam olarak remisyonda olduğuna karar verilebilir ve ajan kesilebilir (122).

1.1.2.7.3.2. Mikofenolat Mofetil

2-3 gr/gün dozunda kullanılır fakat pemfigus tedavisinde adjuvan olarak azatiopurine üstünlüğü yoktur (122). Mikofenolat mofetil dirençli olgularda veya azatiopurin ve siklofosfamidin kullanılmadığı durumlarda tercih edilmelidir (128).

1.1.2.7.3.3. Siklofosfamid

Etkili bir steroid azaltıcı ajan olmasına rağmen, siklofosfamid önemli yan etkilere sahiptir. Oral olarak 0,5-2 mg/kg/gün dozunda verilebilmektedir, intravenöz olarak tek başına veya intravenöz kortikosteroidlerle kombine olarak uygulanabilmektedir. Yayınlanan bir tedavi protokolünde; birinci gün intravenöz olarak 500mg siklofosfamid üromitexane (MESNA) ile uygulanmış, beraberinde birinci, ikinci ve üçüncü günlerde intravenöz olarak 100mg dexametazone verilmiştir. Bir sonraki tedavi siklusuna 2-3 hafta sonra başlanmış, ilk altı ay, tedavi aralıklarında oral olarak 50mg/gün siklofosfamid verilmiştir. Hastalık aktivitesi azaldıkça, tedavi siklusları arasındaki sürenin uzadığı gözlenmiştir (122, 130).

1.1.2.7.3.4. Metotrexat

Metotrexat ilk olarak maligniteler için geliştirilen bir folat antagonistidir. Daha sonra antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilerinden dolayı malignite dışı hastalıklarda da kullanılmaya başlanmıştır. Prednison dan sonra dermatologlar tarafından en sık kullanılan immünsüpresif ajandır. Orta-şiddetli psoriasis olgularında ve şiddetli kutanöz T-hücreli lenfoma olgularında kullanımı FDA

tarafından onaylanmıştır. Kolajen vasküler hastalık, atopik dermatit, vaskülit ve büllü hastalıklarda da kullanılmaktadır (131).

Son zamanlarda methotrexat, otoimmün ve kronik inflamatuvar hastalıklarda, oral olarak 10-25mg/haftada kullanılmaktadır. Bu doz belirgin klinik yarar sağlamakta ve yan etki/toksisite riskini azaltmaktadır (131).

1.1.2.7.3.5. Siklosporin

Yapılan çalışmalarda kortikosteroid tedaviye adjuvan olarak siklosporin kullanımının, sadece kortikosteroid tedavi kullanımına üstün olmadığı saptanmıştır. Bununla beraber siklosporin kullanımı ile birlikte yan etkilerin de arttığı gözlenmiştir (128).

Çalışmalardan elde edilen verilere göre, pemfigus vulgaris tedavisinde adjuvan ilaç olarak siklosporin önerilmemektedir (128).

1.1.2.7.3.6. Tetrasiklin/Nikotinamid

Nikotinamid ile birlikte veya tek başına tetrasiklin, hafif seyirli pemfigus vulgaris olgularında tercih edilebilir (128).

1.1.2.7.3.7. Dapson/Sulfonamid

Dapson başlıca lepra, *pneumocystis jiroveci* pnömonisi, sıtma tedavisinde kullanılan bir ajandır. Adjuvan tedavi olarak pemfigus ve pemfigoid tedavisinde de kullanıldığı bildirilmiştir. Literatürde olgu bildirimleri ve bir randomize kontrollü çalışma şeklinde, dapson tedavisi verilen ve iyi yanıt alınan 32 pemfigus vulgaris hastası bildirilmiştir. Pemfigus vulgaris tedavisinde, oral kortikosteroidlerle kombine kullanıldığında faydalı olabilir. Yan etkileri doz bağımlıdır ve genellikle geri dönüşümlüdür. En sık görülen yan etkiler hemoliz ve anemidir (132).

1.1.2.7.3.8. Klorambusil

Yapılan bir çalışmada kortikosteroid ve immünsüpresif tedavilere yanıt vermeyen yedi hastaya prednizolon ile birlikte 4mg/gün oral klorambusil verilmiş ve beş hastada remisyon elde edilmiştir (133).

Diğer adjuvan ilaç seçenekleri kullanılamıyorsa, klorambusil adjuvan ilaç olarak düşünülebilir (128).

1.1.2.7.3.9. Yüksek-Doz İntravenöz İmmünglobulin

Dirençli olgularda, adjuvan tedavi olarak 2 g/kg dozda, 2-5 güne bölünerek verilmektedir. Kontrollü çalışmalar bulunmamasına rağmen, birçok kişisel gözlem

bu dozun etkili olabileceğini göstermektedir. Genellikle 4-6 hafta aralarla, 6-12 siklus uygulanmaktadır (122). Konvansiyonel tedavilere cevap vermeyen dirençli olgularda, adjuvan ve idame ajanı olarak IVIG düşünülebilir. Bazı olgularda hızlı cevap geliştiği düşünüldüğünde, şiddetli pemfigus vulgaris hastalarında, diğer yavaş etkili ilaçlar etkisini gösterene kadar, remisyonu oluşturmak için kullanılabilir (128).

1.1.2.7.3.10. Plazmaferez

Pemfigus vulgariste IgG antikörlerin patojenik etkisi net olarak gösterildiğinden, dolaşımdan bu antikörleri uzaklaştırmak açıklanabilir bir tedavi yöntemidir. Bununla beraber, rebound etkisini ortadan kaldırmak için, plazmaferez kortikosteroid ve immünsüpresif ajanlarla kombine olarak uygulanmalıdır (122).

1.1.2.7.3.11. Rituximab

Hem oluşmakta olan hem olgun B hücrelerinde bulunan ancak plazma hücrelerinde veya kök hücrelerinde bulunmayan CD20'ye karşı geliştirilen şimerik, monoklonal bir antikordur. Birkaç gün içinde periferik B hücrelerinde azalma meydana gelir fakat klinik cevap genellikle birkaç hafta sonra gelişir (122).

1.1.2.7.3.12. Sulfasalazin ve Pentoksifilin

Son zamanlarda TNF- α 'nın akantolizin oluşum mekanizmasında rolü olabileceği üzerine görüşler öne sürülmüştür. Buna dayanarak infliksimab ve etanercept pemfigus vulgaris tedavisinde kullanılmışlardır. Sulfasalazin ve pentoksifilin de anti-TNF etkileri mevcuttur (134).

Sulfasalazin ve metaboliti olan 5-aminosalisilik asid, makrofajların apoptozisini sağlayarak ve sonuçta TNF- α yapımını önleyerek etkisini göstermektedir. Pentoksifilin ise fosfodiesteraz inhibitörüdür ve çeşitli immünmodülatör özelliklere sahiptir. Bu ajan diğer sitokinlerle birlikte TNF- α salınımını inhibe eder, T ve B hücre proliferasyonunu baskılar ve ICAM-1'in ekspresyonunu engeller (134).

Yapılan bir çalışmada bu ajanların, orta-şiddetli pemfigus vulgaris olgularında etkili adjuvan tedavi seçeneği oldukları, kortikosteroid dozunun daha kısa sürede azaltılmasını sağladıkları saptanmıştır. Bu ilaçların maliyetinin düşük olması avantaj olarak gösterilmiştir. Mide ağrısı, bulantı ve baş ağrısı dışında yan etki saptanmamıştır (134).

1.1.2.8. Topikal Tedavi

Hafif olgular veya erken dönem ve erode olmayan lezyonlar topikal kortikosteroidlere geçici olarak cevap verirler. Fakat genellikle bu ajanlar yeterli değildir (122).

Pemfigus lezyonlarında meydana gelebilecek sekonder enfeksiyonları önlemek için, yanıklarda uygulanan rutin bakım en önemli topikal tedavidir. Hem dezenfektanlar hem gümüş sulfadiazin yararlı olabilmektedir. Banyolara antibakteriyal ajanlar eklenebilir (122).

Oral lezyonlar, hastanın konforu için uygulanan topikal anestezi ajanlarla beraber özel bakım gerektirir. Kalıcı oral lezyonlara intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu yapılabilir (122).

1.1.3. Leptin

1.1.3.1. Tanımlama

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin (Ob protein), adını Yunanca "leptos" (ince) kelimesinden almıştır. Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 16 kilo dalton moleküler ağırlıkta tek zincirli ve 167 aminoasit içeren bir protein hormondur.

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (135).

1.1.3.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

Leptin vücutta başlıca adipoz dokudan sentezlenir ancak mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plasentadan üretimi de gösterilmiştir. Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünülmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir. Leptinin dolasımdaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır (135). Diurnal bir ritmi vardır ve kan düzeyleri gece saatlerinde (02:00) pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (135, 136). Serum leptin düzeyleri kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (137). Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve deri altı/viseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (135). Leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi

(VKİ) olsa da birçok faktör leptin düzeyinin kontrolünde rol oynar. Obezite, gıda alımı, glukoz, hiperinsülinemi, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini artırırken, açlık, tiroid hormonları, büyüme hormonu, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin salınımı ve ekspresyonunu azaltır (135). Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (136).

1.1.3.3. Leptin Reseptörleri

Leptin reseptörleri sitokin ailesine aşırı benzerliği nedeniyle klas I reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin, IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (135,138). Leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptir ve en çok hipotalamusta bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da (akciğer, böbrek, karaciger, hematopoetik hücreler, CD4+ ve CD8+ lenfositler, endotel hücreleri, plateletler, yağ dokusu) saptanmıştır. OB-Ra reseptörler intraselüler sinyal üretimi için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerin başlıca bulunduğu dokular ise böbrek, akciğer, koroid pleksus ve beyin kapilleridir. OB-Ra reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğu düşünülür (135,11).

1.1.3.4. Metabolik Etkileri

Dolaşımda esas olarak çözünür leptin reseptörlerine bağlı olarak bulunan leptin santral ve periferik etki göstermektedir. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştah artırmak olan nöropeptit-Y'nin arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Başlıca tokluk faktörü olarak tanımlanmış olan leptinin sadece enerji regülasyonunda rol almadığı cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiogenez ve osteogenezisde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (135).

1.1.3.5. Leptin ve İmmün Sistem

Leptinin doğal ve edinsel immünitede önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnflamasyon sırasında leptin düzeyinin artması konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (138). Leptin ve leptin reseptör defekti

olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca hücre aracılı immün yanıtta olmaktadır ve özellikle viral ve bakteriyel infeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları şeklinde kendini göstermektedir (135, 137, 138). Leptin, monosit ve makrofajların proliferasyonunu uyarır (139). Aktivasyon göstergeleri olarak da bilinen CD71, CD11c, CD11b, HLA-DR ve CD25'in hücre yüzeyinde ekspresyonları leptin ile artmaktadır (140). Leptin makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve TNF- α , IL-6 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin sekresyonunu artırır (135, 140). Genetik olarak leptin defektli farelerde yapılan çalışmalarda makrofajların tam olarak fagositoz yapamadıkları ve leptin replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (141). Leptin, polimorfonüveli lökositlerin (PMNL) oksijen radikalleri üretimini ve kemotaksisini stimüle eder. Natural killer (NK) hücrelerin diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyonunu sağlar (140). Leptin düzeyinin düşük olduğu durumlarda veya doğuştan leptin düzeyi düşük olan deney hayvanlarında ve insanlarda timusun hacimce küçüldüğü, lenfosit sayısının azaldığı ve lipopolisakkaritlerle oluşan sepsisin daha ölümcül seyrettiği gösterilmiştir (142).

Leptin, timik homeostazı ve IL-1 ve TNF- α gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Proinflamatuvar yolakları aktive eden Th1 hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını düzenler (138). Th1 sitokin üretimini artırdığı, Th2 sitokin üretimini suprese ettiği gösterilmiştir (7). Leptin IL-2 ve IFN- γ üretimini artırıp IL-4 düzeyini azaltarak Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar ve lenfositlerde anti-CD3 uyarımına yol açarak lenfositleri Th1 yönünde prolifer olmaya doğru ilerletir. (11, 142). Leptinin ayrıca CD4+T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (142). Leptin beslenme durumu ve enerji dengesindeki değişikliklere karşı oluşabilecek proinflamatuvar Th1 immün cevabını düzenler. Kilo alımı serum leptin düzeyi ile birlikte Th1 aktivitesinde de artışa neden olmaktadır. Azalmış gıda alımı leptin düzeylerini etkileyerek immün cevapta değişkenliğe yol açabilir. Leptin akut olarak enfeksiyonlarda ve inflamasyon durumlarında artmıştır. Leptin düzeyi vücuttaki yağ dokusu ile orantılı olmasına rağmen tamamen de ona

bağımlı değildir. Bunun en önemli göstergesi, açlık durumunda yağ dokusunda ciddi azalma olmadan leptin düzeyinin düşmesi ve beslenme ile henüz yağ depoları dolmadan leptinin yükselmesidir. Beslenmesi bozulmuş deney hayvanlarında leptin uygulaması sonrası immün cevaptaki bozulma ortadan kalkmıştır (142).

T lenfositler, lösemik hücreler ve hematolojik progenitör hücrelerde proliferatif ve antiapoptotik etkisi gösterilmiştir (11,142).

Endotelial hücrelerde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezi indüklediği belirtilmiştir (135). Ayrıca leptin endotelial hücrelerde kendi spesifik reseptörleri ile nitrik oksit üretimini indükler (135).

Genetik olarak leptinden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında bozulma görüldüğü saptanmıştır (142).

Leptin, sadece adipoz doku ile orantılı olarak salgılanan ve santral etkisiyle kilo alımını düzenleyen bir hormon değil, aynı zamanda immün sistem üzerine çok çeşitli etkileri bulunan düzenleyici bir sitokindir (142).

1.1.3.6. Leptin ve Diğer Hastalıklar

Behçet hastalığı, RA, tip 1 otoimmün diabet, multipl skleroz, endometriyozis gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda, enfeksiyonlarda ve bazı malignitelere leptin düzeyinin yükseldiği bulunmuştur (9-11).

Kronik, sistemik, inflamatuvar bir vaskülit olan Behçet hastalığında serum leptin konsantrasyonunun arttığı ve leptin düzeylerinin aktif ve uzun süreli hastalıkta daha yüksek olduğu bulunarak serum leptin düzeyinin hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilgili bir belirleyici olabileceği bildirilmiştir (9).

RA'li hastalarda serum leptin düzeylerinin arttığı, eroziv formda ve hastalık aktivitesindeki artışla serum leptin konsantrasyonlarının korele olduğu bildirilmiştir. Metotreksat tedavisi alan hastalarda serum ve sinovyal sıvıda leptin düzeyi artarken diğer antiromatoid ilaç tedavisi alan hastalarda leptin düzeyinin düştüğü gösterilmiştir. Leptin düzeyinin hastalık aktivitesini ve progresif destrüktif gidişi değerlendirmede yardımcı olabileceği bildirilmiştir (12, 143-145).

Bir çalışmada ise SLE'li hastalarda serum, MS'li hastalarda serum ve beyin-omurilik sıvısında leptin düzeyinin arttığı gösterilmiştir (10, 146).

Tip 1 otoimmün diabetin patogenezinde leptinin rol oynadığını destekleyen veriler mevcuttur.

Endometriyozisli hastalarda serum ve periton sıvısında leptin konsantrasyonunun arttığı ve hastalığın evresi ile korele olduğu gösterilmiştir (10).

Kronik hepatit C’de hepatik steatozis yüzdesinin serum leptin yüksekliği ile ilişkisi rapor edilmiştir (147).

Hematolojik malignansilerden kronik lenfositik lösemide ve multipl myelomada serum leptin konsantrasyonu artmış olarak bulunmuştur (148).

Birçok çalışmada CRP, platelet agregasyon ve platelet aktivasyonunu içeren inflamasyon belirteçleri ve leptin arasında korelasyon gösterilmiştir. Obezitede yükselmiş leptin düzeyinin inflamasyon ve trombozisi artırarak kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunacağı ve bu etkilerin leptin direnci ile azalabileceği bildirilmiştir (149).

1.1.4. Adiponektin

1.1.4.1. Tanımlama

Adiponektin 1996 yılında tanımlanmıştır. Adipositlerde sentezlenen ve 247 aminoasit ve 4 domainden oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin geni AMP1(Localizasyonu 3q27) adipoz dokuda eksprese edilir. Adiponektinin protein yapısı kollajene benzeyen N-Terminal fibröz domain ve kompleman C1q’a benzeyen C-Terminal globüler domainden oluşur (136).

1.1.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

Adiponektin molekülü, heksamer şeklinde (180 kDa’lık düşük molekül ağırlıklı) ve multimer şekilde (400-600 kDa’lık yüksek molekül ağırlıklı) olmak üzere iki majör formdan oluşur (136). Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Toplam plazma proteinlerinin % 0.01 ini oluşturur ve dolaşımdaki konsantrasyonu 500-30.000 µg /mL dir (150).

1.1.4.3. Adiponektin Reseptörleri

İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 globüler yapıdaki adiponektin için olan reseptör formudur ve iskelet kasında eksprese edildiği saptanmıştır. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve esas olarak karaciğerde eksprese edilmektedir (136, 150). Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal transdüksiyon yolları henüz tam olarak tanımlanamamıştır.

1.1.4.4. Metabolik Etkileri

Adiponektin, yağ hücresinden salgılanan diğer hormonların aksine insülin direncini azaltır. Adiponektin verince insülin direncinde azalma, lipid düzeylerinde düşme ve ateroskleroz progresyonunda azalma olmaktadır.

Adiponektinin başlıca metabolik etkileri

1. İnsülin sensitivitesini artırır

- a. Preadipositlerin duyarlılığını azaltır
- b. Yağ asitlerinin sentezini azaltır
- c. Glukoneogenezi azaltır
- d. İnsülin reseptörünü doğrudan etkileyebilir

2. Antiaterosklerotik etkisi vardır

- a. TNF- α 'nın etkilerini antagonize eder
- b. NF- κ B 'yi inhibe eder
- c. Makrofajlarda kolesterol ester oranını düşürür, köpük hücre oluşumunu azalır
- d. Vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltır.

Adiponektin yağ asitlerinin ve trigliseridlerin plazma düzeyini azaltır. Adiponektinin bu etkisi yağ asidi metabolizmasında görevli açıl-KoA oksidaz ve ayrıştırıcı (uncoupling) protein 2 (UCP-2) proteinleri arttırarak yapabilir (151). Adiponektinin hormona duyarlı lipaz üzerine etkisi yoktur.

Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi yağların oksidasyonunu arttırması, insülin reseptörüne doğrudan etkisi, glukoneogenezin inhibisyonu ve yağ dokusunda TNF- α sinyalini inhibe etmesi gibi özelliklere bağlı olabilir. Adiponektinin sentez ve salınımı aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (152).

Normal adipositler insülin duyarlılığını arttıran hormon ve sitokinleri salgırlar. Yüksek yağ içeren diyetin indüklediği hipetrofiye olmuş adipositler ise insülin duyarlılığını arttırıcı hormonların salınımını azaltırken, insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini arttırlar (136). Adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusuna belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (136).

1.1.4.5. Adiponektin ve İmmun Sistem

Artmış adiposit doku, proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'nın salınımını arttırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Bu iki molekül NF- κ B adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonistik olarak hareket ederler. TNF- α aracılıklı NF- κ B indüksiyonu sonucu oksidasif stres özellikle de LDL oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF- κ B nin TNF- α tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki inflamatuvar etkisini baskılar (136).

1.1.4.6. Adiponektin ve Diğer Hastalıklar

Adiponektin düzeylerindeki azalmanın birçok hastalıkla ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Serumda azalmış adiponektin düzeyleri tip 2 diabet, metabolik sendrom ve endotel disfonksiyonu ile ilişkilidir (150).

1.1.5. Apelin

1.1.5.1. Tanımlama

Apelin, 'orphan' reseptör olan apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandı olup, ilk olarak sığır mide özsuyundan elde edilmiştir (153). 1993 yılında O'Dowd ve ark. (154) anjiotensin reseptör tip-1 genine benzeyen yeni bir gen bulmuşlardır. Bu yeni genin kodladığı varsayılan plazma membran G proteininin oluşturduğu APJ reseptörü anjiotensin-1 reseptörüne benzesede anjiotensin-II'ye bağlanmamaktaydı. 1998 yılında Tatemoto ve ark. (153) sığır midesi özsuyunda buldukları bir maddenin APJ reseptörünü aktive ettiğini tespit etmiş ve peptid yapıdaki bu maddeyi apelin olarak isimlendirmiştir. Sonraki dönemde apelinin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir (155).

1.1.5.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

İnsanlarda apelin geni Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunmakta ve 77 aminoasitten oluşan bir pro-peptid olarak kodlanmaktadır (156). Birçok memelide (sıçan, fare, insan vb.) salınan preproapelinin sekansları yüksek düzeyde benzerdir. Sentezlenen preproapelin daha sonra posttranslasyonel mekanizmalarla daha kısa fakat aktif peptidlere ayrılmaktadır ki bunlar apelin-12, -13, -16, -17, -19 ve -36 olarak isimlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu peptidlerden aminoasit dizisi kısa olanların biyolojik olarak daha aktif olduğu bildirilmişse de sonraki çalışmalarda apelin-36'nın da apelin-12 ve -13 kadar aktif olduğu gösterilmiştir (153).

1.1.5.3. Apelin Reseptörü

Apelin reseptörü olan APJ özellikle beyinde olmak üzere tüm periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (154). APJ immün-reaktivitesi bilhassa myokard içinde, böbrek, akciğer ve adrenallerde yer alan endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (157). Daha düşük seviyede APJ sinyalleride kardiyomyositler ve damar düz kas hücreleri içinde tespit edilmiştir (157). Beyin içinde APJ mRNA tercihen beyaz dokunun glial hücrelerinde açığa çıkmaktadır (158). APJ reseptörleri ayrıca fitohemaglutinin ve interlökin-2 ile aktive olmuş periferik mononükleer hücrelerde de tespit edilmiştir (159).

1.1.5.4. Metabolik Etkileri

- insülin sekresyonunu artırır
- insülin duyarlılığını artırır
- TNF- α 'yı artırır
- Kalpte kontraktileteyi artırır
- (+) inotrop etkilidir
- Damarlarda vazokonstrüksiyon
- Damarlarda vazodilatasyon
- Nitrik oksit salınımı
- Anjiogenezis
- Diürezis

Kardiyovasküler sistemde; Apelinin hipotansif etkisi endotel kaynaklı nitrik oksit aracılığıyla olmaktadır (160). Bu hipotansif etki farelerde ve sıçanlarda nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan L-nitro arjinin metil ester ile ortadan kalkmaktadır. Bunun yanında apelin de nitrik oksit metabolitlerinin plazma düzeyini arttırmaktadır. Fare endotel kültürlerinde apelinin endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz enziminin fosforilasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz aktivitesi bu yolağın dışında birçok farklı yolla da (leptin ve insülin gibi) artmaktadır (160). Bütün bu çalışmaların yanında yapılan bazı karşıt çalışmalarda da apelin-13'ün zarar görmüş safen ven endotelinde en az endotelin kadar etkili vazokonstrüksiyon yaptığı tespit edilmiştir (161). Bu nedenle apelinin sağlam endotel dokusunda nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon yaparken, hasarlı

endotelde endotelden bağımsız, direkt düz kas hücreleri üzerinden vazokonstrüksiyon yaptığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Apelinin anjiogenez de çok önemli görevleri olduğuna yönelik kuvvetli kanıtlar vardır. Bunlardan ilki apelinin embriyojenik damarların endotelinde oldukça fazla miktarda açığa çıkmasıdır (162). İkincisi ise APJ reseptörlerin yeni damar oluşumu esnasında artış gösterirken, damar stabilizasyonu sonrasında ise azalmasıdır (162). Retinal anjiyogenezi VEGF etkisinden bağımsız olarak uyarmaktadır (163, 164).

Szokodi ve ark. (165) tarafından ilk kez 2002'de apelinin farelerde doza bağımlı olarak myokard kontraktilesini arttırdığı tespit edilmiştir. Apelinin etki süresi diğer potent inotropik ajanların ki gibi olup, bu süre ilacın verilmesinden 2 dakika sonra kontraktilitenin anlamlı şekilde arttığı ve 20 dakikadan uzun sürdüğü gözlemlenmiştir.

Sıvı elektrolit dengesine etkisi ve hipotalamopituiter aksda; Hipotalamusta oksitosin ve vazopressinin sentez edildiği bölgeler olan supraoptik ve paraventriküler nükleuslarda aşırı miktarda apelin ve APJ reseptörünün tespit edilmesi, apelinin su dengesinin düzenlenmesinde de rolü olduğunu düşündürmüştür (166). Fizyolojik şartlarda hipotalamik apelinin ADH salınımını inhibe ederken, sıvı kısıtlanması durumunda ise bu etkinin apelin salınımını azaltarak ortadan kaldırır (167).

Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi azalmakta ve buna paralel olarak adipoz dokuda apelin ekspresyonu da azalmakta, böylece plazma apelin düzeyi de düşmektedir (168). Beslenme sonrasında ise, plazma apelin düzeyi ve adipoz doku apelin mRNA seviyesi tekrar normal beslenen hayvanlardaki düzeylere dönmektedir. Daha sonraki çalışmalarda da streptozotosine bağlı diabetes mellitus gelişen farelerde azalmış apelin ekspresyonu insülinin yağ dokusunda apelin ekspresyonunu düzenlediğini desteklemektedir (168). Ek olarak, tek doz insülin enjeksiyonunun dahi adipositlerde apelin mRNA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (168). İn vitro çalışmalarda adiposit kültüründe insülin dozuna bağımlı olarak apelin sentezi ve sekresyonu artmaktadır (168). Buna karşın glukozun apelin sekresyonuna hiçbir etkisi bulunmamaktadır (169).

1.1.5.5. Apelin ve İmmun Sistem

Apelin immün sistemde TNF- α salınımını artırır (13). HIV'in konak hücresi için patojeniteyi belirleyen en önemli yüzey proteini olan CD4 reseptörüdür. HIV enfeksiyonuna koreseptör olan 2 kemokin reseptör vardır. Bunlar CCR5 ve CXCR4'dür. Ayrıca apelinin HIV enfeksiyonunu bloke edici etkisi vardır. HIV' de apelin koreseptör olarak görev almaktadır. Böylece CCR5 ve CXCR4 e bağlanarak virüsün giriş yerini kapatır. HIV virüsün hücre içine girişini engellediği ve replikasyonunu önlediği Zhou ve Puffer'in yaptıkları çalışmalarda gösterildi. Apelin bu etkisini özellikle beyinde gösterir. HIV' in nörotropik etkisini bloke eder. Yapılan çalışmalarda Apelin 36'nın HIV enfeksiyonu bloke edici etkisi diğer apelinlere göre daha potent olarak bulunmuştur (170, 171).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Mayıs 2010 - Ocak 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik ve patolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı alan 50 hasta ve kontrol grubunu oluşturan klinik ve patolojik olarak pemfigus vulgaris tanısı almış 20 olgu ile 46 sağlıklı birey çalışmaya alındı. 06.05.2010 tarihinde Fırat Üniversitesi insanlar üzerinde yapılacak araştırmalar etik kurulu başkanlığı tarafından etik onayı alındı. Püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, gibi diğer psoriasis formları çalışmaya dahil edilmedi. Gerek hasta grubundan gerekse kontrol grubunu oluşturacak vakalardan çalışma öncesinde yazılı onay belgesi alındı.

2.1. Çalışma Planı

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, ailede psoriasisin olup olmadığı, sigara öyküsü ve mevcut tedavisi sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi.

Hastaların sistemik muayenesinin yanı sıra deri, muköz membranlar, saçlı deri ve tırnakları kapsayan ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalarımızın tamamında psoriasisle ait lezyonlar mevcuttu. Hastalar kullandıkları tedaviye göre; topikal tedavi, sistemik tedavi, PUVA tedavisi ve biyolojik ajan kullananlar olmak üzere gruplara ayrıldı. Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, trigliserid (TG), HDL kolesterol değerlerine bakıldı ve VKİ, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı. VKİ için, 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 edildi. VKİ, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile hesap edildi (172). Metabolik sendrom tanısında International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri kullanıldı (Tablo 2) (173).

Tablo 2. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Abdominal obezite (Bel çevresi:Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

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

Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skorlama yöntemi ve vücut tutulum yüzdesi kullanılarak hesaplandı (Tablo 3) (174).

PASI derecelendirmesi:

Hafif: 0-3

Orta: 3-10

Şiddetli: 10 ve üzeri

Vücut tutulum yüzdesi:

0: Lezyon yok

1: <%10

2: %10-29

3: %30-49

4: %50-69

5 :%70-89

6:%90-100

Tablo 3. PASI Skoru Hesaplanması

Baş	0.1 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Gövde	0.3 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Üst ekstremite	0.2 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Alt ekstremite	0.4 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Toplam	(Baş+ Gövde+Üst ekstremite+Alt ekstremite) Toplamı

Çalışmaya katılan hastaların yaşam kalitesi DLQI (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) skoru hesaplanarak belirlendi (174).

DLQI Skoru:

Skor 0-1 : Etki yok

Skor 2-5 : Az etki

Skor 6-10 : Orta etki

Skor 11-20 : Çok büyük etki

Skor 21-30 : Aşırı büyük etki

2.2. Serum Adiponektin, Leptin, Apelin Düzeylerinin Ölçümü

Serum adiponektin, leptin ve apelin düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla hastalardan sabah aç karnına alınan kan örneklerinin 4 cc kadarı düz tüplere, 2 cc kadarı ise K3EDTA içeren tüplere aktarıldı. Kanlar 1500 g de 10 dk santrifüj edilerek sırasıyla serum ve plazmaları ayrıldı ve çalışılincaya kadar -80 °C de saklandı. Serum leptin düzeyi Leptin-EASIA (enzyme amplified sensitivity immunassay) kiti kullanılarak (Leptin-EASIA KAP2281 kit, DIAsource Immunassay S.A, Belgium) çalışıldı. Serum apelin düzeyleri (Human apelin-12 ELISA kit, Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) çalışıldı. Serum adiponektin düzeyleri; ORGENIUM Laboratuvarlarından sağlanan ELISA kiti (AviBion Human Adiponectin (Acrp30) ELISA Kit, Helsinki, Finland) kullanılarak kit içeriğine uygun olarak ölçüldü.

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 12.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama \pm SD olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 50 psoriasis hastası ile kontrol grubu olarak 20 pemfigus hastası ve 46 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Psoriasis hasta grubunun yaş ortalaması 43.10 ± 12.6 , pemfigus hasta grubunun yaş ortalaması 50.25 ± 16.0 , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 46.02 ± 10.4 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$). Psoriasis hasta grubunda kadın/erkek (K/E) oranı 22/28, pemfigus hasta grubunda kadın/erkek (K/E) oranı 13/7, kontrol grubunda 25/21 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Psoriasis grubunda hastalık süresi en düşük 2 ay ile en yüksek 50 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 12.72 ± 10.74 yıl idi. Pemfigus grubunda hastalık süresi en düşük 1 ay ile en yüksek 9 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 2.39 ± 2.25 yıl idi. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik dağılımı Tablo 4’de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Psoriasis Grubu	Kontrol Grubu		
		Pemfigus	Sağlıklı Kontrol	p
n	50	20	46	
Cinsiyet (K/ E)	22/28	13/7	25/21	$p > 0.05$
Yaş (yıl)*	43.10 ± 12.6	50.25 ± 16.0	46.02 ± 10.4	$p > 0.05$
Hastalık Süresi (yıl)*	12.72 ± 10.74	2.39 ± 2.25		$p < 0.001$

*(Ortalama±Standart Deviasyon)

Psoriasis hasta grubunun 15’inde (%30) ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. Psoriasisli hastalar hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde 21’inde (%42) hafif şiddette, 23’ünde (%46) orta şiddette, 6’sında (%12) şiddetli PASI skoru mevcuttu. Psoriasisli hastaların 22’sinde (%44) tırnak tutulumu, 11’inde (%22) genital mukozada tutulum eşlik etmekteydi.

Psoriasis hastalarının almakta oldukları tedaviler değerlendirildiğinde; 38 (%76) hasta topikal tedavi, 3 (%6) hasta sistemik tedavi (1 hasta asitretin, 2 hasta metotreksat olmak üzere), 3 (%6) hasta anti TNF- α blokörü, 6 (%12) hasta dar bant UVB tedavisi almaktaydı. Pemfiguslu hastaların 18’i (%90) sistemik kortikosteroid

ve immünsüpresif tedavi (azatiopurin) almakta iken, 2'si (%10) remisyon döneminde olup herhangi bir tedavi almıyordu.

Psoriasisli hastaların ortalama PASİ değeri 5.47 ± 5.27 , ortalama DLQİ değeri 7.66 ± 5.60 , ortalama vücut tutulum yüzdesi 16.58 ± 16.66 idi. Psoriasisli hastaların klinik özellikleri Tablo 5'de verilmiştir.

Tablo 5. Psoriasisli hastaların klinik özellikleri.

	Psoriasis Grubu
PASI*	5.47 ± 5.27
Vücut Tutulum Yüzdesi*	16.58 ± 16.66
DLQI*	7.66 ± 5.60

*(Ortalama±Standart Deviasyon)

Ortalama serum leptin düzeyleri psoriasis grubunda 5.20 ± 4.61 , pemfigus kontrol grubunda 6.11 ± 6.98 ve sağlıklı gönüllü kontrol grubunda 3.40 ± 1.94 idi. Ortalama serum adiponektin düzeyleri psoriasis grubunda 7.29 ± 5.08 , pemfigus kontrol grubunda 12.87 ± 10.48 ve sağlıklı gönüllü kontrol grubunda 10.75 ± 6.21 idi. Ortalama serum apelin düzeyleri psoriasis grubunda 2.46 ± 1.38 , pemfigus kontrol grubunda 1.92 ± 0.63 , sağlıklı gönüllü kontrol grubunda $1.78 \pm 0,64$ idi. Hasta ve kontrol grubunun leptin, adiponektin, apelin düzeyleri Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunun leptin, adiponektin, apelin düzeyleri.

	Psoriasis Grubu		Kontrol Grubu		p
			Pemfigus	Sağlıklı Kontrol	
Leptin*	5.20 ± 4.61^a		6.11 ± 6.98^b	$3.40 \pm 1.94^{a,b}$	$p < 0.05$
Adiponektin*	$7.29 \pm 5.08^{c,d}$		12.87 ± 10.48^d	10.75 ± 6.21^c	$p < 0.05$
Apelin*	$2.46 \pm 1.38^{e,f}$		1.92 ± 0.63^f	$1.78 \pm 0,64^{e,f}$	$p < 0.05$

*(Ortalama±Standart Deviasyon)

^a Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.018)

^b Pemfigus hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.019)

^c Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.004)

^d Psoriasis hasta grubu ile pemfigus hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.006)

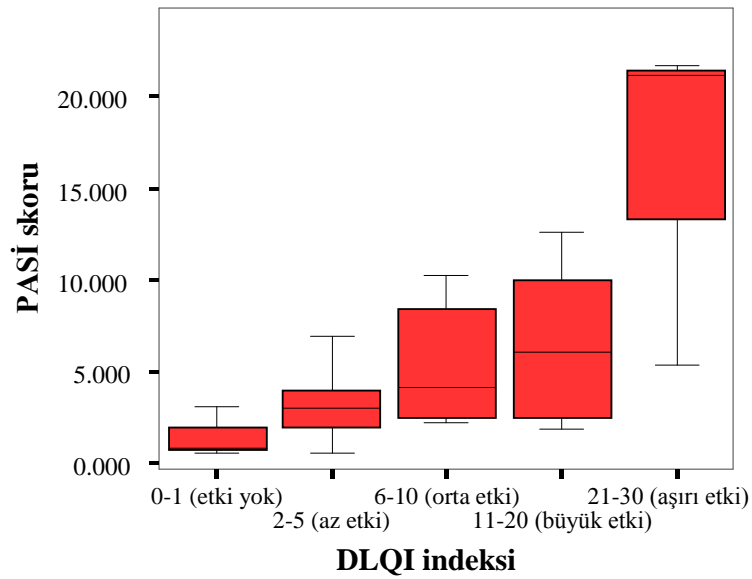
^e Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.003)

^f Psoriasis hasta grubu ile pemfigus hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu (p=0.029)

Psoriasis hasta grubu ile pemfigus arasında serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$)

Psoriasisli hastalar eşlik eden diğer hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hastaların 4'ünde (%8) hipertansiyon, 3'ünde (%6) diyabet, 18'inde (%36) hiperlipidemi, 10'unda (%20) obezite, 1'inde (%2) ateroskleroz bulunmakta olup, hastaların 13'ü (%26) sigara içmekteydi. Pemfiguslu hastalar eşlik eden diğer hastalıklar açısından değerlendirildiğinde hastaların 2'sinde (%10) hipertansiyon, 2'sinde (%10) diyabet mevcut olup, hastaların 1'i (%5) sigara içmekteydi.

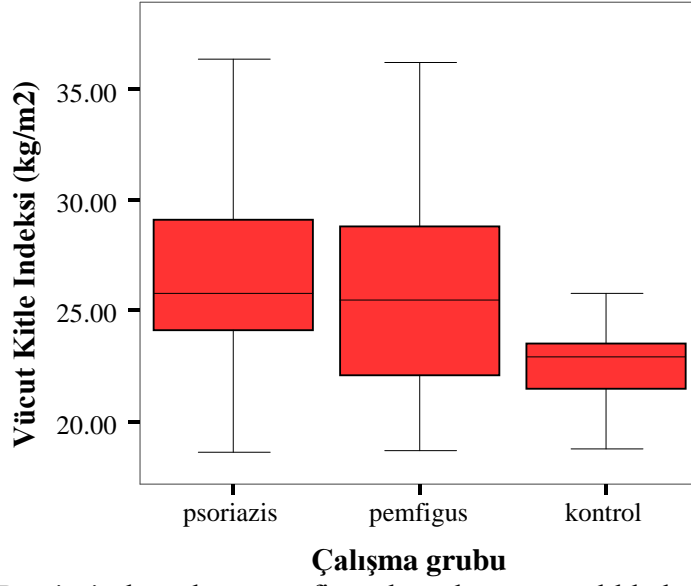
Psoriasis Area and Severity Index (PASI) skoru yüksek olanlarda ortalama DLQI indeksi 13.16 ± 7.49 olup, PASİ skoru düşük olanlarda ortalama DLQI indeksi 5.71 ± 3.46 idi. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.002$) (Şekil 3). PASİ skoru arttıkça yaşam kalite indekslerinde belirgin etkilenme olduğu gözlemlendi.



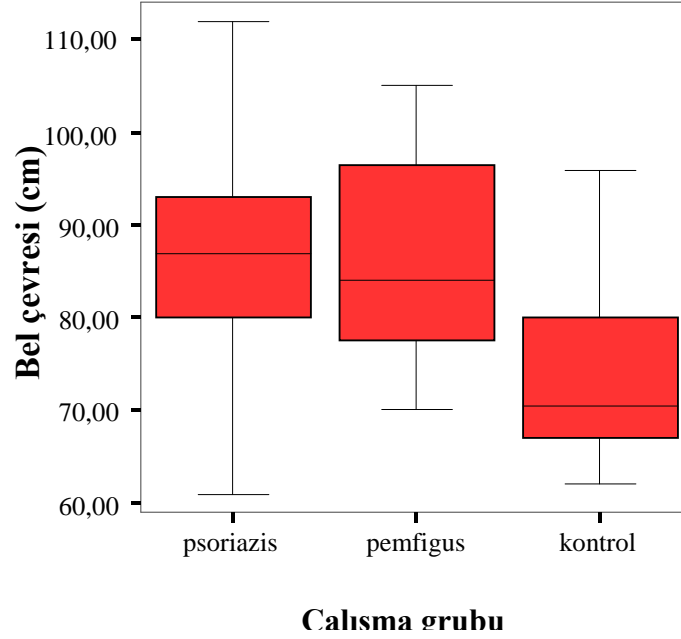
Şekil 3. Psoriasis hastalarında DLQI indeksine göre PASİ skorlarının karşılaştırılması.

Psoriasisli hastaların ortalama VKİ 26.55 ± 4.30 , pemfiguslu hastaların ortalama VKİ 25.91 ± 4.59 , kontrol grubunun 22.70 ± 2.79 idi. Psoriasisli ve pemfiguslu hasta grubunda ortalama VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$) (Şekil 4). Psoriasisli hastaların ortalama bel çevresi 86.56 ± 11.78 , pemfiguslu hastaların ortalama bel çevresi 85.70 ± 10.77 ve kontrol grubunun 73.89 ± 9.07 idi. Psoriasisli ve pemfiguslu

hasta grubunda ortalama bel çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$) (Şekil 5).

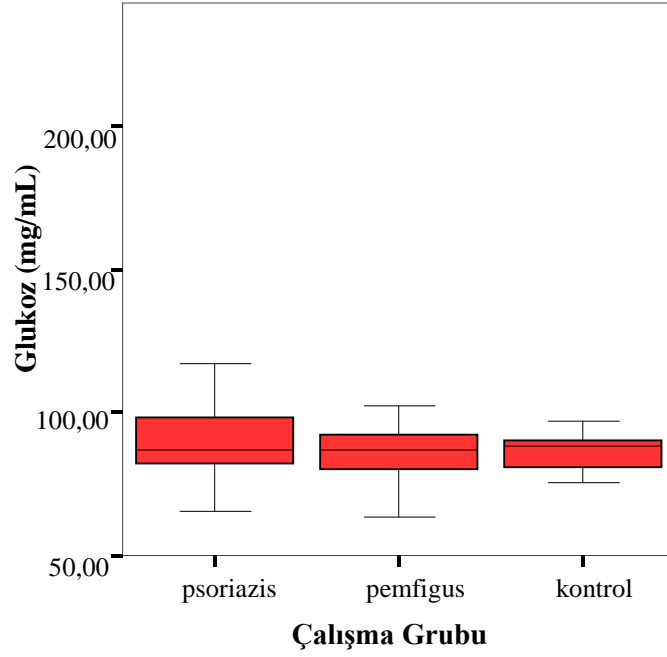


Şekil 4. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda vücut kitle indeksleri.



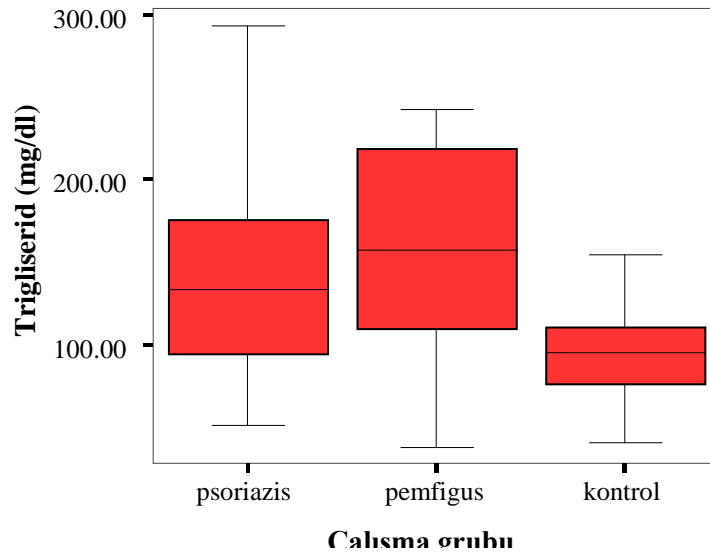
Şekil 5. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda bel çevreleri.

Psoriasisli hastaların ortalama glukoz değeri 96.54 ± 32.02 iken, pemfiguslu hasta grubunda ortalama 90.20 ± 21.63 , kontrol grubunda 84.13 ± 7.95 idi. Psoriasisli hasta grubunda glukoz değerleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0.012$) (Şekil 6).



Şekil 6. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda glukoz düzeyleri.

Psoriasisli hastaların ortalama trigliserid düzeyi 142.04 ± 62.10 iken, pemfiguslu hasta grubunda ortalama 159.50 ± 61.26 , kontrol grubunda 97.23 ± 33.25 idi. Psoriasisli ve pemfiguslu hasta grubunda trigliserid değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Şekil 7).



Şekil 7. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda trigliserid seviyeleri.

Psoriasisli hastaların ortalama HDL düzeyi 53.86 ± 13.65 iken, pemfiguslu hasta grubunda ortalama 59.50 ± 15.68 , kontrol grubunda 51.10 ± 8.75 idi. HDL değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$).

Hasta ve kontrol grubu VKİ, bel çevresi, hipertansiyon, kan glukoz ve lipid değerlerine göre metabolik sendrom açısından irdelendi. Psoriasisli hastaların 23'ünde (%46), pemfiguslu hastaların 3'ünde (%15), kontrol grubunun 1'inde (%2.1) metabolik sendrom mevcuttu. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından bulguları Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından bulguları.

	Psoriasis	Pemfigus	Kontrol	p
Vücut Kitle İndeksi (VKİ)*	26.55 ± 4.30^a	25.91 ± 4.59^b	$22.70 \pm 2.79^{a,b}$	$p < 0.05$
Bel çevresi*	86.56 ± 11.78^c	85.70 ± 10.77^d	$73.89 \pm 9.07^{c,d}$	$p < 0.05$
Glukoz*	96.54 ± 32.02^e	90.20 ± 21.63	84.13 ± 7.95^e	$p < 0.05$
Trigliserid*	142.04 ± 62.10^f	159.50 ± 61.26^g	$97.23 \pm 33.25^{f,g}$	$p < 0.05$
HDL*	53.86 ± 13.65	59.50 ± 15.68	51.10 ± 8.75	$p > 0.05$
Metabolik Sendrom pozitifliği	23 ^{h,1}	3 ^{h,j}	1 ^{1,j}	$p < 0.05$

*(ortalama \pm Standart Deviasyon)

^a Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.018$)

^b Pemfigus hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.019$)

^c Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.004$)

^d Pemfigus hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.006$)

^e Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.003$)

^f Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.018$)

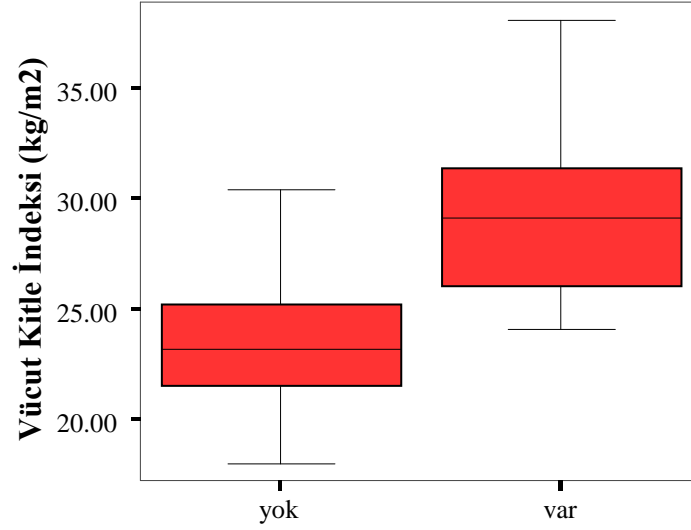
^g Pemfigus hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.006$)

^h Psoriasis hasta grubu ile pemfigus hasta grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.018$)

¹ Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$)

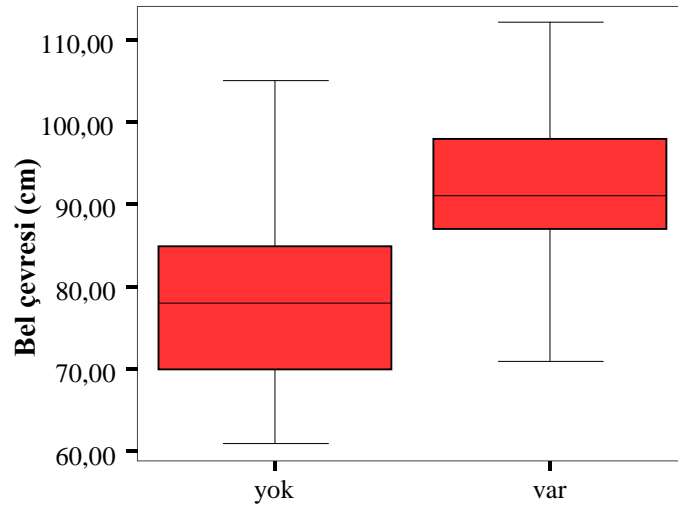
^j Pemfigus hasta grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p = 0.046$)

Metabolik sendrom eşlik eden psoriasis hastalarında VKİ değerleri, bel çevresi değerleri, glukoz, trigliserid değerleri ve hastalık süreleri metabolik sendrom eşlik etmeyen hastalara oranla anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.0017$) (Şekil 8-12).



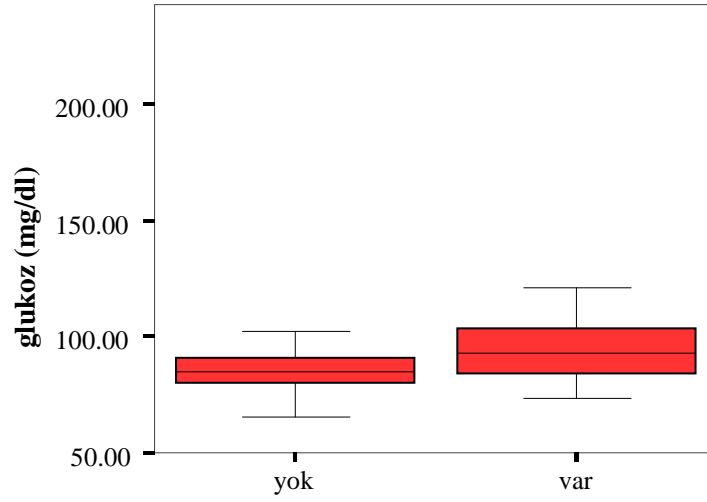
Metabolik sendromlu psoriasis hasta grubu

Şekil 8. Metabolik sendromu olan hasta ile metabolik sendromu olmayan hasta grubunun ortalama VKİ değerlerinin karşılaştırılması.



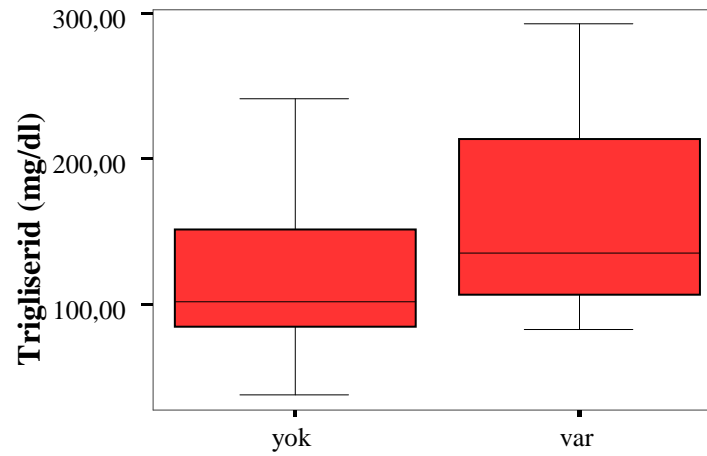
Metabolik sendromlu psoriasis hasta grubu

Şekil 9. Metabolik sendromu olan hasta ve metabolik sendromu olmayan hasta grubunun ortalama bel çevresi (cm) açısından karşılaştırılması.



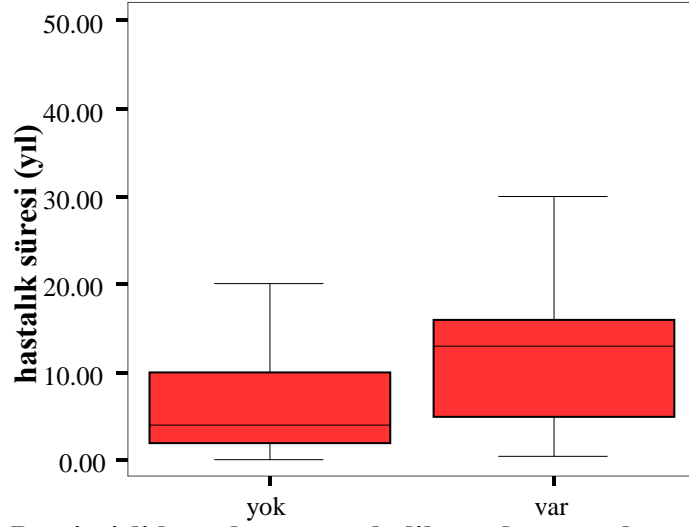
Tüm olguların metabolik sendrom varlığına göre dağılımı

Şekil 10. Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama glukoz (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırılması.



Tüm olguların metabolik sendrom varlığına göre dağılımı

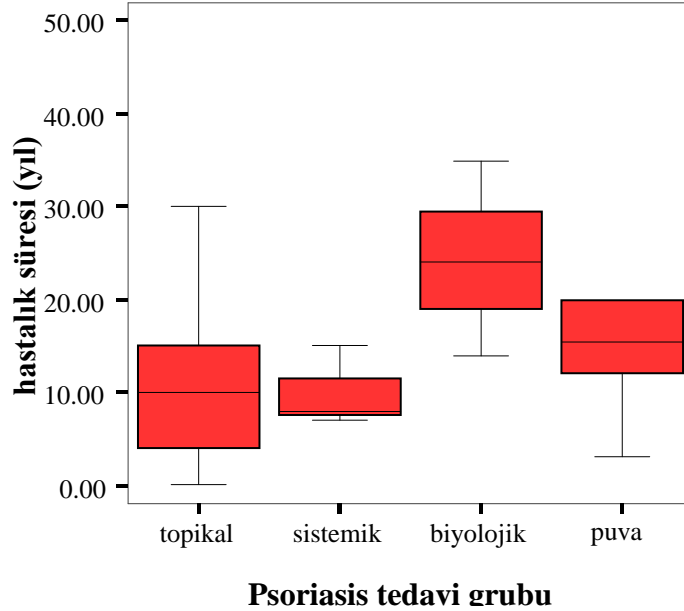
Şekil 11. Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama trigliserid (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırılması.



Psoriasisli hastaların metabolik sendrom varlığına göre dağılımı

Şekil 12. Metabolik sendromu olan psoriasisli hasta ve metabolik sendromu olmayan hastaların ortalama hastalık süresi (yıl) açısından karşılaştırılması.

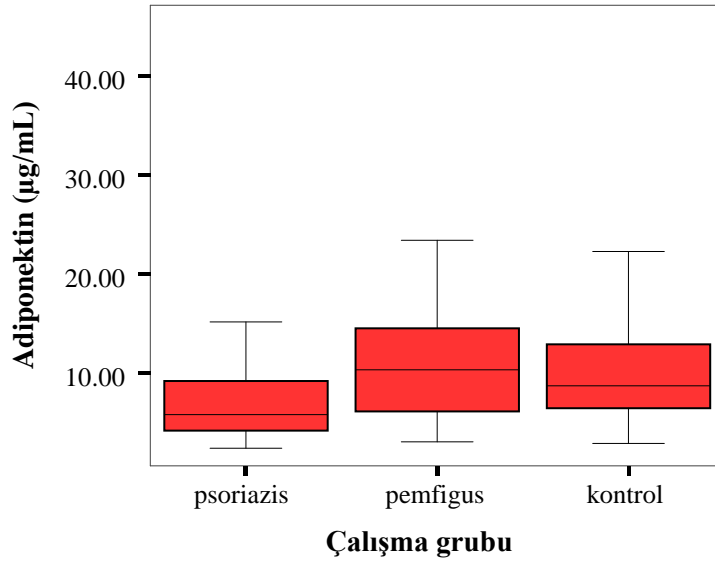
Psoriasisli hastalar tedavi açısından değerlendirildiklerinde biyolojik ajan kullanan psoriasisli hastalarda ortalama hastalık süresi 24.33 ± 10.50 yıl, topikal tedavi alanlarda hastalık süresi 10.98 ± 9.45 yıl, PUVA tedavisi alanlarda hastalık süresi 19.33 ± 16.07 yıl, sistemik tedavi alanlarda 10.00 ± 4.35 yıl idi. Biyolojik ajan kullanan hasta grubunda hastalık süresinin topikal tedavi alan hasta grubuna oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.024$) (Şekil 13).



Psoriasis tedavi grubu

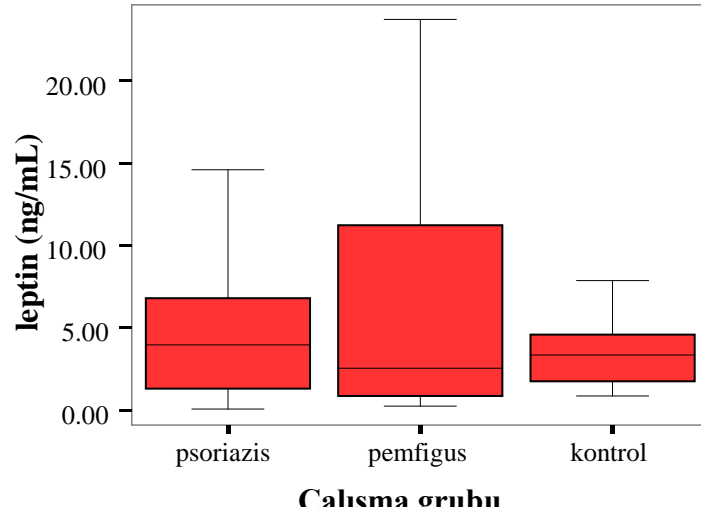
Şekil 13. Psoriasis tedavi gruplarında hastalık sürelerinin karşılaştırılması.

Adiponektin seviyeleri açısından gruplar değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarında ortalama serum adiponektin seviyesi 7.29 ± 5.08 , pemfigus grubunda 12.87 ± 10.48 , kontrol grubunda 10.75 ± 6.21 idi. Psoriasis hasta grubunda serum adiponektin seviyeleri pemfiguslu hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$). Pemfiguslu hasta grubu ile kontrol grubu arasında ortalama serum adiponektin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 14).



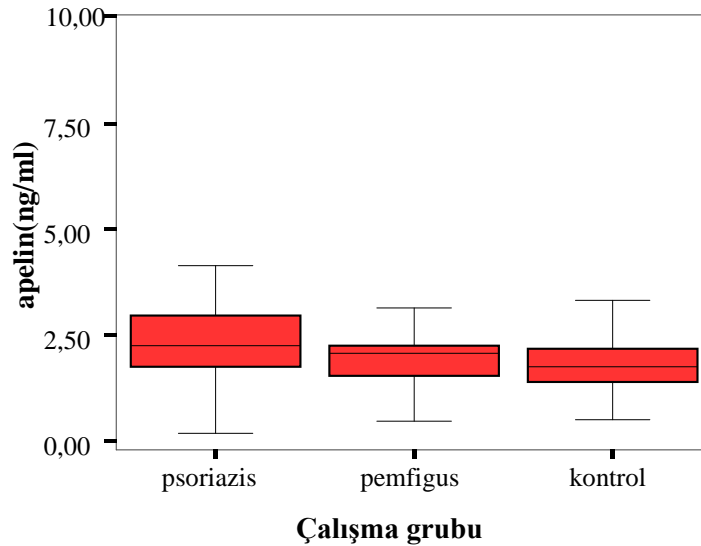
Şekil 14. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum adiponektin seviyeleri.

Psoriasis hastalarında ortalama serum leptin seviyesi 5.20 ± 4.61 ng/ml, pemfigus grubunda 6.11 ± 6.98 ng/ml, kontrol grubunda 3.40 ± 1.94 ng/ml idi. Psoriasisli ve pemfiguslu hasta grubunda serum leptin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0.018$, $p = 0.019$). Psoriasisli hastalarla pemfiguslu hastalar arasında serum leptin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$) (Şekil 15).



Şekil 15. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum leptin seviyeleri.

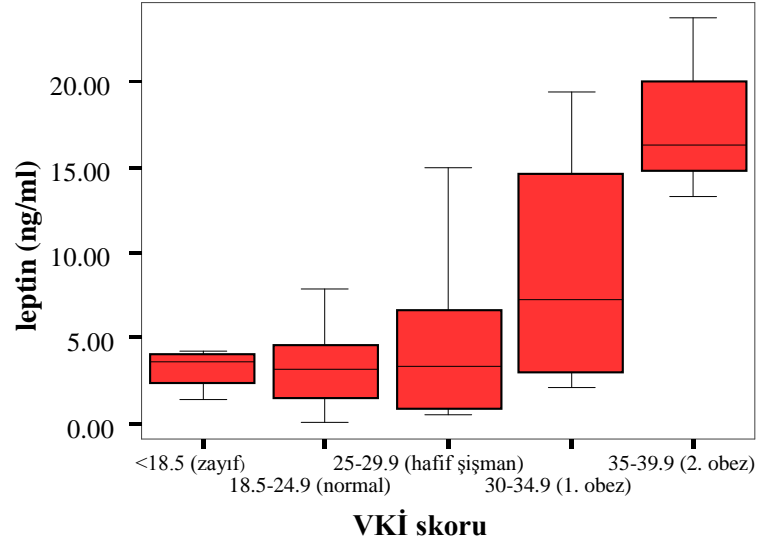
Psoriasis hastalarında ortalama serum apelin seviyesi 2.46 ± 1.38 ng/ml, pemfigus grubunda 1.92 ± 0.63 ng/ml, kontrol grubunda 1.78 ± 0.64 ng/ml idi. Psoriasis hasta grubunda ortalama serum apelin seviyeleri pemfiguslu hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p=0.029$, $p<0.001$). Pemfiguslu hasta grubu ile kontrol grubu arasında ortalama serum apelin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. ($p>0.05$) (Şekil 16).



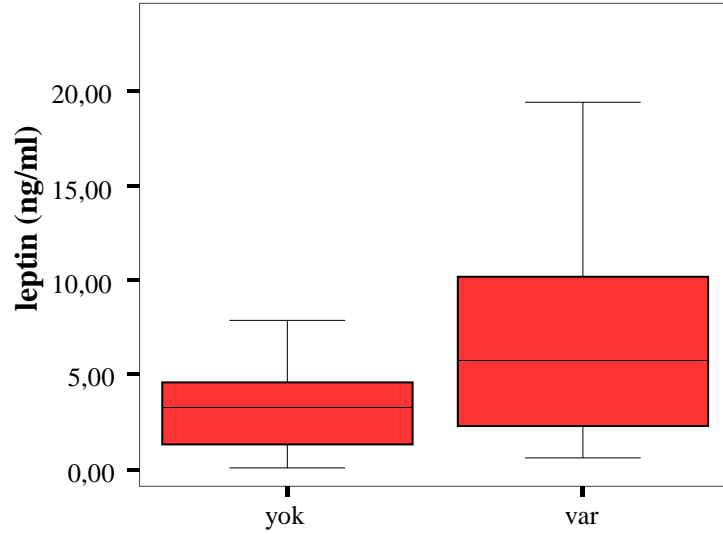
Şekil 16. Psoriasis hastaları, pemfigus hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum apelin seviyeleri.

Vücut kitle indeksi yüksek olan (35-39.9) hastalarda ortalama leptin değerleri 17.76 ± 5.38 olup, vücut kitle indeksi düşük olan (<18.5) hastalarda ortalama leptin

değerleri 3.19 ± 1.28 idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0.003$) (Şekil 17).



Şekil 17. Hastaların vücut kitle indeksi skoruyla leptin değerlerinin karşılaştırılması.



Metabolik sendrom açısından bel çevresi değeri riskli olan ve olmayan grup

Şekil 18. Bel çevresi açısından riskli olan hasta ve kontrol grubu ile bel çevresi açısından riskli olmayan hasta ve kontrol grubu arasında ortalama leptin düzeylerinin karşılaştırılması.

Bel çevresi değeri yüksek ve metabolik sendrom açısından riskli olan hasta ve kontrol grubunda ortalama leptin düzeyi 7.32 ± 6.15 , bel çevresi değeri düşük olanlarda 3.51 ± 2.80 idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.001$) (Şekil 18).

Hastaların vücut tutulum yüzdesi, PASİ skoru, sigara kullanımı ile serum adiponektin, leptin, apelin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$). Metabolik sendromlu hastalarla serum adiponektin, leptin, apelin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

4. TARTIŞMA

Geçmişte psoriasis nedeni bilinmeyen kronik hiperproliferatif bir deri hastalığı olarak kabul edilirken, günümüzde T lenfosit aktivasyonu ile giden kronik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanır. Patogenezinde kronik inflamasyonun rol oynadığı romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, Crohn hastalığı gibi bir grup hastalık kronik inflamatuvar hastalık grubunu oluşturmaktadır ve psoriasis de bu gruba dahil edilmektedir. Kronik inflamasyonun aterogenez ve periferik insülin direncine neden olmasından dolayı kronik inflamatuvar sistemik hastalıklarda sağlıklı popülasyona göre metabolik sendrom sıklığında artış görüldüğünü bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (1, 175, 176). Metabolik sendrom; diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi birlikteliğinden oluşur ve oluşumunda CRP, IL-6, TNF- α gibi pek çok inflamatuvar sitokin rol oynar (175).

Yağ dokusu günümüzde statik bir depo organından çok bir endokrin doku olarak kabul edilmektedir. Leptin, adiponektin, ghrelin, visfatin gibi enerji metabolizmasında rolü olduğu gösterilen birçok önemli molekül yağ dokusundan salgılanmaktadır. Metabolik sendromda artan obezite ile bu moleküllerin düzeylerinin değiştiği belirtilmektedir (4). Bu moleküllerden leptin metabolik sendromda yükselirken, adiponektin düşmektedir (177). Bu durumun ateroskleroz oluşumuna katkısının olduğu saptanmıştır. Yüksek leptin düzeylerinin oksidatif stresi tetiklediği yönünde çalışmalar mevcuttur. Metabolik sendromda adiponektin düzeyinin düşmesi ile ateroskleroz sürecinin hızlandığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir (178). Yapılan çalışmalar daha çok adiponektinin bu süreçteki inflamasyonu önleyici rolü üzerinde yoğunlaşmıştır.

Son zamanlarda adipokinlerin (leptin, adiponektin, resistin) bulunmasıyla obezite ve diabetes mellitusla ilişkileri araştırılmış. Adipositlerden salınan adipokinlerin enerji ve yağ depolanması, metabolizma, iştah ile ilgili regülatuar özellikleri ve obezite ilişkili hastalık (tip 2 diabet, kardiyovasküler hastalık) riskini artırdıkları bulunmuş (168). İnsülin duyarlılığını ve sekresyonunu arttırdığı bulunmuş. Obez farelerde hiperinsulinemi ile ilişkili olarak apelin düzeylerinin arttığı görülmüş. Aynı zamanda obez insanlarda apelin düzeyleri yüksek saptanmış (168). Yine bir başka çalışmada leptinde olduğu gibi apelin düzeyleriyle VKİ arasında

pozitif kolerasyon tespit edilmiştir (179). Leptinin iştahı artırdığı, apelinin ise yanıt olarak iştahı azalttığı öne sürülmüştür (180, 181).

Adiponektin adipoz dokudan sekrete edilen bir adipokindir. İnsan kanında üç farklı oligomerik kompleksleri mevcuttur. Bunlar hexamer, trimer ve yaklaşık 360 kDa'luk yüksek molekül ağırlıklı komplekslerdir. Adiponektinin insulin duyarlılığı ve metabolizması üzerine regulatuar etkisi vardır ve serum adiponektin düzeyleri metabolik sendromla yakından ilişkilidir (182). Adiponektinin plazma düzeyleri obezitede, insulin direncinde ve tip 2 diabetes mellitusde azalır (183). Düşük adiponektin düzeylerinin metabolik sendromla yakından ilişkili olduğu öne sürülmektedir (6). Yakın zamandaki çalışmalarda, adiponektinin ve psoriasis patogenezinde önemli role sahip olan TNF- α 'nın birbirlerinin yapımını suprese ettiği ve hedef hücrelerde birbirlerinin etkilerini antagonize ettiğini göstermektedir (5).

Leptin, adipositlerde sentezlenir, iştahı azaltır ve enerji tüketimini artırır. Leptin düzeyleri vücut yağ kitlesini yansıtan bir marker olarak bilinir (8).

Leptin, sitokinlere aşırı benzerliği nedeniyle sınıf 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin, interlökin (IL)-6 ve IL-11 ile, leptin reseptörleri ise IL-6 ile benzerlik göstermektedir (135). Leptin ve leptin reseptör anormallığı olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir (7, 135). Leptin lökosit sentezini uyarır, makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve makrofajlardan pro ve anti-inflamatuar sitokin üretimini uyarır. Aynı zamanda yara iyileşme süresini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu artırdığı da tespit edilmiştir (135). Leptin endotelial hücrelerde kendi spesifik reseptörleri ile nitrik oksit (NO) üretimini indükler (9).

T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptinin Th1 sitokin üretimini artırdığı, Th2 sitokin üretimini baskıladığı (7) ve CD4+ T hücrelerinde adezyon moleküllerinin gösterimini başlattığı gösterilmiştir (142). Leptin, hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılması ve düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca timik homeostazı, IL-1 ve TNF- α gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler (138).

Behçet hastalığı, RA, tip 1 diyabet, multipl skleroz, endometriyozis, enfeksiyonlar ve bazı malignitelerde leptin düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir (9-11). Leptinin Behçet hastalarında hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilgili bir belirleyici

olabileceği öne sürülmüştür (9). RA'lı hastalarda serum leptin düzeylerinin arttığı, leptin düzeyinin hastalık aktivitesini ve progresif destrüktif gidişli değerlendirmede yardımcı olabileceği bildirilmişken (143-145) başka çalışmalarda ise romatoid artritli hastaların leptin düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmamış ve hastalık aktivitesi ve leptin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (184, 185). Gönül ve ark. (186) yaptığı çalışmada leptinin T hücre immünesinde önemli rol oynaması ve psoriasisin T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olması nedeniyle psoriasis ile leptin arasındaki ilişki araştırılmış, leptinin psoriasis patogenezinde rol oynamadığı tespit edilmiştir.

Leptin reseptörleri hipotalamusta bulunur. Ob-Ra, b, c, d, e ve f' den oluşan 6 izoformu bulunur. Leptinin reseptöre bağlanmasıyla Janus kinaz enzim sistemini uyararak Signal transducer and activator of transcription 3'ü (STAT 3) aktive eder. Leptin reseptörleri aynı zamanda adiposit içeren dokularda, endotel hücrelerinde, monositlerde ve hatalı keratinositlerde bulunur. Yapılan bir çalışmada aktif STAT 3'ün psoriasis patogenezinde önemli role sahip olduğu, psoriyatik hiperproliferatif keratinositlerde STAT 3 aktivasyonunun olduğu ve hatalı keratinositler gibi davrandığını öne sürülmüştür (187).

Apelin, adipositlerden salınan yeni keşfedilen bir adipokindir. Apelinin hem periferde hem de santral sinir sisteminde çeşitli etkileri vardır. Apelin ve reseptörleri kalpte damarlarda ve endotel hücrelerinde bulunur. Apelinin kardiyovasküler fonksiyonların, damar ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde hemostaz üzerinde etkileri vardır (188).

Yakın zamandaki çalışmalarda apelin ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu gözlenmiştir. TNF- α 'nın insan ve farelerde apelin salınımını artırdığı ve TNF- α enjeksiyonunun farelerde apelin salınımını ve dolaşan apelin düzeylerini artırdığı ileri sürülmüştür (13).

Psoriasisde leptin ve adiponektin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar son yıllarda güncellik kazanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada farklı klinik tiplerde 144 psoriasisli hastada serum leptin düzeyi yüksek bulunmuş, ayrıca bayanlarda erkeklere oranla leptin artışının belirgin olduğu saptanmış ve PASI değeri ile korelasyon tespit edilmemiştir. VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon

görülmüş. Leptinin tip 1 sitokin yapımını indükleyip, tip 2 sitokinleri inhibe ederek psoriasis patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür (189).

Nakajima ve ark.'ın (190) 30 psoriasisli ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada serum leptin düzeylerinde psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik olduğu saptanmış, Adiponektin düzeylerinde ise anlamlı değişiklik izlenmemiş. Leptin düzeylerinin VKİ, bel çevresi ve HDL kolesterol düzeyleriyle pozitif kolere olduğu gözlenmiş, PASI skoru ile kolerasyon gözlenmemiş. Ayrıca siklosporin tedavisi sonrası leptin düzeylerinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Chen ve ark.'ın (191) yaptıkları çalışmada, çalışmaya 77 psoriasisli hasta 81 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Hastaların leptin düzeylerine, VKİ ve metabolik sendrom sıklığına bakılmış. Serum leptin düzeylerinde psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre ve metabolik sendromlu psoriasisli hasta grubunda metabolik sendrom olmayan psoriasisli hasta grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edilmiş. Serum leptin seviyelerinin VKİ ile pozitif kolere olduğu ve kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptanmış. Sonuçta psoriasisli hastalarda hiperleptineminin obezite ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Wang ve ark. (189), Nakajima ve ark. (190), Chen ve ark.'ın (191) çalışmalarından farklı olarak çalışmamıza 50 psoriasisli hasta, kontrol grubu olarak 20 pemfigus hastası ve 46 sağlıklı gönüllü aldık. Wang, Nakajima ve Chen'in çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda da psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit ettik. Aynı zamanda bu çalışmalarda olduğu gibi çalışmamızda VKİ ile leptin arasında pozitif kolerasyon olduğunu gözlemledik. Nakajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada olduğu gibi serum leptin düzeyleri ile bel çevresi arasında pozitif kolerasyon saptadık. Wang ve Nakajima'nın çalışmalarında olduğu gibi serum leptin düzeyleriyle PASI skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki tespit edemedik. Nakajima ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın aksine serum leptin düzeyleriyle HDL arasında anlamlı ilişki saptayamadık. Chen ve ark. (191) yapmış oldukları çalışmada metabolik sendromlu hasta grubunda serum leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmış. Biz

yaptığımız çalışmada metabolik sendromlu hasta grubuyla leptin düzeyleri arasında ilişki tespit edemedik.

Gisoni ve ark.'ın (192) yaptığı çalışmada non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığına, CRP, PASI, adiponektin düzeylerine bakılmış. Psoriasisli hasta grubunda NAFLD sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu izlenmiş. NAFLD olan psoriasisli hasta grubunda NAFLD olmayan psoriasisli hasta grubuna göre, metabolik sendrom sıklığında anlamlı artış, CRP ve IL-6 düzeylerinde, PASI skorunda anlamlı yükseklik, adiponektin düzeylerinde ise anlamlı düşüklük gözlenmiş.

Psoriasisli hastalarda Gisoni ve ark. (192) %28 oranında metabolik sendrom, Chen ve ark. (191) %10 oranında metabolik sendrom gözlemlemişler. Yaptığımız çalışmada psoriasisli hastaların 23' ünde (%46), kontrol grubundan; pemfiguslu hastaların 3' ünde (%15) ve sağlıklı gönüllülerden 1' inde (%2.1) metabolik sendrom gözlemledik. Gisoni ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada NAFLD olan psoriasisli hasta grubunda adiponektin düzeylerinde ise anlamlı düşüklük gözlenmiş. Biz de yaptığımız çalışmada psoriasisli hastalarda serum adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük saptadık. Gisoni ve ark. NAFLD olan psoriasisli hasta grubunda VKİ ve serum trigliserid düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit etmişlerdi. Bizim de yaptığımız çalışmada metabolik sendromlu hasta grubunda VKİ, bel çevresi, glukoz, trigliserid değerlerinde anlamlı derecede yükseklik gözlemledik.

Kaur ve ark. (193) tarafından 60 psoriasisli hastada adiponektin ve leptin düzeyleri ve bunların kardiyovasküler risk açısından diğer markerlarla olan ilişkisi araştırılmış. Hastalar VKİ'ine göre normal ağırlıklı hasta grubu, hafif şişman hasta grubu, obez hasta grubu olmak üzere üç gruba ayrılmış. Tüm hasta grubu ile kontrol grubu adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Adiponektin düzeyleri; normal ağırlıklı hasta grubunda, normal ağırlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, obez hasta grubunda normal ağırlıklı kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulunmuş. Hafif şişman hasta grubunda ise herhangi bir anlamlı ilişki görülmemiş. Adiponektin konsantrasyonunun VKİ ile negatif kolere olduğu öne sürülmüş. Adiponektin düzeylerinin diğer çalışmalara göre farklı çıkma nedeni çalışılan örneklerin VKİ' lerinin farklı olmasına bağlanılmış. Serum leptin düzeyleri

vücut ağırlığıyla paralel gözlenmiş, obez hasta grubunda normal ağırlıklı hasta grubuna oranla anlamlı yüksek ve kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek bulunmuş. Adiponektin leptin düzeyleriyle PASI arasında ilişki gözlenmemiştir. Sonuç olarak adiponektin ve leptin düzeyleri dolaşan inflamatuvar ve lipid markerlarıyla ilişkili bulunmuş, ve adiponektin ve leptinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için belirleyici markerlar olabileceği, sedef tedavisinde özellikle obez hastalarda kilo düşürücü tedavilerin etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Coimbra ve ark.'ın (194) yaptıkları çalışmada, çalışmaya 66 psoriasisli hasta grubu ve 37 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Psoriasisli hasta grubunda kontrol grubuna göre leptin, resistin, VKİ, TNF- α , IL-6 ve CRP düzeylerinde anlamlı yükseklik, adiponektin düzeylerinde ise anlamlı düşüklük tespit edilmiş. Adiponektin düzeyleri VKİ ile negatif kolere, leptin düzeyleri ise pozitif kolere olduğu görülmüş. PASI skoru yüksek olan hasta grubunda kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük tespit edilmiş. Psoriasisli hastalarda artan VKİ ile yüksek leptin ve düşük adiponektin düzeylerinin ilişkili olduğu, adiponektin düzeylerinin obezite ve psoriasis şiddetiyle ilişkili olduğu ve sonuçta psoriatik hastalarda artmış VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif kolerasyon, adiponektin düzeylerinde ise negatif kolerasyon saptanmıştır.

Takahashi ve ark.'ın (195) yaptığı bir çalışmada hastaların VKİ, viseral adipozite, vücut yağ yüzdesi, PASI skoru, adiponektin, leptin, TNF- α düzeylerine bakılmış. Psoriasisli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre VKİ, viseral adipozite ve vücut yağ yüzdesinde anlamlı yükseklik gözlenmiş. VKİ yüksek olan hasta grubunda adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük ve leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik izlenmiş. Psoriasisdeki azalmış adiponektin düzeylerinin diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı için artmış risk olabileceği ve psoriasisli hastalarda obezite prevalansının artmış olduğu ileri sürülmüş.

Kaur ve ark. (193), Coimbra ve ark. (194), Takahashi ve ark. (195) serum adiponektin düzeyleri ile VKİ arasında negatif kolerasyon olduğunu gözlemlemişler. Biz çalışmamızda serum adiponektin düzeyleri ile VKİ arasında ilişki saptayamadık. Coimbra ve Takahashinin çalışmalarında olduğu gibi bizim çalışmamızda da, VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında pozitif kolerasyon olduğunu gözlemledik. Biz de yaptığımız çalışmada Coimbra ve Takahashi' nin çalışmalarında olduğu gibi serum

adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük, leptin düzeylerinde ise anlamlı yükseklik tespit ettik. Yine bizim çalışmamızda olduğu gibi Kaur ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada serum adiponektin ve leptin düzeyleriyle PASI arasında ilişki saptayamadık.

Çerman ve ark.'ın (196) 43 psoriasisli hasta, psoriasis dışı hastalığı olan 10 kontrol ve 10 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada serum leptin düzeyi, doku leptin ve leptin reseptör ekspresyonu şiddetli psoriasisli hastalarda, orta şiddetli psoriasisli hastalardan ve kontrol gruplarından belirgin olarak yüksek bulunmuş. Serum leptin düzeyi ile PASI ve etkilenen vücut yüzeyi alanı arasında pozitif korelasyon saptanmış. Serum leptin düzeyi, doku leptin ve leptin reseptör ekspresyonu ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon gösterilmiş. Sonuç olarak leptinin psoriasis şiddetini değerlendiren bir belirteç ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunan patojenik kofaktör olabileceği bildirilmiş. Ayrıca leptinin proinflamatuvar etkilerini hedef alan ilaçların psoriasis tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği rapor edilmiştir.

Johnston ve ark. (197) 30 psoriasisli hastada serum leptin ve çözünür leptin reseptör düzeyinde artış saptamamışlar. Bununla birlikte in vitro olarak leptinin kan monositlerinden TNF- α , IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti üretimini indükleyebileceği gösterilmiş, ex vivo-kültüre edilmiş psoriasisli lezyonlu deride büyüme faktörü amfiregulin sekresyonunun keratinosit proliferasyonunu uyararak ve inflamatuvar sitokin salınımını artırarak kilolu hastalarda psoriasis patogenezinde rolü olabileceği rapor edilmiştir.

Çerman ve ark. (196), Jhonston ve ark. (197) yaptıkları çalışmalarında olduğu gibi bizim yaptığımız çalışmada da psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik saptadık. Biz çalışmamızda Çerman ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak PASI ile serum leptin düzeyi arasında korelasyon tespit edemedik.

Leptinin azalması sonucu primer T helper hücrelerinde azalma sonucu enfeksiyonlara yatkınlık meydana gelir (7). Leptin Crohn hastalığı, romatid artrit, Tip 1 diabetes, multipl skleroz gibi CD4⁺ T hücre aracılı otoimmün hastalık gelişiminde önemli role sahiptir (10, 11, 198). Garcia-Gonzalez ve ark. (146) yaptıkları çalışmada 41 SLE' li hastada leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Yine Sada ve ark.

(199) SLE'li hastalarda yaptıkları çalışmada leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Pemfigus vulgaris temel olarak mukozal lezyon ve Dsg3'e karşı IgG otoantikorların varlığı ile karakterize otoimmün bir hastalıktır. Pemfigus vulgarisli hastalardan oluşturulan T hücre dizin ve klonları CD⁴ reseptörlerinin çoğunlukta CD⁸ reseptörlerinin ise azınlıkta ekspresse olduğu gösterilmiştir. Hem TH1 ve TH2-benzeri Dsg3-spesifik T hücreleri pemfigus vulgaris hastalarında belirlenmiştir (200, 201). Yaptığımız çalışmada pemfigus vulgarisli hastalarda leptin ve trigliserid düzeyleri ile VKİ, bel çevresi değerlerinde sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik gözlemledik.

Yaptığımız literatür taramasında psoriasisli hastalarda apelin düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya ulaşamadık. Apelin ile ilgili yapılan çalışmalardan; Heinonen ve ark.'ın (202) 35 metabolik sendromlu obez hastada yaptıkları çalışmada, hastalara 8 haftalık düşük kalorili diyet (1. Grup) ve 6 aylık orlistat (2. Grup) tedavisiyle kilo verdirilmiş. Her iki grupta da tedavi sonrası apelin düzeylerinde azalma gözlenmiş, fakat bu azalma istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamış. Tedavi sonrası IL-6 ve TNF- α düzeylerinde değişiklik gözlenmemiş. 1. grupta adiponektin düzeylerindeki anlamlı artma ve leptin düzeylerinde anlamlı azalma gözlenmiştir. Apelin düzeyleri TNF- α ve VKİ düzeyleriyle pozitif kolere olduğu saptanmıştır.

Erçin ve ark. (203) metabolik sendromla ilişkili olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında yaptıkları çalışmada; çalışmaya 50 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alınmış. Apelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, adiponektin düzeyleri ise anlamlı düşük saptanmıştır. VKİ ile apelin arasında pozitif kolerasyon, adiponektinle ise negatif kolerasyon gözlenmiş, bel çevresi ile apelin arasında kolerasyon izlenmemiştir. Aktaş ve ark.'ın (204) nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında yaptıkları çalışmada Erçin ve arkadaşları gibi apelin düzeylerinde anlamlı yükseklik gözlenmiştir.

Yönem ve ark. (205) diyabetik retinopatili tip 2 diabetli hastalarda yaptıkları çalışmada asimetrik dimetiltarjinin ve apelin düzeylerine bakılmış. Herhangi bir değişiklik gözlenmemiş. Apelin düzeyleri ile VKİ ve bel çevresi arasında kolerasyon saptanmamıştır.

Zhang ve ark. (206), Erdem ve ark. (207) diabetik hastalarda yaptıkları çalışmalarda diabetik hasta grubunda kontrol grubuna göre apelin düzeylerinde

anlamli azalma saptanmıştır. İnsulin tarafından adipoz dokuda apelin salınımının arttığı ileri sürölmüştür. Bu iki çalışmanın aksine Soriguer ve ark.'ın (208) diabetik ve obez hastalarda yaptıkları çalışmada apelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamli yüksek bulunmuştur. Apelin düzeylerinin glukoz ve insulinle pozitif kolere olduğu gözlenmiştir. Apelinin insulin direnci ve tip 2 diabette önemli rol oynadığı öne sürölmüştür.

Castan-Laurell ve ark. (209) yaptıkları çalışmada obez hastalarda kontrol grubuna göre apelin ve TNF- α düzeylerinde anlamli artma olduğu saptanmış. Hipokalorik diyetle VKİ, insulin, apelin ve TNF- α düzeylerinde anlamli azalma olduğu gözlenmiş. Obez hastalardaki artmış apelin düzeylerinin insulin direnci ve obezite ilişkili kardiyovasköler hastalıklarla ilişkili olduğu öne sürölmüştür.

Apelin ile ilgili yapılan çalışmalara baktığımızda birbirinden oldukça farklı sonuçlar elde edilmiş. Erçin ve ark (203), Soriguer ve ark (208), Castan-Laurell ve ark.'ın (209) yapmış oldukları çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda apelin düzeylerinde anlamli artma olduğunu saptadık. Erçin ve arkadaşlarının (203) obezite ve metabolik sendromla ilişkili non alkolik yağlı karaciğer hastalarında yapmış oldukları çalışmada VKİ ile apelin arasında pozitif kolerasyon olduğu gözlenmiş. Biz herhangi bir kolerasyon saptayamadık.

Sonuçta çalışmamızda psoriasisli ve pemfiguslu hastalarda metabolik sendrom sıklığının arttığını gösterdik.

Hastalık süresinin metabolik sendromlu psoriasisli hastalarda metabolik sendromlu olmayan psoriasisli hastalara göre uzun olduğunu saptadık.

VKİ ve bel çevresi yüksek olan hastalarda VKİ ve bel çevresi düşük olan hastalara göre serum leptin düzeylerinde anlamli yükseklik tespit ettik.

Serum leptin düzeylerinin psoriasisli ve pemfiguslu hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamli yüksek olduğunu gözledik.

Serum adiponektin düzeylerinin psoriasisli hasta grubunda, pemfiguslu hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamli düşük olduğunu saptadık.

Serum apelin düzeylerinin psoriasisli hasta grubunda, pemfiguslu hasta grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamli düşük olduğunu tespit ettik.

Psoriasisli hasta grubunda serum leptin, adiponektin ve apelin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olmadığını gözledik.

Tüm hasta ve kontrol grubunda serum leptin, adiponektin ve apelin düzeyleriyle sigara kullanımı arasında anlamlı ilişki tespit edemedik.

Serum leptin, adiponektin ve apelin düzeylerinde metabolik sendromu olan psoriasisli hasta grubuyla metabolik sendrom olmayan psoriasisli hastalara göre anlamlı ilişki saptayamadık.

Psoriasisli hastalarda artan serum leptin ve apelin düzeylerinin inflamatuvar süreci uyararak, azalan adiponektin düzeylerinin ise inflamasyonu baskılayan etkisinin azalmasıyla inflamasyonun oluşumuna katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008; 159: 10-7.
2. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Türkderm* 2008; 42: 23-5.
3. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003; 2: 95-102.
4. Vazquez-Vela MEF, Torres N, TovarAR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in Obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-28.
5. Maeda M, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8: 731–7.
6. Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentration is associated with metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 52: 1612–4.
7. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immun response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394; 897-901.
8. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546–9.
9. Evreklioğlu C, İnalöz HS, Kırtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002; 147: 331-6.
10. Matarese G, Fantuzzi G, Mazzone T. Leptin in autoimmune diseases. Totowa NJ (editor). *Nutrition and Health Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. Humana Press Inc 1997: 91-100.
11. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-46.
12. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 537-40.
13. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNFalpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006; 20: 1528-30.

14. Habif TP. Clinical Dermatology. 3th ed, St. Louis: Mosby-Year Book, 1996: 190-212.
15. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al (editors). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 5th ed, New York: Mc Graw Hill, 1999: 495-521.
16. Baykal C. İnflamatuvar Dermatozlar. Dermatoloji Atlası. 2. Baskı, İstanbul: Argos İletişim, 2004: 132-183.
17. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). Dermatoloji. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.
18. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous disease. Dermatology. 2. Edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000: 585-607.
19. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. J Eur Acad Dermatol Venereol 2001; 15: 16-7.
20. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. Clin Dermatol 2001; 26: 314-20.
21. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol 2002; 41: 220-4.
22. Gürer AG, Adışen E. Psoriasis. Genel Bilgiler. Epidemiyoloji. Turkderm 2008; 42: 15-17.
23. Güneş AT, Altın D. Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 1-4.
24. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 1-11.
25. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol 2002; 118: 745-751.
26. Elder JT, Nair PJ, Voorhess JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. J Invest Dermatol 1994; 102: 24-27.
27. Ergun T. Psoriasisın Etyopatogenezi. Turkderm 2008; 42: 18-22.
28. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. Br J Dermatol 1999; 14: 1-7.

29. Kundakçı N, Oskay T, Ölmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-348.
30. Barker J. Genetic aspect of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-325.
31. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 241-248.
32. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, van de Kerkhof PC, Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 259-61.
33. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *CUIT Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 137-44.
34. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
35. Odom RB, James WD, Berger TG. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis and Erythema. *Andrew's Disease Of The Skin. Clinical Dermatology*. 9 th edi, Philadelphia: W.B Saunders Company, 2000: 214-253.
36. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-165.
37. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 16: 333-51.
38. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 107-10.
39. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 50-5.
40. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.
41. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmunds H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
42. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 984-93.

43. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-46.
44. Friedrich M, Krammig S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type immunophenotype. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 519-21.
45. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JO. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining T_H1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-9.
46. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-75.
47. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and Tumor necrosis factor α . *JEM* 2004; 199: 731-6.
48. Mehrlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 :44-50.
49. Bos JD. Psoriasis, innate immunity and gene pools. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 468-71.
50. Pernet I, Reyermier C, Guezennec A, Branka JE, Guesnet J, Perrier E, et al. Calcium triggers β -defensin (hBD-2 and hBD-3) and chemokine macrophage inflammatory protein-3 α (MIP-3 α /CCL20) expression in monolayers of activated human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2003; 12: 755-60.
51. Boyman O, Conrad C, Dudli C, Kielhorn E, Nickoloff BJ, Nestle FO. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1211-8.
52. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: 40-6.
53. Kerkhof PCM, Gerritsen MJP, Jong EMG. Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 323-9.
54. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-51.

55. Barker JNWN. Pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 778-81.
56. Bilen N. Non-püstüler psoriasis, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 22-26.
57. Akkaya VB, Ceyhan M. Psoriasisite tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 62-7.
58. Pettey AA, Balkishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 271-5.
59. Katsambas A, Sstavropoulos PG, Katsboulas V, Kostakis P, Panayiotopoulos A, Cristofidou E, Petridis A. Impetigo herpetiformis during puerperium. *Dermatology* 1999; 198: 400-402.
60. Aktaş A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 27-31.
61. Şanlı H. Tırnak psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 39-45.
62. Tuncer S. Psoriyatik artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 32-38.
63. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-7.
64. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, Fitzgerald OM. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 2878-86.
65. Jones SM, Armas J, Cohen M, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-9.
66. Marsal S, Armadans Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Br J Rheum* 1999; 38: 32-7.
67. Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-8.
68. Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
69. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis* 2003; 71: 198-200.

70. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. *AM Fam Physician* 2004; 69: 2853-2860.
71. Sanchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 346-349.
72. Lee CW, Ro YS, Kim JH. Concurrent development of pemphigus foliaceus and psoriasis. *Int J Dermatol* 1985; 24: 316-317.
73. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
74. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospitalbased case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
75. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-34.
76. Brasie FRA. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 16-21.
77. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment and lattice system physician's global assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-9.
78. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 15: 379-82.
79. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
80. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
81. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
82. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 40-1.
83. Akan T. Topikal kortikosteroid kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 599-604.
84. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushing's syndrome. *Lancet* 1979; 1: 207.

85. Kaya Tİ. Psoriasisın topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 68-73.
86. Koo J, Cuffi CA, Tanner DJ, Brenssinck R, Cornell RC, DeVillez RL, et al. Mometasone furoate 0.1% salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate to severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998; 20: 283-91.
87. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 447-50.
88. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap* 2000; 25: 1-10.
89. Van De Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1. Ed. Edinburgh: Mosby, 2003: 125-149.
90. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: Unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000; 8: 159-169.
91. Carroll GL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2005; 141: 43-46.
92. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 493-503.
93. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 673-680.
94. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 325-6.
95. Kerkhof PC. Therapeutic strategies rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 356-61.
96. Orfanos C, Geilen CC. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 81-87.
97. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-51.
98. Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE, Chalmers RJ. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 265-268.

99. French AE, Koren G; Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003; 49: 577-578.
100. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
101. Gulliver WP. Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Cutis* 2000; 66: 365-369.
102. Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 74-79.
103. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1-23.
104. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 561-570.
105. Dauden E, Sanchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, Garcia-F-Villalta M, Onate MJ, Garcia-Diez A. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 132-135.
106. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008; 21: 131-41.
107. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.
108. Esposito M, Mazotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis a case series. *Dermatology* 2008; 216: 355-60.
109. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007; 207-213.
110. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 20: 2014-2022.
111. Strober BE. The treatment of psoriasis with etanercept. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 28-36.

112. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 1- 15.
113. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing Granulomatous Infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159-67.
114. Smith CH, Anstey A, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British association of dermatologists guidelines for use of biologic interventions in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-97.
115. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111-38.
116. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis: a systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1447-51.
117. Papp KA, Coro I, Leung HM, Ganovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007; 11: 57-66.
118. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 55-79.
119. Patel T, Gordon KB. Adalimumab efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 427-31.
120. Gordon K. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *Psoriasis Forum* 2007; 13: 4-11.
121. Cantürk MT, Aydın F. Psoriasis tedavisinde fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 80-83.
122. Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH. Autoimmune Bullous Diseases. Braun-Falco's Dermatology. Third edition. Berlin: Springer-Verlag, 2000: 641-647.
123. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI. Pemphigus. Fitzpatrick's Dermatology In General Medicine. Seventh edition, New York: Mc Graw Hill, 1999: 459-468.
124. Uzun S, Durdu M, Akman A, Günaştı S, Uslular C, Memişoğlu HR, Alpsoy E. Pemphigus in the Mediterranean region of Turkey: a study of 148 cases. *Int J Dermatol* 2006; 45: 523-528.

125. Perez OA, Patton T. Novel therapies for pemphigus vulgaris: an overview. *Drugs Aging* 2009; 26: 833-846.
126. Tüzün Y. Büllü hastalıklar. Gürer MA, Serdaroğlu S (editors). *Dermatoloji*. 3.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 805-832.
127. Paradisi A, Sampogna F, Di Pietro C, Cianchini G, Didona B, Ferri R, et al. Quality of life assessment in patients with pemphigus using minimum set of evaluation tools. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 261-9.
128. Harman KE, Albert S, Black MM. Guidelines for the management of pemphigus vulgaris. *Br J Dermatol* 2003; 149: 926-937.
129. Rosenberg FR, Sanders S, Nelson CT. Pemphigus. A 20-year review of 107 patients treated with corticosteroids. *Arch Dermatol* 1976; 112: 962-970.
130. Saha M, Powell AM, Bhogal B, Black MM, Groves RW. Pulse Intravenous Cyclophosphamide and Methylprednisolone Therapy in Refractory Pemphigus. *Br J Dermatol* 2010; 162: 790-7.
131. Gürcan HM, Ahmed AR. Analysis of current data on the use of methotrexate in the treatment of pemphigus and pemphigoid. *Br J Dermatol* 2009; 161: 723-732.
132. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of dapsone in the treatment of pemphigus and pemphigoid: analysis of current data. *Am J Clin Dermatol* 2009; 10: 383-396.
133. Shah N, Green AR, Elgart GW, Kerdel F. The use of chlorambucil with prednisolone in the treatment of pemphigus. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42: 85-88.
134. El-Darouti M, Marzouk S, Abdel Hay R, El-Tawdy A, Fawzy M, Leheta T, et al. The use of sulfasalazine and pentoksifilin (low-cost anti-tumour necrosis factor drugs) as adjuvant therapy for the treatment of pemphigus vulgaris: a comparative study. *Br J Dermatol* 2009; 161: 313-319.
135. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004; 30: 113-8.
136. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. *Clin Chem* 2004; 50: 1511-25.
137. Emral D. Adiponektin ve diğer sitokinler. *T Klin J Med Sci* 2006; 26: 409-20.
138. Hekimoglu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33: 259-67.

139. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. *Cell Immunol* 1999; 194: 6-11.
140. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. *J Immunol* 2005; 174: 3137-42.
141. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998; 57-65.
142. Özbalcı D, Şahin M. Leptin ve immün sistem. *S.D.Ü. Tıp Fak Derg* 2007; 14; 51-5.
143. Wisłowska M, Rok M, Jaszczuk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 947-54.
144. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int* 2008; 28: 585-91.
145. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 952-6.
146. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Muñoz EG, Salazar-Paramo M, González-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int* 2002; 2: 138-41.
147. Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlés JA, Cruz M, Nogales MC, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1135-41.
148. Pamuk GE, Demir M, Harmandar F, Yesil Y, Turgut B, Vural O. Leptin and resistin levels in serum of patients with hematologic malignancies: correlation with clinical characteristics. *Exp Oncol* 2006; 28: 241-4.
149. Canavan B, Salem RO, Schurgin S, Koutkia P, Lipinska I, Laposata M, Grinspoon S. Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5779-85.
150. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 67-74.
151. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Adiponectin increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.

152. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome *Circ J* 2004; 68: 975-81.
153. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
154. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 84: 1162–117.
155. Habata Y, Fujii R, Hosoya M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452: 25–35.
156. Lee DK, Cheng R, Nguyen T. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34–41.
157. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005; 126: 233–40.
158. Matsumoto M, Hidaka K, Akiho H. Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain. *Neurosci Lett* 1996; 219: 119–22.
159. Choe H, Farzan M, Konkel M. The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72: 6113–18.
160. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279: 26274–79.
161. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. Apelin- 13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255–60.
162. Kasai A, Shintani N, Oda M. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 395–400.

163. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol* 2006; 296: 177–189.
164. Kojima Y, Quertermous T. Apelin-APJ signaling in retinal angiogenesis arterioscler. *Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1717–1722.
165. Szokodi I, Tavi P, Foldes G. Apelin the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434–40.
166. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett* 2002; 327: 193–197.
167. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10464–69.
168. Boucher J, Masri B, Daviaud D. Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
169. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005; 122: 46-51.
170. Zhou N, Zhang X, Fan X, Argyris E, Fang J, Acheampong E, et al. The N-terminal domain of APJ, a CNS-based coreceptor for HIV-1, is essential for its receptor function and coreceptor activity. *Biochemistry* 2003; 42: 10163-8.
171. Puffer BA, Sharron M, Coughlan CM, Baribaud F, McManus CM, Lee B, et al. Expression and coreceptor function of APJ for primate immunodeficiency viruses. *Virology* 2000; 276: 435-44.
172. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin J Med Sci* 1998; 18: 220-5.
173. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the british women's heart and health study. *Diabetologia* 2006; 49: 41-8.
174. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm* 2008; 42: 31-41.
175. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne DY, Vardy DA. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-9.

176. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M: Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
177. Schulze PC, Kratzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 1-11.
178. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8: 7-46.
179. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.
180. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 353: 1-4.
181. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1208-1212.
182. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.
183. Matsuzaka Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; 580: 2917-21.
184. Günaydın R, Kaya T, Atay A, Ölmez N, Hür A, Köseoğlu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 2006; 99: 1078-83.
185. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999; 48: 745-8.
186. Gönül T, Başak PY, Kara Y, Akkaya VB, Vural H. Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin araştırılması. *Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi* 2009; 43: 48-52.
187. Hegyi K, Fülöp K, Kovacs K, Tóth S, Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 2004; 28: 159-69.
188. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Signal* 2005; 17: 415-426.

189. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1134–5.
190. Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y, Yamamoto M, Tarutani M, Takahashi M, et al. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2010 Oct; 60: 45-7.
191. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, Chen CM. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1571-5.
192. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 758-64.
193. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 23: 1468-3083.
194. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 202-4.
195. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 74-6.
196. Çerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbasi MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 820-6.
197. Jhonston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 342-50.
198. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G, Leptin A pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 2011-2025.
199. Sada KE, Yamasaki Y, Maruyama M, et al. Altered levels of adipocytokines in association with insulin resistance in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 2006; 33: 1545–1552.
200. Hertl M. Autoimmune diseases of the skin. Pathogenesis, Diagnosis, Management. Second, Revised and Enlarged Edition, Austria: Springer-Verlag, 2005: 45-71.

201. Veldman C, Hohne A, Dieckmann D, Schuler G, et al. Type I regulatory T cells specific for desmoglein 3 are more frequently detected in healthy individuals than in patients with pemphigus vulgaris. *J Immunol* 2004; 172: 6468-75.
202. Heinonen MV, Laaksonen DE, Karhu T, Karhunen L, Laitinen T, Kainulainen S, et al. Effect of diet-induced weight loss on plasma apelin and cytokine levels in individuals with the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2009; 19: 626-33.
203. Ercin CN, Dogru T, Tapan S, Kara M, Haymana C, Karadurmus N, et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2010; 59: 977-81.
204. Aktas B, Yilmaz Y, Eren F, Yonal O, Kurt R, Alahdab YO, et al. Serum levels of vaspin, obestatin, and apelin-36 in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2011; 60: 544-9.
205. Yonem A, Duran C, Unal M, Ipcioglu OM, Ozcan O. Plasma apelin and asymmetric dimethylarginine levels in type 2 diabetic patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84: 219-23.
206. Zhang Y, Shen C, Li X, Ren G, Fan X, Ren F, et al. Low plasma apelin in newly diagnosed type 2 diabetes in Chinese people. *Diabetes Care* 2009; 32: 150.
207. Erdem G, Dogru T, Tasci I, Sonmez A, Tapan S. Low plasma apelin levels in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; 116: 289-92.
208. Soriguer F, Garrido-Sanchez L, Garcia-Serrano S, Garcia-Almeida JM, Garcia-Arnes J, Tinahones FJ, Garcia-Fuentes E. Apelin levels are increased in morbidly obese subjects with type 2 diabetes mellitus. *Obes Surg* 2009; 19: 1574-80.
209. Castan-Laurell I, Vitkova M, Daviaud D, Dray C, Kováčiková M, Kovacova Z, et al. Effect of hypocaloric diet-induced weight loss in obese women on plasma apelin and adipose tissue expression of apelin and APJ. *Mol Cell Endocrinol* 2005; 245: 7-9.

6. ÖZGEÇMİŞ

05.07.1981 tarihinde Malatya'da doğdum. İlk, orta ve Lise öğrenimimi Elazığ'da tamamladım. 1999 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2005 yılında mezun oldum. 2007 Nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasını kazanarak 2007 yılı Ağustos ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.