

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA
SERUM VE DOKUDA OSTEOPONTİN,
ADİPONEKTİN, CTRP-3, IL-17
SİTOKİNLERİNİN DÜZEYLERİNİN TEDAVİ
İLE DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ;
KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Dr.Emine BÖYÜK

Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA
SERUM VE DOKUDA OSTEOPONTİN,
ADİPONEKTİN, CTRP-3, IL-17
SİTOKİNLERİNİN DÜZEYLERİNİN TEDAVİ
İLE DEĞİŞİMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ,
KONTROLLÜ ÇALIŞMA

Dr.Emine BÖYÜK

Deri ve Zührevi Hastalıklar
Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Doç.Dr.Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU

ESKİŞEHİR
2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr.Emine BÖYÜK'e ait "Psoriasis vulgaris hastalarında serum ve dokuda osteopontin, adiponektin, CTRP-3, IL-17 sitokinlerinin düzeylerinin tedavi ile değişiminin değerlendirilmesi, kontrollü çalışma" adlı çalışma jürimiz Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç.Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞL
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Üye Prof.Dr. Serap IŞIKSOY
Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Aysun ŞİKAR AKTÜRK
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....Tarih ve Sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE
Rektör Yardımcısı
Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren tez danışmanım ve Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Doç. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU'na, değerli hocam Prof. Dr. İlham SABUNCU'ya; tez yapımının değişik aşamalarında bana destek olan Yrd. Doç. Dr. Işıl BULUR'a, Yrd. Doç. Dr. Hilal Kaya ERDOĞAN'a, Yrd. Doç. Dr. Bilgin KAYGISIZ'a, Yrd. Doç. Dr. Evrim YILMAZ'a, Yrd. Doç. Dr. Funda CANAZ'a, tezimin istatistiksel analizlerinin hazırlamasında bana yardımcı olan Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalında Araş. Gör. Muzaffer BİLGİN' e teşekkür ederim.

ÖZET

Böyük,E. Psoriasis vulgaris hastalarında serumda ve dokuda osteopontin, adiponektin, CTRP-3, IL-17 sitokin düzeylerinin tedavi ile değişiminin değerlendirilmesi,kontrollü çalışma.Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Tıpta UzmanlıkTezi, Eskişehir 2016.Psoriasis, patogenezi tam olarak anlaşılamamış, yaygın görülen, multifaktöriyel tekrarlayıcı bir deri hastalığıdır. Psoriasisın metabolik sendrom (MetS) ve kardiyovasküler hastalıklarla birlikte görülme sıklığının normal popülasyona göre daha yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.Psoriasis ve MetS ilişkisinin patofizyolojisinde; lipid metabolizmasındaki regülasyonda bozulma, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyon sorumlu tutulmaktadır.Yağ dokuda üretilen, metabolik yollarda aracı olan biyoaktif ürünler olan adipokinler; vasküler fonksiyon, immün regülasyon ve yağ metabolizmasındaki etkilerinin yanında MetS patogenezinde anahtar rol oynamaktadır. Psoriasis ve MetS birlikteliğinin, adipokinlerden bir kısmı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.Bu çalışmada osteopontin(OPN),adiponektin, kartonektin (CTRP-3) ve IL-17sitokin düzeylerinin kardiyovasküler hastalık ve MetS'dan bağımsız olarak psoriasis ile ilişkisini araştırmayı planladık. OPN, adiponektin, kartonektin ve IL-17 düzeylerinin psoriasis ile ilişkisini araştırmak için, 41 kardiyovasküler hastalığı ve MetS tanısı olmayan psoriasis hastası çalışmaya dahil edildi, tedavi sonrası PAŞİ75'e ulaşılan 19 hastanın ve 14 sağlıklı bireyin OPN, adiponektin, kartonektin ve IL-17 düzeylerinin serum ve deri örnekleri değerlendirildi. Çalışmamızda serum ve cilt örneklerinde OPN düzeylerinin tedavi sonrası grupta tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek, adiponektin ve IL-17 düzeylerinin cilt örneklerinde psoriasis hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük, kartonektin düzeylerinin ise hem serum hem cilt örneklerinde psoriasis hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.Çalışmamızın psoriasis patogenezinin açıklamaya yardımcı olacağı ve yeni çalışmalara yol gösterici olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar kelimeler: psoriasis, osteopontin, adiponektin, kartonektin, IL-17

ABSTRACT

Böyük, E. Evaluation of the changes levels of osteopontin, adiponektin, CTRP-3, IL-17 in patients with psoriasis, Eskisehir Osmangazi University School of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis in Medicine, Eskisehir 2016. Psoriasis is a common and multifactorial recurrent skin disease and its pathogenesis has not yet been fully clarified. The incidence of metabolic syndrome (MetS) and cardiovascular disorders is higher in psoriasis patients than in the normal population. Although the pathophysiology of the relationship between psoriasis and the metabolic syndrome is not clear, disturbed lipid metabolism regulation, chronic inflammation and endothelial dysfunction are thought to be responsible for the pathogenesis. The term 'adipokine' is used for bioactive products produced in fat tissue that are mediators in many metabolic pathways. Adipokines have effects on vascular function, immune regulation and fat metabolism and also play a key role in the pathogenesis of the MetS. The concurrence of psoriasis and obesity indicates that at least one adipokine could be interacting with both disorders. The aim of this study was to evaluate the relationship of osteopontin, adiponectin, kartonectin (CTRP-3) and IL-17 levels with psoriasis, independent of cardiovascular disease and MetS. We included a total of 41 psoriasis patients without cardiovascular disease or MetS to evaluate the relationship between the osteopontin, adiponectin, kartonectin and IL-17 levels and psoriasis. We also measured the serum and skin levels of these substances in 19 patients with post-treatment PASI 75 status and 14 healthy individuals. We found that osteopontin levels in serum and skin samples were significantly higher in the post-treatment group compared to the pre-treatment group. The adinopectin and IL-17 levels in skin samples were significantly lower in psoriasis patients than in healthy individuals. Kartonectin levels in both serum and skin samples were significantly lower in psoriasis patients compared to healthy individuals. We believe that our results could help explain psoriasis pathogenesis and guide new studies.

Key Words: psoriasis, osteopontin, adiponectin, kartonectin, IL-17, MetS

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
RESİMLER DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Tanım	4
2.2. Tarihçe	4
2.3. Epidemiyoloji	4
2.4. Etyopatogenez	5
2.4.1. Genetik Faktörler	5
2.4.2. Tetikleyici Faktörler	6
2.4.3. Patogenez	7
2.5. Histopatoloji	11
2.6. Klinik	12
2.6.1. Psoriasis Vulgaris-Kronik Plak Psoriasis	13
2.6.2. Guttat Psoriasis	14
2.6.3. Eritrodermik Psoriasis	14
2.6.4. Püstüler Psoriasis	15
2.6.5. Sebopsoriasis	16
2.6.7. Psoriasisde Tırnak Tutulumu	16
2.7. Tanı	17
2.7.1. Ayırıcı Tanı	17
2.8. Tedavi	18
2.8.1. Topikal Tedaviler	18

	Sayfa
2.8.2. Sistemik Tedaviler	20
2.8.3. Fototerapi	26
2.9. Psoriasis Komorbiditeleri	26
2.9.1. Psoriasis ve Psoriatik Artrit	27
2.9.2. Psoriasis ve Crohn Hastalığı	27
2.9.3. Psoriasis ve Metabolik Sendrom	28
2.9.4. Psoriasis ve Kardiyovasküler Hastalık	29
2.9.5. Psoriasis ve Psikiyatrik Hastalıklar	30
2.10. Osteopontin	30
2.11. Adiponektin	32
2.12. Kartonektin	33
2.13. IL-17	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	35
3.1. Araştırma Tasarımı ve Katılımcı Alımı	35
3.2. Ön Değerlendirme	36
3.3. Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi	37
3.4. Serum ve Doku Örneklerinin Analizi	37
3.5. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
4.1. Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi	43
4.2. Doku Örneklerinin Değerlendirilmesi	47
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	67
KAYNAKLAR	71

SİMGELER VE KISALTMALAR

AICAR	5-Aminoimidazole-4-Carboksamid ribonükleotid transformilaz
AKŞ	Açlık kan şekeri
Ark	Arkadaşları
CTRP-3	Kartonekti
DH	Dendritik hücre
DHFR	Dihidrofolat redüktazı
DM	Diyabetes mellitus
HDL	High density lipoprotein (Yüksek yoğunluklu lipoprotein)
HT	Hipertansiyon
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
LDL	Low density lipoprotein (Düşük yoğunluklu lipoprotein)
MetS	Metabolik sendrom
MTX	Metotreksat
NK hücre	<i>Natural killer</i> hücre
OPN	Osteopontin
Ort ± SD	Ortalama ± standart sapma
PAŞİ	Psoriasis alan ve şiddet indeksi
Th	<i>T helper</i> hücre
TNF	Tümör nekroz faktör

ŞEKİLLER**Sayfa**

2.1. Psoriasis patogenezindeki TNF- α /IL-23/IL-17 aksı	9
2.2. Yağ doku, psoriasis ve psoriatik artrit arasındaki ilişki	29
2.3. Psoriasisde osteopontin -Th1/Th17 yolağı	32
4.1. Serum osteopontin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri	43
4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupta serum adiponektin düzeyleri (ng/ml)	44
4.3. Hasta ve kontrol gruplarında serum kartonektin düzeyleri (ng/ml)	45



TABLolar	Sayfa
2.1. Psoriasis ve Ps A'deki sitokinler	10
2.2. PASİ skor hesaplaması	14
4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, VKİ, bel çevresi, serum lipit değerleri ve açlık kan şekeri yönünden karşılaştırılması	42
4.2. Hasta ve kontrol gruplarında serum osteopontin, adiponektin ve kartonektin düzeylerinin karşılaştırılması	46
4.3. Hasta tedavi öncesi ve tedavi sonrası grubunda serum osteopontin, adiponektin ve kartonektin düzeylerin karşılaştırılması	46
4.4. Serumdaki osteopontin, adiponektin ve kartonektin düzeyinin lipit değerleri, VKİ, bel çevresi arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	47
4.5. Hasta ve kontrol gruplarında derideki OPN, adiponektin, kartonektin ve IL-17A boyanma yoğunluğu düzeylerinin değişimi	52
4.6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası deride immünohistokimyasal OPN, adiponektin, kartonektin ve IL-17 boyanma yoğunluğu düzeylerinin değişimi	53

RESİMLER	Sayfa
4.1.Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak OPN ile epidermal +2 ve dermal +3 boyanma	48
4. 2. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak OPN ile epidermal boyanma yokluğu ve +1 dermal boyanma	48
4.3. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak adiponektin ile epidermal ve dermal +2 boyanma	49
4.4. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak kartonektin ile epidermal +2 ve dermal +3 boyanma	51
4.5.Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak kartonektin ile epidermal boyanma yokluğu ve +1 dermal boyanma	51
4. 6.Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak IL-17 ile epidermal ve dermal +1 boyanma	52
4.7. Sağlıklı bireyde sağlam deride immünohistokimyasal olarak IL-17 ile epidermiste +2 ve dermiste +3 boyanma	52

1. GİRİŞ

Psoriasis poligenetik predispozisyon gösteren immün sistem aracılı, keratinosit proliferasyonu, T hücre aktivasyonu ve anjiyogenezis ile karakterize, yaygın görülen, tekrarlayıcı deri hastalığıdır (1). Psoriasis toplumda sık görülen bir hastalıktır. Yapılan çalışmalarda psoriasis prevalansının farklı toplumlarda %2 ila %11.8 arasında olduğu bildirilmiştir (2,3).

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma orta ve şiddetli psoriasis; hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, MetS ve kronik böbrek hastalığı ile kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermektedir (4,5). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansı daha yüksektir (5). Psoriasisde kardiyovasküler hastalık ve MetS görülme sıklığının patofizyolojisi net açıklanamasa da lipid metabolizmasındaki regülasyonda bozulma, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu patogenezde sorumlu tutulmaktadır (6).

Obez olmayan psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında obez psoriasis hastalarında sistemik tedaviye yanıtın daha düşük olduğu ve tedavide yan etki gelişiminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Obezite varlığı psoriasis gelişimi ve psoriasis varlığının da obezite gelişimi için birer risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (7).

Osteopontin (OPN), immün sistem hücreleri, epitelyal doku, düz kas hücreleri, osteoblastlar ve tümör hücreleri tarafından üretilen bir fosforile asidik glikoproteindir. OPN'in inflamatuvar süreci düzenlediği, T hücre ve monosit/makrofaj fonksiyonunu modüle ettiği çalışmalar ile gösterilmiştir. OPN sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, multipl skleroz gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklarla ilişkidir. Buommino ve ark.'ları yaptıkları çalışmada psoriatik plaklarda, dermisdeki lenfositlerde ve epidermisdeki

keratinositlerde sitoplazmik OPN boyanması gözlerken, lezyonel olmayan deride ve sağlıklı gönüllülerden alınan normal deride OPN boyanması gözlemlenmemişlerdir (8). Psoriasis patogeneğinde Th1 ve Th17 ilişkili inflamasyonun hastalığın temelini oluşturduğu düşünülmektedir. Buback ve ark.'ları psoriatic deride ve plazmada artan osteopontin düzeyi ile Th1/Th17 yolağının ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (9). Chen ve ark.'ları çalışmalarında yüksek plazma OPN düzeylerinin psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından olumsuz faktör olduğunu bildirmişler ve OPN'in psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık riski için belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (10).

Adipöz doku sadece yağ depo organı olmaktan öte çok sayıda salgısı olan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (11). Yağ dokuda üretilen çok sayıda metabolik yolda aracı olan biyoaktif ürünler için genel olarak adipokin ve adipositokin terimleri kullanılmaktadır. Adipokinler vasküler fonksiyon, immün regülasyon ve yağ metabolizmasındaki etkilerinin yanında MetS patogeneğinde anahtar rol oynamaktadır. Psoriasis ve obezite birlikteliğinin, adipokinlerden en azından bir kısmının her iki hastalık ile etkileşimine bağlı olabileceği düşünülmektedir (12). Adiponektin esas olarak yağ dokudan salınan, insulin-duyarlandırıcı etki, antiaterosklerotik aktivite ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir sitokindir (13). Serum adiponektin düzeyi ile psoriasis arasında ilişkiyi gösteren çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (14,15,16). Serum adiponektin düzeyi sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında normal kilolu psoriatic bireylerde anlamlı olarak arttığı gösterilmişken, obez psoriatic hastalarda artış gösterilmemiştir (16).

Kartonektin glukoz metabolizmasında ve immunopatogeneğinde rol oynadığı düşünülen adiponektin analogu bir adipokindir (17). Psoriasis ve bu adipokin üzerine literatürde çalışmaya rastlamadık. Ancak kartonektin MetS'la ilişkisi gösterilmiş olup, biz de çalışmamızda kartonektin ile psoriasis arasındaki olası ilişkiyi göstermeyi amaçladık.

IL-17A Th hücrelerini etkileyen ana sitokindir, keratinositlerden kemokin, sitokin ve diğer proinflamatuvar sitokin salınımı stimule eder, psoriasisdeki deri inflamasyon yolağının erken regülörlerinden olup kazanılmış ve doğal immun yanıtı bağlayıcı olarak anahtar role sahiptir (18). Normal deri ile karşılaştırıldığında psoriatik lezyonda IL-17A+ T hücrelerinde sayıca artış ve artmış IL-17A messenger RNA ekspresyonu gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında periferal dolaşımında ve lezyonel deride Th17 hücrelerinin PASİ ile arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (18).

Metotreksat folik asit antagonistidir. Etkisini dihidrofolat redüktazı (DHFR) inhibe ederek DNA ve RNA sentezi için gerekli olan tetrahidrofolat oluşumunu önleyerek gösterir (19). Psoriasis tedavisinde etki mekanizmasının ise DHFR inhibisyonundan ziyade pürin metabolizmasında görevli olan *5-Aminoimidazole-4-Carboksamid ribonükleotid transformilaz* (AICAR) üzerinden olduğu düşünülmektedir. AICAR inhibisyonu ile ise ekstraselüler ortamda biriken adenozin sayesinde anti-inflamatuvar etki görülmektedir (2). Metoteraksat bu etkilerinin yanında B ve T hücrelerinden IL-1, IFN- γ , TNF- α gibi sitokinlerin üretimini inhibe ederek immünmodülatuvar etki de gösterir (20). Metotreksatın önerilen dozu, haftada 7,5-25 mg'dir. Oral, intravenöz veya intramüsküler şekilde uygulanabilir. Tedavi ile birlikte yan etkilerini önlemek için 1-5 mg/gün folik asit kullanılması önerilir (21). Etkisi 4 ile 8 hafta arasında gözlenir. Renal yolla atıldığı için böbrek fonksiyon bozukluğu olduğu durumlarda kullanılmaması önerilir (2). En önemli yan etkileri ise miyelosüpresyon, hepatotoksisite ve pulmoner fibrozisdir (21).

Biz çalışmamızda osteopontin, adiponektin, kartonektin ve IL-17'nin serum ve doku düzeylerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak psoriasis patogenezi ile ilişkisini göstermeyi amaçladık. Ayrıca serum osteopontin, adiponektin, kartonektin ve IL-17 düzeyleri ile bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum lipid değerleri ile arasındaki olası ilişkisiyi araştırmayı planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tanım

Psoriasis, poligenik predispozisyon gösteren, immün sistem aracılı, kronik seyirli inflamatuvar deri hastalığıdır (1). Karakteristik lezyon keskin sınırlı skuamli eritematöz plaklardır (1,2). Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (22). En sık tutulan alanlar saçlı deri, diz, dirsek, el, ayak, gövde ve tırnaklardır (1,2).

2.2. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarından biridir. Hipokrat (MÖ 460-377) kuru pullu döküntüler hep birlikte "lopoi" adı altında gruplandırmıştır. Bu grup muhtemelen lepra ve psoriasis içermektedir. Psoriasis 19. yüzyılda lepradan ayrı bir antite olarak tanımlanmıştır. Psoriasisın doğru tanımının ilk kez 1809'da Robert Willan yapmasına rağmen psoriasisin kesin olarak lepradan ayırt edilmesini sağlayan klinik bulguları Hebra 1841'de tariflemiştir (1). Celsus (M.Ö.25-M.S.45) psoriasis kliniğini ve Auspitz Fenomenini tanımlamıştır (22). 1879'da Heinrich Koebner, travma ile tutulum olmayan deri bölgelerinde psoriasis gelişimini tariflemiştir. Koebner bu olayı "psoriatik plakların artifisyonel üretimi" olarak adlandırmıştır (1).

2.3. Epidemiyoloji

Psoriasis prevalansı dünya nüfusunun %2'si olarak belirtilmektedir (1). Psoriasisın insidansı ırksal, coğrafik ve çevresel farklılıklara göre değişmektedir (22). Psoriasisın, ekvatora yakın ülkelerde (Mısır, Tanzanya, Tayvan), uzak olan ülkelerle karşılaştırıldığında (Avrupa ve Avustralya) daha az sıklıkla görülmesi, prevalansdaki farklılıkların ekvatora olan uzaklığa bağlı olduğunu göstermektedir (23). Yapılan çalışmalar, psoriasisın prevalansının farklı toplumlarda %0 ile %11.8 arasında olduğunu bildirmektedir (3). Prevalansı çocuklarda %0 (Taiwan) ile %2.1 (İtalya), erişkinlerde %0.91 (United States) ile %8.5 (Norveç) arasında değişiklik göstermektedir (23).

Kundakçı ve ark.'larının Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada ise çalışma süresince dermatolojiye başvuran hastaların %1,3'ünde psoriasis gözlenmiştir (24).

Psoriasis yenidoğan döneminden 80'li yaşlara kadar herhangi bir yaşta başlayabilir. Başlangıç yaşı olarak biri 20-30 yaşları, diğeri 50-60 yaşları arasında olmak üzere iki pik bildirmiştir (1,22). Henseler ve Cristophers psoriasisın iki formu olduğunu öne sürmüşlerdir. Tip 1 psoriasis, erken başlangıçlı olup 40 yaş öncesinde görülür ve HLA ilişkilidir. Tip 2 psoriasis ise 40 yaş sonrasında görülür ve HLA ile ilişkisi yoktur (2,25). Psoriasis kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür ancak hastalığın başlangıç yaşı kadınlarda daha erkendir(2, 3,22).

2.4. Etyopatogenez

Psoriasis genetik zeminde gelişen, epidermal gelişim ve farklılaşmada kompleks değişikliklerle birlikte, çeşitli biyokimyasal, immünolojik ve vasküler değişimler ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2).

2.4.1. Genetik Faktörler

Epidemiyolojik çalışmalar ve aile çalışmaları, psoriasisde genetik predispozisyonun önemli bir rolü olduğunu göstermesine rağmen hastalığın patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Psoriasisın monozigot ikizlerde (%65-72), dizigot ikizlerden (%15-30) daha sık görülmesi ve psoriatik hastaların akrabalarında hastalık insidansının yüksek olması hastalığın genetik faktörlerden etkilendiğini destekleyen bulgulardır (26).

Psoriasis susceptibility 1 (PSORS-1), genetik çalışmalarda psoriasis ile ilişkisi gösterilen ve tanımlanan ilk gen lokusudur. *PSORS-1, major histocompatibility complex (MHC)* kromozom 6p21.3'de lokalizedir (26,27). *PSORS-1* herediter psoriasis olgularının %35-50'sinde gösterilmiştir (26). *PSORS-1* için psoriasis subgrupları genetik olarak heterojendir. HLA-Cw6 geni, erken başlangıç kronik plak psoriasis ve guttat psoriasisde *PSORS-1*

lokusunda en güçlü şüpheli allel olarak gösterilmiştir (26). Tüm genom ilişkili çalışmalarda, *PSORS-1*'in psoriasis ile ilişkisi doğrulanmıştır. Ayrıca kazanılmış ve doğal immün yanıt ve bariyer bütünlüğünün psoriasis ile ilişkili olduğu gösterilen yeni gen lokusları da tanımlanmıştır (27).

Türk popülasyonunda yapılan bir araştırmada ise psoriasisde *HLA 30*, *Cw3*, *Cw6*, *DR7*, *DR14*, *DQ8* ve *DQ9* antijenleri ile birliktelik gösterilmiştir (28).

2.4.2. Tetikleyici Faktörler

Çevresel faktörler (doğrudan deriyi etkileyerek) ve sistemik tetikleyici faktörler, genetik olarak yatkın bireylerde psoriasis tetikleyebilir (1).

Çevresel Tetikleyici Faktörler

Psoriasis hastalarında lezyonsuz deride kesi, yaralanma ve güneş yanığı başta olmak üzere çeşitli travmalar sonrasında psoriasis gelişimi tetiklenebilir (3). Travmaya bağlı olarak psoriasis lezyonu gelişimi *Koebner Fenomeni* olarak bilinir (1,3). Hastalarda travma sonrasında sıklıkla 7-14 gün sonra psoriasis lezyonlarının ortaya çıkışı veya var olan lezyonların alevlenmesi gözlenmektedir (3).

Sistemik Tetikleyici Faktörler

Enfeksiyonlar

Bakteriyel enfeksiyonlar başta olmak üzere bir çok enfeksiyon psoriasis tetikleyip, şiddetlendirebilir. Streptokokkal enfeksiyonlar özellikle faranjitte en yaygın suçlanan patojendir. Streptokoklar, diş apseleri, perianal selülit ve impetigo gibi diğer bölgelerden de izole edilebilir (1). Streptokokkal faranjit ve guttat psoriasis arasındaki ilişki çok sayıda çalışmada doğrulanmıştır, ancak streptokokkal deri enfeksiyonları ile psoriasis gelişimini ilişkilendiren az sayıda olgu bildirimleri mevcuttur (3).

HIV enfeksiyonunun psoriasis şiddetlendirdiği bildirilmiştir (1,2,3). HIV enfeksiyonu olan hastalarda psoriasis sıklığı normal populasyon ile aynıdır ancak HIV pozitif bireylerde hastalık daha şiddetli seyreder (1,3).

İlaçlar

Psoriasis tetikleyen başlıca ilaçlar; lityum, β blokörler, antimalaryal ajanlar (kinidin, klorokin), steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antibiyotikler (doksisisiklin, penisilin, amoksisilin ve ampisilin), digoksin, karbamezapin, fluoksetin, imiquimod, simetidin, gemfibrozil'dir (1,2,3,29). Kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriasis nedeniyle olabileceği gibi plak psoriasis de tetikleyebilir (1).

Alkol ve Sigara

Aşırı alkol ve sigara tüketiminin psoriasisle birlikteliği gösterilmiştir (1). Alkol kullanımının normal populasyona göre psoriasis hastalarında daha yüksek olduğu çok sayıda çalışmada bildirilmiştir ancak psoriasis için özgün bir risk faktörü mü veya bir sonuç mu olduğu net değildir (30). Alkol alımı ile psoriasis şiddeti pozitif olarak ilişkilendirilmiştir (31).

Vaka kontrollü bir çalışmada daha önce hiç sigara kullanmamış bireylere göre sigara bırakmış olmak veya halen sigara kullanıcısı olmak psoriasis için bir risk faktörü olarak gösterilmiştir. Püstüler lezyonların oluşumu ile sigara kullanımı arasında kuvvetli ilişki mevcuttur(32).

Emosyonel Stres

Psikojenik stres psoriasis için iyi tanımlanmış bir sistemik tetikleyici faktördür (1,31). Akut gelişen stresli olaylar psoriasis semptomlarının alevlenmesi ve ortaya çıkması ile sıklıkla ilişkilidir (3,31).

2.4.3. Patogenez

1979'a kadar psoriasis, keratinositlerin hiperproliferasyonunun histolojik bulgularına dayanılarak, keratinosit bozukluğu olarak görülüyordu

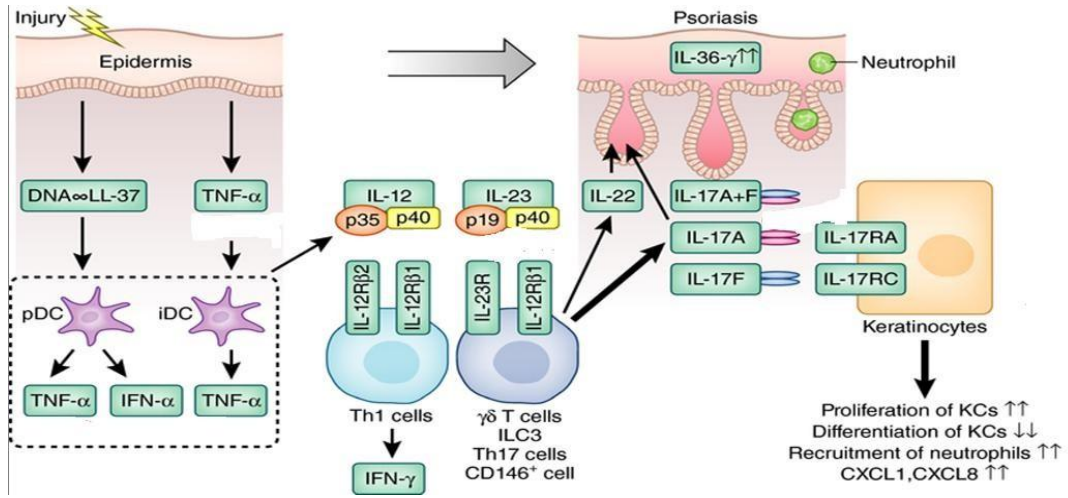
(18). Son iki dekatta psoriasis T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1,18).

Psoriasis patogenezini açıklamak için oluşturulan hipotez lezyonel deride T hücre popülasyonunda *T helper* (Th) 17 hücrelerinin esas hücre olduğu şeklinde revize edilmiştir. *İnterlökin*(IL)-17A ve *Tümör nekroz faktörü* (TNF)- α , TNF- α ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak, sinerjist olarak etki gösterir (18).

Biyolojiklerdeki teröpatik gelişmeler, psoriasisin otoimmün yapısını vurgulayarak, TNF- α /IL-23/IL-17 aksının psoriasis patogenezini açıklamada esas rolde olduğunu düşündürmektedir (33,34). Psoriasisde ilk tetikleyicinin, plazmasitoid dendritik hücrelerin (DH) keratinositlerden üretilen antimikrobiyal peptit LL-37 (cathelicidin) ve konak DNA kompleksi ile uyarılması olduğu düşünülmektedir (33).

Aktive plazmasitoid DH ve keratinositler interferon(IFN)- α ve TNF- α üretir. Plazmasitoid ve inflamatuvar DH'ler TNF- α , IL-23 ve IL-12 üretir. IL-23, IL-23p19 ve IL-12p40 subunitelerinden oluşur ve sinyallerini IL-23R ve IL-12R β 1 ile iletir. IL-12, IL-12p35 ve IL-12p40 subunitelerinden oluşur ve sinyallerini IL-12R β 1 ve IL-12R β 2 aracılığı ile iletir. IL-12, nativ CD4+ T hücrelerinin IFN- γ üreten Th-1 hücrelerine farklılaşmasını düzenler. IL-23 direkt olarak Th hücre farklılaşmasını düzenlemez, çünkü fareler ve insan nativ T hücreleri IL-23R eksprese etmez. Buna rağmen IL-23'ün, IL-17 üreten efektör hücrelerin aktivasyonu ve çoğalmasında kritik bir role sahip olduğu düşünülmektedir (33). Dendritik hücre aktivasyonu ile kutanöz patogeneze öncülük eden IL-23 sekresyonu Th17 farklılaşmasını düzenlemektedir (18).

Şekil 2.1.'de psoriasis patogenezindeki TNF- α /IL-23/IL-17 aksı özetlenmiştir.



Şekil 2.1. Psoriasis patogenezindeki TNF- α /IL-23/IL-17 aksı (33)

İnsanda ve deneysel psoriasisde, $\gamma\delta$ T hücreleri (insanda V γ 9V δ 2 T hücreleri), doğal lenfoid hücre tip 3 (ILC3) ve Th17 hücreleri; lezyonel deride ve kanda saptanmıştır ve bu hücreler IL-17A, IL-17F ve IL-22 üretir (33).

IL-17A, IL-17RA ve IL-17RC'den oluşan IL-17 reseptörüne bağlanır. IL-17A, filaggrin ve loricrin ekspresyonunu inhibe ederek keratinositlerin farklılaşmasını azaltır ve proliferasyonu artırır. IL-17A nötrofil birikimini artırır ve nötrofil çekici kemokinler, CXCL8 ve CXCL1'i artırarak, nötrofil ve keratinositler arasındaki etkileşime yardımcı olur (33).

Diğer bir ilgi çekici gözlem, atopik dermatit, liken planus, kontakt dermatit, pitriasis likenoides, subakut kutanöz lupus eritematozus, tinea ve mikozis fungoides ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarının epidermisinde IL-36 γ (IL-1F9) anlamlı gözlenen yüksek seviyelerdir. IL-36 γ ve IL-17A keratinositlerin TNF- α ekspresyonunu uyarır (33).

Tablo 2.1. Psoriasis ve Ps A'deki sitokinler (35)

Sitokinler	Kaynak hücreler	Reseptörler	Hedef doku	Ps/PsA'deki rolü
IL1 β	Makrofajlar , T hücreleri	ILR1	Keratinositler, FBS,EH,OB	Inflamasyon,osteoklastogenezi s, angiogenezis, Th 17 amplifikasyonu
IL6	Makrofajlar , T hücreleri	IL6R/ gp130	DH, makrofajlar, T hücreleri	Inflamasyon , akut faz yanıtı
IL12	Th1,monositler,makrofajlar	IL12R β 1/ 2		Th1 farklılaşması,inflamasyon , NK aktivasyonu
IL17A,IL17 F	Th17, mast hücreleri, makrofajlar , DH, NK hücreleri, CD8 T hücreleri	IL17RA/IL1 7RC	Keratinositler, FB, OK	İnflamasyon, nötrofil birikimi, osteoklastogenezis, anjiyogenezis
IL23	T hücreleri, mast hücreleri, makrofajlar , DH	IL12R β / IL23R	Th17, m DH, OK	Th 17 farklılaşması, mDH aktivasyonu, osteoklastogenezis
IL20	Monositler	IL20R α / β	Th 17	Inflamasyon
IL22	Th 17, NK hücreleri, mast hücreleri	IL22R α /IL1 0R β	Keratinositler, FBS	Konak yanıtı, keratinosit ve FB proliferasyonu, inflamasyon
TNF α	Makrofajlar , m DH, pDH, keratinositler, fibroblastlar, Th17	TNF α R1/T NF α R2	mDH, makrofajlar, keratinositler, FBS	Proinflamatuvar, DH aktivasyonu, immun hücre birikimi, anjiyogenesis, keratinosit proliferasyonu, osteoklastogenezis, T h 17 amplifikasyonu
IFN α	Pdh	IFN α R	m DH	Immun yanıtın başlaması
IFN γ	Makrofajlar , m DH, Th1, Th 17	IFN γ R	mDH, makrofajlar	Th1 farklılaşması, inflamasyon
TGF β	Makrofajlar , mDH	TGF β R1/ TGF β R2	Keratinositler, FBS, T hücreleri	Keratinosit proliferasyonu, inflamasyon , Th 17 farklılaşmadı, anjiyogenezis

2.5. Histopatoloji

Psoriasisın tipik histopatolojik bulguları arasında uzamış rete sırtları ile akantoz, hipogranüloz, hiperkeratoz ve parakeratoz, papiller dermiste dilate kan damarları ve perivasküler lenfosit infiltrasyonu ile epidermiste tek tek veya kümelenmiş nötrofil birikimi yer alır (1).

Psoriasisın remisyon ve alevlenme dönemlerinde lezyonların histopatolojik bulguları lezyonların evresine göre değişiklik gösterir. Histolojik inceleme klasik ve klinik olarak atipik varyantların tanısını doğrulamakta faydalıdır. Buna ek olarak, histolojik değişiklikler klinik bulgu ve semptomlarla koreledir (36). Erken dönem lezyonların histopatolojisi spesifik değişim göstermezken papillaların bir kaçında süperfisyel perivasküler T hücre infiltrasyonu, dermal papillada kan damarlarında kıvrımlanmada artış, orta düzeyde dermal ödem, T lenfosit ve nötrofil ekzositozu ile beraber minimal epidermal spongioz ile karakterizedir (2,36).

Papüller ve erken plak evresinde, erken evrede görülen değişikliklere ek olarak;

- a. Hafif psoriasiform (regüler) epidermal hiperplazi ile birlikte artan nötrofil ekzositozu
- b. Nötrofil içeren küçük parakeratoz kümeleri
- c. Dermisteki inflamatuvar infiltratta bu evrede genellikle lenfosit, histiyosit ve nötrofillere ek olarak ekstravaze eritrositler görülür (36).

Tam gelişmiş klinik plak, belirgin epidermal hiperplazinin karakteristik özelliklerini gösterir.

Bunlar:

- a. Epidermal rete uzantılarında belirgin elongasyon,
- b. Rete uzantılarının uçlarında karakteristik bülböz genişleme veya çomaklaşma
- c. Elongasyona karşılık gelen dermal papillanın arasında kalan alanlarda dilate ve tortuöz kapiller ve ince fibriler kollajenler,

d. Dermal papillanın hemen üzerinde uzanan epidermiste incelme (suprapapiller tabakanın incelmesi, incelme granüler ve spinöz tabakada belirgindir) (36).

Gerileyen ve tedavi alan psoriatik plaklarda, başlangıçta ortokeratoz ve granüler zon reformasyonu ile birlikte parakeratoz ve stratum korneumdaki nötrofil varlığında ilerleyen azalma görülür. Eritrodermik psoriasis lezyonları erken psoriasis lezyonlarının histolojik özelliklerine ek olarak, süperfisyal dermal damarların dilatasyonu baskın olmakla birlikte stratum korneum yokluğu görülür (36).

2.6. Klinik

Psoriasisın tipik lezyonu; iyi sınırlı, eritemli, beyaz skuamli plaklar ile karakterizedir (2,22). Lezyonların boyutu milimetrik bir papülden tüm vücudu kaplayan yaygın plaklara kadar değişebilir (2). Psoriasisın klinik görünümü değişkendir. Primer deri lezyonları makül, papül, plaktan püstüle değişir ve lezyonlar sınırlı alanda veya yaygın, monomorfik veya polimorfik olabilir (37).

Yüzeysel skuamlar kazınarak kaldırıldığında, donmuş mum damlası kazındığındaki beyazlaşma ve katmanlar halinde kalkışına benzetilmiştir ve bu görünüme "*Mum Lekesi Fenomeni*" denmektedir. Kazıma işlemine devam edilirse karakteristik toplu iğne başı kanamaları olan ıslak bir yüzey gözlenir. Buna "*Auspitz Belirtisi*" denir. Auspitz belirtisi, dermal papilladaki uzamış kapillerlere ek olarak suprapapiller incelmenin klinik göstergesidir (1). Herhangi bir travma sonrası, lezyonsuz travma bölgesinde 7-14 gün sonra psoriasis lezyonlarının gelişmesine "*Koebner Fenomeni*" (*İzomorfik Fenomen*) denir. Koebner Fenomeni psoriasis için spesifik değildir ancak varlığı tanıyı destekler (2). Psoriatik lezyonlar, karakteristik keskin sınırlarına ilave olarak bazen "*Woronoff halkası*" denilen soluk beyaz halka ile çevrilidir (1).

2.6.1. Psoriasis Vulgaris- Kronik Plak Psoriasis

Psoriasis vulgaris, psoriasis hastalarının %90'ında görülen en sık klinik tutulum şeklidir (37,38). Psoriasis vulgaris lezyonları kısmen simetrik dağılımlı, iyi sınırlı, gümüş rengi skuamli, eritemli plaklar ile karakterizedir (1). Psoriasis lezyonları genellikle simetrik olarak en sık diz, dirsek ve saçlı deriyi tutar (1,37).

Tutulan vücut yüzey alanının yüzdesi, lezyonların eritem, indurasyon ve skuam şiddetini kapsamadığı için psoriasis şiddetini yansıtmaz. Bunun için Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi(PAŞİ) formüle edilmiştir (Tablo 1.2..). PAŞİ tutulan vücut yüzey alanından (baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler- bu dört anatomik alanın her birinin tutulumu için 7 puanlık bir skor kullanılır) ve eritem, indurasyon ve skuamasyon için verilen puanlardan (her birine 0-4 arasında 5 puan kullanılarak her biri değerlendirilir) hesaplanan sayısal bir değerdir (1,39). Bu indeks dermatoloji kliniklerinde özellikle sistemik tedavi planlanan plak psoriasis hastalarının takibinde kullanılabilir. Ancak jeneralize püstüler psoriasis ve palmoplantar psoriasis için uygun değildir (39). PAŞİ değeri psoriasis klinik araştırma çalışmalarında kullanılır. Tedavi etkinliğini göstermede %75 düzeyinde bir iyileşme hedefi belirlenir (1). PAŞİ hesaplamak için kullanılan çok sayıda çevrim içi yöntemler mevcuttur (39).

Tablo 2.2. PAŞİ skor hesaplaması

Psoriasis lezyonların şiddeti (0: yok, 1:hafif, 2:orta, 3:şiddetli, 4:çok şiddetli)				
	Kafa	Gövde	Üst ekstremité	Alt ekstremité
Eritem	0-4	0-4	0-4	0-4
İnfiltrasyon	0-4	0-4	0-4	0-4
Pullanma	0-4	0-4	0-4	0-4
1	Toplam	Toplam	Toplam	Toplam
2 = Vücut tutulum alanı (0, 1: <%10, 2:%10-30, 3:%30-50, 4:%50-70, 5:%70-90, 6: >%90)				
3 = Bölge düzeltme faktörü				
2	0-6	0-6	0-6	0-6
3	.10	.30	.20	.40
$\frac{1 \times 2 \times 3}{3}$	A	B	C	D
A + B + C + D = PAŞİ				

2.6.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis, akut başlagıçlı, başlıca gövde ve proksimal ekstremité tulumu ile giden, genellikle 1 cm'den küçük eritematöz ekzantem ile karakterizedir (2,37). Tipik olarak gençlerde ve genç erişkinlerde gözlenir (1,2). Hastalık HLA-Cw6 ve streptokokkal üst solunum yolu enfeksiyonları ile yakından ilişkilidir (2). Genellikle kendini sınırlayan bir seyir gösterir, hastaların bir kısmında plak psoriasis gelişim gözlenebilir (37).

2.6.3. Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasis; yüz, el, ayak, tırnak, gövde ve ekstremiteler olmak üzere tüm vücut alanlarını tutan yaygın eritem ve skuamasyon ile karakterizedir (2). Eritrodermik psoriasis, kronik plak psoriasis hastalarında, hastanın var olan psoriasisinin kötü kontrolü, kortikosteroid gibi sistemik tedavilerin ani kesilmesi, lityum gibi ilaç reaksiyonlarına yanıt olarak veya

altta yatan sistemik enfeksiyona bağlı gelişebilir (37). Eritrodermik psoriasis akut olarak eritrodermi formuyla da başlayabilir ve bu durumda tanı koymak güçleşir (1,37).

2.6.4.Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis eritematöz zeminde çok sayıda hassas püstüller ile karakterizedir. Lezyonların histopatolojisinde yaygın dermal nötrofilik infiltrasyon ve intraepidermal mikropüstüller gözlenir. Generalize püstüler psoriasis ve lokalize püstüler psoriasis başta olmak üzere çeşitli formlar tanımlanmıştır (37).

Jeneralize Püstüler Psoriasis

Jeneralize püstüler psoriasis, daha önce plak psoriasis olan hastalarda veya püstüler olay sonrasında gelişebilir (40). Akut jeneralize püstüler psoriasis; enfeksiyon, gebelik, ilaçlar, hipokalsemi, plak psoriasis tedavisinde iritan topikal kullanımı sonrasında veya kortikosteroidlerin ani kesilmesi ile ortaya çıkabilir (2,37). Hastalığın başlangıcı ateş, miyalji, bulantı, lökositoz ve eritemli zemin üstünde yer alan steril püstüller ile karakterizedir (37,40). Saatler içinde eritemli zeminde çok sayıda iğne başı büyüklüğünde püstüller gelişir ve pürülan gölcükler oluşturacak şekilde birleşebilir. Sonrasında püstüller kurur ve eritemli düz bir zemin bırakarak dökülür ve bu zeminden tekrar püstül kümeleri görülebilir (37,40). Oral lezyonlar, oral mukozada püstül ya da akut coğrafik dil gelişimi şeklinde olabilir. Subungal püstül de gözlenebilir (40).

Püstüler psoriasis gebeliğin ilk altı ayında görülebilir ve bu durum impetigo herpetiformis olarak adlandırılır (1,37,40).

Lokalize Püstüler Psoriasis

Lokalize püstüler psoriasis “*Akrodermatitis Continua of Hallopeau*” ve palmoplantar püstüler psoriasis olmak üzere iki şekilde görülür (2,40).

Akrodermatitis Continua of Hallopeau, el ve ayak parmaklarında lokalize kronik püstüller ile karakterizedir (1,40). El ve ayağın dorsaline yayılım gösterebilir (37,40). Tırnak yatağı ve tırnak matriksi tutulumunda onikodistrofi ve anonişi görülebilir (40).

Palmoplantar püstüler psoriasis, el ve ayak ventral bölümlerini tutan hiperkeratoz ve püstül formasyonu ile karakterizedir (37,40). Sıklıkla psoriatik tırnak tutulumu ile ilişkilidir (37). Hastalık kadınlarda daha sık olarak görülür ve plak tip psoriasis göre sigara içiciliği ile daha yakından ilişkilidir (40).

2.6.5. Sebopsoriasis

Sebopsoriasis genel bir klinik tanımdır ve seboreik bölgelerde (saçlı deri, glabella, nazolabial katlantı, perioral ve peristernal alanlar, intertriginöz bölgeler) lokalize olan yağlı skuamli eritematöz plaklar için kullanılır (2).

2.6.7. Psoriasisde Tırnak Tutulumu

Tırnak psoriasis psoriatik hastaların yaklaşık %10-80'inde görülmektedir (1). Tırnak tutulumu yaş, hastalığın yaygınlığı ve süresi ve psoriatik artriti varlığı ile artar (2). Psoriatik artriteli hastalarda tırnak tutulumu %87'ye kadar artar. Tırnak tutulumu distal interfalangial eklem tutulumu anlamlı derecede ilişkilidir ve artritin daha şiddetli olacağına bir göstergesidir (41). El tırnakları, ayak tırnaklarına göre daha fazla etkilenmektedir (2).

Psoriasisin klasik tırnak lezyonları pitting, onikolizis, sarı-yeşil renk değişimi, subungal hiperkeratoz, onikodistrofidir. En yaygın psoriatik tırnak bulgusu hastaların yaklaşık %70'inde görülen pitting olup, bunu onikolizis takip eder (37,41). Psoriasis ile ilişkili diğer tırnak bulguları; splinter hemoraji, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar ve tırnak plağında ufalanmadır (41).

Psoriasis hem tırnak yatağını hem de tırnak matriksini etkilemektedir (1,41). Tırnak matriksinin proksimal kısımlarındaki parakeratotik odaklar tırnakta pittinge yol açar. Lökonisi ve tırnak saydamlığının azalması da

matriks tutulumuna bağlı gelişir. Tüm tırnak matriksi etkilendiğinde beyazımsı, kaba ve zayıf görünümde tırnak meydana gelir (1). Tırnak yatağındaki kompakt parakeratoz ve akantoz tırnak tabakasında sarımsı bir görünüm olarak yansır ve bu görünüm 'yağ damlası' bulgusu olarak adlandırılır (41). Splinter hemoraji, kapiller kırılğanlık artışına bağlı olarak görülür. Subungal hiperkeratoz ve distal onkolizis ise distal tırnak yatağının parakeratozuna bağlı olarak görülmektedir (1,41).

Tırnak tutulumunun şiddetini belirlemede Modifiye Tırnak Psoriasis şiddet İndeksi (mNAPSI) olarak bilinen, tırnağın her bir çeyreğinin tutulumu 0 ila 3 arasında(0= yok,1= hafif, 2= orta, 3= şiddetli) derecelendirilerek hesaplanan bir yöntem kullanılır. Ancak bu yöntem zaman alıcı olması ve klinik uygulamada pratik olmaması nedeniyle daha çok klinik çalışmalarda kullanılır. Çoğu merkezde tırnak hastalıklarının değişimini takip etmek için digital fotoğraflama yöntemi kullanılmaktadır (41).

2.7. Tanı

Psoriasis tanısı için tanı kriterleri yoktur. Tanı, cilt lezyonlarının dikkatli morfolojik değerlendirmesi ile klinik olarak konulur (37). Psoriasis genellikle kolaylıkla tanınır fakat lezyonlar atipik olduğunda ya da psoriasis lezyonları başka hastalıkların üzerine eklendiğinde tanı koymak zorlaşır (22).

2.7.1. Ayırıcı Tanı

Psoriasis vulgaris ile en çok karışan hastalıklar arasında, seboreik dermatit, ekzema grubu hastalıklardan özellikle palmar bölgedeki hiperkeratotik ekzema, liken planusun hipertrofik lezyonları, liken simpleks kronikus, pityriasis likenoides kronika ve dermatofit enfeksiyonları yer almaktadır (22). Psoriasisin ayırıcı tanısında hem seboreik dermatit hem de liken simpleks kronikus olmasına rağmen her iki hastalık da psoriasisle birlikte görülebilir (1).

Eritrodermi gelişen durumlarda psoriasisin yanı sıra Szary sendromu, pityriasis rubra pilaris, atopik dermatit ve ilaç reaksiyonları gibi eritrodermiye

sebepler olan diğer etiyolojilerin unutulmaması gerekir (1,37). Guttat psoriasis ise küçük plak parapsoriasis, pityriasis likenoides kronika, sekonder sifiliz ve pityriasis rozea ile ayırıcı tanıya girer (1). Porokeratozis mibelli, Bowen hastalığı ve Queyrat eritroplazisi, Paget hastalığı ve mikozis fungoides de psoriasis taklit edebilen hastalıklar arasındadır ve özellikle tedaviye dirençli tek veya sınırlı sayıda eritematöz plak olduğu durumlarda akılda tutulmalıdır (1,22).

Püstüler psoriasisde impetigo, süperfisyel follikülit, reaktif artrit sendromu, kandidiyazis dışlanması gereken hastalıklardır. Pemfigus foliaceus, immunglobulin A pemfigusu, Sneddon Wilkinson Hastalığı, migratuar nekrotik eritem, geçici neonatal püstüler melanozis, yenidoğan döneminin akropüstülozisi, akut jeneralize egzantematöz püstülozis de ayırıcı tanıda düşünülmelidir (2).

2.8. Tedavi

Psoriasisde kullanılan tedavi yöntemleri; topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedavilerdir (1,2). Psoriasisde tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, daha önce uygulanan tedaviler, hastalığın yaygınlığı, süresi, tipi, eşlik eden diğer sistemik hastalıklar, sosyoekonomik durum ve hastanın beklentisi gibi çok sayıda faktör göz önünde bulundurulmalıdır (22).

2.8.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedaviler hafif ve sınırlı psoriasis tedavisinde halen birinci basamaktır (42). Çoğu olguda merhem formülasyonları daha etkilidir ancak kozmetik olarak daha az kabullenilebilirdir (1).

A. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler hafif ve orta şiddetli psoriasis hastalarında sıklıkla birinci basamak tedaviyi oluştururlar (1,2,43,44). Topikal olarak diğer ajanların irritasyon riski nedeni ile tercih edilmeyeceği fleksüral bölgeler ve genital bölgelerde daha güvenle kullanılırlar (1,2,44). Antiniflamatuar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstrüktif etkilerini, hücre içi

kortikosteroid reseptörlerine bağlandıktan sonra proinflamatuvar birçok sitokin kodlanmasını sağlayacak çeşitli genlerde, birçok gen transkripsiyonunu düzenleyerek gerçekleştirir (43).

Taşiflaksi gelişimi, topikal kortikosteroidlerin kullanımını sınırlayan önemli bir etkidir, hızlı bir şekilde taşiflaksi gelişebileceğinden uzun süreli kullanımda aralıklı kullanım şemaları önerilir (44,45). Yan etkileri atrofi, telanjektazi, stria, purpura, perioral dermatit, akneiform veya rozasea benzeri döküntüler ve hipopigmentasyon olarak sıralanabilir (45).

B.Topikal Vitamin D3 Analogları

Vitamin D3 analogları olan kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol tedavide etkinliği ve düşük toksisitesi ile psoriasis tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır (44). Etkilerini nükleer hormon reseptör ailesinden vitamin D reseptörlerine bağlanarak gösterirler (2). Psoriasisdeki etkisini hiperplastik psoriatik keratinositler üzerine olan antiproliferatif ve immünmodülatör etkisi ile gerçekleştirmektedir (46) Potent kortikosteroid ve kalsipotriol kombinasyonları monoterapi ile karşılaştırıldığında daha az yan etki ve yüksek etkinlik ile tedavide önerilmektedir (44).

C. Antralin

Antralin (1.8-dihydroxyanthrone; cignolin, dithranol) yaklaşık 100 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (44). Antihiperproliferatif etkinliği vardır ve mitojenin indüklediği T-lenfosit çoğalmasını ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder (1,44). Klasik antralin tedavisi 0,05-0,1 konsantrasyonda petrolatum ya da çinko pasta içinde günde bir kez uygulanır. En sık görülen yan etkisi iritan kontakt dermatit ve deri, saç, tırnak ve giysilerde görülen boyanmadır (2). Avrupa ülkelerinde günlük bakım merkezlerinde ve yatan hastalarda daha sık kullanılır (44).

D.Topikal Retinoidler

Bu grupta tazarotenin etkinliği gösterilmiştir (44). Monoterapi olarak kullanıldığında orta derece etkinliği ve irritasyona neden olmasından dolayı ikinci sıra tedavi olarak kullanılmaktadır. Tazarotenin topikal

kortikosteroidlerle kombinasyonu irritasyon yapıcı etkisini azaltığından kombine tedavi uygundur (1,44). Eritrodermik psoriasisde kontraendikedir (1). Tazaroten tedavisinin kullanılabileceği maksimum alan vücut yüzey alanının %10 ila %20'sidir (44).

2.8.2.Sistemik Tedaviler

Fototerapi veya sistemik tedaviler daha yaygın veya şiddetli durumlar için tercih edilir (42). Ancak topikal tedaviye dirençli, bu tedavilerin yan etkilerinin ortaya çıktığı veya yaşam kalitesinin önemli derecede bozulduğu hafif durumlarda bu yöntemlere başvurulabilir (22).

Sistemik tedaviler sıklıkla monoterapi şeklinde uygulanır ancak etkinliği sürdürmek ve artırmak veya istenmeyen yan etkilere kaçınmak amacıyla dirençli olgularda kombine tedaviler uygulanabilir (42).

A. Metotreksat

Folik asit antagonistleri, 1940'ların sonlarında antifolat kemoterapi tedavisi olarak keşfedilmiştir (47). 1951'de folik asit antagonisti olan aminopterin psoriasis tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir (47,48). Metotreksat (MTX), 1972'de FDA (U.S. Food and Drug Administration- Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından psoriasis tedavisi için onay almıştır. Günümüzde psoriatik artrit ve orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (48). Ayrıca MTX sitotoksik etkisinden çok antiinflamatuvar etkinliğiyle pitriyazis rubra pilaris, dermatomiyozit, lupus eritematozus, sistemik skleroz, morfea, atopik dermatit ve immunöbüllöz hastalıkları içeren çok sayıda dermatolojik hastalıkta kullanılmaktadır (47).

MTX'in psoriasisdeki etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. MTX antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsüpresif özelliklere sahiptir (48). MTX, dihidrofolat redüktaz, timidilat sentaz ve diğer de nova pürin sentezindeki enzimleri inhibe eder (1,47). Timidilat sentaz pürin ve pirimidin sentezi için gereklidir ve inhibisyonu ile DNA sentezi inhibe edilir. T ve B lenfosit inhibisyonu, proinflamatuvar sitokinlerin supresyonu ve

nötrofil ve monositlerin kemotaksisinin inhibisyonu MTX'in diğer immünsüpresif özelliklerindedir. Bu özelliklere ilave olarak DNA sentezini inhibe ederek, keratinositlerin apoptozunu uyarır (47).

MTX, gebe ve emziren kadınlarda, şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliğinde, şiddetli veya aktif enfeksiyon varlığında (tüberküloz, pyelonefrit), ciddi anemi, lökopeni veya trombositopeni, aşırı alkol alımı, immün yetmezlik, aktif peptik ülser ve belirgin azalmış pulmoner kapasitesi olan hastalarda mutlak kontraendikedir. Yaşlı ve uyumu zor olan hastalarda, hafifden orta dereceye karaciğer ve böbrek disfonksiyonu olan, ülseratif kolit, hepatit, malignite, gastrit, diabetes mellitus ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda relatif kontraendikedir (47).

Psoriasis tedavi dozunda MTX tedavisinde en sık görülen yan etkiler; halsizlik, bulantı, kusma, glossit, ülseratif stomatit, başağrısı ve lökopenidir. Daha az sıklıkla; faranjit, diare ve enterit görülebilir. Diğer bildirilen yan etkiler genel halsizlik, ateş, titreme ve baş dönmesidir. Mukokutanöz yan etkileri; kaşıntı, ürtiker, hafif derecede ve geri dönüşümlü alopesi, ekimoz, psoriatik lezyonlarda akut ülserasyon, fototoksosite ve nadiren toksik epidermal nekrozis- benzeri dermatozlardır (47).

MTX azotemi, mikroskopik hematüri, sistit, nefropati, geçici oligospermi, defektif spermatogenez/oogenez, teratogenez, menstrual disfonksiyon, libido azalması ve erektil disfonksiyona neden olabilir. MTX tedavisi boyunca ve tedaviden sonraki ilk 3 ayda her iki cinsiyette mutlak kontrasepsiyon önerilmelidir (47).

MTX toksisitesi A-D tipleri şeklinde sınıflandırılır(47).

- Tip A toksisite gastrointestinal ve kemikliği toksisitesini içerir.
- Tip B pnömoni idiyosenkrazik reaksiyonlardır.
- Tip C toksisite uzun dönem antifolat etkilerle ilişkilidir, hepatotoksosite ve hiperhomosisteinemi içerir
- Tip D gebelikteki ve teratojenite gibi tedavi kesildikten sonra görülen geç etkileri içerir.

MTX toksisitesi görüldüğü durumlarda folinik asit (kalsiyum lökoverin) intravenöz veya intramusküler olarak 20mg (veya 10 mg/m²) dozunda acilen başlanmalıdır. Serum MTX konsantrasyonu 10⁻⁸ mol/L ölçülene kadar 6 saat arayla tekrarlanmalıdır (47).

Uzun dönem MTX kullanımı ile ilişkili major risk; tahmini olarak %4 hastada görülen hepatik fibrozis gelişimidir. Çalışmalar hepatik fibrozis tanısında sadece karaciğer biyopsi örneklemesinin histolojik incelemesinin güvenilir olduğunu göstermektedir. Karaciğer biyopsisi kronik alkolizm, önceden bilinen karaciğer hastalığı, diyabetes mellitus, obezite, hiperlipidemi ve hepatotoksik ilaç kullanımı olan hastalarda önerilmektedir. Hepatotoksik risk faktörü olmayan hastalarda ilk karaciğer biyopsisi kümülatif MTX dozu 3.5- 4 gr olduktan sonra önerilmektedir (47).

Tedavi rehberlerinde uzun dönem hepatotoksisite izleminde, amino terminal tip III prokollojen peptit (PIIINP) kullanımı önerilmektedir ve PIIINP düzeyi devamlı olarak yükselen seçilmiş olgularda karaciğer biyopsisi düşünülebilir. PIIINP seviyesi MTX tedavisi öncesi ve sonrasında her 3 ayda bir ölçülmelidir (47).

Psoriasis tedavisinde önerilen tedavi dozu 7.5-25 mg/haftadır ve oral, intravenöz, intramusküler veya subkutan uygulama şeklinde olabilir (47,48). MTX'in başlangıç dozu 7,5 mg /haftadır ve klinik yanıtı göre tedavi dozu 22,5 mg/haftaya kadar artırılabilir (48).

Amerikan Dermatoloji Akademisi (ADD) tarafından önerilen tedavi rehberinde tedavi öncesi; tam kan sayımı, tedavi başlangıcında iki hafta önce gebelik testi veya 2 veya 3 normal menstrual siklus, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, HIV testi ve tüberkülin deri testi önerilmektedir. Avrupa tedavi rehberinde tedavi öncesi testler olarak rutinde tüberkülin deri testi önerilmemekle birlikte ek olarak HBV/HCV testleri, PIIINP, serum albümin ve idrar sedimenti testleri önerilmektedir (47).

Tedavi takibinde ADD tarafından ilk iki hafta haftalık, takip eden birkaç ay her iki haftada bir, sonrasında her 1-3 ayda bir tam kan sayımı, her 4-12

haftada bir karaciğer fonksiyon testleri ve her 2-3 ayda bir böbrek fonksiyon testlerinin yapılması önerilmektedir. Ayrıca Avrupa tedavi rehberinde her 3 ayda bir PIINP seviyesi ölçümü önerilmektedir (47).

MTX, yarım yüzyıldan uzun süredir psoriasis tedavisinde kullanılmasına rağmen, kullanımını destekleyen nitelikli kaynaklar az sayıdadır. Bunun nedeni randomize çift körlü kontrollü çalışmalar ilaç etkinliğini belirlemede kriter olmadan önce MTX'in psoriasisdeki etkinliğinin kabul edilmiş olmasıdır (47). MTX şiddetli hastalık ve tırnak psoriasis de dahil bütün psoriasisin klinik varyantları için oldukça etkili olduğundan sistemik tedavilerde ilk seçenektir (1). Monoterapi ile tedavi yanıtı 1 ila 4 hafta içinde gözlenir ve tedavi alan hastaların %70-80'inde PASI değerlerinde en az %50 azalma şeklindedir. MTX, tedavi etkinliğini artırmak, kümülatif dozu azaltarak yan etkileri azaltmak için bazı sistemik tedaviler ve topikal ajanlarla kombine edilebilir (47).

Folik asit replasmanı (1-5 mg/gün) MTX'in etkinliği azaltmaksızın, bulantı ve megaloblastik anemi gibi yan etkilerini azalttığı genel olarak kabul edilen bir görüştür. Ancak folik asit replasmanının MTX'in yan etkileri üzerine etkinliğini değerlendiren yakın dönem bir meta- analizde, replasmanın MTX'in mukokutanöz ve gastrointestinal yan etkilerinin anlamlı olarak azaltmamasına rağmen hepatik yan etki insidansını anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir (47). Yaygın olarak önerilen folik asit dozu, son MTX alımından en az 12 saat sonra (genellikle 24-48 saat) haftalık 15 mg'dır (48).

B. Retinoidler

Sistemik retinoidler etretinat ile başlayarak, 1970'lerde beri psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Asitretin, etretinatın aktif metabolitidir (42). Etretinatın uzun yarılanma ömrü olması nedeniyle asitretin etretinatın yerini almıştır (49). Retinoidler epidermal proliferasyonu modüle ederek ve anti-inflamatuar, immunmodülatuar etkiler ile psoriasis tedavisinde etki gösterirler ve diğer sistemik tedavilerden farklı olarak immünsüpresif etkisinin olmaması bir avantajdır (42). Psoriasisin eritrodermik ve jeneralize püstüler tipinde asitretin cevabı oldukça iyidir (1,2).

Asitretin düşük dozlarda başlanır(10-25mg) ve hastanın toleransına göre doz artırılabilir (42). Asitretin tedavisinde tüm hastalarda değişen derecelerde görülen, en sık yan etki mukozalarda kuruluştur (50). Bunun dışında serum kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselme, karaciğer enzimlerinde yükselme, artralji, miyalji, alopesi, tırnak bozuklukları ve psödötümör serebri diğer yan etkileridir (42,50). Asitretinin gebelik kategorisi X'dir (42,50). Retinoid ile ilişkili major en sık görülen fetal anomaliler meningomiyelose, çoklu kemik malformasyonları, fasiyel dismorfizm, düşük kulak ve kardiyovasküler ve sinir sistemi anomalileridir. Bu nedenle doğurgan çağıdaki kadınlara ilacın kullandığı sürede ve kesilmesini takiben en az 3 yıl kontrasepsiyon önerilmektedir (50).

Plak psoriasis hastalarında retinoid asitlerin fototerapi ile kombinasyonu daha etkili olabilir ve düşük kümülatif dozlarda kalınmasını sağlar (49).

C.Siklosporin

Siklosporin, psoriasis tedavisinde kullanılan hızlı etkili ve yüksek etkinliğini olan ve sıklıkla idame tedavi öncesi hastalığın kontrolünü sağlamada, kısa dönem kullanılan bir tedavi seçeneğidir (42). Psoriasis tedavisinde 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır (2,42).

Siklosporinin en önemli yan etkileri; hipertansiyon, renal toksisite, hipertrikoz, gingival hipertrofi, miyalji, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperlipidemidir. Yüksek dozda ve uzun süre siklosporin tedavilerinde kutanöz ve lenfoproliferatif malignitelere artmış eğilim olmasına rağmen iki yıldan kısa süreli ve daha düşük dermatolojik dozlarda siklosporin kullananlarda benzer bir risk gözlenmemiştir (51). Hipertansiyon, renal yetmezlik, özellikle PUVA olmak üzere uzun dönem ultraviyole maruziyeti, nonmelanom cilt kanseri veya lenfoproliferatif hastalık öyküsü olması siklosporin tedavisi için relatif kontraendikasyon oluşturur (42).

D. Biyolojik Ajanlar

Orta-ağır Şiddetli psoriasis tedavisinde tümör nekrozis inhibitörleri; adalimumab, etanercept ve infliksimab ve IL-12/23 inhibitörü ustekinumab kullanımdadır (43,52). Biyolojik ajanlar; siklosporin, asitretin, metotreksat ve/veya fototerapi gibi sistemik tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontraendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve Şiddetli plak psoriasis, stabil olmayan psoriasis ve psoriatik artritte tercih edilir (43).

E. Diğer Sistemik Tedaviler

Apremilast ve tofasitinib klinik çalışmalarda etkinliği gösterilen ve orta ve Şiddetli psoriasis tedavisinde yakın gelecekte onaylanması beklenen tedavilerdir (42).

Apremilast, fosfodiesteraz 4 inhibitörü olan yeni bir immünmodülatör ajandır. Faz III çok merkezli randomize plasebo-kontrollü çalışmalarda psoriasis hastalarında günde iki kez 30 mg apremilast tedavisinden 16 hafta sonra PASI 75'e ulaşma oranı %28,8 ila %33.1 arasında gösterilmiştir. Geniş klinik çalışmalarda iyi güvenlik profiline sahip olduğu gösterilmiştir (42).

Tofasitinib yeni bir tedavi grubu olan Janus kinaz (JAK) inhibitörüdür. Faz III çok merkezli randomize krl, doz-yanıt ve plasebo-kontrollü çalışmalarda tedavinin 12. haftasında PASI 75 yanıtı günde iki kez 5 mg alan grupta %40, günde iki kez 10 mg alan grupta %65 olarak gösterilmiştir. Lenfopeni veya ntropeni, karaciğer fonksiyon testlerinde ve lipit düzeylerinde yükselme ve herpes zoster riskinde artış bilinen yan etkileridir (42).

Psoriasisde anlatılan sistemik tedavilerin yanı sıra mikofenolat mofetil, 6-thioguanin, leflunamid, fumarik asit esterleri, hidroksiüre ve sülfasalazin FDA onayı olmayan ve alternatif olarak kullanılabilen ajanlardır (42).

2.8.3. Fototerapi

Ultraviyole B (UVB) ve dar band UVB (dbUVB) ve oral ve topikal psoralen sonrası ultraviyole A(UVA) fotokemoterapisi orta ve Şiddetli psoriasis tedavisinde ana seçeneklerden biridir (1). Fototerapi topikal tedavilerin yetersiz kaldığı veya kontraendike olduğu ve yaygın guttat

psoriasis gibi uygulanması zor olduğu durumlarda standart bir tedavi seçeneğidir (53).

Fototerapi etkinliğini, keratinosit proliferasyonunun inhibisyonu, immünoisit apoptozisini uyarması ve TH1 ve TH2 hücrelerinin stimilasyonu aracılığı ile sağlar (53).

DbUVB tedavisinde artmış risk gösterilmemesine rağmen, 200 seanstan fazla PUVA tedavisi alınması melanom olmayan deri kanserleri için risk artışı olduğu genel olarak kabul gören bir görüştür (53). PUVA tedavisi etkili bir tedavi olmasına rağmen UVB tedavisine göre daha az tolere edilmesi ve olası karsinogenetik etkilerinden dolayı dbUVB tedavisi en sık uygulanan fototerapi yöntemidir (53,54). Fototerapi, topikal tedaviler, oral retinoid, metotreksat veya biyolojikler ile kombine edilebilir ve kombine tedaviler daha hızlı temizlenme süresi sağlar (53).

2.9.Psoriasis Komorbiditeleri

Epidemiyolojik çalışmalarla bazı nonkutanöz hastalıkların ve durumların sıklığının psoriasisde anlamlı olarak arttığı gözlemlenmiştir (31).

Psoriasis Komorbiditelerinin Sınıflandırılması

Yaygın hastalıklar

Psoriatik artrit

Crohn hastalığı

Kutanöz T hücrelerinin persistant aktivasyonu

Kutanöz T hücre lenfoma

Kronik/ Sistemik Deri İnflamasyonu

Metabolik Sendrom

Aterojenik dislipidemi

Diyabet ve insülin direnci

Tromboza yatkınlık

Alkolik olmayan karaciğer yağlanması

Yaşam kalitesini bozulması ile ilişkili komorbiditeler

Anksiyete, depresyon

Sigara, alkolizm

Tedavi ile ilişkili komorbiditeler

Nefrotoksisite, hepatotoksisite, dislipidemi, deri kanseri

2.9.1. Psoriasis ve Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit genel popülasyonda tahmini prevalansı %0,25 iken psoriasis hastalarında sıklığı ise %5 ila %48 arasında olduğu bildirilmiştir (31). Psoriasis hastalarında deri bulguları eklem bulgularından ortalama 12 yıl önce görülebilmektedir. Tüm psoriasis hastaların PsA açısından taranması önerilmektedir (55).

Psoriatik artrit tanısında modifiye CASPAR (*Classification criteria for Psoriatic ARthritis*) kriterleri kullanılır. Bu kriterler; halen mevcut olan psoriasis varlığı(2), geçmişte psoriasis öyküsünün olması(1), ailede psoriasis öyküsünün olması(1), psoriatik tırnak deformitesi(1), romatoid faktör negatifliği(1), daktilit(halen mevcut veya öyküde olan), eklem çevresinde yeni kemik oluşumu(1) şeklindedir. Puanlanan kriterlerden toplam puanın 3 veya üzerinde olan hastalara psoriatik artrit tanısı konulur (55).

Psoriasis hastalarında PsA gelişimi için, saçlı deri tutulumu, plak psoriasis yaygın vücut yüzey tutulumu, uzun dönem psoriasis, tırnak tutulumu, intergluteal/ perianal tutulum ve artmış vücut kitle indeksi birer risk faktörüdür (55).

2.9.2. Psoriasis ve Crohn Hastalığı

Psoriasis hastalarında Crohn hastalığının prevalansı normal popülasyona göre daha yüksektir. Bağımsız beş vaka-kontrol çalışması sonuçlarına göre kontrol grubunda %1,4 iken, psoriasis hastalarında CH sıklığının %9 olduğu gösterilmiştir. Psoriasis veya CH aile öyküsü olması diğer hastalığın gelişmesi için artan risk faktörüdür (31).

2.9.3. Psoriasis ve Metabolik Sendrom

Çok sayıda epidemiyolojik çalışma orta ve şiddetli psoriasis ile hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı metabolik sendrom ve kronik böbrek hastalığı ile arasında kuvvetli ilişki olduğunu göstermektedir (4). Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında

psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansı daha yüksektir (5). Psoriasisde kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom görülme sıklığınının patofizyolojisi net açıklanamasa da lipid metabolizmasındaki regülasyonda bozulma, kronik inflamasyon ve endotel disfonksiyonu patogeneizde sorumlu tutulmaktadır (6).

Obez olmayan psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında obez psoriasis hastalarında sistemik tedaviye yanıtın daha düşük olduğu ve tedavide yan etki gelişiminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Obezite varlığı psoriasis gelişimi ve psoriasis varlığının da obezite gelişimi için birer risk faktörü olabileceği öne sürülmektedir (7).

Adipöz doku sadece yağ depo organı olmaktan öte çok sayıda salgısı olan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (4). Yağ dokuda üretilen çok sayıda metabolik yolakta aracı olan biyoaktif ürünler için adipokin ve adipositokin terimleri kullanılmaktadır. Adipokinler vasküler fonksiyon, immun regülasyon ve yağ metabolizmasındaki etkilerine yanında metabolik sendrom patogenezinde anahtar rol oynamaktadır (12) Psoriasis ve obezite birlikteliğinin, adipokinlerden en azından bir kısmının her iki hastalık ile etkileşimine bağlı olabileceği düşünülmektedir (12,56).

Obezite psoriasis ve PsA gelişimi için önemli bir predispozan faktördür. Psoriasis ve PsA MetS, dislipidemi, diyabet veya insülin direnci gibi kardiyovasküler riski artıran obezite ilişkili durumlarla ilişkilidir. Adipokinler psoriasisin obezite ilişkili komplikasyonları ile yağ doku aralarındaki bağlantı olabilir. Psoriasis hastalarında; leptin, adiponektin, visfatin, resistin omentin ve *retinol-binding protein-4* (RBP-4) gibi adipokinlerin dolaşımda farklı düzeylerinde olduğu gösterilmiştir. Leptinin proinflamatuvar özellikleri vardır ve deri ve eklemdaki inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Adiponektin insülin duyarlılığına artırır ve psoriasis hastalarında azalmış seviyeleri insülin direncine yol açabilir. Ayrıca adiponektin bozulmuş kardiyak ve vasküler yapılara koruyucu etkisi olduğundan, azalan seviyeleri psoriasisde kardiyovasküler risklere etkisi olabilir. Psoriasis hastalarında artmış yağ doku

bildirilmiştir. Genç, erkek ve şiddetli hastalığı olan psoriasis hastalarında depresyon daha sık gözlenmektedir. Depresyonun şiddeti ile kaşıntı paralellik göstermektedir (31).

2.10. Osteopontin

Osteopontin (OPN), Spp-1 geni tarafından kodlanan ilk kez 1979'da tanımlanan, Eta-1(*early T-lymphocyte activation*) olarak da bilinen bir fosforile asidik glikoproteindir (9). İmmün sistem hücreleri, epitelyal doku, düz kas hücreleri, osteoblastlar ve tümör hücreleri tarafından üretilir (8). OPN, *intraselüler OPN (iOPN)* ve salgılanan OPN (*sOPN*) olmak üzere başlıca iki formda bulunur. OPN makrofaj, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, T hücreleri ve B hücreleri gibi çeşitli immün hücrelerden de salgılanır. Sekretuar protein olarak da bilinir. İntraselüler OPN'in immün hücre sinyali ve hücre göçünde görev aldığı düşünülmektedir (9).

OPN sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, multipl skleroz gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. OPN'in inflamatuvar süreci düzenlediği, T hücre ve monosit/makrofaj fonksiyonunu modüle ettiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda OPN'in Th1 sitokin üretimini artırma özelliği olduğu öne sürülmektedir (8).

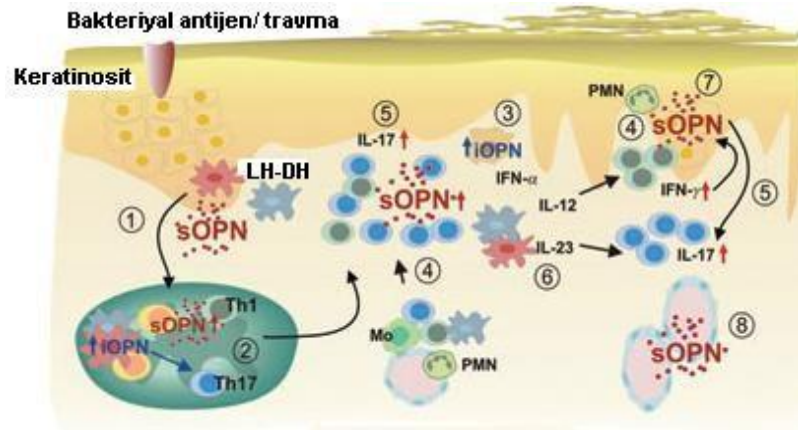
OPN normal deride bazal keratinosit tabakasında eksprese olmaktadır. Ayrıca OPN'in kıl folikülü, sebace gland ve ter kanallarında da eksprese olduğu gösterilmiştir. Güneş ışığı ile deride ekspresyonu artmakta ve başlıca spinöz tabakada olmak üzere granüler tabakaya doğru da üretiminde artış gözlenmektedir (8).

Psoriasis hastalarında periferik kan monosit hücrelerinde ve cilt biyopsisinde OPN varlığı gösterilmiştir, ancak cinsiyet, hastalık şiddeti ve psoriatik artrit ile ilişki bulunamamıştır. Buommino ve ark.'ları yaptıkları çalışmada psoriatik plaklarda, dermisdeki lenfositlerde ve epidermisdeki keratinositlerde sitoplazmik OPN boyanması gözlerken, lezyonel olmayan deride ve sağlıklı gönüllülerden alınan normal deride OPN boyanması gözlemlenmemişlerdir (8).

Chen ve ark'ları çalışmalarında yüksek plazma OPN düzeylerinin psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık gelişimi açısından olumsuz faktör olduğunu bildirmişler ve OPN'in psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık riski için belirteç olabileceğini öne sürmüşlerdir (10). Ayrıca OPN gen ekspresyonu obez kişilerde yağ dokuda uyarıldığından morbid obez hastalarda plazma OPN konsantrasyonu yüksek saptanmıştır (14).

Psoriasis patogenezi için Th1 ve Th17 önemli bir yere sahiptir. Buback ve ark.'ları psoriatic deride ve plazmada artan osteopontin düzeyi ile Th1/Th17 yolağı arasındaki ilişkiyi gösteren bir hipotez kurmuşlardır. Hipoteze göre, yaralanma ya da bakteriyel antijen ile artan OPN ekspresyonu, Langerhans hücreleri ve dendritik hücrelerin antijen sunumunu etkilemektedir (9). Yapılan bir çalışmada LH ve DH'lerin OPN tarafından uyarılarak Th1 yolağında inflamatuvar cevabı etkilediği öne sürülmüştür (66). Ayrıca süperantijenler direkt olarak efektör T hücreleri tarafından üretilen sOPN'yi indüklemektedir. sOPN artışı ile Th1 üzerinden IFN- γ artışı ve Th17 üzerinden de IL-17 artışı tetiklenmektedir. Artan IFN- γ 'nın kendisi de sOPN artışına pozitif etki göstermektedir. Diğer taraftan iOPN artışı ile başlıca Th17 yolağı aktive olmakta ve IL-17 salınımı uyarılmaktadır. İnflamatuvar sitokinler, IFN- γ da keratinositler tarafından osteopontinin salınımını uyarabilmektedir. Sonuç olarak OPN, artan sitokinler ile inflamatuvar hücrelerin (DH, nötrofil, NK hücreleri, NK-T hücreleri, makrofajlar) uyarılması, inflamasyonun başlaması ve apoptozisin düzenlenmesi ile psoriasisde etkili olmaktadır. Proanjiojenetik etkisi ile de anjiogenezis indüksiyonu ve endotel hücrelerde proliferasyon yaparak da hastalık patogenezinde etki göstermektedir (9).

Şekil 2.3'de OPN'nin psoriasis immünpatogenezindeki yeri özetlenmiştir



Şekil 2. 3. Psoriasisde osteopontin-Th1/Th17 yolağı (9)

2.11. Adiponektin

Adiponektin esas olarak yağ dokudan salınan, insulin-duyarlandırıcı etki, antiaterosklerotik aktivite ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir sitokindir (12,13). Adiponektin plazma düzeyi ve vücut kitle indeksi (VKİ) arasında negatif bir korelasyon vardır. Düşük adiponektin düzeyleri olan hastalarda tip 2 diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi gelişimi açısından risk artmıştır (12). Adiponektin düzeyleri, artmış adipöz dokudan bağımsız olarak, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, tip 1 DM ve kistik fibrozis gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda artmaktadır (57). Adiponektin seviyeleri artmış adipöz dokudan bağımsız olarak, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, inflamatuvar barsak hastalıkları, tip 1 diyabet ve kistik fibrozis gibi inflamatuvar/ otoimmün hastalıklarda yüksek bulunmuştur. Bu nedenle, adiponektin adipöz doku ile ilişkili olmayan kronik inflamatuvar durumlarla regüle edildiği düşünülmektedir (12).

Adiponektin, T hücre otheregülasyonunu baskılar ve sitokin salınımını uyaran inflamatuvar süreci etkilemektedir. Adiponektinin TNF-α'yı içeren inflamatuvar yanıtın downregülasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (58). Ayrıca, adiponektin IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti gibi önemli antiinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarmaktadır (59).

Psoriasis hastalarında plazma adiponektin düzeyleri ile VKİ negatif korele olduğu gösterilmiştir (58). Çalışmalar psoriasis hastalarında serum adiponektin düzeyleri arasındaki ilişkinin VKİ'den bağımsız olduğunu öne sürmektedir. Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında serum adiponektin düzeyinin düşük olduğu gösterilmekle birlikte adiponektin düzeyinin VKİ ile yakından ilişkili olması ve çalışmaların küçük örnek gruplarında yapılması psoriasis ve adiponektin ilişkisini anlamlı olarak değerlendirmek için yeterli bulunmamıştır (59).

Adiponektinin psoriasiform dermatit geliştirilen farelerde ve insanlarda yapılan bir çalışmada deri inflamasyonunda önemli bir regülatör role sahip olduğunu ve psoriasis metabolik sendrom ilişkisini açıklayabileceği öne sürülmüştür. Psoriasis hastalarının deri örneklerinde ve subkutan yağ dokuda adiponektin düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir (60).

2.12. Kartonektin

Kartonektin, insan ve fare adipositlerden salgılanan C1q/TNF moleküler süperailisinden; kartducin, CORS-26 ve *C1q/TNF-related protein-3* (CTRP-3) olarak da bilinen yeni bir adipokindir (61,62). C1q/TNF ilişkili protein ailesi, C1q kompleman bileşeni ve TNF reseptör ligandları ile ortak yapısal özelliğe sahip, güncel olarak 15 adiponektin paralogu proteinleri içermektedir (62).

Kartonektin baskın olarak subkutan ve visseral yağ dokudan salınır, enerji metabolizması ve immün regülasyonda ikili bir role sahiptir (62). Adipositlerde anti-inflamatuar adiponektin ve proinflamatuvar resistin salgılanmasını uyarır (61). *In vivo* bir çalışmada kartonektinin yağ dokuda lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen sistemik inflamasyon ve LPS ile indüklenen sinyalizasyonun inhibisyonunda etkili bir adipokin olduğu gösterilmiştir (62).

Klinik bir çalışmada kartonektin konsantrasyonunun obezite, glukoz seviyesi, lipid parametreleri ve adiponektin seviyeleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (17).

2.13. IL-17

IL-17 psoriasis gibi çeşitli otoimmün ve inflamatuvar durumlarla ilişkisi bilinen proinflamatuvar bir sitokindir (63,18). IL-23/IL17 yolağı son yapılan çalışmalarda psoriasis patogenezinde önemli bir yer tutmaktadır. IL-17 psoriasis patogenezinde anahtar bir role sahiptir. IL-17 üretimi IL-23'e bağlıdır (63).

IL-17 sitokin ailesi tanımlanan 6 tipi vardır(IL17A, IL17B, IL17C, IL17D, IL17E/IL25, IL17F) (18,35,64). Th-17 hücrelerinden üretilir ve yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir. IL17A ve IL17F üzerinde en çok çalışma yapılan ve tariflenen tiplerdir (35). IL-17A Th hücrelerini etkileyen ana sitokindir, keratinositlerden kemokin sitokin ve diğer proinflamatuvar sitokin salınımı stimüle eder. Psoriasisdeki deri inflamasyon yolağının erken regülatörlerindendir ve kazanılmış ve doğal immün yanıtı bağlayıcı olarak anahtar role sahiptir (18).

IL-17A ve Th-17 etkileyen sitokinler daha ileri keratinosit aktivasyonunu ve inflamatuvar mediatörlerin üretimini uyarır, böylece psoriatik lezyonun devam eden inflamatuvar döngüsü oluşur (18).

Psoriasis hastalarında periferal dolaşımda ve lezyonel deride IL-17 düzeylerinin sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu gösterilmiştir. Ayrıca IL-17 düzeyleri hastalık şiddeti ile korele olduğu bildirilmektedir (18).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırma Tasarımı ve Katılımcı Alımı

Ağustos 2014-Ağustos 2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniğine başvuran, 18-65 yaş arasında, PAŞİ 10'un üzerinde, orta-şiddetli psoriasis olan MTX tedavisi alması planlanan ve MetS tanısı olmayan 41 hasta ve inflamatuvar deri hastalığı olmayan 14 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. 18 yaş altı, 65 yaş üzeri kişiler
2. Gebelik ve laktasyon döneminde olanlar
3. Alkolizm öyküsü
4. Alkolik karaciğer hastalığı ve diğer kronik karaciğer hastalığı
5. İmmünyetmezlik
6. Kemik iliği hipoplazisi, lökopeni, trombositopeni, belirgin anemi
7. Renal hastalık
8. Aktif enfeksiyon
9. Metabolik sendrom varlığı
10. Son 1 ay içinde sistemik immün sistem baskılayıcı tedavi alınması
11. Psoriasis vulgaris dışında inflamatuvar deri hastalığı öyküsü
12. Psoriatik artrit varlığı

Metabolik sendrom tanısı için The International Diabetes Federation (IDF) 2006 kriterleri kullanıldı (65).

Bel çevresi: erkeklerde >102 cm, kadınlarda > 88 cm olan ve aşağıdaki dört kriterden ikisine sahip bireyler metabolik sendrom tanısı konularak çalışmaya dahil edilmedi.

1. Hipertrigliseridemi : > 150 mg/ dl (>1,7mmol/L)
2. HDL kolesterol: erkeklerde: < 40 mg/dL (<1.0 mmo/L), kadınlarda: < 50 mg/dL (<1.3 mmo/L),
3. Kan basıncı: >135/85 mmHg veya hipertansiyon tanısı ile ilaç tedavisi alan,
4. Açlık plazma glukozu: > 100 mg/Dl veya bilinen diyabet tanısı

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı alındı (karar sayısı:45425468 - 24.). Tüm gönüllülerden çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alındı.

Tedaviye istenilen yanıtı vermeyen ve farklı bir sistemik tedavi ihtiyacı doğan hastalar, mevcut tedaviye bağlı yan etki görülen hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların düzenli takibe gelmemesi ya da çalışmaya devam etmek istemediği durumlarda hastalar takipten çıkarıldı. Bulgular ve tartışma bölümünde PASİ değeri 10 üzerinde olan ve metotreksat tedavisi öncesi değerlendirilen hastalar hasta grubu, tedavi sonrası PASİ 75'e ulaşan hastalar tedavi sonrası hasta grubu, sağlıklı gönüllüler ise kontrol grubu olarak belirtildi.

3.2. Ön Değerlendirme

Tedavi başlangıcında hastaların ve sağlıklı gönüllülerin boy, kilo, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı. Katılımcıların hastalık süresi, geniş tıbbi özgeçmişleri, DM, HT, sigara, alkol kullanım öyküsü sorgulandı ve sigara kullanımını sigara paket/yıl olarak değerlendirildi. Tedavi öncesinde açlık kan şekeri, serum lipid düzeyleri ölçüldü. Hastaların dermatolojik muayeneleri yapılarak, başlangıçtaki PAŞİ skoru hesaplandı.

3.3. Tedavi Protokolü ve Hasta Takibi

Hastaların MTX tedavisi öncesi; tam kan sayımı, gebelik testi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, HIV testi, HBV/HCV testleri yapıldı, direkt akciğer grafisi çekildi. Tedavi dozu olarak ilk hafta 5 mg / hafta, takip eden haftalarda klinik yanıtı göre 10-20 mg /hafta subkutan enjeksiyon şeklinde verildi. MTX enjeksiyonundan 48 saat sonra olacak şekilde 5-15 mg/ haftalık folik asit verildi. Tedaviye başlandıktan sonra ilk dört hafta haftalık, takip eden birkaç ay her iki haftada bir, sonrasında her ay tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testlerinin yapıldı.

Çalışmaya katılan hastaların klinik değerlendirilmesi, tedavi öncesinde ve aylık kontrollerinde PAŞİ skorlama sistemi ile yapıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan tedavi öncesinde, PAŞİ 75 yanıtına ulaşıldığında ve sağlıklı gönüllülerden kan ve cilt biyopsi örnekleri alındı.

Hastaların ve sağlıklı gönüllülerin serum örnekleri ve 4 mmlik punch aleti ile hastalardan psoriatik lezyondan, kontrol grubundan sağlam güneş görmeyen deri alanlarından deri örnekleri alındı. Alınan serum örnekleri çalışılması planlanan heri bir ELİSA testine özel olarak uygun şartlarda santrifüj edildi ve santrifüj edilen serum örnekleri eppendorf tüplerine konularak -45°C'de çalışma günü çözündürülmek üzere saklandı. Alınan doku örnekleri formaldehit solüsyonu içerisinde patoloji bölümüne gönderildi. Doku örneklerinden elde edilen parafin bloklar halinde çalışma gününe kadar saklandı.

3.4.Serum ve Doku Örneklerinin Analizi

Hastalardan alınan venöz kan örnekleri biyokimya tüpüne konuldu ve 3000xg'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası üstteki serum tabaka ayrıldı ve tüm numuneler toplanana kadar -45 derecede donduruldu. Serum örneklerinde osteopontin (Human Osteopontin Platinum ELİSA, BMETS2066TEN), adiponektin (Human Adiponectin Platinum ELİSA, BMETS2032TEN), kartonektin(Human Cartonectin ELİSA Kit), IL-17 (Human IL-17 Platinum ELİSA, BMETS2017TEN), kullanılarak düzeyleri ELİSA

yöntemiyle kantitatif olarak değerlendirildi. ELISA çalışmasının sonunda konsantrasyonu bilinen kalibratörlerin OD (optik dansite) değerlerinden yararlanılarak, bilgisayar bazlı bir istatistik programı olan Microsta ile regresyon-korelasyon analizi yapılarak her bir serum örneğindeki adipokin ve sitokin düzeyleri hesaplandı. Plaklar 450nm'de spektrofotometrik olarak otomatik ELİSA okuyucusu ile değerlendirildi.

Hastalardan tedavi öncesinde güneş görmeyen vücut alanlarındaki psoriatik lezyondan punch tekniği ile 4 mm biyopsi alındı. PASİ 75 düzeyine ulaşıldığında düzelme gözlenen bölgelerden ikinci kez punch tekniği ile 4 mm deri biyopsileri alındı. Psoriasis vulgaris olgularına ait tedavi öncesi ve tedavi sonrasında ait deri biyopsilerinde osteopontin, adiponektin, kartonektin ve IL-17 ekspresyonunu belirlemek için streptavidin-biyotin üçlü indirekt immünperoksidaz yöntemi kullanılarak boyama yapıldı.

Deri biyopsilerine ait parafin bloklardan hazırlanan kesitler osteopontin adiponektin, kartonektin (CTRP-3) ve IL-17 antikoları ile aşağıdaki prosedüre göre boyandı.

1. Polilizinli lam üzerine alınan 4 mikronluk kesitler 56 °C'de etüvde gece boyunca deparafinize edildi.
2. Kesitler ksilolde 30 dakika bekletildi.
3. Fiksasyon için %96'lık alkolde 15 dakika tutuldu.
4. Kesitler önce çeşme suyuyla, ardından distile su ile yıkandı.
5. Antijen retrieval işlemi osteopontin adiponektin, kartonektin (CTRP-3) ve IL-17 antikoru ile boyama için EDTA buffer içinde mikrodalgada yüksek sıcaklıkta 20 dakika bekletildi.
6. Endojen peroksidazı bloke etmek için oda sıcaklığında %3'lük hidrojen peroksitte 10 dakika bekletildi.
7. Kesitler önce distile su ile, ardından PBS ile yıkandı.
8. Protein bloklama için non-immün protein bloklama serumunda 20 dakika tutulmuş ve ardından kurulandı.

9. Primer antikor olan osteopontin, adiponektin, kartonektin (CTRP-3) ve IL-17 lam üzerindeki doku kesitlerini kapatacak şekilde damlatıldı.

10. Kesitler PBS ile yıkandı.

11. Bağlayıcı (sekonder) antikor ile oda sıcaklığında 20 dakika süre ile inkübasyon yapıldı.

12. Kesitler PBS ile yıkandı.

13. Streptavidin-biyotin kompleksi uygulanarak 20 dakika bekletildi.

14. Kesitler PBS ile yıkandı.

15. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak amacı ile AEC ile 10 dakika süre ile inkübasyon yapıldı.

16. Mayer's hematoksilen ile zemin boyası yapıldı.

Deri örneklerindeki boyanma epidermal ve dermal tutulum özelliklerine göre değerlendirildi.

Epidermal tutulum varlığı; var (1), yok (0),

Epidermal tutulumun boyanma yoğunluğu; zayıf (1), orta (2), şiddetli (3),

Epidermal tutulum boyanma paterni; sitoplazmik, nükleer, sitoplazmik ve nükleer,

Epidermis tutulumunun dağılım paterni; bazal tutulum, tüm epidermis tutulumu,

Dermal tutulum varlığı var (0), yok(1),

Dermal tutulum inflamatuvar hücre boyanma yoğunluğu; zayıf (1), orta (2), şiddetli (3) şeklinde değerlendirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler Ortalama \pm Standart Sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verildi. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanıldı. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi analizi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Farklı ölçüm zamanlarındaki değerlerin karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olduğu durumda Wilcoxon Signed Rank testi kullanıldı. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplandı. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson Ki-Kare ve Pearson Kesin (Exact) Ki-Kare analizleri kullanıldı. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 programından yararlanıldı. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza orta-şiddetli psoriasisli olan, metotreksat tedavisi alması planlanmış ve MetS tanısı olmayan 41 hasta dahil edildi. Bu hastalardan takiplerde PAŞİ 75'e ulaşan 19 hastanın tedavi sonrası bulguları değerlendirmeye alındı. Sağlıklı gönüllü olarak 14 kişi çalışmamıza dahil edildi. Hasta grubunda 15 (%36,6) kadın, 26 (%63,4) erkek, , kontrol grubunda 8 (%57,1) kadın, 6 (%42,9) erkek, yer aldı. Çalışmaya katılanların yaşları 19 ile 64 arasında (hasta grubu için $38,7 \pm 12,7$ yıl; kontrol grubu için $36,8 \pm 10,4$ yıl) değişmekteydi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları ve kadın erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (Tablo 4.1).

Bel çevresi ölçümü ortalaması hasta grubunda yer alan kadınlarda 98.73 ± 21.97 cm, erkeklerde 98.46 ± 12.53 cm; kontrol grubunda ise kadınlarda 87.75 ± 10.62 cm, erkeklerde 91.83 ± 8.95 cm olarak saptandı. VKİ ortalaması ise hasta grubunda 26.9 kg/m², kontrol grubunda 25.9 kg/m² olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol grupları arasında bel çevresi ölçümü, VKİ ortalamaları yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi ($p > 0,05$). Ayrıca, gruplar arasında total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid düzeyleri yönünden de anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.1.).

Hasta grubunda sigara kullanan hastalar (33,%80,5) daha fazla ve sigara paket yıl ortanca değeri kontrol grubuna göre (8, %57,1) daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş, VKİ, bel çevresi, serum lipit değerleri ve açlık kan şekeri yönünden karşılaştırılması

		Hasta Grubu (n=41) n (%)	Kontrol Grubu (n=14) n (%)	p
Cinsiyet	Kadın	15 (% 36.60)	8 (% 57.1)	0.302
	Erkek	26 (% 63.40)	6 (% 42.9)	
		Hasta Grubu (n=41) Ort. ± S. Sapma Medyan (Q1 – Q3)	Kontrol Grubu (n=14) Ort. ± S. Sapma Medyan (Q1 – Q3)	p
Yaş		38.7 ± 12.7 41.00 (25.50 – 49.50)	36.8 ± 10.4 36.00 (26.00 – 42.20)	0.656**
Vücut Kitle İndeksi (kg/m²)		26.9 ± 5.6 26.14 (23.31 – 29.56)	25.9 ± 2.6 25.60 (24.76 – 28.31)	0.787**
Bel Çevresi (cm) Kadın		92.00(84.00–116.00)	89.00(78.0– 96.75)	0.200*
Bel Çevresi (cm) Erkek		100.00(90.50 – 107.00)	93.00(84.75 -100.00)	0.233*
LDL(mg/dl)		120.4 ± 34.3 121.00 (97.00 – 141.00)	138.2 ± 31.3 128.00(115.20–163.20)	0.094*
HDL(mg/dl)		48.9 ± 16.7 45.00 (38.50 – 54.00)	45.6 ± 15.0 45.50 (35.50 – 54.00)	0.581**
Total Kolesterol (mg/dl)		183.8 ± 38.1 188.00(156.00– 208.50)	190.7 ± 37.2 176.00(166.00–219.00)	0.560*
Trigliserid(mg/dl)		127.2 ± 74.7 107.00 (82.50 – 178.00)	112.2 ± 33.3 119.50(87.20 – 142.50)	0.862**
Açlık Kan Şekeri(mg/dl)		89.3 ± 20.4 84.00 (79.00 – 95.00)	88.0 ± 7.6 87.50 (80.00 – 93.20)	0.530**

Ort. ± S. Sapma: Ortalama ± Standart Sapma

* Bağımsız Örnek t Testi

** Mann Whitney U Testi

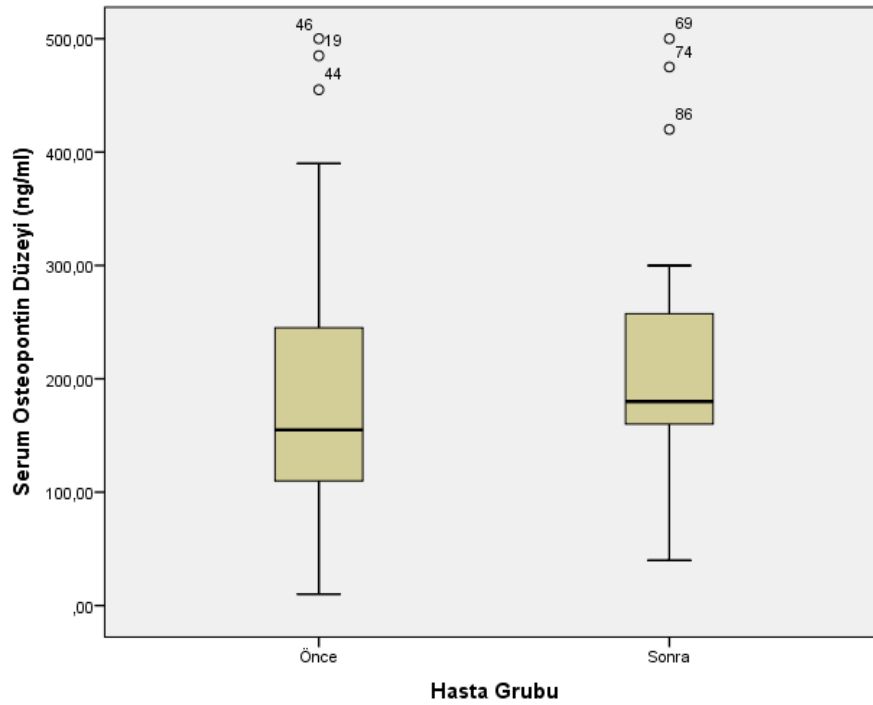
Metotreksat tedavisi hastalar tarafından iyi tolere edildi. Metotreksat kullanımı esnasında bulantı dışında yan etki gözlenmedi ve bulantının şiddeti tedavinin kesilmesini gerektirecek ölçüde değerlendirilmedi. Hastaların hiçbirinde tedavi kesilmesini gerektirecek yan etki gözlenmedi.

Çalışmaya dahil olan hastalarda hasta grubunda PASİ ortalaması 14.1 olup PASİ değerleri 10 ila 30 arasında değişmekteydi. Tedavi sonrası hastalarda ise PASİ ortalaması 1,24 olup PASİ değerleri 0,01 ila 3,2 arasında değişmekteydi.

4.1.Serum Örneklerinin Değerlendirilmesi

Tedavi öncesi ve sonrasında alınan serum örneklerinde OPN, adiponektin, kartonektin ve IL-17 düzeyleri değerlendirildi.

Hastaların tedavi öncesi ortalama serum osteopontin ortanca değeri 150,00 ng/ml tedavi sonrası serum osteopontin ortanca değeri 180,00 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 177,50 ng/ml şeklinde saptandı. Psoriasis hastalarının kontrol grubuna göre serum osteopontin düzeyleri düşük gözlemlendi ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,258$). Tedavi öncesi serum osteopontin düzeyi tedavi sonrasına göre daha düşük düzeyde izlendi ve tedavi öncesi serum osteopontin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).

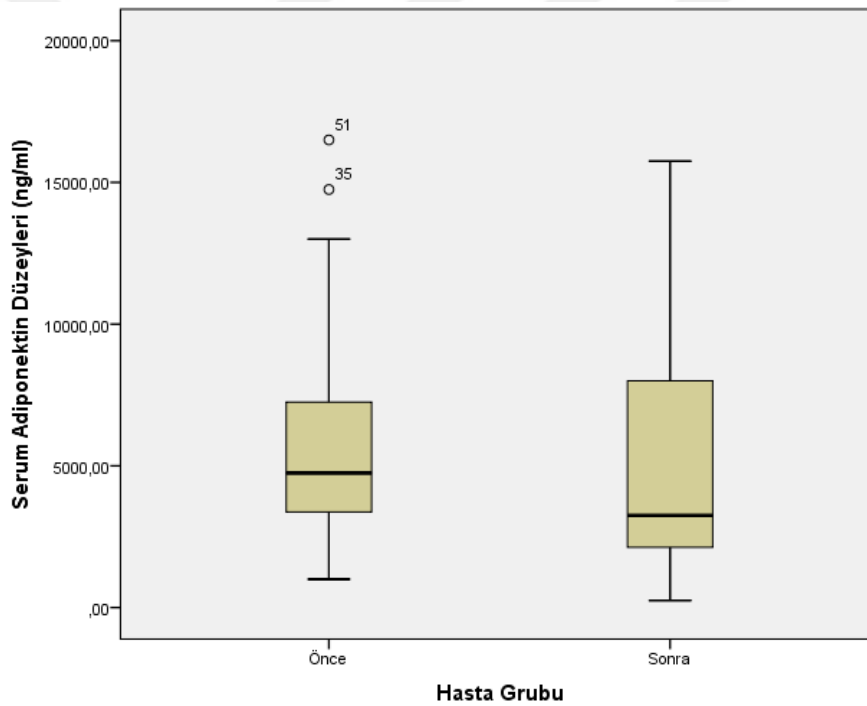


Şekil 4.1. Serum osteopontin tedavi öncesi ve sonrası düzeyleri (ng/ml)

Serum osteopontin ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı olan doğrusal korelasyon gösterildi ($p=0,027$). Hasta serum osteopontin düzeyleri

HDL, trigliserid, total kolestrol, VKİ, bel çevresi ve PASİ ile arasında ilişki bulunmadı.(Tablo 4.4.)

Hastaların tedavi öncesi ortalama serum adiponektin ortanca değeri 5000,00 ng/ml, tedavi sonrası serum adiponektin ortanca değeri 3250,00 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 4625,00 ng/ml şeklinde saptandı. Hastaların kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,938$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum adiponektin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,126$).

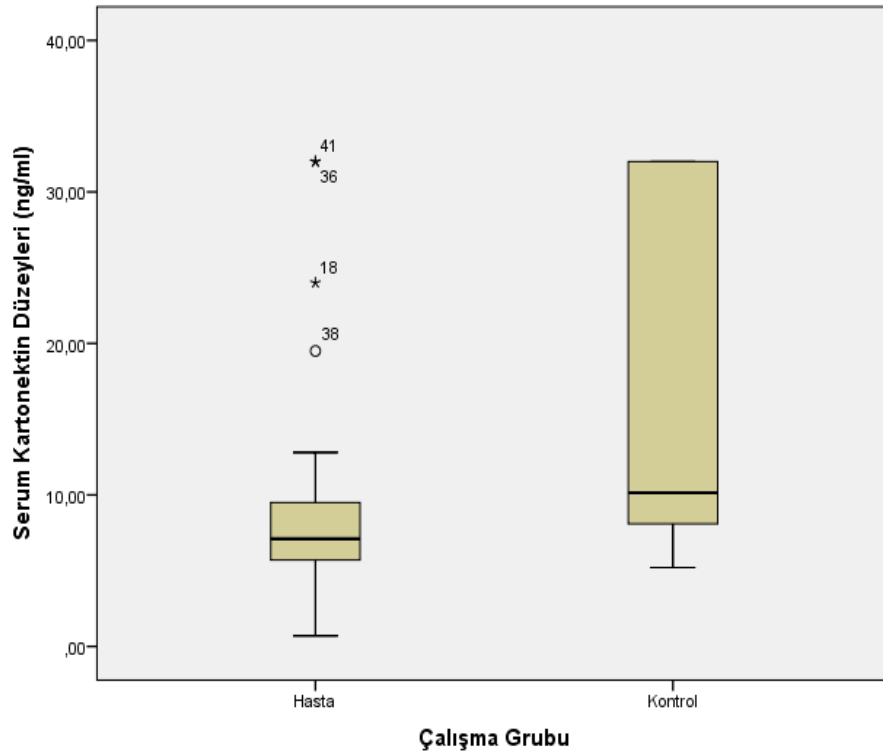


Şekil 4.2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası grupta serum adiponektin düzeyleri (ng/ml)

Serum adiponektin ve VKİ, bel çevresi arasında anlamlı ilişki bulundu. HDL ile serum adiponektin arasında doğrusal korelasyon ($p=0.026$) ve trigliserid düzeyleri ile ters korelasyon ($p= 0,002$) bulundu. (Tablo 4.3)

Hastaların tedavi öncesi ortalama serum kartonektin ortanca değeri 7,10 ng/ml, tedavi sonrası serum kartonektin ortanca değeri 7,00 ng/ml,

sağlıklı kontrol grubunda ise 10,10 ng/ml şeklinde saptandı. Hastaların kontrol grubuna göre serum kartonektin düzeyleri düşük gözlemlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kartonektin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,587$).



Şekil 4.3. Hasta ve kontrol gruplarında serum kartonektin düzeyleri (ng/ml)

Serum kartonektin düzeyi ve lipit değerleri, VKİ, bel çevresi ve PASİ değerleri arasında ilişki gösterilmedi (Tablo 4.3).

Serum IL-17 düzeyleri, 74 serum örneğinin 64'ünde ölçülebilir değerlerde olmadığından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarında serum osteopontin, adiponektin ve kartonektin düzeylerinin karşılaştırılması (n=19)

Değişkenler	Hasta Grubu (n=41)	Kontrol Grubu (n=14)	P
	Ort. ± S. Sapma Medyan(Q1-Q3)	Ort. ± S. Sapma Medyan (Q1 – Q3)	
Serum Osteopontin Düzeyi (ng/ml)	178.0 ± 107.6 150.00 (105.00– 35.00)	222.2 ± 134.0 177.50 (137.00 – 325.00)	0.258**
Serum Adiponektin Düzeyi (ng/ml)	5798.0 ± 3269.0 5000.00 (3250.00-7250.00)	6214.0 ± 4162.0 4625.00 (3312.00–9187.00)	0.938**
Serum Kartonektin Düzeyi (ng/ml)	8.68 ± 6.88 7.10(5.70– 9.50)	17.7 ± 11.8 10.10(7.80–32.00)	0.007**

Tablo 4.3. Hasta tedavi öncesi ve tedavi sonrası gruplarda serum osteopontin, adiponektin ve kartonektin düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi Sonrası	P
	Medyan (Q1 – Q3) (ng/ml)	Medyan (Q1 – Q3) (ng/ml)	
Osteopontin	6,30 (5,70 – 7,80)	7,00 (6,30 – 10,00)	0,035
Adiponektin	5250,00 (3000,00– 9000,00)	3250,00 (1750,00– 8500,00)	0,126
Kartonektin	5250,00 (3000,00– 9000,00)	3250,00 (1750,00– 8500,00)	0,587

Tablo 4.4. Serumdaki osteopontin, adiponektin ve kartonektin düzeyinin lipit değerleri, VKİ, bel çevresi arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

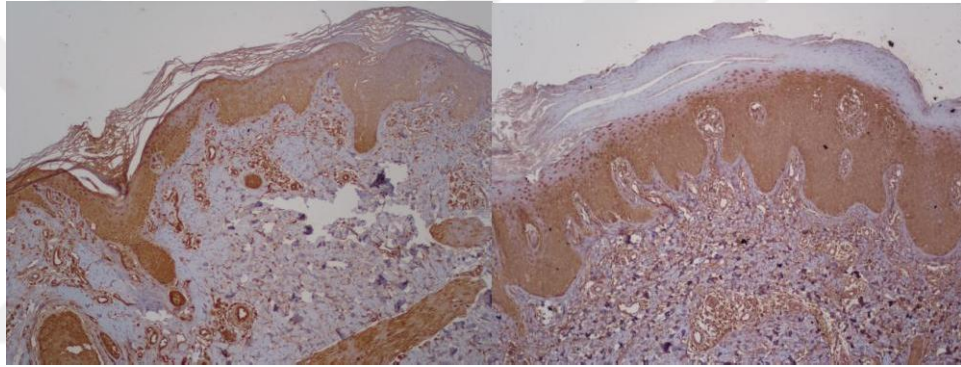
Değişkenler	<i>Osteopontin</i>		<i>Adiponektin</i>		<i>Kartonektin</i>	
	r	P	r	p	r	p
LDL	0,303	0,027	-0,044	0,748	0,219	0,112
HDL	-0,050	0,724	0,294	0,029	-0,251	0,065
Total kolestrol	0,127	0,366	-0,200	0,143	0,162	0,238
Trigliserid	0,056	0,690	-0,418	0,002	0,028	0,841
VKİ	-0,067	0,634	-0,271	0,045	-0,061	0,659
Bel çevresi	-0,73	0,594	-0,319	0,018	-0,073	0,594
PAŞİ	-0,015	0,929	-0,269	0,090	-0,046	0,775

4.2. Doku Örneklerinin İmmunohistokimyasal Değerlendirilmesi

OPN ile tüm psoriasis deri örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda epidermiste ve dermiste boyanma saptandı. Epidermis boyanma-yoğunluğu hasta grubunda $1,82 \pm 0,62$, kontrol grubunda $1,85 \pm 0,53$, tedavi sonrası grupta $2,52 \pm 0,51$ şiddetinde bulundu. Dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,58 \pm 0,63$, kontrol grubunda $2,21 \pm 0,57$, tedavi sonrası grupta $2,73 \pm 0,65$ şiddetinde bulundu. Epidermal boyanma yoğunluğunda hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,831$). Osteopontinin dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). (Tablo 4.5). Osteopontinin epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu tedavi sonrası grupta tedavi öncesi hasta grubuna göre yüksek bulundu, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005, p=0,000$) (Tablo 4.6).

Osteopontinin epidermiste boyanma dağılımı, bazal tabakada boyanma ve tüm epidermis boyanması olarak değerlendirildiğinde; hasta grubunda bir hastada bazal tabakada, 40 hastada tüm epidermiste, kontrol grubunda ise bir kişide bazal tabakada, 13 kişide tüm epidermiste boyanma izlendi.

Osteopontin epidermiste boyanma paterni sitoplazmik, nükleer ve sitoplazmik ve nükleer olarak incelendiğinde; hasta grubunda 2 hastada sitoplazmik, 39 hastada sitoplazmik ve nükleer, kontrol grubunda ise bir kişide sitoplazmik, 13 kişide sitoplazmik ve nükleer olarak değerlendirildi.



Resim 4. 1. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak OPN ile epidermal +2 ve dermal +3 boyanma

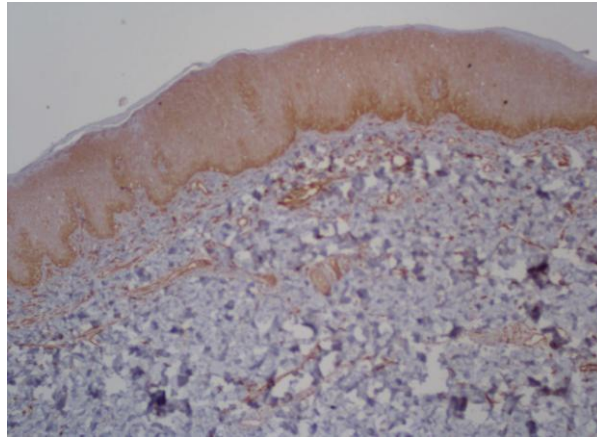
Resim 4. 2. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak OPN ile epidermal boyanma yokluğu ve +1 dermal boyanma

Adiponektin ile psoriasis deri örneklerinde epidermiste ve dermiste boyanma gözlemlendi. Adiponektin ile tüm psoriasis deri örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda epidermiste ve dermiste boyanma saptandı. Epidermis boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,78 \pm 0,61$, kontrol grubunda $2,14 \pm 0,36$, tedavi sonrası grupta $2,52 \pm 0,51$ şiddetinde bulundu. Dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $2,36 \pm 0,48$, kontrol grubunda $2,35 \pm 0,49$, tedavi sonrası grupta $2,05 \pm 0,22$ şiddetinde bulundu. Adiponektinin epidermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$). Dermal boyanma yoğunluğunda hasta ve kontrol grupları arasında

istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,954$). (Tablo 4.5) Adiponektinin dermal boyanma yoğunluğu tedavi sonrası grupta tedavi öncesi hasta grubuna göre düşük bulundu, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$)(Tablo 4.6).

Adiponektinin epidermiste boyanma dağılımı bazal tabakada boyanma ve tüm epidermis boyanması olarak değerlendirildiğinde; hasta grubunda 30 hastada bazal tabakada, 11 hastada tüm epidermiste, kontrol grubunda ise tüm bireylerde ($n=14$) tüm epidermiste boyanma izlendi. Tedavi öncesi hastaların tamamında tüm epidermiste boyanma izlenirken tedavi sonrası bir hastada bazal tabakada boyanma izlendi.

Adiponektinin epidermiste boyanma paterni sitoplazmik, nükleer ve sitoplazmik ve nükleer olarak incelendiğinde; hasta grubunda 39 hastada sitoplazmik, 2 hastada sitoplazmik ve nükleer, kontrol grubunda ise bir kişide sitoplazmik, 2 kişide nükleer, 11 kişide sitoplazmik ve nükleer boyanma olarak değerlendirildi.



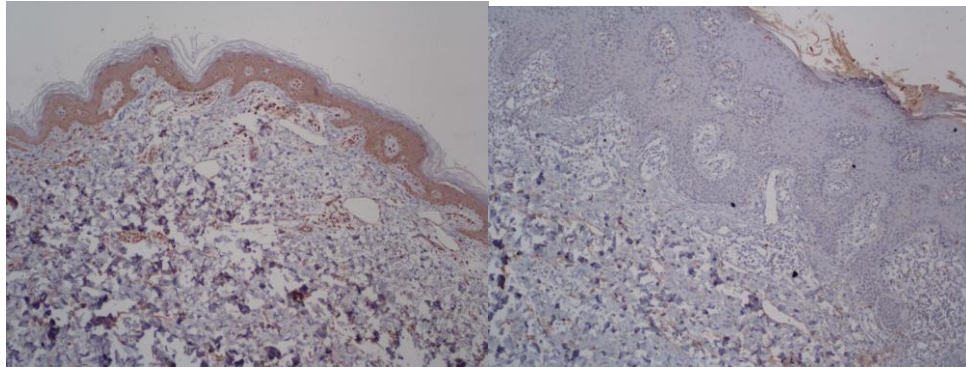
Resim 4.3. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak adiponektin ile epidermal ve dermal +2 boyanma

Kartonektin ile psoriasis deri örneklerinde epidermiste ve dermiste boyanma gözlemlendi. Kartonektin ile psoriasis deri örneklerinde 41 psoriasis hastasının 13'ünde epidermal 18'inde dermal boyanma gözlenmedi. Epidermis boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,21 \pm 0,51$, kontrol grubunda

1,92±0,61 tedavi sonrası grupta 1,94±0,63 şiddetinde bulundu. Dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda 1,50±0,70, kontrol grubunda 2,50±0,52, tedavi sonrası grupta 2,27±0,75 şiddetinde bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002, p=0,007$) (Tablo 4.5). Kartonektinin epidermal boyanma yoğunluğu tedavi öncesi grupta düşük izlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta gruplarında dermal kartonektin boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,480$) (Tablo 4.6).

Kartonektinin epidermiste boyanma dağılımı bazal tabakada boyanma ve tüm epidermis boyanması olarak değerlendirildiğinde; hasta grubunda 6 hastada bazal tabakada, 17 hastada tüm epidermiste, kontrol grubunda ise tüm kişilerde ($n=14$) tüm epidermiste boyanma izlendi.

Kartonektinin epidermiste boyanma paterni sitoplazmik, nükleer ve sitoplazmik ve nükleer olarak incelendiğinde; hasta grubunda 13 hastada sitoplazmik, 10 hastada sitoplazmik ve nükleer, kontrol grubunda ise 2 kişide sitoplazmik, bir kişide nükleer, 11 kişide sitoplazmik ve nükleer boyanma olarak değerlendirildi.



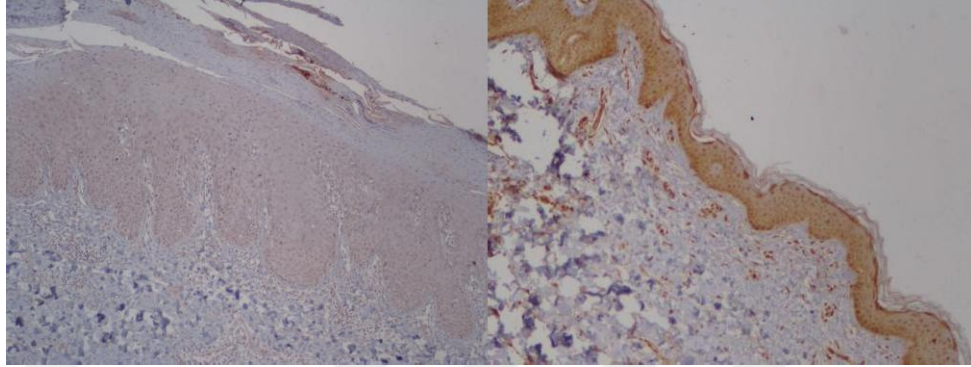
Resim 4.4. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak kartonektin ile epidermal +2 ve dermal +3 boyanma

Resim 4.5. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak kartonektin ile epidermal boyanma yokluğu ve +1 dermal boyanma

IL-17 ile psoriasis deri örneklerinde epidermiste ve dermiste boyanma gözlemlendi. IL-17 ile tüm psoriasis deri örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda epidermiste ve dermiste boyanma saptandı. Epidermis boyanma yoğunluğu; hasta grubunda $1,24 \pm 0,43$, kontrol grubunda $2,35 \pm 0,63$, tedavi sonrası grupta $1,20 \pm 0,41$ şiddetinde bulundu. Dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,36 \pm 0,53$, kontrol grubunda $2,64 \pm 0,63$, tedavi sonrası grupta $1,75 \pm 0,71$ şiddetinde bulundu. IL-17'nin epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda düşük gözlemlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000, p=0,000$) (Tablo 4.5). IL-17'nin tedavi öncesi ve sonrası gruplarda epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=1, p=0,058$) (Tablo 4.6).

IL-17'nin epidermiste boyanma dağılımı bazal tabakada boyanma ve tüm epidermis boyanması olarak değerlendirildiğinde; hasta grubunda 12 hastada bazal tabakada, 13 hastada tüm epidermiste, kontrol grubunda ise tüm bireylerde tüm epidermiste boyanma izlendi.

IL-17'nin epidermiste boyanma paterni sitoplazmik, nükleer ve sitoplazmik ve nükleer olarak incelendiğinde; hasta grubunda 20 hastada sitoplazmik, 5 hastada sitoplazmik ve nükleer, kontrol grubunda 5 kişide nükleer ve 9 kişide sitoplazmik ve nükleer boyanma olarak değerlendirildi



Resim 4.6. Psoriatik plakta immünohistokimyasal olarak IL-17 ile epidermalve dermal +1 boyanma

Resim 4.7. Sağlıklı bireyde sağlam deride immünohistokimyasal olarak IL-17 ile epidermiste +2 ve dermiste +3 boyanma

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol gruplarında derideki OPN, adiponektin, kartonektin ve IL-17 boyanma yoğunluğu düzeylerinin değişimi

Değişkenler	Epidermal tutulum		p	Dermal tutulum		p
	Hasta	Kontrol		Hasta	Kontrol	
<i>Osteopontin</i>	1,82±0,62 2,00 (1,00-2,75)	1,85±0,53 2,00 (1,25-2,75)	0,831	1,58±0,63 2,00 (1,00-2,00)	2,21±0,57 2,00 (1,00-3,00)	0,003
<i>Adiponektin</i>	1,78±0,61 1,00 (1,25-2,00)	2,14±0,36 2,00 (2,00-2,00)	0,036	2,36±0,48 2,00 (2,00-2,75)	2,35±0,49 2,00 (2,00-3,00)	0,954
<i>Kartonektin</i>	1.21±0.51 1,00 (1,00-1,00)	1.91±0.61 2,00 (2,00-2,00)	0,002	1,50±0,70 1,00 (1,00-2,00)	2,50±0,52 2,50 (2,00-3,00)	0,001
<i>IL-17</i>	1,24±0,43 1,00 (1,00-1,75)	2,35±0,63 2,50 (2,00-3,00)	0,000	1,36±0,53 1,50 (1,00-2,00)	2,64±0,63 3,00 (2,25-3,00)	0,000

Tablo 4.6. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası deride immünohistokimyasal OPN, adiponektin, kartonektin ve IL-17 boyanma yoğunluğu düzeylerinin değişimi

Değişkenler	Epidermal tutulum		p	Dermal tutulum		P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası		Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
<i>Osteopontin</i>	1,82 ±0,62	2,52 ±0,51	0,005	1,58 ±0,63	2,73 ± 0,65	0,000
<i>Adiponektin</i>	1,78 ±0,61	1,84 ±0,60	0,564	2,36 ± 0,48	2,05 ± 0,22	0,014
<i>Kartonektin</i>	1,21 ±0,51	1,94 ±0,63	0,007	1,50 ±0,70	2,27 ± 0,75	0,480
<i>IL-17</i>	1,24 ± 0,43	1,20 ± 0,41	1,00	1,36 ±0,53	1,75 ± 0,71	0,058

5.TARTIŞMA

Psoriasis, dünya nüfusunun yaklaşık %2'ünü etkileyen poligenik predispozisyon gösteren immün sistem aracılı kronik seyirli inflamatuvar deri hastalığıdır. Başlangıç yaşı olarak biri 20-30 yaşları, diğeri 50-60 yaşları arasında olmak üzere iki pik bildirilmiştir (1). Psoriasis kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür, hastalığın başlangıç yaşı kadınlarda daha erkendir (2). Çalışmamızda psoriasis grubunda 15 (%36,6) kadın, 26 (%63,4) erkek, kontrol grubunda 8 (%57,1) kadın, 6 (%42,9) erkek yer almıştır. Hastaların yaşları 19 ile 64 arasında (hasta grubu için $38,7 \pm 12,7$; kontrol grubu için $36,8 \pm 10,4$) değişmektedir. Buna göre; hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları ve kadın erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Çalışmaya dahil olan hastalarda hasta grubunda PAŞİ ortalaması 14.1 olup PAŞİ değerleri 10 ila 30 arasında değişiyordu. Hastalardan 18'si kendi istediği ile çalışmadan ayrıldı ve 4 hasta metotreksat tedavisinden yanıt görmediği için diğeri sistemik tedavilere geçildi. 41 psoriasis hastasından 19'u takiplere devam edilerek PAŞİ %75'e ulaşmıştır. Tedavi sonrası olarak değerleri tekrar değerlendirilen bu grupta ise PAŞİ ortalaması 1,24 (n=19) olup PAŞİ değerleri 0,01 ila 3,2 arasında değişmekteydi.

Psoriasisın sadece deriyi etkileyen bir hastalık olmadığı sistemik inflamatuvar bir hastalığın parçası olduğu görüşü kabul edilmektedir (66). Yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma orta ve şiddetli psoriasisın; hipertansiyon, obezite, tip 2 diyabet, dislipidemi ve MetS ile kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermektedir (4,31). Henseler ve Christophers retrospektif olarak değerlendirdikleri psoriasis hastalarına en sık eşlik eden hastalıkların obezite, diyabet, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar olduğunu gözlemlemişlerdir (25). Yine bu hastalıkların hastalık aktivitesi ile orantılı olarak artış gösterdiğini bildirmişlerdir (67).

Genel popülasyon ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında MetS prevalansı daha yüksektir (5). Psoriasisın MetS için bağımsız risk faktörü

olduğu bildirilmiştir. Sigara ve VKİ gibi kardiyovasküler riski etkileyen klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak psoriasis kardiyovasküler hastalıklar gelişiminde de bağımsız risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (68).

Şiddetli psoriasis kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Son yıllarda psoriasis kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisini açıklamakta psoriatik marş kavramı öne sürülmüştür. Buna göre sistemik inflamasyon, miyokardiyal enfaktüs ve inme ile sonuçlanabilen, endotel hücre disfonksiyonunu tetikleyen insülin direncine yol açıyor olabilir (69).

Yapılan çalışmalarda artmış yağ dokusunun ve kilo alımının psoriasis gelişiminde risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Psoriasis şiddeti ile obezite arasında güçlü ilişki olduğu ve obezitenin psoriasis hastalarında normal popülasyona göre daha sık görüldüğü bildirilmiştir (70). Obez olmayan psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında obez psoriasis hastalarında sistemik tedaviye yanıtın daha düşük olduğu ve tedavide yan etki gelişiminin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (4,70). TNF- α , IL-6, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) artışının psoriasis hastalarında obezite ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle TNF- α insülin rezistansında artışa neden olurken, IL-6 ise başlıca ateroskleroz ile ilişkilidir. TNF- α ve IL-6'nın beraber artışı ise glukoz intoleransı, dislipidemi, endotel disfonksiyonu, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkları tetiklemektedir (71). Neimann ve ark.'ları ise retrospektif olarak değerlendirdikleri 127.706 psoriasis hastasında obeziteyi (VKİ>30) psoriasis şiddetli olan olgularda %20,7, psoriasis şiddeti düşük olan olgularda %15,8 ve kontrol grubunda %13,2 olarak saptamışlardır. Diyabet ve obezitenin, psoriasis şiddetli olan hastalarda, psoriasis şiddeti düşük olan hastalara göre daha yaygın olduğunu göstermişlerdir (72).

Çalışmamızda MetS tanısı için IDF 2006 kullanılmıştır ve MetS tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Böylece karıştırıcı faktörlerin azaltılması amaçlanmıştır. Çalışmamızda istatistiksel olarak hasta ve kontrol grupları arasında boy, kilo, VKİ ve bel çevresi ölçümleri açısından fark saptanmamıştır.

Osteopontin (OPN), diğer adıyla early T lymphocyte activation (Eta-1), Spp-1 geni tarafından kodlanan fosforile asidik glikoproteindir. İnsan genomunda Opn geni 4q13'de lokalizedir (9). İmmün sistem hücreleri, epitelyal doku, düz kas hücreleri, osteoblastlar ve tümör hücreleri tarafından üretilir (8). OPN, *intraselüler OPN (iOPN)* ve salgılanan OPN (*sOPN*) olmak üzere başlıca iki formda bulunur. OPN makrofaj, dendritik hücreler, doğal öldürücü hücreler, T hücreleri ve B hücreleri gibi çeşitli immün hücrelerden de salgılanır. Bu sekretuar protein olarak bilinir. İntraselüler OPN'in immün hücre sinyali ve hücre göçünde görev aldığı düşünülmektedir (9).

OPN sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, multipl skleroz gibi otoimmün inflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir. OPN'in inflamatuvar süreci düzenlediği, T hücre ve monosit/makrofaj fonksiyonunu modüle ettiği çalışmalar ile gösterilmiştir. Yapılan araştırmalarda OPN'in Th1 sitokin üretimini artırma özelliği olduğu öne sürülmektedir (8).

Chen ve ark.'ları 40 psoriasis hastası ve 37 sağlıklı kontrolden oluşan çalışmalarında serum OPN düzeyi ile psoriasis hastalarındaki kardiyovasküler hastalık riskini araştırmışlardır. Plazma OPN düzeyi yüksekliğinin yaşla, hastalığın sık tekrarlaması ve hipertansiyonla ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir. İstatistiksel olarak sağlıklı kontroller ile anlamlı farklılık görmeseler de psoriasis hastalarında OPN düzeyinin DM ve metabolik sendromu olan olgularda daha yüksek gözlediklerine değinmişlerdir. Çalışmalarının sonunda OPN'in psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceğini belirtmişlerdir (10).

Buommino ve ark.'ları yaptıkları çalışmada 30 plak psoriasis hastası ve 11 sağlıklı kontrolün serum OPN düzeylerini RT-PCR yöntemi ile değerlendirmiş ve psoriasis hastalarında periferik mononükleer hücrelerde OPN'nin yüksek düzeyde olduğunu göstermişler ve kontrol grubunda sadece bir örnekte (11 olguda 1) pozitif sonuç gözlemlemişlerdir (8).

Kadry ve ark.'ları 20 plak psoriasis ve 10 sağlıklı kontrolde ELİSA yöntemi ile plazma ve serum örneklerinde OPN düzeylerini değerlendirmiş ve MetS, obezite, DM ve dislipidemi psoriasis grubunda daha yüksek iken kontrol grubunda MetS olan birey saptamamışlardır, OPN düzeylerini de plazma ve dokuda psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır (73).

Kadry ve ark.'ları, diğer bir çalışmada 35 plak psoriasis hastasında ve 35 sağlıklı kontrolde plazma OPN düzeylerini ELİSA yöntemi ile değerlendirmişler ve plazma OPN düzeylerinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirmişlerdir ($p<0.001$). Ayrıca plazma OPN düzeyleri ile PAŞİ, DM, insülin direnci ve MetS varlığı arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (14).

Robati ve ark.'ları 40 psoriasis hastası ve sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada, plazma OPN düzeylerinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir($p<0.01$). Plazma OPN düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon olduğunu saptamışlardır. Ayrıca çalışmada normal kilolu psoriasis hastalarında ortalama plazma OPN düzeyi 11.0 iken fazla kilolu ve obez psoriasis hastalarında ortalama plazma OPN düzeyi 54.0 olarak bulunmuştur (74).

Duarte ve ark.'ları 117 plak psoriasis hastası ve 27 sağlıklı kontrolde plazma OPN düzeylerini ELİSA yöntemi ile değerlendirmişler ve OPN düzeylerini psoriasis hastalarında sağlıklı kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (75).

Hayrania ve ark.'ları 50 psoriasis hastası ve 60 sağlıklı kontrolün plazma OPN düzeylerini ELİSA yöntemi ile değerlendirdiklerinde, OPN düzeylerinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca MetS olan psoriasis hastalarında OPN düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğunu belirtmişlerdir (76).

Diğer taraftan Bulur ve ark.'ları psoriasis hastalarında serum ve doku örneklerinde OPN düzeyini metotreksat tedavisi öncesi ve sonrası değerlendirdiklerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptamamışlardır (77).

Çalışmamızda tedavi öncesi serum OPN düzeyi tedavi sonrasına göre daha düşük düzeyde izlenmiştir ve tedavi öncesi serum OPN düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,035$). Psoriasis hastalarının kontrol grubuna göre serum OPN düzeyleri düşük gözlenmiştir ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,258$). Daha önce yapılan çalışmaların sınırlı sayıda olup çoğunda psoriasis hastalarında OPN düzeylerinin yüksek bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda psoriasis hastaların serum OPN düzeyleri düşük bulunmuştur. Diğer taraftan psoriasis hastalarında serum OPN düzeylerinin yüksek bulunmasına ek olarak VKİ, insülin direnci, DM, kardiyovasküler hastalıklarla serum OPN düzeyi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir (10,14,74,75,77). Çalışmamızda ise MetS olan hastaları dışlamamız, psoriasis hastalarında gördüğümüz düşük OPN düzeyinin nedeni olabilir. Diğer taraftan psoriasis hastalarında tedavi öncesi ve sonrası serum OPN düzeylerinin değişmemesi de OPN'nin psoriasis etyopatogenezinde sorumlu olmasından ziyade komorbiditeler ile ilişkili bir marker olabileceğini düşündürmüştür.

Buback ve ark.'ları psoriasis lezyonlarını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve OPN'nin psoriatik lezyonlarda yüksek düzeyde olduğunu saptamışlardır. OPN'in psoriatik plakta CD1a+ DC, efektör T hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerde, mikrovasküler endotelial hücrelerde ve lezyonel keratinositlerde artmış üretimini gözlemlemişler, psoriasisde yüksek OPN düzeyinin Th1/Th17 yolağı ile ilişkisini gösteren bir hipotez kurmuşlardır (9).

Buommino ve ark.'ları ise psoriasis hastalarında periferik mononükleer hücrelerde ve deri örneklerinde OPN ekspresyonunu göstermişlerdir. Th1 hücre aktivasyonunu göstermek için OPN ile beraber IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-8 ve ICAM-1 düzeylerini serum ve doku örneklerinde değerlendirmişlerdir. Çalışmaya, 12 psoriasis hastasının lezyonel psoriatik plaklarından ve aynı

hastaların lezyonel olmayan deri örnekleri ile kontrol grubu olarak 2 sağlıklı kontrol ve 2 atopik dermatit hastasının deri biyopsileri alınmıştır. Psoriasis hastalarında sitoplazmik OPN boyanmasının epidermiste keratinositlerde ve dermiste de lenfositlerde belirgin olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubunda deri örneklerinde PCR ve immünohistokimyasal değerlendirmede OPN ile infiltrasyon gözlemediklerini belirtmişlerdir. Diğer taraftan psoriasis hastalarında lezyonlu ve lezyonsuz deride OPN üretiminde artış saptamışlardır. Psoriasis hastalarında gözlenen Koebner fenomeninin OPN'nin lezyonsuz deride de olması ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Bu çalışmada OPN düzeyinin cinsiyet ve hastalık aktivitesi ile değişmediği gözlenmiştir. IL-1 β , IFN- γ , TNF- α , IL-8 düzeylerinin de deri örneklerinde artışı OPN'nin Th1 üzerinden etkili olduğunu göstermiştir. Kontrol grubu olarak değerlendirilen atopik dermatit hastalarında ise Th2 ilişkili sitokin düzeylerinin yüksek olduğu ve OPN'nin bu hasta grubunda üretiminin olmadığı belirtilmiştir (8).

Buommino ve ark.'ları başka bir çalışmada orta- şiddetli psoriasis olan 12 hastada (anti-TNF tedavisi öncesi ve tedavi sonrası 24. haftada) ve 15 sağlıklı kontrolde serum OPN düzeylerini ve 5 psoriasis hastası ve 5 sağlıklı bireyde deri OPN düzeylerinin RT-PCR yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Psoriasis hastalarında deri ve periferik kan mononükleer hücrelerinde OPN gen ekspresyonunu sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Anti-TNF tedavinin 24 haftasında deri ve periferik kan mononükleer hücrelerinde kontrol grubuna göre OPN gen ekspresyonunda anlamlı azalma gözlenmiştir. OPN'in psoriasis patogenezinde olası rolü olduğunu ve TNF- α ile regüle olabileceğini öne sürmüşlerdir (78).

Abdou ve ark.'ları 36 plak psoriasis hastasının ve 10 sağlıklı kontrolün deri biyopsilerinde OPN boyanmasını immünohistokimyasal olarak değerlendirmişler ve psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında OPN düzeylerinde (pozitifliği, yoğunluğu ve dağılımı) immünohistokimyasal olarak anlamlı farklılık olmadığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada OPN epidermal

immün boyanma yoğunluğu yüksekliği ile PAŞİ arasında anlamlı ilişki olduğunu göstermişlerdir (79).

EI-Eishi ve ark.'ları metotreksat, siklosporin ve PUVA tedavisi alan ve sağlıklı kontrol grubunda doku OPN düzeylerini tedavi öncesi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulmuşlardır. Herbir tedavi grubunda tedavi sonrasında PAŞİ ve doku OPN düzeyinde anlamlı azalma gösterilmiştir (80).

Çalışmamızda OPN epidermal boyanma yoğunluğunda hasta ve sağlıklı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$). OPN epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu tedavi sonrası grupta tedavi öncesi hasta grubuna göre yüksek bulunmuştur, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,005, p<0,000$). Serum örneklerine paralel olarak doku örneklerinde de tedavi sonrası grupta OPN düzeyindeki artışın OPN'in psoriasis patogenezinde henüz mekanizması tam olarak anlaşılamayan bir yerinin olduğunu desteklediği düşüncesindeyiz. OPN düzeyi ile hastalık aktivasyonu arasında ilişki gözlenmemiştir. Literatürde psoriasis hastalarında doku OPN düzeyini gösteren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır ve çalışmalarda farklı teknik yöntemler kullanılmıştır. Sonuçlarımızın Buommino ve ark.'larının çalışma sonuçlarından farklı olmasının sebebinin, bizim çalışmamızda MetS hastalarının dışlanması ve onların çalışmalarında gen ekspresyon yöntemi kullanılması ile ilişkili olduğu düşüncesindeyiz. Ayrıca Buommino ve ark.'larının çalışmalarında kontrol grubu olarak 2'si atopik dermatiti 2'si sağlıklı bireyden toplam 4 doku örneği kullanılmıştır (8). Abdou ve ark.'larının çalışmasında OPN epidermal boyanma yoğunluğu ile PAŞİ arasındaki ilişkinin, PAŞİ değerleri yüksek olan hastalarda MetS gibi eşlik edebilecek diğer faktörlerle ilişkili olduğu düşüncesindeyiz.

Adipöz doku sadece yağ depo organı olmaktan öte çok sayıda salgısı olan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (11). Yağ dokuda

üretileen çok sayıda metabolik yolakta aracı olan biyoaktif ürünler için genel olarak adipokin ve adipositokin terimleri kullanılmaktadır. Adipokinler vasküler fonksiyon, immün regülasyon ve yağ metabolizmasındaki etkileri yanında MetS patogenezinde anahtar rol oynamaktadır (12). Adipokinler diyabet, obezite, MetS, sistemik skleroz, psoriasis gibi hastalıkların gelişiminde önemlidir (15). Psoriasis ve obezite birlikteliğinin, adipokinlerden en azından bir kısmının her iki hastalık ile etkileşimine bağılı olabileceğı düşünölmektedir (12). Adiponektin esas olarak yağ dokudan salınan, insulinduyarlandırıcı etki, antiaterosklerotik aktivite ve antiinflamatuvar özellikleri olan bir sitokindir (13). Adiponektinin aşırı inflamasyonu baskılayarak psoriasis gelişimine karşı koruyucu bir faktör olduğı düşünölmektedir (15).

Diğer taraftan serum adiponektin düzeyi ile psoriasis arasında ilişkiyi gösteren çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir (14,15,16,59). Kadry ve ark'larının çalışmasında psoriatik hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama plazma adiponektin düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuş ve hastalarda plazma adiponektin düzeyi ile hastalık süresi, PASI ve MetS arasında negatif korelasyon gösterilmiştir. Bu çalışmada ayrıca, MetS tanısı olan psoriasis hastaları, MetS tanısı olmayan psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında; MetS tanısı olan grupta plazma adiponektin düzeyinin anlamlı olarak düşük olduğı gösterilmiştir. Düşük plazma adiponektin düzeyi anlamlı olarak yüksek PASI ve MetS varlığı ile ilişkili bulunmuştur (14).

Baran ve ark'larının çalışmasında 49 plak psoriasis hastası ve 16 sağlıklı kontrol ile karşılaştırmış; adiponektin ve leptin düzeylerinin psoriasis hastalarında anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir (15).

Kaur ve ark.'ları 10'u normal kilolu ($VKİ < 25$) ve 12'si obez ($VKİ > 30$), 22 erişkin plak psoriasis hastası ile yaptıkları çalışmalarında, normal kilolu psoriasis hastalarının plazma adiponektin konsantrasyonlarının sağlıklı normal kilolu kontrollere göre iki kat fazla olduğunu ve obez psoriasis hastalarında yükselme görülmediğini bildirmişlerdir (16).

Nakajima ve ark.'ları 30 psoriasis ve 30 sağlıklı gönüllünün serum adipokin ve Th 17 ilişkili sitokin düzeyleri arasında ilişkiyi araştırdıkları

çalışmalarında psoriasis hastaların serum adiponektin düzeylerinin IL-22 ile pozitif korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada adiponektinin aktif formu olduğu düşünülen yüksek molekül ağırlıklı adiponektin (*high molecular weight adiponektin*) düzeyleri kontrol grubuna göre psoriasis hastalarında anlamlı olarak düşük bulunmuştur (81).

Takahashi ve ark.'ları 122 psoriasis hastasını ortalama adiponektin serum düzeylerinin kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük olduğunu bildirmişlerdir. Adiponektinin PAŞİ ve TNF- α seviyesi ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (82). Takahashi ve ark.'larının yaptıkları diğer bir çalışmada psoriasis hastalarının etkin tedavi sonrasında serum adiponektin düzeylerinin anlamlı olarak arttığını göstermişlerdir (83). Benzer şekilde Shibata ve ark.'ları obezite ve diyabeti olmayan 23 psoriasis hastasının ve 22 sağlıklı katılımcının serum adiponektin düzeylerini değerlendirmişler ve psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre adiponektin düzeyinin anlamlı düşük olduğunu bildirmişlerdir (84). Shibata ve ark.'ları başka bir çalışmalarında 14 plak psoriasis hastasında anti TNF- α tedavisinden 4-8 hafta sonra serum adiponektin düzeylerinin artış olduğunu bildirmişlerdir (85). Tutkun ve ark.'ları 46 plak psoriasis hastasının serum adiponektin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada; ortalama serum adiponektin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha düşük saptanmıştır; ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Aynı çalışmada fazla kilolu ve obez psoriasis hastalarında serum adiponektin düzeyi normal kilolu psoriasis hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (86)

Çalışmamızda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum adiponektin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmemiştir. Baran ve ark.'larının çalışmasına benzer olarak bizim çalışmamızda da hastaların serum adiponektin düzeyi ortalaması kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Psoriasiform dermatitli fare ve 26 psoriasis hastası ve 12 sağlıklı kontrolden alınan deri örneklerinin incelendiği bir çalışmada deri adiponektin düzeylerinin subkutan yağ dokuya benzer şekilde psoriasis hastalarında azaldığı gösterilmiştir (60).

Çalışmamızda adiponektinin epidermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Ayrıca adiponektinin dermal boyanma yoğunluğu tedavi sonrası grupta tedavi öncesi hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Doku düzeyinde serum düzeyine paralel olarak psoriasis hastalarında adiponektin düzeylerinin düşük gözlenmesinin, adiponektinin düşüklüğünün psoriasis patogenezini açıklamaya katkısı olabileceği düşüncesindeyiz

Kartonektin diyabet ve MetS'la ilişkisi gösterilmiş; glukoz metabolizmasında ve immünopatogenezinde rol oynadığı düşünülen adiponektin analogu bir adipokindir (17). Kartonektin baskın olarak subkutan ve visseral yağ dokudan salgınır, enerji metabolizması ve immün regülasyonda ikili bir role sahiptir (62). Adipositlerde anti-inflamatuar adiponektin ve proinflamatuar resistin salgılanmasını uyarır (61). Klinik bir çalışmada kartonektin konsantrasyonunun obezite, glukoz seviyesi, lipid parametreleri ve adiponektin seviyeleri gibi kardiyovasküler risk faktörleri ile anlamlı ilişkisi gösterilmiştir (87).

Psoriasis ile kartonektin ile ilişkili literatürde çalışmaya rastlamadık. Kartonektinin adiponektin gibi psoriasis patogenezinde yer alabilecek bir adipokin olabileceğini düşünerek çalışmamızda bu adipokini araştırmayı amaçladık. Çalışmamızda hastaların kontrol grubuna göre serum kartonektin düzeyleri ve epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük gözlenmiştir. Adiponektine benzer şekilde kartonektinin psoriasis hastalarında, serumda ve dokuda düşük gözlenmesi, kartonektinin düşüklüğünün psoriasis patogenezinde anlamlı olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlarla kartonektinin psoriasis patogenezi ile ilişkili bir adipokin olduğu ve daha ileri çalışmalar yapılması gerektiği düşüncesindeyiz.

Son yıllarda yapılan çalışmalarla psoriasisın T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu ve deride T hücre popülasyonunda Th17 hücrelerinin esas hücre olduğu bildirilmiştir. IL-23/Th17 aksı modeli oluşturulmuş ve dendritik

hücre aktivasyonu ile kutanöz patogeneze öncülük eden IL-23 sekresyonu Th17 farklılaşmasını düzenlediği öne sürülmektedir (18). Dermal hücrelerden salınan IL-23, Th17'yi aktive etmekte ve proinflamatuvar Th17 sitokinleri de keratinositler tarafından IL-23 ve proinflamatuvar sitokin IL-17, kemokin, S100 ve antimikrobiyal peptitler salgılanmasını tetikleyerek inflamasyonu başlatmaktadır (88). IL-17A Th hücrelerini etkileyen ana sitokindir, keratinositlerden kemokin, sitokin ve diğer proinflamatuvar sitokin salınımı stimüle eder, psoriasisdeki deri inflamasyon yolağının erken regülörlerindedir ve kazanılmış ve doğal immun yanıtı bağlayıcı olarak anahtar role sahiptir. Normal deri ile karşılaştırıldığında psoriatik lezyonda IL-17A+ T hücrelerinde sayıca artış ve artmış IL-17A messenger RNA ekspresyonu gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında periferal dolaşımda ve lezyonel deride TH17 hücrelerinin PASİ ile arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (18).

Literatürde psoriasis hastalarında serum IL-17 düzeyi ile ilgili olarak sonuçlar çelişkilidir. Kagami ve ark.'ları plazma IL17A ve IFN- γ 'nın psoriasis hastalarında artış göstermediğini, hastalık aktivitesi ile ilişkili olmadığını gözlemlemişlerdir (89). Zhang ve ark.'ları ise Th17 hücreleri ile orantılı olarak IL-17 düzeyinin psoriasisde arttığını, IL-17'nin hastalık aktivitesi ile de ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (90). Wilson ve ark.'ları da psoriasis hastalarında lezyonlu ve lezyonsuz deride, sağlıklı kontrol grubunda IL17A, IL17F, IL-22, IL-26, IFN- γ düzeyini değerlendirmişlerdir. Psoriasis hastalarında lezyonda sitokin düzeylerini kontrol gruplarına oranla anlamlı düzeyde artmış olarak tespit ettiklerini belirtmişlerdir (91).

Çalışmamızda serum IL-17 düzeyini kullandığımız ELİSA yöntemi ile örneklerin çoğunda ölçülebilir düzeyde olmadığından değerlendiremedik. Bunun elimizdeki yöntemlerden veya psoriasis lezyonlarının sistemik inflamatuvar cevap oluşturacak ölçüde sitokin oluşturmaması ile ilişkili olabileceği düşüncesindeyiz. Deri örnekleri değerlendirildiğinde; IL-17'nin epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda düşük gözlenmiştir ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Çalışmamızda

IL17'nin tedavi öncesi ve sonrası gruplarda epidermal ve dermal boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuç psoriatik deride IL-17 düzeyinin hastalık aktivitesi ve tedavi ile değişmediğini düşündürmektedir.

Serumda sitokin düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda serum örneğine, ELISA yöntemine, uygulanan tekniğe bağlı olarak psoriasis hastalarında farklı sonuçlar raporlanmaktadır (92). Çalışmalarda gözlenen bu farkın, uygulama tekniğindeki farklılıklardan, psoriasis hastalarında obezite ve MetS gibi sitokin düzeyini etkileyebilecek durumlardan kaynaklanabileceği düşüncesindeyiz. Serum IL-17 düzeylerinin ölçülebilir düzeyde olmamasının literatürde de belirtildiği gibi yöntemle ilgili teknik hatalardan, ya da sitokinlerin sistemik inflamatuvar yanıt oluşturacak ölçüde dolaşımında artış göstermemesine bağlı olabileceği düşüncesindeyiz.

Psoriasis patogenezi aydınlatmaya yönelik olarak her geçen gün yeni çalışmalar yapılmaktadır. Anti TNF- α tedavilerinin etkinliğinin gösterilmesi psoriasis immünpatogeneziinde yer alan sitokin ve molekülleri hedefleyen tedavi ajanlarının keşfedilmesine yönelik çalışmalara yoğunluk kazandırmıştır. Ancak tedavide etkisi kanıtlanan ajanların bile her hastada etkili olmaması psoriasis immünpatogeneziinde halen bilinmezliklerin olduğunu kanıttır.

Çalışmamızda serum ve cilt örneklerinde OPN düzeylerinin tedavi sonrası grupta tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek, adiponektin ve IL-17 düzeylerinin psoriasis hastalarının cilt örneklerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük, kartonektin düzeylerinin ise psoriasis hastalarının serum ve cilt örneklerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi. Çalışmamızda OPN, adiponektin ve kartonektin düzeylerinde serum ve cilt örneklerindeki düzeylerinin paralellik göstermesi ve hastalarda düşük izlenmesinin anlamlı olduğu ve bu bilgilerin psoriasis patogenezi ve psoriasis ile MetS arasındaki adipokin, sitokin etkileşiminin açıklanmasında yeni bir bakış sağlayacağı düşüncesindeyiz. Ancak psoriasis MetS birlikteliğinin ve arasındaki adipokin sitokin etkileşiminin, bu adipokin ve

sitokinlerin psoriasis patogenezindeki yerinin tam anlaşılması için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmanın temel amacı psoriatik hastalarda; osteopontin, adiponektin, kartonektin ve IL-17'nin serum ve doku düzeylerinin tedavi öncesi, tedavi sonrası ve sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırarak psoriasis patogenezi ile ilişkisini göstermekti. Ayrıca serum osteopontin, adiponektin, kartonektin ve IL-17 düzeyleri ile bel çevresi, vücut kitle indeksi (VKİ) ve serum lipid değerleri ile arasındaki olası ilişkiyi araştırmayı planladık.

1. Çalışmaya 15 (%36,6) kadın, 26 (%63,4) erkek 41 plak psoriasis hastası ve 8 (%57,1) kadın, 6 (%42,9) erkek 14 sağlıklı gönüllü katıldı.
2. Çalışmaya katılanların yaşları 19 ile 64 arasında (hasta grubu için $38,7 \pm 12,7$ yıl; kontrol grubu için $36,8 \pm 10,4$ yıl) değişmekteydi. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ortalamaları ve kadın erkek dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı.
3. Hastaların tedavi öncesi ortalama serum osteopontin ortanca değeri 150,00 ng/ml tedavi sonrası serum osteopontin ortanca değeri 180,00 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 177,50 ng/ml şeklinde saptandı. Psoriasis hastalarının kontrol grubuna göre serum osteopontin düzeyleri düşük gözlemlendi ancak bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,258$).
4. Tedavi öncesi serum osteopontin düzeyi tedavi sonrasına göre daha düşük düzeyde izlendi ve tedavi öncesi serum osteopontin düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).
5. Serum osteopontin ve LDL arasında istatistiksel olarak anlamlı olan doğrusal korelasyon gösterildi ($p=0,027$).
6. Hasta serum osteopontin düzeyleri HDL, trigliserid, total kolesterol, VKİ, bel çevresi ve PASİ ile arasında ilişki bulunmadı.
7. OPN ile tüm psoriasis deri örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda epidermiste ve dermiste boyanma saptandı.
8. OPN'nin epidermis boyanma-yoğunluğu hasta grubunda $1,82 \pm 0,62$, kontrol grubunda $1,85 \pm 0,53$, tedavi sonrası grupta $2,52 \pm 0,51$ şiddetinde bulundu. Epidermal boyanma yoğunluğunda hasta ve

kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,831$). OPN'nin epidermal boyanma yoğunluğu tedavi sonrası grupta tedavi öncesi hasta grubuna göre yüksek bulundu, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,005$)

9. OPN'nin dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,58\pm 0,63$, kontrol grubunda $2,21\pm 0,57$, tedavi sonrası grupta $2,73\pm 0,65$ şiddetinde bulundu. Dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulundu ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,003$). OPN'nin dermal boyanma yoğunluğu tedavi sonrası grupta tedavi öncesi hasta grubuna göre yüksek bulundu, bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$).
10. Hastaların tedavi öncesi ortalama serum adiponektin ortanca değeri $5000,00$ ng/ml, tedavi sonrası serum adiponektin ortanca değeri $3250,00$ ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise $4625,00$ ng/ml şeklinde saptandı. Hastaların kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,938$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum adiponektin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,126$).
11. Serum adiponektin ve VKİ, bel çevresi arasında anlamlı ilişki bulundu. HDL ile serum adiponektin arasında doğrusal korelasyon ($p=0,026$) ve trigliserid düzeyleri ile ters korelasyon ($p=0,002$) bulundu.
12. Adiponektin ile tüm psoriasis deri örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda epidermiste ve dermiste boyanma saptandı.
13. Adiponektin, epidermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,78\pm 0,61$, kontrol grubunda $2,14\pm 0,36$, tedavi sonrası grupta $2,52\pm 0,51$ şiddetinde bulundu. Adiponektinin epidermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$).
14. Adiponektinin dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $2,36\pm 0,48$, kontrol grubunda $2,35\pm 0,49$, tedavi sonrası grupta $2,05\pm 0,22$ şiddetinde bulundu. Dermal boyanma yoğunluğunda hasta ve kontrol

grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,954$). Dermal boyanma yoğunluğu tedavi sonrası grupta tedavi öncesi hasta grubuna göre düşük bulundu, bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$).

15. Hastaların tedavi öncesi ortalama serum kartonektin ortanca değeri 7,10 ng/ml, tedavi sonrası serum kartonektin ortanca değeri 7,00 ng/ml, sağlıklı kontrol grubunda ise 10,10 ng/ml şeklinde saptandı. Hastaların kontrol grubuna göre serum kartonektin düzeyleri düşük gözlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum kartonektin düzeylerinde anlamlı fark gözlenmedi ($p=0,587$).
16. Serum kartonektin düzeyi ve lipit değerleri, VKİ, bel çevresi ve PASİ değerleri arasında ilişki gösterilmedi.
17. Kartonektin ile psoriasis deri örneklerinde 41 psoriasis hastasının 13'ünde epidermal 18'inde dermal boyanma gözlenmedi.
18. Epidermis boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,21\pm 0,51$, kontrol grubunda $1,92\pm 0,61$ tedavi sonrası grupta $1,94\pm 0,63$ şiddetinde bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre epidermal boyanma yoğunluğu düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Kartonektinin epidermal boyanma yoğunluğu tedavi öncesi grupta düşük izlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$).
19. Dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,50\pm 0,70$, kontrol grubunda $2,50\pm 0,52$, tedavi sonrası grupta $2,27\pm 0,75$ şiddetinde bulundu. Hasta grubunda kontrol grubuna göre dermal boyanma yoğunluğu düşüktü ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,007$). Tedavi öncesi ve tedavi sonrası hasta gruplarında dermal kartonektin boyanma yoğunluğu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p=0,480$).
20. Serum IL-17 düzeyleri, 74 serum örneğinin 64'ünde ölçülebilir değerlerde olmadığından istatistiksel değerlendirmeye alınmadı.

21. IL-17 ile tüm psoriasis deri örneklerinde tedavi öncesi ve sonrasında ve kontrol grubunda epidermiste ve dermiste boyanma saptandı.
22. Epidermis boyanma yoğunluğu; hasta grubunda $1,24 \pm 0,43$, kontrol grubunda $2,35 \pm 0,63$, tedavi sonrası grupta $1,20 \pm 0,41$ şiddetinde bulundu. IL-17'nin epidermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda düşük gözlemlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$). IL17'nin tedavi öncesi ve sonrası gruplarda epidermal boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=1$)
23. Dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda $1,36 \pm 0,53$, kontrol grubunda $2,64 \pm 0,63$, tedavi sonrası grupta $1,75 \pm 0,71$ şiddetinde bulundu. IL-17'nin dermal boyanma yoğunluğu hasta grubunda düşük gözlemlendi ve bu düşüklük istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,000$) IL17'nin tedavi öncesi ve sonrası gruplarda dermal boyanma yoğunluğu arasında anlamlı fark bulunmadı ($p=0,058$).
24. Serum ve cilt örneklerinde OPN düzeylerinin tedavi sonrası grupta tedavi öncesine göre anlamlı olarak yüksek, adiponektin ve IL-17 düzeylerinin psoriasis hastalarının cilt örneklerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük, kartonektin düzeylerinin ise psoriasis hastalarının serum ve cilt örneklerinde sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak düşük olduğu gözlemlendi.
25. Çalışmamızda OPN, adiponektin ve kartonektin düzeylerinde serum ve cilt örneklerindeki düzeylerinin paralellik göstermesi ve hastalarda düşük izlenmesinin anlamlı olduğu ve bu bilgilerin psoriasis patogenezi ve psoriasis ile MetS arasındaki adipokin, sitokin etkileşiminin açıklanmasında katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. van de Kerkhof PC, Nestlé FO. Psoriasis In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.135-56
2. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, editors. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2003; 407-427.
3. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 535-546.
4. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157:68-73.
5. ArMetStrong AW, Harskamp CT, ArMetStrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013 Apr;68(4):654-62.
6. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007; 25: 529-534
7. Bremmer S(1), Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo BF Jr, Blauvelt A; National Psoriasis Foundation. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010 Dec;63(6):1058-69.
8. Buommino E, Tufano MA, Balato N, Canozo N, Donnarumma M, Gallo L, et al. Osteopontin: a new emerging role in psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2009; 301: 397-404.
9. Buback F, Renkl AC, Schulz G, Weiss JM. Osteopontin and the skin: multipl emerging roles in cutaneous biology and pathology. *Exp Dermatol*. 2009; 18: 750-759.

10. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 225-23.
11. Gisondi P, Galvan A, Idolazzi L, Girolomoni G. Management of moderate to severe psoriasis in patients with metabolic comorbidities. *Front Med (Lausanne).* 2015 Jan 21;2:1.
12. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol.* 2011 Feb;20(2):81-7.
13. Madanagobalane S, Sandhya V, Anandan S, Seshadri KG. Circulating adiponectin levels in Indian patients with psoriasis and its relation to metabolic syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2014 Mar;18(2):191-6.
14. Kadry D, Hegazy RA, Rashed L. Osteopontin and adiponectin: how far are they related in the complexity of psoriasis? *Arch Dermatol Res.* 2013 Dec;305(10):939-44.
15. Baran A, Flisiak I, Jaroszewicz J, Świdorska M. Effect of psoriasis activity on serum adiponectin and leptin levels. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015 Apr;32(2):101-6.
16. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Dec;159(6):1364-7.
17. Choi KM, Hwang SY, Hong HC, Yang SJ, Choi HY, Yoo HJ, Lee KW, Nam METS, Park YS, Woo JT, Kim YS, Choi DS, Youn BS, Baik SH. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) and pigment epithelium-derived factor (PEDF) concentrations in patients with type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Diabetes.* 2012 Nov;61(11):2932-6.

18. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Jul;71(1):141-50.
19. Çalıkoğlu E. Kundakçı N. Tedavi Ajanlarının Patogenetik Etki Mekanizmaları ve Tedavi Kombinasyonları. *T Klin Dermatoloji*. 2000; 10: 30-36.
20. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol*. 2005; 23: 491-502.
21. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 61: 451-485
22. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (ed). *Dermatoloji*. 3. baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri. 2008;745-764.
23. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol*. 2013;133(2):377-85.
24. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002;41:220-224.
25. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985; 13: 450-456
26. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015 Apr;64(2):313-23.

27. Hébert HL(1), Ali FR, Bowes J, Griffiths CE, Barton A, Warren RB. Genetic susceptibility to psoriasis and psoriatic arthritis: implications for therapy. *Br J Dermatol.* 2012 Mar;166(3):474-82
28. Kundakçi N, Oskay T, Olmez 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 at onset. *Int J Dermatol.* 2002 Jun;41(6):345-8
29. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):606-15.
30. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, Barnetche T, Paul C, Richard MA, Joly P, Le Maître M, Aractingi S, Aubin F, Cribier B, Jullien D, Ortonne JP, Misery L. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013 Aug;27 Suppl 3:30-5.
31. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014 May-Jun;32(3):343-50.
32. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Bruni PL, Ingordo V, Lo Scocco G, Solaroli C, Schena D, Barba A, Di Landro A, Pezzarossa E, Arcangeli F, Gianni C, Betti R, Carli P, Farris A, Barabino GF, La Vecchia C. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005 Jul;125(1):61-7.
33. Furue M, Kadono T. Psoriasis: Behind the scenes. *J Dermatol.* 2016 Jan;43(1):4-8.
34. Grine L, Dejager L, Libert C, Vandenbroucke RE. An inflammatory triangle in psoriasis: TNF, type I IFNs and IL-17. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2015 Feb;26(1):25-33
35. Marinoni B, Ceribelli A, Massarotti MS, Selmi C. The Th17 axis in psoriatic disease: pathogenetic and therapeutic implications. *Auto Immun Highlights.* 2014 Jan 22;5(1):9-19

36. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):524-8.
37. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev*. 2014 Apr-May;13(4-5):490-5.
38. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*. 2007 Jul 21;370(9583):263-71.
39. Oji V, Luger TA. The skin in psoriasis: assessment and challenges. *Clin Exp Rheumatol*. 2015 Sep-Oct;33(5 Suppl 93):S14-9.
40. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):510-8.
41. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):375-88.
42. Kelly JB, Foley P, Strober BE. Current and future oral systemic therapies for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):91-109.
43. Alper S, Akyol M, Atakan N, Baskan EB, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu-2012/Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012. *Turkderm*, 46, 1.
44. van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015 Jan;33(1):73-7.
45. Jackson SM, Nesbitt LT. Glucocorticosteroids In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.2075-2088
46. Fox M, Helfrich Y, Kang S. Other Topical Medications. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.2153-2164
47. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clin Exp Dermatol*. 2013 Aug;38(6):573-88.

48. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis - the updated knowledge. *Postepy Dermatol Alergol.* 2014 Dec;31(6):392-400.
49. James WD, Berger TG, Elston DM. Çev(Aydemir EH). Seboreik Dermatit, Psoriasis, Tekrarlayan Palmoplantar Erüpsiyonlar, Püstüler Dermatit ve Eritrodermi. İç: Andrews' Deri Hastalıkları Klinik Dermatoloji. İstanbul: İstanbul Tıp Kitabevi;2008.s.191-205
50. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol.* 2014 May;53(5):525-38.
51. Nunley JR, Wolverson SE: Systemic drugs. *Dermatolog.* In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.2165-2181
52. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: the new therapeutic frontier. *Arch Dermatol.* 2002 May;138(5):657-63.
53. Racz E, Prens EP(2). Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015 Jan;33(1):79-89.
54. Hönigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet Therapy. *Dermatolog.* In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, editors. *Dermatology.* 3rd ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders;2012.p.2219-2235
55. Tintle SJ, Gottlieb AB(2). Psoriatic arthritis for the dermatologist. *Dermatol Clin.* 2015 Jan;33(1):127-48.
56. Toussirot E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol.* 2014 Aug 12;5:368.
57. Fantuzzi G. Adiponectin in inflammatory and immune-mediated diseases. *Cytokine.* 2013 Oct;64(1):1-10.
58. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol.* 2012 Mar;39(3):212-8.

59. Zhu KJ, Shi G, Zhang C, Li M, Zhu CY, Fan YM. Adiponectin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):438-42.
60. Shibata S, Tada Y, Hau CS, Mitsui A, Kamata M, Asano Y, Sugaya M, Kadono T, Masamoto Y, Kurokawa M, Yamauchi T, Kubota N, Kadowaki T, Sato S. Adiponectin regulates psoriasiform skin inflammation by suppressing IL-17 production from $\gamma\delta$ -T cells. *Nat Commun*. 2015 Jul 15;6:7687.
61. Wölfling B, Buechler C, Weigert J, Neumeier M, Aslanidis C, Schöelmerich J, Schäffler A. Effects of the new C1q/TNF-related protein (CTRP-3) "cartonectin" on the adipocytic secretion of adipokines. *Obesity (Silver Spring)*. 2008 Jul;16(7):1481-6.
62. Schmid A, Kopp A, Hanses F, Karrasch T, Schäffler A. C1q/TNF-related protein-3 (CTRP-3) attenuates lipopolysaccharide (LPS)-induced systemic inflammation and adipose tissue Erk-1/2 phosphorylation in mice in vivo. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Sep 12;452(1):8-13.
63. Keijsers RR, Joosten I, van Erp PE, Koenen HJ, van de Kerkhof PC. Cellular sources of IL-17 in psoriasis: a paradigm shift? *Exp Dermatol*. 2014 Nov;23(11):799-803.
64. Ariza ME, Williams MV, Wong HK. Targeting IL-17 in psoriasis: from cutaneous immunobiology to clinical application. *Clin Immunol*. 2013 Feb;146(2):131-9.
65. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*. 2006 May;23(5):469-80.
66. Renkl AC, Wussler J, Ahrens T, Thoma K, Kon S, Uede T, et al. Osteopontin functionally activates dendritic cells and induces their differentiation towards a Th-1 polarizing phenotype. *Blood* 2005; 106: 946–955.

67. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: An experience from the Middle East. *J Dermatol* 2010; 37: 146-155.
68. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther.* 2010 Mar-Apr;23(2):114-8.
69. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol.* 2011 Apr;20(4):303-7.
70. Upala S, Sanguankeo A. Effect of lifestyle weight loss intervention on disease severity in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2015 Aug;39(8):1197-202.
71. Sterry W, Strober BE, Menter A; International Psoriasis Council. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007; 157: 649-655.
72. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2006; 55: 829-835.
73. Kadry D, Rashed L. Plasma and tissue osteopontin in relation to plasma selenium in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012 Jan;26(1):66-70.
74. Robati RM, Partovi-Kia M, Sadat-Amini H, Haghightakhah HR, Younespour S, Toossi P. Serum osteopontin level and common carotid artery intima-media wall thickness in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016 May;55(5):e262-7.
75. Duarte GV, Boeira V, Correia T, Porto-Silva L, Cardoso T, Macedo MN, Oliveira MF, Carvalho E. Osteopontin, CCL5 and CXCL9 are independently associated with psoriasis, regardless of the presence of obesity. *Cytokine.* 2015 Aug;74(2):287-92.

76. Abdel Hay R, Nour-Edin F, Hegazy R, Khadiga S, Rashed L. Expression of osteopontin genotypes (T-4754-C and A-9138-C) in psoriasis and their relation to metabolic syndrome. *J Dermatol Sci*. 2014 Aug;75(2):150-3.
77. Bulur I, Gülekon A, Erdem Ö, Yücel AA, Çelik S, Aral A. Psoriasis vulgariste osteopontin ve ilişkili sitokin düzeylerinin tedavi, hastalık aktivitesi ve komorbiditeler ile ilişkisi/The relationship of osteopontin and related cytokin levels with disease activity, treatment and comorbidities in psoriasis vulgaris. *Turkderm*,2012, 47(3), 142.
78. Buommino E, De Filippis A, Gaudiello F, Balato A, Balato N, Tufano MA, Ayala F. Modification of osteopontin and MMP-9 levels in patients with psoriasis on anti-TNF- α therapy. *Arch Dermatol Res*. 2012 Aug;304(6):481-5.
79. Abdou AG, El Farargy S, Seleit I, Antar AG, Elhefny M, Elnaidany NF. Osteopontin expression in chronic plaque psoriasis: an association with the severity of disease. *Anal Quant Cytol Histol*. 2012 Apr;34(2):79-85.
80. El-Eishi NH, Kadry D, Hegazy RA, Rashed L. Estimation of tissue osteopontin levels before and after different traditional therapeutic modalities in psoriatic patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013 Mar;27(3):351-5.
81. Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res*. 2011 Aug;303(6):451-5.
82. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1207-8.
83. Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum level of adiponectin increases and those of leptin and resistin decrease following the treatment of psoriasis. *J Dermatol*. 2013 Jun;40(6):475-6.

84. Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. *J Dermatol Sci*. 2009 Jul;55(1):62-3.
85. Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, Yamamoto M, Kamata M, Karakawa M, Asano Y, Mitsui H, Sugaya M, Kadono T, Saeki H, Kanda N, Sato S. Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis: induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J Dermatol*. 2011 Mar;164(3):667-70.
86. Tutkun SB, Gül Ü, Erdogan S, Kiliç A. Psoriaziste adiponektin düzeyi ve hastalık siddeti ile ilişkisi/Adiponectin level in psoriasis and its association with disease severity. *Turkderm*, 2014; 48(1), 17.
87. Yoo HJ, Hwang SY, Hong HC, Choi HY, Yang SJ, Choi DS, Baik SH, Blüher M, Youn BS, Choi KM. Implication of progranulin and C1q/TNF-related protein-3 (CTRP3) on inflammation and atherosclerosis in subjects with or without metabolic syndrome. *PLoS One*. 2013;8(2):e55744.
88. Sugiyama H, Gyulai R, Toichi E, Garaczi E, Shimada S, Stevens SR, et al. Dysfunctional blood and target tissue CD4+CD25 high regulatory T cells in psoriasis: Mechanism underlying unrestrained pathogenic effector T cell proliferation. *J Immunol* 2005; 174: 164-173.
89. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010; 130: 1373-1383.
90. Zhang L, Yang XQ, Cheng J, Hui RS, Gao TW. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3(+) Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clin Immunol*. 2010; 135: 108-117.
91. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD, et al. Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells. *Nat Immunol*. 2007; 8: 950-957.

92. Takahashi H, Tsuji H, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum cytokines and growth factor levels in Japanese patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2010; 35: 645-649.



