

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞİDDETLİ PSORİAZİSLİ HASTALARDA
SERUM İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİ:
SERUM AMİLOİD A VE SENSİTİF C REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİNİ KARŞILAŞTIRAN BİR ÇALIŞMA

HAZIRLAYAN
Dr. Sibel ERGİN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2009

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

ŞİDDETLİ PSORİAZİSLİ HASTALARDA
SERUM İNFLAMATUVAR BELİRTEÇLERİ:
SERUM AMİLOİD A VE SENSİTİF C REAKTİF PROTEİN
DÜZEYLERİNİ KARŞILAŞTIRAN BİR ÇALIŞMA

HAZIRLAYAN
Dr. Sibel ERGİN

DANIŞMAN
Prof. Dr. Nilgün ATAKAN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2009

ÖZET

Ergin S, Şiddetli psoriazisli hastalarda serum inflamatuvar belirteçleri: Serum amiloid A ve sensitif C reaktif protein düzeylerini karşılaştıran bir çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı Tezi. Ankara, 2009.

Psoriazis derinin sık, inflamatuvar bir hastalığıdır. Bu çalışmanın amacı şiddetli psoriazis tanısı alarak sistemik ajanlar ve fototerapi ile tedavi planı yapılan hastalarda serum amiloid A (SAA) protein ve sensitif C reaktif protein (CRP) düzeylerini incelemek, hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmak ve uygulanan tedavi seçeneklerinin psoriaziste gelişen sistemik inflamasyon üzerindeki etkilerini saptamaktır. Çalışmaya 45 psoriazisli hasta ve kontrol grubu için 45 sağlıklı birey dahil edildi. Hasta grubunun ortalama psoriazis alan şiddet skoru (PASI) $22,44 \pm 9,28$ olarak bulundu. Çalışmada psoriazisli hastaların ortalama SAA protein değeri $5,82 \pm 4,59$ ng/ml ve ortalama sensitif CRP değeri $0,55 \pm 0,43$ mg/dl olarak bulundu. Çalışmada psoriazisli hastalar ile kontrol grubu arasında SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri açısından anlamlı fark bulunmaktaydı ($p = 0,035$, $p = 0,01$). Tüm tedaviler ile SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinde anlamlı düşüş elde edildi ($p = 0,03$, $p = 0,02$). Hastaların vücut kitle indeks değerleri ile sensitif CRP değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmaktaydı ($r = 0,49$, $p = 0,02$). Hasta grubunda tedavi yanıtı ile vücut kitle indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmaktaydı ($r = -0,37$, $p = 0,013$). Sonuç olarak şiddetli psoriazisli hastalarda SAA protein ve sensitif CRP kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır. Tedaviler sonrası azalan serum inflamatuvar belirteçleri nedeniyle psoriazis etkin tedavisinin bu popülasyondaki artmış kardiyovasküler riski de azaltılabileceği öngörülebilir. PASI düşüşünün vücut kitle indeksi ile negatif korele olması obez hastalarda artmış inflamatuvar yükün psoriazis tedavisine yanıtı geciktirdiğini ve inflamatuvar belirteçlerin daha da yükselmesine neden olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Psoriazis, İnflamasyon, Serum amiloid A protein, Sensitif C reaktif protein

ABSTRACT

Ergin S, Serum inflammatory marker levels in severe psoriasis: A study comparing serum amyloid A and sensitive C reactive protein, Thesis from Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Dermatology. Ankara, 2009.

Psoriasis is a common inflammatory disease of the skin. The objective of this study is to determine serum amyloid A (SAA) protein and sensitive CRP (C reactive protein) levels, to investigate the relationship between these markers and disease activity and to find out the effect of different treatment modalities on the systemic inflammation caused by psoriasis in severe psoriatic patients who were planned to be treated with either systemic agents or phototherapy. 45 patients with severe psoriasis and 45 healthy individual were enrolled for the study. Mean psoriasis area severity index (PASI) of the patients was $22,44 \pm 9,28$. Mean SAA protein level was $5,82 \pm 4,59$ ng/ml and mean sensitive CRP level was $0,55 \pm 0,43$ mg/dl. There was significant difference in SAA and sensitive CRP levels between patient and control groups ($p = 0,035$, $p = 0,01$). All treatment modalities succeeded in reducing the levels of SAA and sensitive CRP statistically ($p = 0,03$, $p = 0,02$). A significant correlation between body mass index values and sensitive CRP levels was found ($r = 0,49$, $p = 0,02$). The treatment outcome was negatively correlated with the body mass index values of the patients ($r = -0,37$, $p = 0,013$). Serum inflammatory markers SAA and sensitive CRP are shown to be significantly elevated in patients with severe psoriasis. All therapies efficiently decreased the levels of these inflammatory markers. The decrease in levels of sensitive CRP and SAA protein implicate that antipsoriatic treatment modalities may be able to suppress the inflammation as well as elevated cardiovascular risk produced by psoriasis. The negative correlation between treatment outcome and body mass index and higher sensitive CRP levels in obese psoriatic patients may be interpreted as elevated inflammatory burden delaying the improvement of psoriasis increasing the inflammatory markers to higher levels.

Keywords: Psoriasis, Inflammation, Serum amyloid A protein, Sensitive C reactive protein

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaya başladığım günden bu yana çalışmalarımda bana her türlü yardım ve imkanı sağlayan ve tezimin her aşamasında destek ve katkılarını esirgemeyen, başta tez danışmanım, kıymetli hocam Sayın Prof. Dr. Nilgün Atakan olmak üzere, Anabilim Dalımız tüm öğretim üyelerine, araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hastaların laboratuvar değerlendirmelerini yapan Uzm. Dr. Çağatay Kundak'a, tüm çalışma boyunca desteklerini yanında hissettiğim fototerapi ünitesi çalışanları Hüsne Öztürk, Ezgi Sincer ve hemşiremiz Gülten Zafer'e, çalışmanın finansal desteğini sağlayan Dermatoimmunoloji Derneği'ne içtenlikle teşekkür ederim.

Beni eğitim ve çalışma hayatımın her aşamasında destekleyerek yüreklendiren anne ve babama, karşılaştığım her zorlukta yanımda olan ablalarım Uzm. Dr. Ayşegül Çakır ve Funda Ölçüm'e ve tezimin her aşamasında gösterdiği anlayış ve destekten ötürü eşim Onur'a sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLOLAR DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psoriasis	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2. Epidemiyoloji.....	2
2.1.3. Etyoloji.....	2
2.1.4. Patogenez	4
2.1.5. Klinik	9
2.1.6. Histopatoloji.....	11
2.1.7. Tedavi	11
2.2. Psoriasis ve sistemik inflamasyon	19
2.2.1. Psoriasisde sistemik inflamasyonun klinik belirtileri	19
2.2.2. Sistemik inflamasyon belirteçleri	24
3. BİREYLER VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışmaya kabul edilme kriterleri.....	28
3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri	28
3.3. Hastalar ve tedavi şekli	28
3.4. Yöntemler	30
3.4.1. Serum amiloid A protein ölçülmesi	31

3.3.2. Sensitif C reaktif protein ölçülmesi	31
3.5. İstatistiksel analizler	31
3.6. Etik kurul izni	32
4. BULGULAR.....	35
4.1.Hastaların demografik ve klinik özellikleri	33
4.2.Hasta grubunda psoriasis komorbiditeleri açısından risk faktörleri ve belirteçleri	41
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	61
7. KAYNAKLAR	63
8. EKLER.....	75
Ek 1. Hasta takip formu	75
Ek 2. Aydınlatılmış onam formu	77

SİMGELER VE KISALTMALAR

ALT:	alanin aminotransferaz
ANA:	antinükleer antikor
ASH:	antijen sunucu hücre
AST:	aspartat aminotransferaz
CRP:	C reaktif protein
CD:	cluster of differentiation (diferansiasyon kümesi)
CLA:	cutaneous lymphocyte antigen (kütanöz lenfosit ilişkili antijen)
dbUVB:	dar bant ultraviolet B
DH:	dendritik hücre
DLQI:	dermatology life quality index (dermatoloji hayat kalite indeksi)
DNA:	deoxyribonucleic acid (deoksiribonükleik asit)
dsDNA:	double-stranded deoxyribonucleic acid (çift zincir deoksiribonükleik asit)
HDL:	high density lipoprotein (yüksek dansiteli lipoprotein)
HIV:	human immunodeficiency virus (insan immün yetmezlik virüsü)
HLA:	human leukocyte antigen (insan lökosit antijeni)
HSP:	heat shock protein (ısı şok proteini)
ICAM:	intercellular adhesion molecule (interselüler adezyon molekülü)
IGF:	insuline like growth factor (insülin benzeri büyüme faktörü)
IFN:	interferon
IL:	interlökin
NOS:	nitrik oksit sentaz
LDL:	low density lipoprotein (düşük dansiteli lipoprotein)
LFA:	lymphocyte function associated antigen (lenfosit fonksiyon ilişkili antijen)

MHC:	major human histocompatibility antigen (major insan doku antijeni)
MOP:	metoxypsoralen (metoksipsoralen)
NFATc:	nuclear factor of activated T cells (aktif T hücre nükleer faktörü)
NF- κ B:	nükleer faktör-kappa beta
NK:	natural killer (doğal katil)
PAI:	plazminojen aktivator inhibitörü
PASI :	psoriasis area severity index (psoriazis alan şiddet indeksi)
PDGF:	platelet derived growth factor (platelet kaynaklı büyüme faktörü)
PsA:	psoriatik artrit
PUVA:	psoralen ve ultraviole A
RAR:	retinoic acid receptor (retinoik asit reseptörü)
SAA:	serum amiloid A protein
SLE:	sistemik lupus eritematozus
SPSS:	statistical package for social sciences (sosyal bilimler için istatistik paketi)
TCR:	T cell receptor (T hücre reseptörü)
TGF:	tumour growth factor (tümör büyüme faktörü)
T _h :	T helper (yardımcı T hücre)
TNF:	tumour necrosing factor (tümör nekroze edici faktör)
VCAM:	vascular cell adhesion molecule (vasküler hücre adezyon molekülü)
VEGF:	vascular endothelial growth factor (vasküler endotelial büyüme faktörü)
VKİ:	vücut kitle indeksi
VLDL:	very low density lipoprotein (çok düşük dansiteli lipoprotein)
VYA:	vücut yüzey alanı

1. GİRİŞ

Psoriasis derinin sık görülen kronik, inflamatuvar bir hastalığıdır. Etiyopatogenezi tam olarak aydınlatılamamış olan psoriasis, genel olarak kronik T hücre aktivasyonunun keratinosit çoğalmasına neden olduğu otoimmün bir hastalık olarak kabul edilmektedir. T helper-1 lenfositler (T_H-1) ve bu lenfositlerden salınan tümör nekroze edici faktör alfa (TNF- α), interferon gama (IFN- γ) ve interlekin-2 (IL-2) gibi moleküllerin tanımlanmasıyla psoriasis etyopatolojisindeki sitokin ağı ve sistemik inflamatuvar yanıt ön plana çıkmış, bu mekanizmayı hedefleyerek etkinlik gösteren çeşitli biyolojik (anti-TNF) ajanlar güçlü antipsoriatik etkinlikleri ile tedavi seçenekleri arasında yerlerini almışlardır.¹ Son dönemlerde yapılan çalışmalarda psoriasis ile artmış birliktelik gösterdiği anlaşılan ateroskleroz, obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi ve metabolik sendrom; etyopatogenezlerinde ortak olarak sistemik inflamatuvar sürecin bulunduğu psoriasis komorbiditeleri olarak kabul edilmeye başlanmıştır.²

Serum A amiloid protein (SAA) ve sensitif C reaktif protein (CRP) sistemik inflamasyon belirteci olarak kabul edilen ve kardiyovasküler hastalıklara yakalanma riskini gösterebilen yeni prediktörler olarak tanımlanmaktadır.³ Psoriasis hastalarında bu yeni parametrelerin değerlendirilmesinin psoriasisin deriye sınırlı klinik görünümünün altında yatan sistemik inflamatuvar süreci araştırmada yararlı olabileceği düşünülmektedir. Bugüne dek psoriasisde bu inflamatuvar belirteçlerin hastalık aktivitesi ve tedaviye yanıt ile korelasyonunu değerlendiren bir çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde bulunmamaktadır.

Bu çalışmanın amacı, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalında takip edilerek şiddetli psoriasis tanısı ile fototerapi (dar band UVB), sistemik tedaviler (metotreksat, siklosporin, asitretin) veya biyolojik ajanlar (infliksimab, etanersept, adalimumab) ile tedavi planı yapılan hastalarda, SAA protein ve sensitif CRP düzeylerini inceleyerek bu belirteçlerin hastalık aktivitesi ile ilişkisini araştırmak ve uygulanan tedavi seçeneklerinin psoriasisde gelişen sistemik inflamasyon üzerindeki etkilerini saptamak olarak belirlenmiştir. Çalışmamızda psoriasis hastaları demografik özellikler, sistemik hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından benzer bir kontrol grubu ile karşılaştırılarak incelenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis, beyaz renkli skuamli keskin sınırlı, eritemli papül ve plaklarla seyreden kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak, sedefi renginden dolayı sedef hastalığı olarak da bilinmektedir.

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis sık görülen bir deri hastalığıdır. Popülasyonun % 1-3'ünde psoriasis görülmektedir. Psoriasis prevalansı ırk, coğrafi durum ve çevresel faktörlerden dolayı değişkenlik gösterir. Bu faktörlere bağlı olarak psoriasis görülme oranı % 0,5 ile % 4,6 arasında değişebilmektedir.⁴ Soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sık görülen psoriasis; beyaz ırkta daha fazla, Asyalılar, Afrika-Amerika kökenlilerde ve Kızılderililerde daha az görülmektedir. Türkiye'deki psoriasis insidansı 2002 yılında yapılan bir çalışmada % 1,3 olarak bulunmuştur.⁵ Psoriasisin çocuklarda görülme sıklığı % 0,1-3'tür.⁶

Psoriasis her iki cinsiyette eşit olarak gözlenmektedir, kadınlarda erkeklerden daha erken yaşta ortaya çıkmaktadır. Ailesinde psoriasis öyküsü bulunan bireylerde psoriasisin daha erken yaşlarda ortaya çıkma ihtimali artmaktadır.⁷ Hastaların % 75'inde başlangıç 40 yaşın altında görülmektedir. Psoriasisin 20-30 yaş ve 50-60 yaş civarında olmak üzere iki yaş aralığında daha sık olarak ortaya çıktığı saptanmıştır. Bu yaş aralıkları da göz önüne alınarak ortaya çıkış zamanına göre psoriasis, erken ve geç başlangıçlı olmak üzere iki tipe ayrılarak incelenmektedir. Erken başlangıçlı psoriasisde daha sıklıkla ailede psoriasis öyküsü bulunmakta ve hastalığın daha şiddetli seyretme eğiliminde olduğu bilinmektedir.⁸

2.1.3. Etyoloji

Psoriasisin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hücresel immünitede oluşan bir disregülasyon sonucu deride artan uyarılmış T hücrelerin ve salınan sitokinler ile proliferasyon olarak karakteristik lezyonları oluşturan keratinositlerin rol aldığı otoimmün, inflamatuvar bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir.¹ Psoriasis etyolojisinde pek çok faktör bulunmaktadır.

Genetik Faktörler:

Kronik plak tip psoriazisli hastaların yaklaşık % 30'unda ailede psoriazis öyküsü bulunmaktadır. Psoriazisi olan bireylerin monozygotik ikizlerinde %70, dizigotik ikizlerinde ise %30 oranında psoriazis görülmektedir.¹ Psoriazisin HLA (human leukocyte antigen) gen kümesinde çeşitli lokalizasyonlarda bulunan allellerle birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Psoriazisli hastalarda yüksek oranda saptanan HLA antijenleri HLA-A2, HLA-A30, HLA-B13, HLA-B17, HLA-B27, HLA-B39, HLA-Bw6, HLA-Bw17, HLA-Bw16, HLA-Bw37, HLA-Bw57, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR2, HLA-DR4, HLA-DR7'dir. Guttat psoriazisde HLA-Cw6 ve HLA-B17'nin, püstüler psoriazis ve psoriatik artritte ise HLA-B27'nin daha sıklıkla bulunduğu gösterilmiştir. Erken başlangıçlı psoriazisde HLA-Cw6, HLA-B57, HLA-DR7 daha sık olarak saptanmaktadır ve bu allellerin ailesel kalıtımla ilişkili olduğu bilinmektedir. Geç başlangıçlı psoriazisde ise anlamlı HLA birlikteliği gösterilememiştir.^{9,10}

Psoriazisli ailelerde yapılan pedigrî analizleriyle psoriazis için en uygun genetik modelin poligenik kalıtım modeli olduğu sonucuna varılmıştır. Psoriazise eğilim yaratabilecek çok sayıdaki gen loküslerini içeren major psoriazis genleri PSORS1 (kromozom 6p21.3), PSORS2 (kromozom 17q), PSORS3 (kromozom 4q), PSORS4 (kromozom 1q), PSORS5 (kromozom 3q), PSORS6 (kromozom 19p) ve PSORS7 (kromozom 1p) olarak haritalandırılmıştır.¹¹

Çevresel Faktörler:

Köbner fenomeni epiderminin zedelenmesine yol açan fiziksel travmalar sonucunda lezyonsuz deri bölgelerinde psoriazis lezyonlarının ortaya çıkması olarak tanımlanır ve psoriazisli hastaların yaklaşık % 25'inde gözlenir. Ayrıca psoriazis lezyonlarının yoğun güneş maruziyeti, çeşitli ilaç döküntüleri ve viral ekzantemler gibi kütanöz hasara neden olan durumlar sonrası da alevlenebildiği bilinmektedir.¹¹

Enfeksiyonlar:

Psoriazisin ortaya çıkışında veya alevlenmesinde önemli rol oynadığı düşünülen başlıca enfeksiyonlar streptokok enfeksiyonlarıdır. Grup A beta hemolitik streptokoklara bağlı gelişen tonsillit veya farenjitte 2-3 hafta sonra guttat psoriazis tetiklenebilmektedir.¹¹ İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) enfeksiyonu ile de psoriazisin alevlenebileceği gösterilmiştir. HIV pozitif bireylerde psoriazis insidansı artmamıştır ancak psoriazis bu popülasyonda daha şiddetli seyretmektedir. Psoriazis

HIV enfeksiyonunun ilk bulgusu olarak ortaya çıkabilmekte ve bu enfeksiyon nedeni ile stabil kronik plak psoriazis lezyonlarında alevlenme gelişebilmektedir.¹¹

Endokrin Faktörler:

Hipokalsemi jeneralize püstüler psoriazis için önemli bir tetikleyici faktör olarak bilinmektedir. Gebelik sırasında psoriazis farklı seyir gösterebilir. İmpetigo herpetiformis olarak bilinen gebelikte gelişen jeneralize püstüler psoriazise bazen hipokalsemi eşlik edebilmektedir.¹

İlaçlar:

Antimalaryal ilaçlar, beta adrenerjik blokörler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, sistemik kullanılan kortikosteroidler, indometazin gibi steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve lityum psoriazisi alevlendiren ilaçlar olarak bilinmektedir.¹²

Diğer Faktörler:

Diyet, yaşam tarzı, sigara kullanımı ve alkol tüketiminin psoriazis seyrini etkileyebildiği bilinmektedir. Son yapılan bir çalışmada psoriazis başlangıç yaşının sigara kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³ Sigara kullanımının palmoplantar püstülozis için de önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.¹⁴

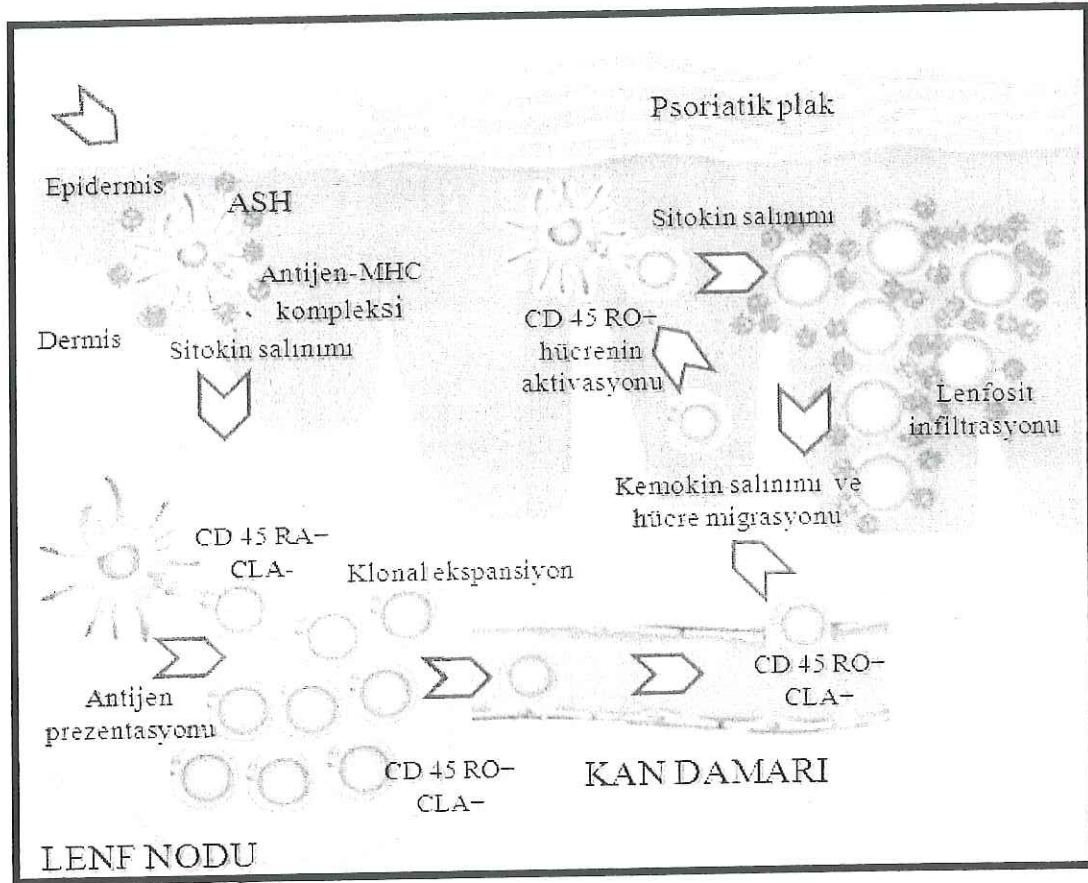
2.1.4. Patogenez

Belirli HLA tipleri ile birliktelik gösterdiği bilinen psoriazis patogenezinde psoriatik deride çok sayıda bulunan aktive T lenfositler, sayıca artmış Langerhans hücreleri, keratinositlerde artmış olarak eksprese edilen adezyon molekülleri ve T_H-1 kaynaklı olduğu düşünülen sitokin profili başta olmak üzere genel olarak bakıldığında en önemli rolün immün sistem elemanlarına ait olduğu görülmektedir. 1980 öncesinde ana etyopatolojik mekanizmanın klinikte ön planda yer alan skuamlara neden olan epidermal hiperproliferasyon olduğu düşünülürken son yıllarda psoriazise genetik yatkınlık zemininde oluşan T hücre aktivasyonu ve dermal inflamasyona ikincil oluşan anormal keratinosit proliferasyonu ile karakterize otoimmün inflamatuvar bir hastalık olarak bakılmaktadır.

Güncel psoriazis patogenezine göre; olgun antijen sunucu hücreler (ASH) henüz tanımlanamamış olan polipeptit yapıdaki antijenik kompleksi tanımakta ve bunları işlemiden geçirerek periferik lenfoid dokuda naif CD45RA⁺ T hücrelere bu antijeni sunarlar. Bu sunum sırasında ASH ve T hücre arasında bir immünolojik sinaps

oluşur. İmmünolojik sinaps aracılığı ile ASH'ler antijenik kompleksi MHC (major histokompatabilitate kompleks) sınıf I veya II molekül kompleksleriyle işleyerek çoklu sinyallerle T lenfositlere sunmaktadırlar. Bu sunum sırasında MHC (major histokompatabilitate kompleks) ve TCR (T hücre reseptör) etkileşirken diğer aksesuar moleküllerin de (LFA-3/CD2, ICAM-1/LFA-1, VLA4/VCAM-1, CD40/CD40 ligant, B7 kompleks/CD28) birbirleri ile etkileşimi gelişmektedir. T lenfositler psoriasis için henüz tanımlanamamış olan bu antijeni tanıyarak aktive olurlar ve maturasyon gösterirler. Antijene özgü aktive CD45RO⁺ T hücreler klonal ekspansiyona ve diferansiyasyona uğrar, hafıza ya da efektör T hücreleri haline gelerek deriye göç ederler. Deriye göç eden aktive T lenfositler yüksek miktarlarda proinflamatuvar sitokinler olan TNF- α (tümör nekroze edici faktör alfa) ve IFN- γ (interferon gama) salgılamaktadır. TNF- α üretimi; IL-1, IL-2, GM-CSF (granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör) ve IFN- γ gibi sitokinlerle daha da arttırılmaktadır. T lenfositlerden salınan TNF- α ve IFN- γ , keratinositlerden IL-8 salgılanmasına ve polimorfonükleer lökosit ağırlıklı inflamatuvar hücrelerin epidermise gelmesine yol açmaktadır. Epidermise göç eden inflamatuvar hücreler birikerek, bazal membranı ve dezmozomal bağlantıları tahrip ederler. Gelişen hasara cevap olarak yara iyileşmesi sürecine benzer bir yanıtla mitojenik sitokinler salgılanır, keratinositler proliferasyon olarak psoriatik lezyonları oluşturur. Devam eden inflamatuvar hücre kemotaksisi ve sitokin salınımı sonucu tekrarlayan lezyonlar ile klinik seyrin kronik bir hal aldığı düşünülmektedir (Şekil 2.1).

Son dönemlerde patogeneizde immünolojik sinapstaki molekülleri hedefleyerek psoriasis tedavisine yenilik getiren biyolojik ajanlar, hastalıkta rol oynayan CD4⁺ ve CD8⁺ T lenfosit aktivasyonunu engelleyebilmektedir.¹⁵



Şekil 2.1. Psoriasis patogeneğinde rol alan immün sistem elemanları.

Psoriasis immünopatogeneğinde rol oynayan hücreler

T Lenfositler:

Psoriatik lezyonlarda yer alan epidermal T lenfositler başlıca $CD8^+$ T lenfositlerdir. Dermal T lenfositler ise $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfositlerden oluşmaktadır. Dermal $CD4^+$ T lenfositler çoğunlukla kütanöz lenfosit antijen (CLA) eksprese eden hücrelerdir. Erken psoriatik plakta aktive $CD4^+$ T lenfosit infiltrasyonu gözlenirken geç lezyonlarda tersine $CD8^+$ T lenfosit infiltrasyonu bulunmaktadır. Psoriasisın HLA-C ile birliktelik göstermesi ve HIV pozitif hastalarda azalan $CD4^+$ T lenfosit sayısına rağmen psoriasisın alevlenebilmesi nedeni ile psoriasisdeki esas patolojik hücre grubunun $CD8^+$ T lenfositler olduğu öne sürülmüştür. Diğer yandan ciddi kombine immün yetmezlikli fare modellerinde yapılan deneylerde $CD4^+$ T lenfosit enjeksiyonu ile psoriasis oluşturulabilirken $CD8^+$ T lenfosit enjeksiyonu ile psoriasis geliştirilememiştir. Bu veriler ışığında günümüzde psoriatik lezyonların her iki hücre grubunun varlığı ve interaksyonu ile geliştiği kabul edilmektedir.^{15,16}

Psoriatik lezyonlarda bulunan önemli bir T hücre subgrubu $CD4^+ CD25^+$ T regülatör lenfositlerdir. Regülatör T lenfositler transkripsiyon faktörü, FoxP3, sitotoksik T lenfosit antijen-4 reseptörü ve nörolipin-1 eksprese etmektedirler. Bu moleküllerin ekspresyonu ile T regülatör lenfositlerin, $CD4^+$ ve $CD8^+$ T lenfosit fonksiyonlarını nonspesifik olarak baskıladıkları saptanmıştır. IL-10 ve tümör büyüme faktörü beta (TGF- β) gibi immüsupresif sitokinlerin sekresyonunun da regülatör T lenfositlerin diğer T lenfositler üzerine olan inhibitör etkilerini desteklediği gösterilmiştir.¹⁷ Psoriazisli hastalarda yeterli fonksiyon gösteremediği düşünülen regülatör T lenfositlerin psoriazis patogenezinin sorumlu diğer T lenfositleri yeterli oranda suprese edemediği ve psoriatik plak oluşumunu engelleyemediği düşünülmektedir.¹⁵

Psoriazisde rol alan diğer bir T hücre subgrubu olan T_h17 hücreler, IL-6, IL-17 ve IL-22 gibi sitokinleri salgırlar. Psoriatik deri lezyonlarında ve periferik kanda yükselmiş olarak tespit edilen IL-17 seviyesinin psoriazis aktivesi ile korele olduğu gösterilmiştir.¹⁸ IL-17; psoriazis aktivitesini TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi inflamatuvar sitokinlerin salınımını uyarak arttırabilmektedir. Ayrıca IL-17'nin psoriazis dışında romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda, koroner arter hastalığında, multiple sklerozda, deneysel otoimmün ensefalitlerde ve iskemik serebrovasküler innelerde de yüksek seviyede bulunduğu anlaşılmıştır.^{19,20,21} T_h17 hücrelerden salgılanan bir diğer sitokin olan IL-22 keratinosit proliferasyonunu uyarmaktadır. IL-22 psoriatik deri lezyonunda IFN- γ 'dan 10 kat yüksek oranda tespit edilmiştir ve psoriatik lezyonların alevlenmesinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir.²²

Dendritik hücreler:

DH'ler (dendritik hücre) profesyonel ASH grubuna ait, endojen ve ekzojen antijenleri saptayan, bu antijenleri hücre içine alarak işleyen ve lenf nodlarına giderek T lenfositlere sunan hücrelerdir. Bu hücreler sundukları antijenler ile T lenfositleri aktive ederek spesifik T lenfosit yanıtının oluşmasını sağlarlar. Tanımlanan DH'ler psoriazisli deride özellikle dermiste artmış olarak bulunurlar. CD80, CD83, CD86 gibi çoğu matür ve aktive fenotipteki hücrelerde görülen molekülleri eksprese ederler. İnflamatuvar DH ve plazmositoid DH'ler olarak bilinen farklı subtipteki DH'ler ise psoriatik lezyonlarda küçük bir alt grubu oluşturmalarına rağmen

uyarıldıklarında yüksek miktarda interferon- α (IFN- α , TNF- α , IL-12, IL-15, IL-23 gibi sitokinleri üretebilmektedirler. Bu sitokinler özellikle T lenfosit proliferasyonuna yol açmaktadırlar. Dermal DH'lerin psoriazisli hastaların psoriatik lezyon bulunmayan sağlam derilerinde de aktive halde bulunduğu gösterilmiştir.²³

Keratinositler:

Psoriatik lezyonların en belirgin özelliği olan epidermal hiperproliferasyon ilk olarak 1963 yılında Van Scott ve Ekel tarafından tanımlanmıştır.²⁴ Sağlıklı bireylerde epidermal germinatif hücrelerin % 60-70'i büyüme siklusuna girerken, psoriazisde bu oran %100'e çıkmaktadır. Epidermal proliferasyon ve hücre döngüsü normal deri ile karşılaştırıldığında psoriazisde yaklaşık 10 kat artmıştır. Bu durumun keratinositlerin T lenfosit subgruplarından salgılanan büyüme faktörlerine ve IFN- γ 'ya karşı hiperreaktivite göstermesi sonucu geliştiği düşünülmektedir. IFN- γ etkisi altında keratinositler normalde eksprese etmedikleri HLA-DR, intraselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve ICAM-3 gibi molekülleri eksprese ederler. Bu moleküller antijen sunumunda, lökosit trafiği ve adezyonunda önemli rol oynamaktadırlar. Epidermiste özellikle bazal tabakada eksprese edilen ICAM-1 ve ICAM-3 aktive T lenfositlerin lenfosit ilişkili antijen-1'e (LFA-1) bağlanarak epidermise yerleşmelerini sağlamaktadır.²⁵ Son yıllarda keratinositlerin IL-1 α , IL-2, IL-6, IL-8, IL-15 ve IL-18 üretimiyle de inflamatuvar patogeneze katkıda bulundukları gösterilmiştir.²⁶

Doğuştan katil T hücreleri:

CD3⁺ T hücreler olan doğuştan katil T hücreler (NK-T) doğal immünite ile kazanılmış immünite arasında köprü görevi görmektedir. Bu hücreler psoriatik lezyonlarda, psoriazisli hastaların lezyonsuz derilerine ve sağlıklı insan derisine oranla daha fazla sayıda bulunmaktadır.¹⁵ NK-T hücreleri keratinosit yüzeyinde bulunan CD1d molekülü ile sunulan glikolipit antijeni tanıyarak aktive olurlar ve önemli miktarda IFN- γ üretirler.

Psoriazis immünopatogenezinde rol alan sitokinler:

Psoriazis T_h-1 profilindeki sitokinler olan IFN- γ , IL-2 ve TNF- α 'nın baskın olarak rol aldığı bir inflamatuvar hastalıktır. Derideki tüm hücreler tarafından salgılanan primer proinflamatuvar sitokin TNF- α 'nın psoriatik lezyonlarda, psoriatik artrit olmaksızın sinoviyumda ve serumda artmış olduğu gösterilmiştir.¹⁵ TNF- α

keratinosit proliferasyonunu arttırmakta ve apoptozunu inhibe etmektedir. Ayrıca TNF- α 'nın ICAM-1 ekspresyonunu aktive ederek T hücre adezyonu ve trafiğinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. TNF- α vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) salınımı ve ekspresyonundan yani anjiogenezden de sorumludur. TNF- α birçok inflamatuvar etkisini nükleer faktör kappa beta (NF- κ B) adı verilen transkripsiyon faktörü aktivasyonu ile gerçekleştirmektedir. NF- κ B ekspresyonunun da psoriasis lezyonlarında artmış olduğu gösterilmiştir. IL-17 ile salınımı uyarılan TNF- α ve IL-6 sistemik düzeyde inflamatuvar sitokinler olarak kabul edilmektedirler ve psoriasis dışında koroner arter hastalığı, obezite, tip 2 diyabet ve metabolik sendromda da artmış seviyelerde saptanmışlardır.^{27,28}

IFN- γ aktive CD4⁺, CD8⁺ T lenfositler ve NK hücrelerince üretilmektedir. IFN- γ psoriasis patogenezine keratinositler üzerindeki ICAM-1, IL-8 ve HLA-DR ekspresyonunu arttırarak ve T hücrelerin epidermis içerisine göçünü kolaylaştırarak katkıda bulunmaktadır. Psoriatik deride artmış olarak görülen diğer sitokinler olan IL-15, IL-18, IL-22 ve IL-23 de IFN- γ yapımını uyararak epidermal hiperplaziye yol açmaktadır.²⁹

Psoriasis patogenezinde yer alan diğer sitokinler endotelin-1, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-1) ve IGF-II, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IL-24 olarak sıralanabilir.³⁰

2.1.5. Klinik

Psoriasis, klinik görünümüyle çok çeşitli kütanöz bulguları içeren geniş bir spektrumda incelenebilir. Farklı klinik tiplerinde dahi deri lezyonlarında eritem, kalınlaşma ve skuam oluşumu gibi major psoriatik özellikler gözlenebilmektedir.

Kronik plak psoriasis:

Keskin sınırlı, eritemli, skuamlı papül ve plaklar diz, dirsek, saçlı deri ve lumbosakral bölgelerde bilateral ve simetrik olarak yerleşir. Hastaların % 30'unda genital bölge tutulumu gözlenmektedir. Kepekler künt bir cisimle kazınırsa kuru, beyaz kepekler halinde döküldükleri gözlenir. Bu dökülme kurumuş mum damlasının kazınmasındaki beyazlaşmaya benzetilerek mum lekesi fenomeni adını almaktadır. Skuamların kazınmasının devam etmesiyle kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları gözlenmesine ise Auspitz belirtisi denmektedir. Olguların % 10-78'inde

pitting (yüksük tırnak), yağ lekeleri (tırnaklarda sarı-kırmızı yağlı görünümlü lekeler), onikolizis, subungual hiperkeratoz olmak üzere tırnak tutulumu gözlemlenebilir.^{1,7}

Guttat psoriasis:

Bu klinik tip gövde ve proksimal ekstremitelerde yerleşen 0,5-1 cm çapında lezyonlar ile karakterizedir. Guttat psoriasis özellikle erken çocukluk çağında ve genç erişkinlerde daha sık görülür. Sıklıkla geçirilmiş streptokokkal enfeksiyonlar tetikleyici faktör olarak saptanmaktadır. Çocuklarda haftalar ve aylar içinde kendiliğinden gerileyerek çok iyi bir seyir gösteren guttat psoriasis erişkinlerde kronikleşebilmektedir.^{7,11}

Eritrodermik psoriasis:

Psoriazisin saçlı deri, yüz, gövde, kollar, bacaklar ve tırnaklar da dahil olmak üzere vücut bölgelerinin % 90'ından fazlasını tutarak oluşturduğu ciddi bir klinik tiptir. Skuamlar hemen hiç görülmezken, eritem ön plandadır. Hastalarda ateş, halsizlik, yaygın lenfadenopati, sıvı ve elektrolit dengesizliği gelişebilir. Psoriazisi alevlendirebilen tetikleyici faktörler ile birlikte oluşabilen eritrodermik psoriasis, psoriasis vulgaris lezyonları olmadan aniden de başlayabilir. Eritrodermik psoriasis diğer klinik tiplere göre tedavilere daha dirençli seyredebilir. Periferik vazodilatasyona ikincil prerenal böbrek yetmezliği, oligüri ve kalp yetmezliğine neden olarak mortaliteye yol açabilen ciddi bir klinik tablodur.⁷

İnvers psoriasis:

Koltuk altı, kasık, meme altı, intergluteal bölge ve kulak arkası gibi intertrijinöz bölgelere yerleşen psoriasis tipidir. Bu bölgelerdeki sürtünme ve nemden dolayı skuamlar görülmez. Klasik psoriasis lezyonları yerine keskin sınırlı, eritemli, yer yer fissüre yamalar gözlenmektedir.⁷

Püstüller psoriasis:

Psoriazisin steril püstüllerle seyreden inatçı bir tipidir. Jeneralize (Von Zumbusch sendromu) ve lokalize (Barber ve akrodermatitis continua) olmak üzere iki formda ortaya çıkar.⁷ Jeneralize püstüller psoriasis oldukça nadir görülen, akut başlangıçlı bir psoriasis tipidir. Tüm vücutta yaygın nötrofilik infiltrasyona ikincil gelişen steril püstüller ile karakterizedir ve genellikle ateş, halsizlik, artralji ile birlikte gözlenmektedir. Hipokalsemi, lökositoz ve sedimentasyonda yükselme

tabloya eşlik edebilir. Jeneralize püstüler psoriasis hızla tedavi edilmesi gereken ve tedavisiz kaldığında mortaliteye neden olabilen ciddi bir klinik alt tip olarak kabul edilmektedir.³¹

Lokalle püstüler psoriasis avuç içi, ayak tabanı veya parmaklarda eritemli zemin üzerinde 1-2 mm çaplı püstüllerle karakterizedir, nadiren kronik plak psoriasis lezyonları ile birlikte ortaya çıkmaktadır. Kronik, tekrarlayıcı bir seyir göstererek tedavi gerektirir.

Palmoplantar psoriasis:

El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşim gösteren, keskin sınırlı, eritemli ve kalın skuamlı plaklarla karakterize lokal bir psoriasis tipidir.⁷

Psoriatik artrit:

PsA (psoriatik artrit), psoriasis ile ilişkili kronik inflamatuvar bir artrittir. Psoriatik artrit psoriasisli hastaların yaklaşık % 5-30'unda gözlenmektedir. Olguların çoğunda deri bulguları eklem bulgularından önce görülür. % 10 hastada PsA deri lezyonlarından önce başlamaktadır. PsA değişken bir klinik spektruma sahiptir. Distal interfalangeal eklemlerin başlıca tutulduğu asimetrik oligoartrit tablosu en sık görülen tutulum şeklidir. Genellikle ilerleyici ve sekel bırakabilecek derecede yıkıcı bir seyir gösterdiğinden erken tanı ve tedavisi oldukça önemlidir.^{1,7}

2.1.6. Histopatoloji

Psoriasisde gözlenen histopatolojik değişiklikler rete çıkıntılarında düzenli uzama (akantoz), stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş keratinositlerin bulunması (parakeratoz), granüler tabakanın incilmesi veya kaybolması (hipogranüloz), stratum korneum veya hemen altında yerleşen parakeratoz alanı içerisinde nötrofil kümelerince oluşturulan epidermal mikroabseler (Munro mikroabseleri), stratum spinosumda süngerimsi boşluklar içerisine yerleşen nötrofiller tarafından oluşturulan Kogoj püstülleri olarak sıralanabilir. Dermal papillada ödem, kapiller dilatasyon ve perivasküler alanda lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan inflamatuvar infiltrat gözlenebilen diğer histopatolojik bulgulardandır.³²

2.1.7. Tedavi

Psoriasis, derinin hayat boyu tedavi gerektiren kronik bir hastalıdır. Tamamen iyileşme sağlayan ve nüksü engelleyen bir tedavi söz konusu olmadığından hedef klinik remisyonu sağlayabilmek ve tetikleyici faktörleri engellemektir.

Psoriazisde tedavi seçeneklerini belirleyen en önemli parametreler hastalık yaygınlığı ve şiddetidir. Bu parametreleri objektif olarak değerlendirebilmek için PASI (psoriazis alan ve şiddet indeksi), VYA (vücut yüzey alanı) tutulumu ve DLQI (dermatoloji yaşam kalite indeksi) kullanılmaktadır. VYA tutulumu; > %10 ise şiddetli, % 2-10 arasında ise orta ve < %2 ise hafif olarak değerlendirilmektedir. Aynı zamanda PASI, VYA ve DLQI parametrelerinden herhangi birisinin >10 olmasının da şiddetli psoriazisi gösterdiği kabul edilmektedir. Psoriazis değerlendirilmesinde kullanılan bu kurala "On'lar kuralı" ismi verilmiştir.³³ Ayrıca psoriazisde tedavi seçimi yapılırken hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın klinik formu, daha önce kullanılan tedavi yöntemleri, tedavinin hasta tarafından uygulanabilir olması, lezyonların hayat kalitesini düşürecek yüz, el, ayak, genital bölge gibi lokalizasyonlarda bulunması ve hastanın tedaviden beklentileri de göz önünde bulundurulmalıdır.

Topikal tedaviler

Hafif veya orta şiddette olan psoriazisde yan etkileri sistemik ilaçlara oranla daha az olan topikal tedaviler sıklıkla tercih edilmektedir.

Keratolitikler:

Psoriasis tedavisinde ilk olarak skuamlar keratolitiklerle kaldırılmalıdır. Skuamların kaldırılması diğer topikal tedavilerin emilimini artırır. Bu amaçla en sık salisilik asit ve üre preparatları kombine olarak uygulanmaktadır.^{7,11,34}

Topikal kortikosteroidler:

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan topikal ilaçlar olan topikal kortikosteroidler antiproliferatif, anti-inflamatuvar ve immünsupresif özellikleri ile antipsoriatik etkinlik gösterirler. Kortikosteroid yapısının 16,17 hidroksil gruplarına asetonit, valerat veya propiyonat gruplarının eklenmesi ile geliştirilen lipofilik özellikleri anti-inflamatuvar kapasitelerini arttırmıştır. Krem, losyon, solüsyon, sprey, jel, merhem ve köpük olmak üzere değişik formülasyonları ile farklı tipteki ve lokalizasyonlardaki psoriatik lezyonların tedavisinde kullanım kolaylığı sağlarlar. Ayrıca oklüzyon ile kullanımları deriye penetrasyonlarını belirgin olarak

arttırmaktadır. Psoriaziste genellikle potent ve yüksek potent topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır. Günde 1 kez uygulamanın iki kez uygulama kadar etkili olduğu gösterilmiştir ayrıca alterne günlerde kullanımları ile daha uzun süreli remisyon elde edilebilmektedir.³⁵ Uzun dönem aralıksız kullanımları ile atrofi, stria, purpura, telenjektazi, püstül, hipopigmentasyon, hipertrikoz gibi lokal ve daha nadir olarak hipotalamik-pituiter-adrenal aksta baskılanma sonucu iatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkilere neden olabilirler. Uzun süreli kullanımda oluşabilecek yan etkileri azaltmak ve taşiflaksi gelişimini önlemek için aralıklı kullanımları önerilmektedir.^{1,11,34}

D vitamini analogları:

Kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol, proliferasyon inhibisyonu ile keratinosit diferansiyasyonunu düzenleyen D vitamini türevleridir⁷. D vitamini türevleri kornifiye zarf yapısı oluşumunu ve transglutaminaz enzim aktivasyonunu uyarırlar. Nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek anti-inflamatuvar etkinlik göstermektedirler. En sık yan etkileri lokal iritasyondur. Daha nadiren sistemik emilim ile vücuttaki kalsiyum-fosfat metabolizmasını etkileyebilirler, bu nedenle uygulama alanı ve kullanım süresine dikkat edilmelidir. Hiperkalsemisi olan hastalarda, ciddi renal yetmezlikte, gebelik ve laktasyon sırasında kullanımları önerilmemektedir.¹¹

Antralin:

Antralin (ditranol, signolin, 1,8-dihidroksi-9-antron) keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek antipsoriatik etkinlik göstermektedir. Ayrıca T lenfosit proliferasyonunu ve nötrofil kemotaksisini inhibe eder. İritasyon ve giysileri boyama gibi olumsuz etkileri nedeniyle klinik kullanımda yerini daha yeni tedavi ajanlarına bırakmıştır.¹¹

Katran:

Anti-inflamatuvar, antiitotik ve antipruritik özellikleri bulunmaktadır. Sıklıkla topikal kortikosteroidler veya salisilik asit ile kombine şekilde kullanılır. Kötü kokuludur, follikülite sebep olabilir ve giysileri boyama özelliği vardır. UVB ile kombine kullanımında yüksek antipsoriatik etkinlik sağlanabilmektedir.^{11,34}

Topikal retinoidler:

Asetilen retinoit türevi olan tazoreten RAR- β (retinoik asit reseptör-beta) ve RAR- γ 'ya selektif olarak bağlanarak keratinosit proliferasyonunu azaltır ve

diferansiyasyonunu düzenler. Krem ve jel formülasyonları bulunan tazoreten UV ve topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılabilir. İritasyon en önemli yan etkisidir. Hamilelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır, gebelik kategorisi X'tir.¹¹

Kalsinörin inhibitörleri:

Psoriaziste kalsinörine bağlanıp nükleer transkripsiyon faktörü ve IL-2 aracılı T hücre aktivasyonunu engelleyerek etki gösteren topikal takrolimus ve pimekrolimusun etkinliği ile ilgili çalışmalar henüz yetersiz olsa da topikal kortikosteroidlerin yan etkileri nedeni ile kullanımlarının kısıtlı olduğu invers psoriazis ve psoriazisin yüz lezyonlarında tercih edilebilmektedirler.³⁶

Sistemik tedaviler

Psoriaziste sistemik tedaviler orta ve şiddetli psoriazis, jeneralize püstüler psoriazis, eritrodermik psoriaziste, tedavi sonrası alevlenmelerde, topikal tedavilerin yetersiz kaldığı ve yaşam kalitesinin etkilendiği durumlarda kullanılmaktadır.

Fototerapi:

Fototerapi ve fotokemoterapi; ultraviyole ışığı veren floresan lambalar kullanılarak uygulanan tedavi yöntemleridir. PUVA (psoralen ve ultraviyole A) 8-MOP (8-metoksipsoralen) gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral olarak alımından yaklaşık 2 saat sonra UVA uygulaması ile yapılır. 8-MOP, DNA'ya bağlanır ve UVA'nın DNA zincirleri arasında kovalan bağlar oluşturmaya neden olur. Böylece DNA sentezi ve mitoz engellenir, keratinosit proliferasyonu inhibe olur. PUVA haftada 2 veya 3 seans şeklinde uygulanmaktadır. PUVA'nın erken dönemde en sık rastlanan yan etkisi akut fototoksik reaksiyonlar iken uzun dönemde fotoyaşlanmaya ve non-melanom deri kanseri gelişimine neden olabilmektedir.³⁷

UVB tedavisi guttat psoriaziste çok etkilidir ayrıca plak tip psoriazis lezyonlarının tedavisinde de faydalı olduğu gösterilmiştir. Psoriazis tedavisinde UVB dar bant (311-313 nm) ve geniş bant (290-320 nm) olmak üzere iki farklı spektrumda kullanılabilir. UVB'nin topikal kömür katranı ile kombinasyonu "Goeckerman rejimi", antralin ile kombinasyonu ise "Ingram yöntemi" olarak bilinmektedir. Günümüzde PUVA ve dbUVB'nin (dar bant UVB) daha güçlü antipsoriyatik etkinlikleri ve daha uzun remisyon süreleri sağlamaları nedeni ile geniş bant UVB eskiye göre daha az kullanılmaktadır. Kronik plak psoriaziste haftada 3

kez kullanılan dbUVB haftada 2 kez kullanılan PUVA tedavisi kadar etkili bulunmuştur.³⁸ dbUVB ile genişband UVB'nin karşılaştırıldığı çalışmalarda ise dbUVB daha etkili olarak saptanmıştır.³⁹ Fotokarsinogenez açısından dbUVB'nin daha az karsinojenik olduğu düşünülmektedir.⁴⁰ Bu sebeplerle bugün dbUVB guttat ve plak tip psoriasis için standart tedavi haline gelmiştir.¹

Metotreksat:

Kronik plak, jeneralize püstüler, eritrodermik ve artropatik psoriasis gibi değişik formların tümünde etkili olan bir ajan olan metotreksat bir folat antagonistidir. Dihidrofolat sentetaz enzimini yarışmalı olarak inhibe eder ve DNA sentezini durdurur. Artmış keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra anti-inflamatuvar ve immünmodülatör etkilere sahiptir. Metotreksatın antipsoriatik etkinliğini daha çok dolaşımda ve deride bulunan lenfositler üzerine olan etkisi ile sağladığı düşünülmektedir.⁴¹ En önemli ve kullanım kısıtlayıcı yan etkisi hepatotoksitesidir. Metotreksat için toplam alınan doz 1,5 gr'ı aştığında karaciğer biyopsisi yapılarak oluşabilecek karaciğer hasarının araştırılması önerilmektedir. Ancak fibrozis gelişen alanın kaçınılabileceği olasılığı nedeniyle karaciğer biyopsisi ile metotreksata bağlı hepatotoksiste yeterli olarak değerlendirilememektedir. Son yıllarda geliştirilen bir yöntem olan serumda prokollajen III propeptid ölçümü ile metotreksat nedeni hepatotoksitenin daha duyarlı olarak değerlendirilebildiği gösterilmiştir.⁴² Metotreksatın diğer yan etkileri arasında kemik iliği supresyonu, bulantı, halsizlik, alopesi ve pulmoner fibrozis bulunmaktadır. Tedaviye folik asit eklenmesinin gastrointestinal, hematolojik ve hepatotoksik yan etkileri azalttığı gösterilmiştir.⁴³

Siklosporin:

Siklosporin *Tolypocladium inflatum* adı verilen fungustan izole edilen siklik yapıda bir dekapeptittir. Yaygın olarak organ transplantasyonunda graft reddini önlemek için kullanılan bir ilaç iken gösterdiği hızlı ve güçlü etkinlik nedeniyle birçok ülkede psoriasis tedavisinde de kullanılmaktadır. Aktive T hücrelerindeki IL-2 geninin transkripsiyonunu azaltan siklosporin ayrıca Langerhans hücrelerinin antijen sunma kapasitesini ve mast hücrelerinin degranülasyonunu inhibe etmektedir. Siklosporin hücre içerisinde siklofilin denilen reseptör proteine bağlanır. Siklofilin-siklosporin kompleksi kalsinörin fosfataz enzimini inhibe eder. Kalsinörin fosfataz

inhibisyonu ile antijenik uyarının çekirdeğe iletilmesi ve sitokin transkripsiyonunu sağlayan NFATc'nin (aktive T hücre nükleer faktör-C) aktivasyonu engellenmektedir. Siklosporin tedavisi sırasında böbrek fonksiyonları etkilenebileceği için kan basıncı ve serum kreatinin takipleri düzenli olarak yapılmalıdır. Siklosporinin uzun süreli kullanımı sonrasında renal interstisyel fibrozis, tübüler atrofi, arteriollerde hyalinozis gibi böbrek patolojileri oluşabilmektedir.⁴⁴ Ayrıca tedavi sırasında hipertansiyon, serum kolesterol ve trigliseritlerinde yükselme, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, tremor ve yorgunluk gelişebilmektedir.¹

Asitretin:

Sistemik retinoidlerin, psoriasis tedavisinde keratinositlerin proliferasyon ve diferansiyasyonunu düzenleyici ve apoptozisi indükleyici etkileri bulunmaktadır.⁴⁵ Sistemik retinoidler psoriasisın tüm formlarında etkili olmakla birlikte tam iyileşme hastaların % 30'unda, belirgin iyileşme ise ancak % 50'sinde elde edilebilmektedir. Bu nedenle diğer sistemik ajanlara göre tedavi etkinlikleri daha düşüktür.⁴⁵ En iyi klinik sonuçlar püstüler psoriasisdeki kullanımları ile alınmaktadır. Doz bağımlı yan etkileri arasında keylit, kseroftalmi, kserozis, pruritus, avuç içi ve ayak tabanı gibi basınca maruz kalan bölgelerde stratum korneumun incelmeleri olarak sayılabilir. Ayrıca saç dökülmesi, gastrointestinal iritasyon, kas ve eklem ağrısı gelişebilmektedir. Özellikle ilaç başlanmadan önce hiperlipidemisi bulunanlarda, obez hastalarda, sigara ve alkol kullananlarda serum lipidlerinde yükselme daha sık gözlenmektedir. Sistemik retinoid kullanımı sırasında düzenli karaciğer enzim takibi (ALT, AST) önerilmektedir. Ayrıca kullanımlarında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta retinoidlerin teratojenik ilaçlar olmaları nedeni ile gebelikte kesinlikle kullanılmamaları gerekliliğidir. Bu nedenle doğurganlık çağındaki kadınlarda kullanımlarından kaçınılmaktadır, kullanılmaları halinde ise mutlak kontrasepsiyon önerilmelidir. Asitretin kullanımı bittikten sonraki 3 yıl süresince de hamile kalınmasına izin verilmemelidir.^{1,7,45}

Biyolojik tedaviler:

Son yıllarda, psoriasis tedavisinde geleneksel ajanlardan farklı olarak çok daha özgün davranan, inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe eden, patojenik T

hücrelerinin azalmasını sağlayan ajanlar olarak biyolojik tedaviler kullanılmaya başlanmıştır.¹

TNF- α inhibitörleri

Etanersept (humanize TNF- α reseptör-Ig füzyon proteini):

Tamamen insan dimerik füzyon proteini olan etanersept, insan IgG1'in Fc kısmıyla birleştirilmiş insan TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. TNF- α 'ya kompetitif olarak bağlanarak aktivitesini bloke etmektedir. Böylelikle TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleriyle ilişkisi önlenmiş olur. TNF- α blokajı yapması nedeni ile psoriatik artritte de etkin olarak kullanılabilir. ^{46,47} Etanersept için onaylanmış tedavi şeması ilk 12 hafta 2x50 mg (100 mg/hafta) ve takiben 50 mg/hafta subkütan enjeksiyon şeklinde belirlenmiştir. Tedavi kesildiğinde alevlenme riski minimaldir ve gerek duyulduğunda tekrar aynı tedaviye başlanabilmektedir. Haftada 2 kez 25 mg subkütan uygulama ile 12 haftalık tedavi sonunda etanersept alan hastaların % 54'ünde PASI skorunda %75 düzelme elde edilmiştir. ⁴⁷ Kontrollü çalışmalarda plaseboya oranla daha sık olan tek yan etki %14 oranında gözlenen hafif-orta dereceli enjeksiyon bölgesi reaksiyonları olarak gözlenmiştir. Bunun dışında öksürük, üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları ve baş ağrısı da saptanmıştır. Tüm immün baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi etanersept tedavisi ile de enfeksiyon gelişme riski vardır. En sık gözlenen enfeksiyonlar üst solunum yolu enfeksiyonları olup hastaların % 12'sinde gözlenmiştir. ⁴⁸ Tedaviyle ilişkili olarak düşük de olsa artmış tüberküloz reaktivasyon riski bulunduğundan tedavi öncesi tüberkülin deri testi yapılması gerekmektedir. Deri tüberkülin testi 10 mm'den büyük olan hastalar için rutin olarak 9 ay süre ile 300 mg/gün izoniazit (INH) tedavisi verilmesi önerilmektedir. ⁴⁹ Etanersept tedavisi ile otoantikor (ANA, anti-dsDNA) oluşumu ve multipl skleroz gibi demiyelinizan hastalıklarda kötüleşme gözlenebilir. Bu nedenle kendisinde ya da birinci derece yakınlarında demiyelinizan hastalık bulunan hastalarda etanersept kullanımından kaçınılmalıdır. Evre III ve IV kalp yetmezliğinde kullanımları kardiyak şikayetleri arttırabileceğinden önerilmemektedir. Hipertansiyon gibi diğer kardiyak hastalıklarda ise etanersept güvenle kullanılabilir. ⁵⁰

İnfliksımab (kimerik anti-TNF- α monoklonal antikoru):

TNF- α 'ya spesifik monoklonal antikordur.^{51,52,53} Psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır.^{51,52} 0., 2. ve 6. haftalarda ve sonrasında her 8 haftada bir 5-10 mg/kg dozunda 2-3 saatlik intravenöz infüzyonla uygulanması önerilmektedir.⁵² Klinik yanıt hızla ortaya çıkmaktadır, etkinlik sıklıkla 1-2 hafta içerisinde ortaya çıkmakla beraber indüksiyon fazı olarak bilinen ilk 6 hafta içerisinde beklenmektedir. İnfliksımab ile plasebo kontrollü, çift-kör yapılan bir çalışmada hastaların %82'sinde PASI skorunda % 75 düzelme sağlanmıştır. İnfliksımaba bağlı en sık rastlanan yan etkiler infüzyonla ilişkili reaksiyonlar olup infüzyon sırasında veya hemen sonrasında ürtiker, ateş, kan basıncı değişiklikleri ile karakterize hipersensitivite reaksiyonları ve nadiren anafilaksi olarak gözlenmektedir. Klinik çalışmalarda hastaların % 20'sinde infüzyon reaksiyonlarına rastlanmıştır ancak % 2'sinde bu sebeple tedavi kesilmesine gerek duyulmuştur.⁴⁸ İnfüzyon reaksiyonlarının görülmesi insan antikimerik antikor gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle infüzyon dozlarının düzenli aralıklarla uygulanmasının ve infliksımab tedavisi ile beraber düşük doz metotreksat veya azatiyopürin gibi immün baskılayıcı ajanların kullanılmasının nötralizan antikor gelişimi ve infüzyon reaksiyonu oluşumunu engelleyeceği düşünülmektedir. Diğer yan etkileri arasında diyare, serum hastalığı ve enfeksiyonlar yer almaktadır.^{52,53} İnfliksımab tedavisi öncesinde deri tüberkülin testi yapılmalı, 10 mm ve üzerindeki değerlerde hastalara 300 mg/gün izoniazit ile profilaksi verilerek tedavi başlanmalıdır.⁴⁹ İnfliksımab tedavisi sırasında tüberküloz gelişme riskinin etanerseptten daha yüksek olduğu bilinmektedir, tüberküloz reaktivasyonun tedavinin erken dönemlerinde olduğu saptanmıştır.^{52,53}

Adalimumab (humanize anti-TNF- α monoklonal antikor):

Adalimumab TNF- α 'yı hedef alan, ilk saf insan monoklonal IgG1 antikorudur.⁵⁴ TNF- α 'nın p55 ve p75 alt birimlerine bağlanarak etkisini göstermektedir. Psoriazisde adalimumab ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg dozda subkütan olarak kullanılır.^{54,55} Adalimumabın en sık yan etkisi %15 oranında ağırlı enjeksiyon yeri reaksiyonları olarak görülmektedir. Diğer sık görülen yan etkiler baş ağrısı, rinit, bronşit, trigliserit artışı, dispepsi, bulantı, üriner sistem enfeksiyonları olarak saptanmıştır. İnfliksımaba benzer şekilde nötralizan antikor gelişimini engellemek amacı ile tedaviye metotreksat eklenmesi önerilmektedir. Adalimumab tedavisi ile de tüberküloz enfeksiyonu riskinde artış

görülmüştür, bu nedenle latent tüberküloz enfeksiyonu açısından tedavi öncesinde hastalar değerlendirilmeli ve gerekli görüldüğünde profilaktik olarak 300 mg/gün INH tedaviye eklenmelidir.⁴⁹

T hücreleri üzerine etkili ajanlar

Alefasept:

Alefasept CD2 eksprese eden T hücrelerine geri dönüşümlü olarak bağlanarak immünolojik sinaptaki CD2/LFA-3 etkileşimini bloke etmektedir. Böylece dolaşımdaki ve psoriatik lezyonlardaki CD4⁺ CD45RO⁺ hafıza T hücrelerini azaltmaktadır.^{50,56,57} Yan etkileri arasında grip benzeri semptomlar gözlenmiştir.^{58,59} Tedavi sırasında fırsatçı enfeksiyon ve CD4⁺ T lenfosit azalmasıyla ilişkili enfeksiyonlara anlamlı oranda rastlanılmamıştır.⁵⁸ Psoriaziste etkili, güvenilir ve iyi tolere edilen bir tedavi olarak kabul edilmektedir.

Geliştirilmekte olan biyolojik tedaviler

Ustekinumab:

Ustekinumab insan anti-IL-12 ve anti-IL-23 monoklonal antikoru olarak plak tip psoriazis için geliştirilmiş yeni bir biyolojik ajandır. Psoriazis patogenezinde önemli rol oynadıkları düşünülen IL-12 ve IL-23'e karşı gösterdiği etkinlikle yapılan faz II çalışmalarda tedavinin 12. haftasında hastaların % 60'ında PASI 75 ve üzerinde düzelme elde edilmiştir.⁶⁰ Ustekinumabın psoriatik artrit üzerine de etkili olduğu düşünülmektedir. Henüz faz III denemeleri devam eden ilaç psoriazis ve psoriatik artrit tedavisinde gelecek vaat eden bir ajan olarak görülmektedir.

2.2 Psoriazis ve sistemik inflamasyon

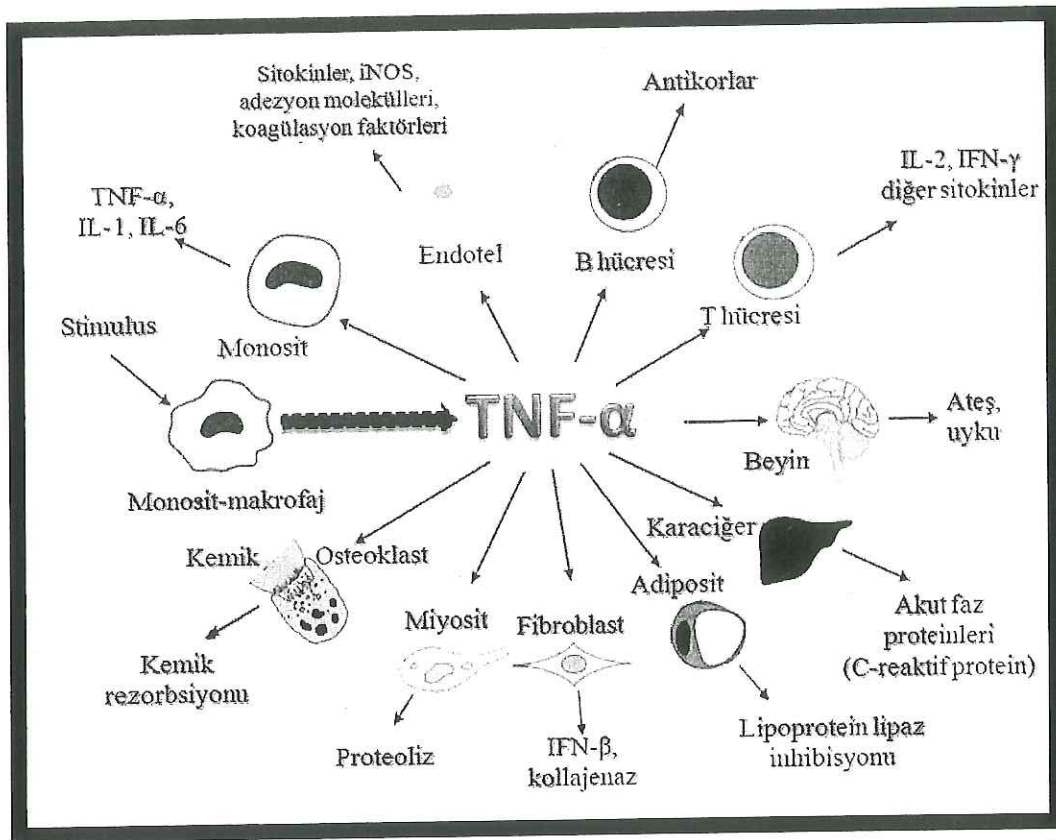
2.2.1 Psoriaziste sistemik inflamasyonun klinik belirtileri

İnflamasyon polimorfonükleer lökositlerin akümüülasyon ve aktivasyonuna neden olan lokal hemodinamik değişiklikleri, mikrovasküler permeabilite artışını ve diğer bir dizi hücre içi reaksiyon kaskadını içeren kompleks fizyolojik bir savunma mekanizması olarak tanımlanmaktadır. İnflamatuvar hastalıkların altında yatan patolojik inflamatuvar yanıt ise tam olarak tanımlanamayan bir antijene karşı tetiklenen progresif, şiddetli ve inhibisyon mekanizmalarının uygun çalışmaması nedeniyle kontrolsüz seyreden, hedef dokuda kalıcı ve çoğu zaman geri dönüşümsüz harabiyete yol açan bir süreci kapsamaktadır. İnflamatuvar hastalıkların prototipi olarak kabul edilen otoimmün bağ dokusu hastalıklarının yanısıra günümüzde

inflamasyona sekonder doku hasarı ile sonuçlanan özgün etyopatogenezleri ile ateroskleroz, obezite ve diyabetes mellitus da inflamatuvar hastalıklar başlığı altında incelenmeye başlanmıştır. Psoriasis için görüş birliğine varılan son yaklaşım da psoriasisin immün sistem aracılı inflamatuvar bir hastalık olduğu ve psoriasisli hastaların bu inflamasyonun sistemik etkilerine maruz kaldığı yönündedir.

Son dönemlerde yapılan çalışmalar ile gösterilen bilgiler lokal ve sistemik inflamasyonun kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde önemli olduğunu ortaya koymuştur ve artık ateroskleroz inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir.¹⁶ Bhagat ve Vallance TNF- α ve IL-1'in insanlarda geçici ve geri dönüşümlü olarak endotel disfonksiyonuna neden olduğunu göstermişlerdir.⁶¹ Diğer taraftan yüksek miktarda IL-6 ve çözünür IL-2 düzeylerinin bozulmuş mikrovasküler fonksiyonlar ile ilgili olduğu düşünülmektedir. TNF- α aracılığı ile tetiklenen pek çok mekanizmanın endotel disfonksiyonuna neden olduğu saptanmıştır. TNF- α endotel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırmaktadır. Endotel hücrelerinin TNF- α ile karşılaşmasını takiben polimorfonükleer lökositlerin vasküler yapılara migrasyon gösterdiği görülmüştür. Ayrıca TNF- α 'nın, endotelde adezyonu ve dendritik hücrelerin vasküler invazyonunu sağladığı anlaşılmıştır. Dendritik hücreler en güçlü antijen sunan hücre tipidir. Bu nedenle bu hücrelerin uyarılmasını takiben T hücreleri, monosit ve makrofajların aktivasyonu gerçekleşmekte bu da vasküler inflamasyon ve sitokin üretimini beraberinde getirmektedir.^{61,62} Yüksek konsantrasyonda TNF- α 'nın insan endotel hücrelerinin NOS (nitrik oksit sentaz) mRNA'sını doğrudan arttırdığı gösterilmiştir. Bu molekülün aynı zamanda nötrofiller, damardaki düz kas hücreleri ve endotel hücrelerinde serbest radikal üretimine neden olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.2).⁶¹ Ayrıca TNF- α aracılığı ile gerçekleşen oksidatif stres direkt olarak endotel hücrelerin apoptozuna neden olmaktadır. Bütün bu bilgiler endotel hücrelerinin diğer damar hücreleri ve sitokinlerden oluşan sinyallerin hedefi olduğunu göstermektedir. Endotel hücreleri ile karşılaşan sitokinler endotel aktivasyonunu sağlayarak vasküler inflamasyonu düzenlerler. Endotel hücreleri uzun süre proinflamatuvar sitokinlere maruz kaldığında, oksidatif stres ve apoptoz hızlanır ve trombüs gelişir. Hızlanmış inflamasyon, vasküler disfonksiyon ve plak büyümesi iç içedir ve birbirlerini uyarır. Artan TNF- α seviyeleri ile karakterize olan psoriasisli hastalarda, sağlıklı popülasyona göre

kardiyovasküler hastalıklar (miyokard enfarktüsü, pulmoner emboli, serebrovasküler olaylar vb) nedeniyle mortalite ve morbiditede artış saptanmış ve kardiyovasküler hastalık riskindeki artış ile psoriazisin süresi ve şiddeti arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{65,66} Psoriazisli hastalarda homosistein, karaciğerden sentezlenen fibrinojen ve PAI-1 (plazminojen aktivatör inhibitörü-1) gibi aterotrombotik belirteçlerde artış olduğu gösterilmiştir.⁶⁹ Hiperinsülinemi, hipertrigliseridemi ve hipertansiyon gibi hastalıklar ateroskleroz oluşumunda rolü olan protrombotik bir durum ortaya çıkarmaktadır.^{63,64}



Şekil 2.2. TNF-α'nın vücuttaki çeşitli hücre ve dokular üzerindeki sistemik etkileri.⁶¹

Kardiyovasküler hastalık geliştirme riski özellikle ciddi psoriazisi olan genç hastalarda daha fazla olarak bulunmuştur.⁶⁷ Psoriazisli hastalarda sağlıklı popülasyona göre oklüzif vasküler hastalıklar için 2,6 kat ve venöz oklüzyon için 1,6 kat artmış risk saptanmıştır.⁶⁷

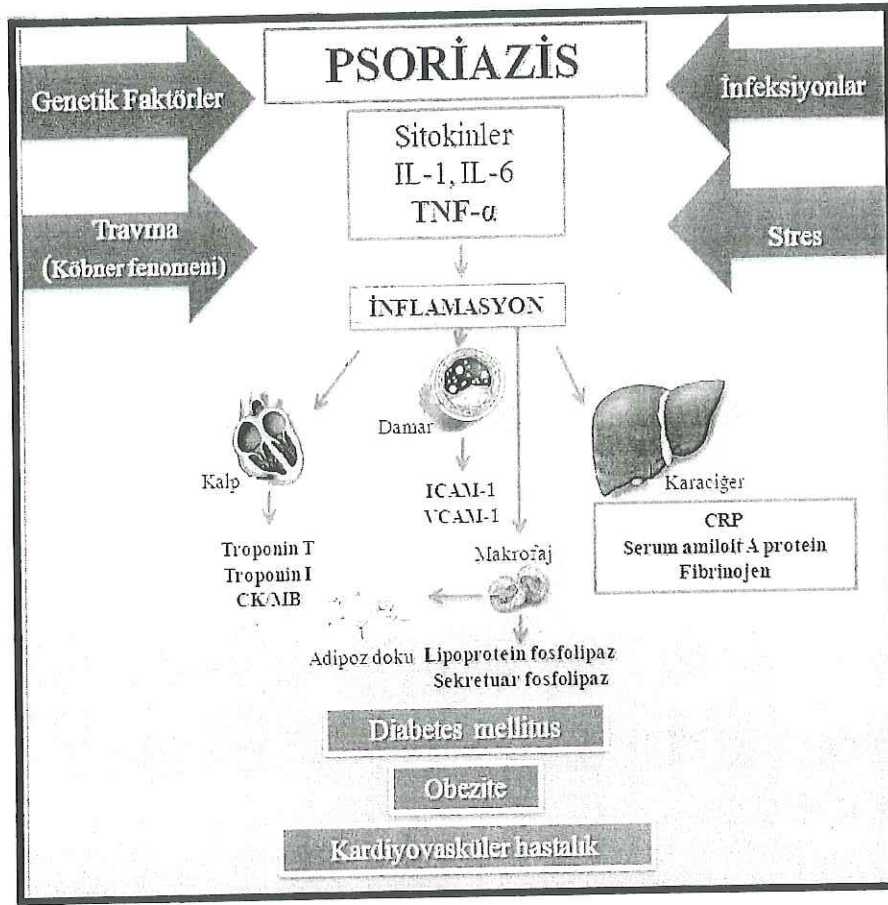
Psoriazisli hastalardaki lipit profil bozukluklarını araştıran bir çalışmada hastaların % 15'inde LDL, % 19'unda VLDL ve % 11'inde apolipoprotein-A1 düzeyi normal popülasyona oranla daha yüksek olarak bulunmuştur.⁶⁸ Psoriazisli

hastalarda saptanan dislipideminin yine bu hasta grubunda daha sık rastlanılan kardiyovasküler ve metabolik sendrom komplikasyonları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Son yapılan bir çalışmada psoriazisli hastaların diğer deri hastalıkları olan hastalar ile karşılaştırıldıklarında vücut kitle indekslerinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir.⁷¹ Daha yüksek vücut kitle indeksine sahip olan hastalarda psoriazisin de daha şiddetli seyrettiği saptanmıştır. Sonuç olarak psoriazisli hastaların kardiyovasküler hastalık ve hiperlipidemi açısından araştırılmaları gerektiği düşünülmektedir. Ayrıca bazı çalışmalarda psoriazis alevlenmesi ile inflamatuvar belirteçler ve oksidatif stres artışı arasında da ilişki kurulmaya başlanmıştır.^{62,70,71} Bu nedenle psoriazis artık sadece bir deri hastalığı olarak kabul edilmemektedir.⁶²

Psoriazisde gelişen inflamasyonun sistemik etkileri prospektif çalışmalarla da daha somut olarak ortaya konmaya başlanmıştır. Gisondi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 1989 yılında bazal bilgileri kaydedilen 25-42 yaş arası 78.061 kadın hastayı içeren kohortun % 2,3'ünde psoriazis saptanmış, 14 yıllık takip sonrasında tüm kohortun % 2'sinde diabetes mellitus gelişirken psoriazisli hastalarda bu oranın % 3,3'e yükseldiği gösterilmiştir. Yaşa göre düzeltilmiş analizlerde psoriazisli kadınlarda diyabetes mellitus gelişme riskinin 2,08 kat artmış olduğu bulunmuştur. Vücut kitle indeksi, sigara kullanımı, alkol alımı ve fiziksel aktivite gibi faktörlere göre düzeltilmiş analizler sonrasında da diyabet geliştirme riski psoriazisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı oranda artmış olarak bulunmuştur. Aynı çalışmada hipertansiyon insidansı psoriazisli hastalarda % 21,3 iken kohortta % 20 olarak saptanmış, yaşa göre düzeltilmiş analizlerde psoriazisli kadınlarda hipertansiyon insidansının % 32 daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Psoriazisli hastaların daha sedanter olmaları ve daha çok sigara kullanmalarının da maruz kaldıkları inflamatuvar süreci hızlandırdığı düşünülmektedir. Psoriazis ile diyabetes mellitus ve hipertansiyondan hangisinin öncelik ederek diğerinin oluşumuna neden olduğu tartışılırken bu çalışma ile psoriazisin bu iki hastalık için de uygun inflamatuvar zemini hazırlayarak yatkınlık yarattığı kanıtlanmıştır. Böylece psoriazisle ilişkili inflamasyonun kadınlarda hipertansiyon ve diyabet riskini bağımsız bir faktör olarak arttırdığı gösterilmiştir.^{72,73} Yine psoriazisli kadınlarda yapılan başka bir çalışmada psoriazisi olmayanlara göre % 63 daha fazla oranda diyabetes mellitus ve % 17 daha

fazla oranda hipertansiyon saptanmıştır.⁷⁴ Psoriazisin tedavi edilmesi ile diyabetin engellenebileceği konusunda yeterli veri bulunmamaktadır. Ancak psoriazisli hastalara diyet, kilo kontrolü ve egzersiz rutinleri ile birlikte hipertansiyon olasılığına karşı düzenli ölçümler yaptırmanın rutin olarak önerilmesi gerektiği düşünülmektedir.

Psoriazisli hastalarda obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon gibi bileşenleri ile tanımlanan ve temelinde insülin direncinin bulunduğu metabolik sendrom sıklığında da artış saptanmıştır.^{66,75} Psoriazis için risk faktörlerinin araştırıldığı 506 kişilik bir çalışmada anlamlı ilişki kurulan faktörler arasında ailede psoriazis hikayesi bulunması ve yüksek vücut kitle indeksi olarak bulunmuştur. İnsulin rezistansının inflamasyon ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Son yıllarda obezite ve tip 2 diyabetes mellituslu hastalarda CRP ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin arttığı, özellikle visceral obezitenin bir tür kronik inflamasyon yaratarak insülin direncine neden olduğu üzerinde durulmaktadır.^{76,77,78} Metotreksat tedavisi öncesi yapılan karaciğer biyopsilerinde psoriazisli hastalarda yağ infiltrasyonu, periportal inflamasyon ve fokal nekroz gibi değişiklikler sık olarak saptanmış ve bulguların hastalarda artmış obezite insidansı ve buna bağlı gelişen steatohepatoz nedeni ile geliştiği düşünülmüştür.^{28,74} Proinflamatuvar sitokinleri üreten adipositlerin inflamatuvar faktörlerin kaynağı olduğu düşünülmektedir.^{79,80} Psoriazis ve obezitede major patojenik rolün TNF- α 'ya ait olduğu ve her iki hastalığın da kronik düşük seviyeli inflamasyon ile karakterize olduğu kabul edilmektedir (Şekil 2.3). Bu teori kilo kaybı ve diyet önerileri ile TNF- α ve IL-6 seviyelerinde düşüş ve oksidatif strese azalma saptanarak desteklenmiştir.^{81,82}



Şekil 2.3. Psoriatik inflamasyon ve eşlik ettiği hastalıklar.

Psoriaziste görülen bir diğer önemli klinik birliktelik Crohn hastalığıdır.⁸³ Bu hastalık psoriazis hastalarında kontrol grubuna göre 7 kat artmış olarak görülmektedir. Crohn hastalığının da psoriazis gibi T_H-1 dominant inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile her iki hastalığın klinik birlikteliklerinden ortak patogenezi sorumlu tutulmaktadır. Her iki hastalığın birlikte gözleendiği vakalarda anti-TNF ajan tedavisi ile elde edilen yüksek başarı da ortak inflamatuvar patogenezi desteklemektedir.⁸⁴

2.2.2 Sistemik inflamasyon belirteçleri

Sensitif C reaktif protein:

C-reaktif protein, ilk defa 1930 yılında Tillett ve Francis tarafından pnömonisi olan hastalarda streptococcus pneumonia kapsülünde bulunan karbonhidrata karşı oluşmuş bir protein halinde saptanarak “karbonhidrat reaktif protein” (CRP) olarak adlandırılmıştır. CRP hepatositler tarafından yapılan ve 5 alt ünitelerden meydana

gelen, 118 kilodalton (kD) ağırlığında, pentamerik yapıya sahip glikolize olmamış bir proteindir.⁸⁵ CRP insanlarda enfeksiyon ve doku zedelenmesine yanıt olarak akut ve hızla yükselen majör bir akut faz reaktanı olarak bilinmektedir. Doku hasarı ile beraber arttığı saptanan CRP laboratuvar parametresi olarak kullanıma girmiş, inflamatuvar ve enfeksiyöz hastalıkların aktivitesinin takibinde kullanılmaya başlanmıştır.⁸⁶

CRP en sensitif inflamasyon belirteci olarak kabul edilmektedir. İlk 24 saat içerisinde konsantrasyonu 100 kat artacak şekilde fazla miktarda üretilebilir, tedavi veya spontan iyileşme sonrasındaki birkaç gün içerisinde normal seviyelere inen dinamik bir belirteç olduğu şaşırtıcıdır.^{61,86} Periferik kan ve diğer vücut sıvılarında CRP'nin yükselmesi, mutlak olarak IL-6, TNF- α , IL-1 gibi proinflamatuvar sitokinlerin reseptörleri ve inhibitörleri ile etkileşimi sonucunda gelişmektedir. Bu nedenle serumda ölçülen CRP düzeyi hastalığın çeşitli evrelerinde rol oynayan sitokinlerin aktivitelerinin indirekt göstergesi olarak görülmektedir. CRP sentezi temel olarak IL-6 tarafından düzenlenir, ancak IL-1 ve TNF- α 'nın da CRP sentezini arttırdığı düşünülmektedir. CRP mikroorganizmaların yüzeyinde bulunan fosfokoline bağlanarak onları fagositoza veya kompleman lizisine uygun hale getirir. Bu özellikleri nedeniyle CRP'nin konak immün savunmasında rol oynadığı kabul edilmektedir. Ayrıca CRP aterosklerotik plaklarda seçici olarak LDL'ye bağlanır ve komplemanı aktive ederek mevcut inflamasyonu artırır. Makrofajlarda doku faktörünü artırarak trombotik olaylara zemin yaratmaktadır ve bu nitelikleri ile aterotromboz patogeneze katılarak iskemik miyokard hasarını arttırdığı düşünülmektedir. Hidroksimetil glutaril koenzim A redüktaz inhibisyonu yapan statin grubu antihiperlipidemik ilaçlar intravasküler LDL depolanması ile gelişen inflamasyonu azaltarak akut faz cevabına bağlı olarak yükselmiş olan CRP düzeylerini azaltmaktadırlar.⁸⁸

Klasik bir akut faz belirteci olan CRP, kompleman bağlanması ve aktivasyonuna, monosit-makrofaj migrasyonuna, doku faktörü ile birlikte bir çok hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunda artışa ve monosit kemotaktik protein-1 üretiminin artmasına neden olarak inflamasyona bizzat kendisi de katkıda bulunmaktadır. İskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerinde artış gözlenir.

CRP bir laboratuvar bulgusudur ve enfeksiyon, doku hasarı ve inflamasyon çeşitli yollarla hepatik üretimini tetiklemektedir. CRP düzeyi sağlıklı kişilerde 2mg/l veya daha altındadır. Standart yöntemlerle CRP'nin 3-8 mg/l düzeyleri tespit edilebilmektedir. Yeni sensitif CRP yöntemleri ile CRP'nin bu değerlerden daha düşük düzeyleri de saptanabilmekte ve hastalıklar açısından risk belirlenmesinde sensitif CRP ölçümleri kullanılmaktadır. Çeşitli plazma belirteçlerinin kardiyovasküler riski gösterebildiği bilinmektedir. Bunlar arasında CRP en çok kullanılan testtir. Yüksek sensitif ölçüm yöntemlerinin kullanıma girmesiyle normal aralıktaki CRP düzeylerinin dahi akut koroner sendromlarda prediktif değere sahip olduğu anlaşılmıştır. CRP'nin aterosklerotik plak instabilitesinde patofizyolojik rol oynadığı düşünülmüş, rüptüre aterom plakları varlığında sensitif CRP düzeylerinin anlamlı olarak yükseldiği saptanmıştır.¹⁶ Yapılan son çalışmalarda da CRP ileileride oluşabilecek kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir.^{87,88} Sigara içmeyen, hipertansiyon, diyabet veya koroner arter hastalığı olmayan postmenapozal kadın hastalarda sensitif CRP düzeyleri kardiyovasküler riski belirleyebilmektedir.⁸⁸ Bugün kabul edilen değerlere göre; düşük risk <1 mg/l, orta risk 1-3 mg/l, yüksek risk ise > 3 mg/l olarak saptanmıştır.⁸⁵ Sensitif CRP düzeyleri için 0-0,74 mg/dl normal, >0,74 mg/dl yüksek olarak kabul edilmektedir.

Serum amiloid A protein:

Serum amiloid A protein (SAA) sekonder amiloidozda biriken amiloid fibrillerinden oluşan amiloid A proteinin prekürsörüdür. 11685 D ağırlığında düşük moleküler ağırlıklı bir akut inflamatuvar reaktan olup primer olarak karaciğerden sentezlenmektedir. Pürifiye amiloid A proteinine karşı geliştirilen antikorun serumda SAA protein ile immünolojik çapraz reaksiyon oluşturmaması sonucu fark edilerek varlığı ortaya konmuştur.

Akut inflamatuvar belirteçler, steroid yapıdaki hormonlar ve adipoz doku kaynaklı sitokinler ile regüle edilerek karaciğerden sentezlenmektedirler. SAA salınımının proinflamatuvar sitokinler olan IL-1, IL-6, TNF- α ile arttığı bilinmektedir. IL-1 enjeksiyonunu takiben SAA proteine ait hepatik m-RNA sentezinin ve plazma SAA protein konsantrasyonunun arttığı saptanmıştır.⁸⁹ Adipoz dokunun vücuttaki en önemli IL-6 kaynaklarından biri olduğu bilinmektedir.⁹⁰ İnsan hepatosit kültürlerinde anti-IL-6 antikorlarının IL-1'in gösterdiği stimülatör etkiyi

baskıladığı gösterilmiştir.⁹¹ Bu özellikleri nedeniyle IL-6'nın, SAA protein ve CRP sentezinde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir.

İnflamatuvar reaktanlar doku hasarı veya enfeksiyona yanıt olarak sistemik ve metabolik değişiklikler ile koordineli bir sıra ile ortaya çıkmaktadırlar. SAA akut faz inflamatuvar yanıtının majör bir komponenti olarak kabul edilmektedir. CRP'ye benzer şekilde enfeksiyon, inflamasyon, doku hasarı veya strese yanıt olarak serumda artmaktadır. Tüberküloz, lepra gibi sekonder amiloidoz gelişebilen kronik enfeksiyöz hastalıklarda; sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi otoimmün hastalıklarda, viral enfeksiyonlarda, böbrek transplant rejeksiyonunda, malign hastalıklar veya benign monoklonal gamopatisi olan hastaların serumlarında SAA proteinin arttığı gösterilmiştir.^{93,94} Bu nedenle SAA protein akut inflamatuvar sürecin duyarlı bir belirteci olarak kabul edilmektedir.

Sinoviyal fibroblastlar tarafından da üretilen SAA proteininin kollajenaz sentezini uyardığı gösterilmiştir. Böylece inflamatuvar doku bölgelerinde SAA proteinin ekstraselüler matriksin yıkılmasını düzenlediği düşünülmektedir. Kronik hastalığın bir belirteci olmasına rağmen akut faz yanıtı içerisinde karaciğerden salınan CRP, SAA gibi belirteçlerin ve IL-6, sICAM-1 gibi sitokinlerin de inflamasyon üzerine direkt patojenik etkilerinin olduğu bilinmektedir. Örneğin immün sistem hücrelerinin inflamasyon gelişen bölgelere toplanmasından SAA protein ve benzeri inflamatuvar belirteçler sorumludurlar.⁹²

SAA protein ayrıca yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile ilişkili apolipoprotein ailesinden bir protein olarak kabul edilmektedir. Akut faz yanıtı boyunca SAA protein plazma HDL partikülleri üzerinde bulunan predominant apolipoprotein olarak sentezlenir. Apolipoproteinlerin çeşitli önemli rolleri bulunmaktadır. Örneğin HDL kolesterolün karaciğere taşınmasını sağlamaktadırlar. İnflamatuvar süreç boyunca sentezi artan SAA'nın, apolipoprotein A-I ile yer değiştirdiği ve hücreye HDL aracılı kolesterol girişini azalttığı, serumdaki kolesterol seviyesini ise arttırdığı düşünülmektedir. Bu gözlem koroner arter hastalarında artmış konsantrasyondaki SAA düzeyleri ile de desteklenmektedir. Yüksek sensitiviteli CRP ve SAA düzeyleri ile ileride oluşabilecek kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bağımsız bir ilişki olduğu gösterilmiştir.⁹³ Artmış SAA protein ve CRP düzeylerinin vasküler duvar

inflamasyonu ile ilişkili olduğu ve kardiovasküler hastalıkların belirteci olduğu düşünölmektedir.⁹⁴

SAA proteininin CRP'ye göre daha geniş olan değeri aralığı, inflamatuvar sitokinlerin salınımına daha çabuk yanıt oluşturmaları ve bu sitokinlerin azalması ile serumda hızla düşmesi nedeni ile hastalık aktivitesini daha iyi yansıttığı ve CRP'den daha farklı olarak akut faz yanıtını daha iyi temsil ettiği düşünölmektedir.⁹⁴ SAA protein için referans aralık değeri 0-7ng/ml normal, > 7 ng/ml yüksek olarak kabul edilmektedir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ekim 2008–Mayıs 2009 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda takip edilerek şiddetli psoriasis tanısı ile fototerapi (darbant UVB), sistemik tedaviler (metotreksat, siklosporin, asitretin) veya biyolojik ajanlar (infliksimab, etanersept, adalimumab) ile tedavi planı yapılan hastalar prospektif olarak dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üzerinde olması
2. Plak psoriazisi olması
3. Vücut yüzeyinin % 10'undan fazlasında tutulum ve/veya PASI skorunun > 10 olması olarak tanımlanan şiddetli psoriazisi tanısını karşılıyor olması
4. Son 1 aydır herhangi bir sistemik psoriazisi tedavisi ve/veya fototerapi almıyor olması
5. Son 2 haftadır herhangi bir topikal psoriazisi tedavisi almıyor olması
6. Fototerapi (darbant UVB), sistemik (metotreksat, asitretin, siklosporin) veya biyolojik (etanersept, adalimumab, infliksimab) tedavi modalitelerinden birisi ile tedavi planı yapılmış olması ve seçilen tedaviye 3 ay süre ile düzenli olarak devam etmesi
7. Hastanın, çalışmaya katılmayı kabul etmesi ve "Bilgilendirilmiş Onam Formu"nu okuyup imzalaması

3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. Psoriatik artritinin olması
2. Başka komorbiditeler nedeni ile sistemik antiinflamatuar tedavi alıyor olması
3. Akut veya kronik enfeksiyon bulgularının olması
4. Sistemik inflamatuvar hastalığının olması

3.3. Hastalar ve Tedavi Şekli

Çalışma kontrol grubu ile karşılaştırmalı yürütülen ve 3 aylık takip süresi olan bir klinik çalışma şeklinde yürütüldü. Çalışmamıza daha önce tanımlanmış kriterlere uyan toplam 52 hasta dahil edildi. Hastalardan 1 tanesi tetkikleri sırasında kronik lenfositik lösemi tanısı alarak, 4 tanesi takiplerine gelmeyerek, 2 tanesi ise tamamen

düzelen lezyonları nedeni ile 3 aylık tedavi süresini doldurmadan tedavisinin sonlandırılmasını istediği için çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışmamızı 45 erişkin psoriazisli hasta tamamladı. Kontrol grubunu Hacettepe Üniversitesi personeli olarak görev yapan gönüllüler arasından sağlıklı 45 birey oluşturdu. Çalışmadan bağımsız olarak klinikte muayene edilip tedavileri; dbUVB (n=12), sistemik antipsoriatik tedaviler; siklosporin (n=11), metotreksat (n=3), asitretin (n=10), biyolojik ajanlar; etanersept (n=1), infliksimab (n=7), adalimumab (n=1) şeklinde planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan her hastanın ismi, iletişim bilgileri, yaşı, cinsiyeti, boyu, kilosu, vücut ağırlığı (kg) değerinin boy (m) değerinin karesine bölünmesi ile elde edilen vücut kitle indeksi değeri (kg/m^2), bel çevresi, kalça çevresi, bel çevresi/kalça çevresi oranı, psoriazis tanı yaşı, psoriazis için daha önce aldığı tedaviler, bilinen hastalıkları, devamlı kullandığı ilaçlar, sigara kullanım hikayesi, ailede psoriazis hikayesi, ailede erken kardiyovasküler hastalık hikayesi, dermatolojik muayenesi, psoriazis vücut yüzey alanı tutulum yüzdesi, PASI skoru, psoriazis için seçilen tedavi şekli ve laboratuvar incelemelere dahil edilen sensitif CRP, SAA protein, açlık lipit profili (kolesterol, trigliserit, VLDL, LDL, HDL), homosistein, folik asit, vitamin B12 değerleri "Hasta Takip Formları"na kaydedildi (Bakınız Ek 1). Hastalar 3 ay boyunca siklosporin (3-5 mg/kg/gün), metotreksat (12.5-15 mg/hafta), asitretin (25-50 mg/gün), dbUVB (2-3 kez/hafta), etanersept (2x50mg/ hafta), infliksimab (5mg/kg 0.,2.,6, haftalar ve 8 haftada 1), adalimumab (0. hafta 80 mg/gün ve 1. haftadan itibaren 40 mg/2 haftada 1) tedavilerini kullandı. Psoriazisli hastalarda hastalık aktivitesini belirlemek amacıyla hastaların PASI skorları tedavi öncesi ve 3 aylık takip süresi sonrasında hesaplandı. PASI skora sistemi gereğince vücut; baş (b), üst ekstremiteler (ü), gövde (g) ve alt ekstremiteler (a) olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin % 10, % 20, % 30 ve % 40'ını oluşturduğu kabul edildi. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriazisten etkilenen alan tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0-6 arasında bir sayı değeri verilerek skorlandı. Her bölge için, eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D), 0-4 arasında bir aralıkta değerlendirildi (Tablo 3.1).¹¹ Hastalardan serum amiloid A protein, sensitif CRP, açlık lipit profili, homosistein, vitamin B12 ve folik asit

düzeylerini belirlemek amacı ile 15 ml periferik venöz kan örneği tedavi öncesi ve sonrasında toplandı.

Tablo 3.1. PASI skoru hesaplanması.¹¹

TABLO3.1. PASI SKORU HESAPLANMASI (b:baş; ü: üst ekstremité; g: gövde; a: alt ekstremité)	
Etkilenen yüzey alanı (A)	Eritem (E) İndürasyon (i) Deskuamasyon (D)
0: yok	0: yok
1: <%10	1:hafif
2: %10-30	2:orta derecede belirgin
3: %30-50	3:belirgin
4: %50-70	4: çok belirgin
5: %70-90	
6: %90-100	
$PASI=0,1A_b(Eb+ib+Db)+0,2A_ü(Eü+iü+Dü)+0,3A_g(Eg+ig+Dg)+0,4A_a(Ea+ia+Da)$	

3.4. Yöntemler

Çalışmada hasta ve kontrol gruplarından alınan kan örnekleri Hacettepe Üniversitesi Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında serumları ayrılarak çalışıldı. Tüm hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olduğu bilinen kolesterol, trigliserit, LDL, VLDL, HDL, homosistein, vitamin B12, folik asit düzeyleri incelendi. Ayrıca hasta grubu SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri ile karşılaştırılmak amacı ile PASI skoru 10-20 arasında olanlar grup I ve PASI skoru > 20 olanlar grup II olarak adlandırılarak incelendi. Psoriazisli hastalar ve kontrol grubu vücut kitle indeks değerlerine göre gruplara ayrılarak incelendi. Buna göre vücut kitle indeks değeri 18,5'in altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 aralığında olanlar normal, 25-29,9 aralığında olanlar kilolu, 30'un üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi.¹³ Psoriazisli hastalar ve kontrol grubu hipertansiyon, diyabetes mellitus, sigara kullanımı hikayesi varlığı, total

kolesterol düzeyinin >200 mg/dl olması gibi geleneksel kardiyovasküler major risk faktörleri açısından major risk faktörü olmayanlar ve en az bir major risk faktörüne sahip olanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak incelendi. Hiçbir major risk faktörü olmayan hasta grubundaki bireyler hiçbir major risk faktörü olmayan kontrol grubundaki bireyler ile SAA protein, sensitif CRP, homosistein ve lipit profilleri açısından karşılaştırıldı. En az bir major risk faktörü olan hasta grubundaki bireyler ise en az bir major risk faktörü bulunan kontrol grubundaki bireyler ile aynı parametreler açısından karşılaştırıldı.

Hastalarda tedaviler sonrası elde edilen düzelmelerin ölçülebilmesi için hastaların başlangıç PASI skorları ve tedavi sonrası PASI skorları karşılaştırılarak başlangıç PASI skorunun azalma yüzdesi hesaplandı. İstatistiksel karşılaştırmalarda bu değer tedavi yanıtı olarak kabul edildi.

3.4.1. Serum amiloid A protein ölçülmesi

SAA düzeyi mikro ELISA yöntemi ile 'IBL Serum Amyloid A (Human) micro ELISA' kitiyle özel Düzen Laboratuvarında çalışıldı.

3.4.2. Sensitif CRP ölçülmesi

Sensitif CRP düzeyi Beckman Coulter marka IMMAGE model nefelometre cihazında 'IMMAGE Immunuchemistry Systems Sensitive C-Reactive protein' kitiyle Erişkin Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

3.5. İstatistiksel Analizler

Tüm istatistiksel değerlendirmeler *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) v11.0 for Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Tedavi öncesi ve sonrasında PASI, SAA protein ve sensitive CRP düzeylerinde gözlenen değişim her bir tedavi modalitesi için ve grubun tamamında kontrol edildi. Parametrik test varsayımlarını sağlayan veriler için; gruplar arasında tedavi öncesindeki ve sonrasındaki değişim açısından fark olup olmadığı tekrarlı ölçümlerde varyans analizi ile incelendi. Bağımsız iki grup arasındaki farklılık Mann-Whitney U testi ile incelendi. Parametrik test varsayımlarını sağlamayan veriler için ikiden fazla grup karşılaştırmasında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Korelasyonların

değerlendirilmesinde Spearman korelasyon testi kullanıldı. Anlamlı p değerleri 0.05'in altı olarak kabul edildi.

3.6. Etik Kurul İzni

“Şiddetli psoriasisde serum inflamatuvar belirteçleri: Serum amiloid A ve sensitif C reaktif protein düzeylerini karşılaştıran bir çalışma” başlıklı tez çalışmamız, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik ve İlaç Araştırmaları Yerel Etik Kurulu’nun LUT 08/17-52 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.

Tablo 3.2. Çalışmaya alınan psoriazisli hastaların tedavi öncesi özellikleri.

N o	Yaş (yıl)	Cinsiyet	Hastalık süresi (yıl)	Ailede psoriazis öyküsü	Vücut yüzey alanı (%)	Tedavi öncesi PASI skoru
1	44	K	4	yok	10	15,1
2	66	K	36	yok	40	43,5
3	41	K	12	yok	20	26,7
4	23	K	1	var	15	19,4
5	27	E	2	yok	20	23,8
6	63	K	9	var	10	15,7
7	44	K	26	yok	10	10,5
8	43	K	23	yok	40	19,8
9	37	K	15	yok	10	10,8
10	48	K	18	var	40	33,2
11	52	K	21	yok	15	15,2
12	61	K	11	yok	10	12,8
13	45	E	25	yok	15	33,9
14	47	E	27	var	10	14,0
15	41	E	10	yok	10	31,0
16	55	K	25	yok	15	18,6
17	22	E	10	yok	10	17,2
18	36	E	1	yok	40	34,5
19	70	E	50	yok	20	15,6
20	60	K	2	yok	10	10,8
21	41	K	21	yok	25	21,3
22	21	E	17	yok	10	12,9
23	23	E	1	yok	20	35,7
24	24	E	10	yok	15	21,2
25	38	E	24	yok	10	32,5
26	39	E	11	yok	20	19,1
27	18	E	3	var	15	23,7
28	50	K	25	yok	10	15,0
29	29	K	11	yok	10	12,0
30	30	K	19	yok	10	15,3
31	50	E	30	yok	25	41,2
32	38	E	18	yok	10	24,0
33	52	E	2	yok	10	15,0
34	24	K	5	yok	10	13,4
35	42	E	5	yok	20	27,0
36	66	E	2	yok	15	24,0
37	64	K	5	yok	20	18,5

38	27	E	9	yok	30	29,5
39	28	E	2	yok	10	13,6
40	41	E	11	yok	25	37,1
41	45	E	3	yok	15	32,0
42	61	K	18	yok	10	16,8
43	57	E	43	var	20	42,6
44	29	K	7	yok	20	25,0
45	45	K	15	var	15	18,5

4. BULGULAR

4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Ekim 2008–Mayıs 2009 tarihleri arasında HÜTF Dermatoloji polikliniğinde takip edilerek şiddetli psoriasis tanısı ile fototerapi (dar band UVB), sistemik tedaviler (metotreksat, siklosporin, asitretin) veya biyolojik ajanlardan (infliksimab, etanersept, adalimumab) birisi ile tedavi planı yapılan toplam 45 hasta çalışmaya alındı. Hastaların 20'si kadın (% 44,4), 25'i (% 55,6) erkekti. 7 hastada (% 15,6) ailede psoriasis hikayesi bulunmaktaydı. 9 hastada (% 20) hipertansiyon, 2 hastada (% 4,4) tip II diyabetes mellitus, 4 hastada (% 8,9) hiperlipidemi, 3 hastada (% 6,7) hipotiroidi psoriazise eşlik etmekteydi. 27 hasta (% 60) sigara kullanmaktaydı.

Hastaların ortalama yaşı $42,38 \pm 14,09$ yıl (aralık: 18-70 yıl), ortalama tanı yaşı $27,82 \pm 13,87$ yıl (aralık: 4-64 yıl) ve ortalama hastalık süresi $14,33 \pm 11,59$ yıldır. Kontrol grubundaki 45 bireyin (E = 25, K = 20) ortalama yaşı $42,53 \pm 13,97$ yıl (aralık: 18-70 yıl) idi. Psoriazisli hastalar ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı ($p = 0,958$, $p = 0,62$). Hastaların tedavi öncesi ortalama PASI skoru $22,44 \pm 9,28$ olarak bulundu (aralık: 10,5-43,5). Psoriazis için hastalık tanı yaşı, hastalık süresi, sistemik tedavi aldığı süre ve ailede psoriazis hikayesi bulunması ile tedavi öncesi PASI skoru arasında p değerleri sırası ile belirtildiği gibi anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,953$, $p > 0,05$, $p = 0,465$, $p = 0,635$). Hastaların dermatolojik muayeneleri sırasında 21 hastada (% 46,7) skalp tutulumu, 20 hastada (% 44,4) genital bölge tutulumu saptandı. Yüksük tırnak deformitesi ($n = 15$), onikoliz ($n = 8$) ve yağ lekesi belirtisi ($n = 1$) olmak üzere toplam 20 hastada (% 44,4) tırnak tutulumu saptandı. Tırnak tutulumu ile tedavi öncesi PASI skoru arasında istatistiksel ilişki saptanmadı ($p > 0,05$). Psoriazisli hastaların 12'si (% 26,7) dar band UVB, 11'i (% 24,4) siklosporin, 10'u (% 22,2) asitretin, 3'ü (% 6,7) metotreksat, 7'si (% 15,6) infliksimab, 1'i (% 2,2) etanersept, 1'i (% 2,2) adalimumab ile tedavi edildi. Tedavi alan hastalar istatistiksel karşılaştırmalarda kolaylık olması açısından dar band UVB, sistemik konvansiyonel tedaviler (siklosporin, asitretin, metotreksat) ve biyolojik ajanlar (infliksimab, adalimumab, etanersept) ile tedavi edilenler olarak 3 grupta toplandı. Tedavi grupları karşılaştırıldığında biyolojik ajan kullanan hastaların dar band UVB ile tedavi edilen

hastalara göre ortalama yaşlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,048$). Tedavi grupları arasında yapılan bir diğer karşılaştırmada biyolojik ajan kullanan hastaların sistemik konvansiyonel ajanlar ile tedavi edilen hastalara göre ortalama hastalık süreleri anlamlı olarak uzun bulundu ($p = 0,045$) (Tablo 4.1.1).

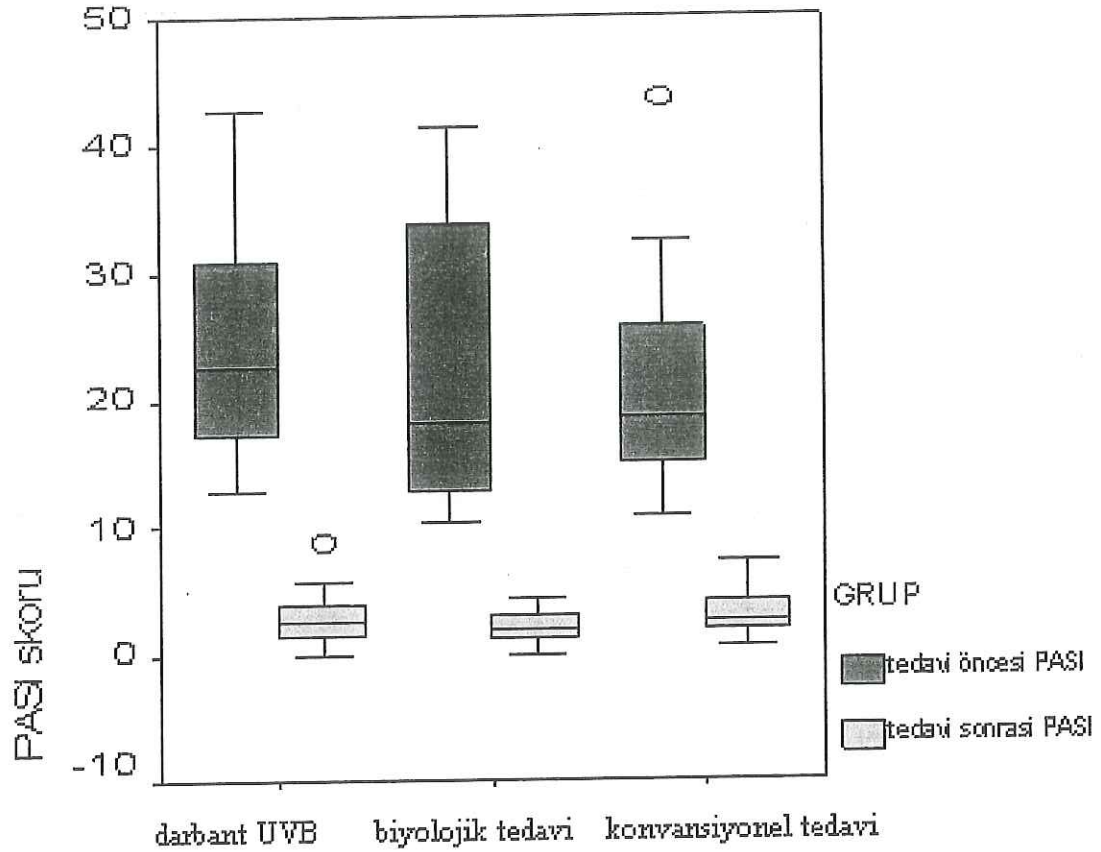
Tablo 4. 1. 1. Tedavi gruplarına göre hastaların demografik özellikleri.

Tedavi grubu	N	Cinsiyet (K/E)	Yaş (yıl) (M $\pm$ SD)	Hastalık süresi (yıl) (M $\pm$ SD)	p
Dar band UVB	12	1/2	34,17 $\pm$ 3,49 ^a	13,58 $\pm$ 3,54 ^d	(a-b) $p = 0,104$ (a-c) $p = 0,048$ (d-e) $p = 0,102$ (d-f) $p = 0,702$
Biyolojik tedaviler	9	2/1	48,20 $\pm$ 2,53 ^c	19,08 $\pm$ 2,01 ^f	(c-a) $p = 0,048$ (c-b) $p = 0,703$ (f-e) $p = 0,045$ (f-d) $p = 0,702$
Konvansiyonel tedaviler	24	5/7	44,13 $\pm$ 3,24 ^b	12,35 $\pm$ 2,62 ^e	(b-a) $p = 0,104$ (b-c) $p = 0,703$ (e-d) $p = 0,102$ (e-f) $p = 0,045$
Kontrol	45	4/5	42,53 $\pm$ 13,97 ^g	-	$p = 0,958$

(K= kadın, E= erkek, M= ortalama, SD= standart sapma)

Tedavi grupları tedavi öncesi PASI skorları bakımından karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (tüm gruplar için $p > 0,05$). Tedavi gruplarında tedavinin 3. ayı sonunda bakılan PASI skorları başlangıç PASI

skorları ile karşılaştırıldığında tüm tedavi gruplarında PASI skorlarında anlamlı düşüş saptandı ($p = 0,023$, $p = 0,012$, $p = 0,045$) (Şekil 4.1.1.). Tedavi sonrası PASI skorunda elde edilen düşüş tedavi yanıtı olarak tanımlandı. Tedavi yanıtı açısından tedavi grupları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p = 0,352$) (Tablo 4. 1. 2.).



Şekil 4.1.1. Tedavi gruplarına göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorlarının değişimi (Kutuların alt kenarları 25. yüzdeliği, üst kenarları 75. yüzdeliği, ortalarından geçen siyah çizgi ortancayı, en alt ve üst uçtaki çizgiler ise minimum ve maksimum değerleri ifade etmektedir).

Tablo 4.1.2. Tedavi gruplarına göre hastaların tedavi öncesi ve sonrası PASI skorları.

Tedavi grubu	PASI skoru (M $\pm$ SD)		P
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	
Dar band UVB	24,46 $\pm$ 9,15	3,07 $\pm$ 2,39	0,023
Biyolojik tedaviler	23,13 $\pm$ 11,88	2,15 $\pm$ 1,14	0,012
Konvansiyonel tedaviler	21,09 $\pm$ 8,26	2,97 $\pm$ 1,65	0,045

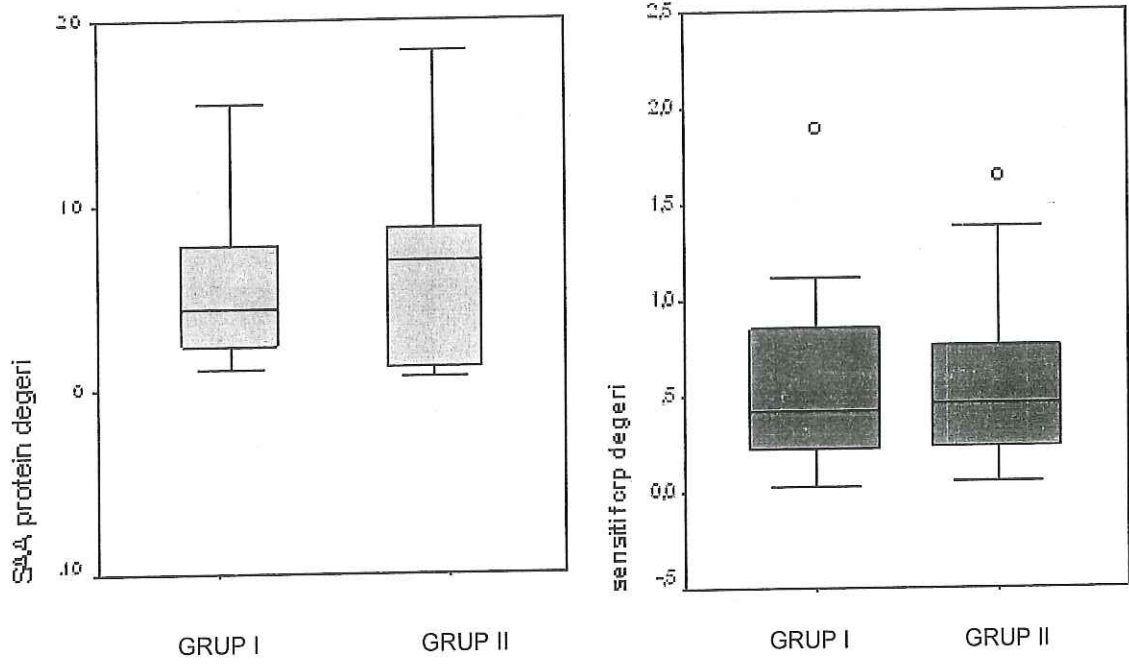
(M= ortalama, SD= standart sapma)

Hastaların tedavi öncesi ortalama SAA protein düzeyi $5,82 \pm 4,59$ ng/ml (ortanca = 4,88, aralık: 0,8-18,5), kontrol grubunun ortalama SAA protein düzeyi $3,21 \pm 2,3$ ng/ml olarak bulundu; SAA protein düzeyleri bakımından hasta grubunun SAA protein düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p = 0,035$). Hastaların tedavi öncesi ortalama sensitif CRP düzeyi $0,55 \pm 0,43$ mg/dl (ortanca = 0,45, aralık: 0,02-1,9), kontrol grubunun ortalama sensitif CRP düzeyi ise $0,28 \pm 0,24$ mg/dl idi; sensitif CRP düzeyleri bakımından hasta grubunun sensitif CRP düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı ($p = 0,01$).

Psoriasis tanı yaşı ile SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı ($p = 0,4$, $p = 0,62$). Psoriasis için hastalık süresi ve sistemik tedavi alınan süre ile de SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri arasında korelasyon bulunmamaktaydı ($p = 0,1$, $p = 0,311$, $p > 0,05$, $p > 0,05$). Psoriasisli hastaların daha önce almış olduğu tedaviler ve bu tedavilerin sayısı ile SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,394$, $p = 0,74$, $p = 0,24$, $p > 0,05$). Ailede psoriasis hikayesinin bulunmasının SAA protein ve sensitif CRP değerleri üzerine etkisi bulunmamaktaydı ($p = 0,963$, $p = 0,509$).

Tedavi öncesi PASI skorları ile tedavi öncesinde bakılan SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p = 0,458$, $p = 0,22$). Tedavi öncesi değerlendirmeler göz önüne alınarak PASI skoru 10-20 arasında olan hastalar grup I, PASI skoru 20'nin üzerinde olanlar ise grup II şeklinde ayrılarak

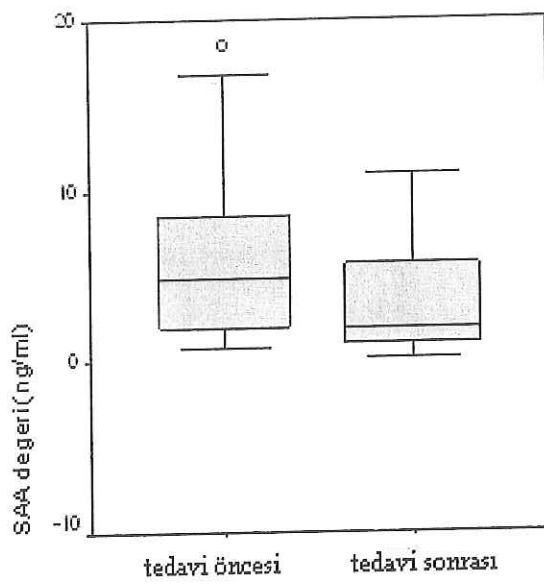
karşılaştırıldı. Bu gruplandırmaya göre 24 hasta (% 53,3) orta-şiddetli psoriazisli, 21 hasta ise (% 46,6) şiddetli psoriazisli olarak kabul edildi. Orta-şiddetli psoriazisi olan grubun tedavi öncesi ortalama SAA protein değeri $5,45 \pm 4,25$ ng/ml, şiddetli psoriazisi olan grubun tedavi öncesi SAA protein değeri $6,24 \pm 5,03$ ng/ml olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığından psoriazis şiddeti ile SAA protein arasında ilişki kurulamadı ($p = 0,64$). Orta-şiddetli psoriazisi olan grubun tedavi öncesi ortalama sensitif CRP değeri $0,53 \pm 0,43$ mg/dl, şiddetli psoriazisi olan grubun tedavi öncesi sensitif CRP değeri $0,56 \pm 0,43$ mg/dl olarak bulundu. Psoriazis şiddeti açısından sensitif CRP değerleri bakımından da orta-şiddetli ve şiddetli psoriazisli hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p = 0,724$) (Şekil 4.1.2).



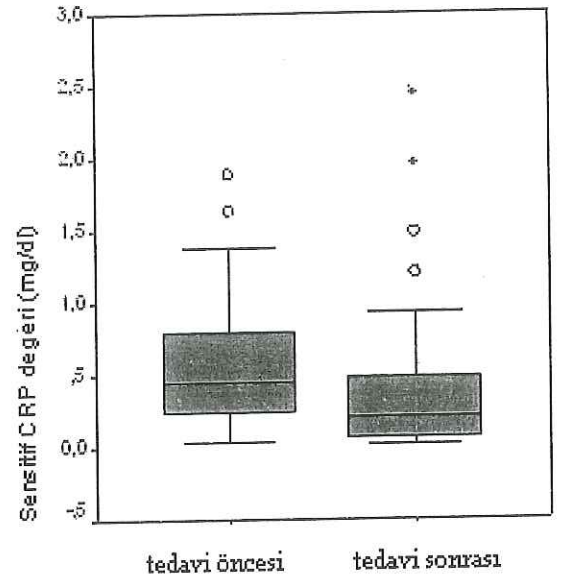
Şekil 4.1.2. Hasta grubunda tedavi öncesi psoriazis şiddetine göre SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinin değişimi.

Psoriazisli hasta grubunda tedavi öncesi bakılan SAA protein düzeyleri ile tedavi sonrası elde edilen PASI skorundaki düşüş yani tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki bulunmadı ($p = 0,421$). Tedavi öncesi bakılan sensitif CRP düzeyi ile de tedavi yanıtı arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,298$).

Tedavi sonrasında psoriazisli hastalarda bakılan ortalama SAA protein düzeyi $3,73 \pm 2,35$ ng/ml idi (ortanca = 3,50, aralık: 0,05-10,9). Ortalama sensitif CRP düzeyi ise $0,34 \pm 0,40$ mg/dl olarak bulundu (ortanca = 0,23, aralık: 0,01-2,45). Hasta grubunda tedavi sonrası SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinde elde edilen düşüşün istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p = 0,03$, $p = 0,02$) (Şekil 4.1.3). Tedavi grupları arasında SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinde elde edilen düşüş bakımından anlamlı farklılık saptanmadı (tüm gruplar için $p > 0,05$) (Şekil 4.1.4).

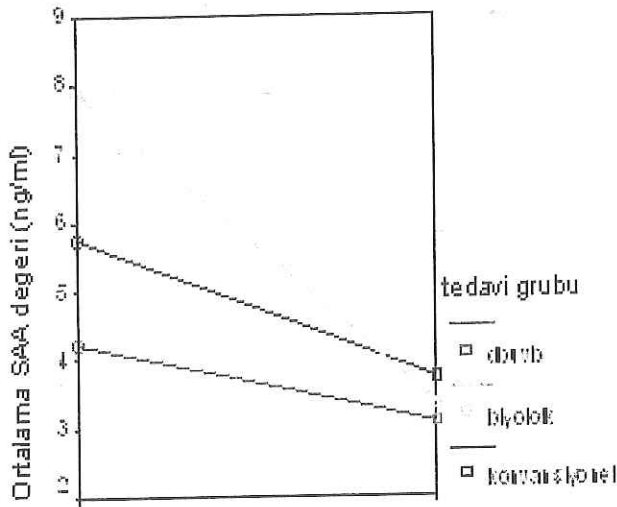


TEDAVİ GRUBUNDA SAA DEĞİŞİMİ

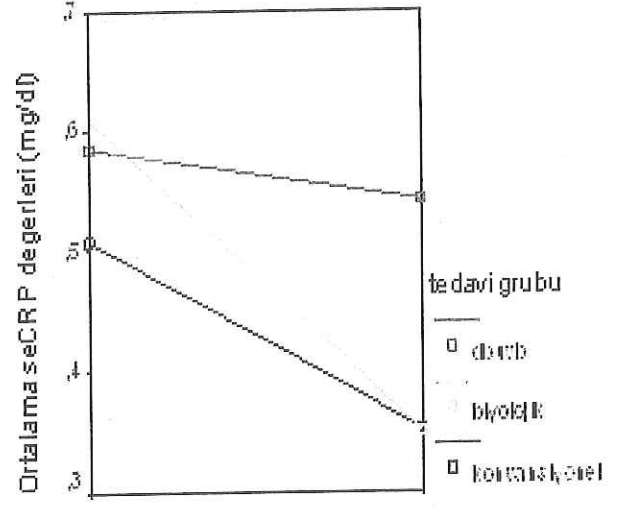


TEDAVİ GRUBUNDA seCRP DEĞİŞİMİ

Şekil 4.1.3. Psoriazisli hasta grubunda SAA protein ve sensitif CRP değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası değişimi.



Tedavi gruplarına göre SAA değişimi



Tedavi gruplarına göre seCRP değişimi

Şekil 4.1.4. Psoriazisli hasta grubunda ortalama SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinin tedavi gruplarına göre değişimi.

4.2. Hasta grubunda psoriazis komorbiditeleri açısından risk faktörleri ve belirteçleri

Psoriazisli hasta grubu kardiyovasküler hastalıkların geleneksel risk faktörleri açısından incelendiğinde 9 hastada (% 20) hipertansiyon, 8 kadın hastada (% 17,8) menapoz, 27 hastada (% 60) sigara kullanımı hikayesi ve 2 hastada (% 4,4) diyabetes mellitus olduğu saptandı. Hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş ortalaması, eşlik eden hastalıklar (hipertansiyon, diyabetes mellitus, hipotiroidi) ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından fark gözlenmedi (Tablo 4.2.1).

Tablo 4.2.1. Psoriazisli hastaların ve kontrol grubunun eşlik eden hastalıklar ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından karşılaştırılması.

Risk faktörleri	Hasta grubu (N = 45) (%)	Kontrol grubu (N = 45) (%)	p
Hipertansiyon	9 (20,0)	8 (17,8)	>0,05
Sigara	27 (60,0)	26 (57,8)	>0,05
Diabetes mellitus	2 (4,4)	1 (2,2)	>0,05
Ailede erken KAH hikayesi	5 (11,1)	0 (0)	0,56
Menopoz	8 (17,8)	8 (17,8)	>0,05
Hipotiroidi	3 (% 6,7)	4 (8,9)	>0,05
Hiperlipidemi	4 (8,9)	4 (8,9)	0,45

Psoriazisli hastalar sistemik inflamatuvar belirteç düzeylerini etkileyebilecek vücut kitle indeksi, bel/kalça oranı, açlık lipit profili ve homosistein değeri gibi diğer faktörler açısından karşılaştırıldı. Bu faktörler açısından hasta grubunun total kolesterol, LDL, total trigliserit ve homosistein düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu ($p = 0,021$, $p = 0,028$, $p = 0,007$, $p = 0,001$). VLDL, HDL, vitamin B12 ve folik asit değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı ($p = 0,123$, $p = 0,417$, $p = 0,366$, $p = 0,123$). Vücut kitle indeksi, bel çevresi ve bel/kalça oranı açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.2.2.). Psoriazisli hastaların serum homosistein değerleri ile PASI skorları arasında anlamlı istatistiksel ilişki bulunmadı ($p > 0,05$). Psoriazisli hasta grubunun homosistein değerleri ile PASI skorundaki düşüş olarak tanımlanan tedavi yanıtı arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 4.2.2. Psoriazisli hastaların ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi, bel çevresi, bel kalça oranı, açlık lipit profili, vitamin B12, folik asit ve homosistein düzeyleri açısından karşılaştırılması.

Parametreler	Hasta grubu (N = 45)	Kontrol grubu (N = 45)	p
	(M ± SD)	(M ± SD)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,77 ± 6,67	28,25 ± 5,58	0,881
Bel çevresi (cm)	99,04 ± 15,46	97,88 ± 15,55	0,67
Bel-kalça oranı	0,89 ± 0,09	0,88 ± 0,11	0,78
Total kolesterol (mg/dl)	178,13 ± 26,27	165,4 ± 13,87	0,021
LDL kolesterol (mg/dl)	110,1 ± 10,57	102,44 ± 5,68	0,028
VLDL kolesterol (mg/dl)	31,22 ± 5,59	27,32 ± 4,50	0,123
HDL kolesterol (mg/dl)	47,48 ± 11,41	50,54 ± 8,45	0,366
Total trigliserit (mg/dl)	154,13 ± 42,20	116,02 ± 72,23	0,007
Homosistein (µmol/dl)	11,38 ± 4,56	8,13 ± 2,85	0,001
Vitamin B12 (pg/ml)	294,73 ± 135,72	318,13 ± 128,21	0,366
Folik asit (ng/ml)	8,98 ± 2,78	8,67 ± 2,91	0,123

Psoriazisli hastalar ve kontrol grubu hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı hikayesi varlığı, total kolesterol düzeyinin >200 mg/dl olması gibi geleneksel kardiyovasküler major risk faktörleri açısından major risk faktörü olmayanlar ve en az bir major risk faktörüne sahip olanlar olmak üzere iki ayrı gruba ayrılarak incelendi. Hiçbir major risk faktörü olmayan hasta grubundaki bireyler hiçbir major risk faktörü olmayan kontrol grubundaki bireyler ile SAA protein, sensitif CRP, homosistein ve lipit profilleri açısından karşılaştırıldı. En az bir major risk faktörü olan hasta grubundaki bireyler ise en az bir major risk faktörü bulunan kontrol grubundaki bireyler ile aynı parametreler açısından karşılaştırıldı.

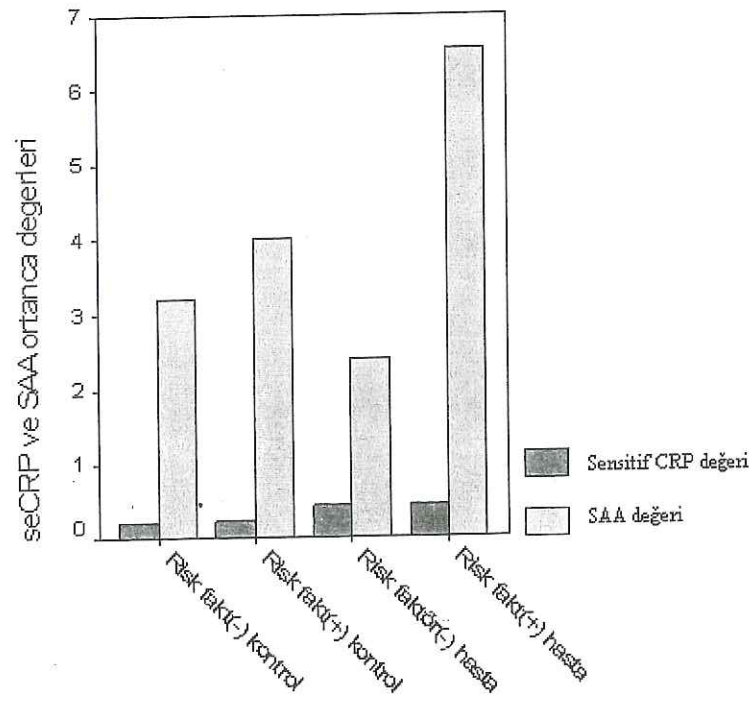
Major risk faktörü olmayan psoriazisli ve kontrol grubundaki bireylerin total kolesterol, LDL, total trigliserit, VLDL, homosistein ve tedavi öncesi sensitif CRP

değerleri arasında hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olmak üzere istatistiksel fark bulunmaktaydı ($p = 0,014$, $p = 0,049$, $p = 0,012$, $p = 0,002$, $p = 0,007$, $p = 0,015$). Major risk faktörü bulunmayan hasta ve kontrol grubu tedavi öncesi SAA protein düzeyleri bakımından farklı bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 4.2.3) (Şekil 4.2.1).

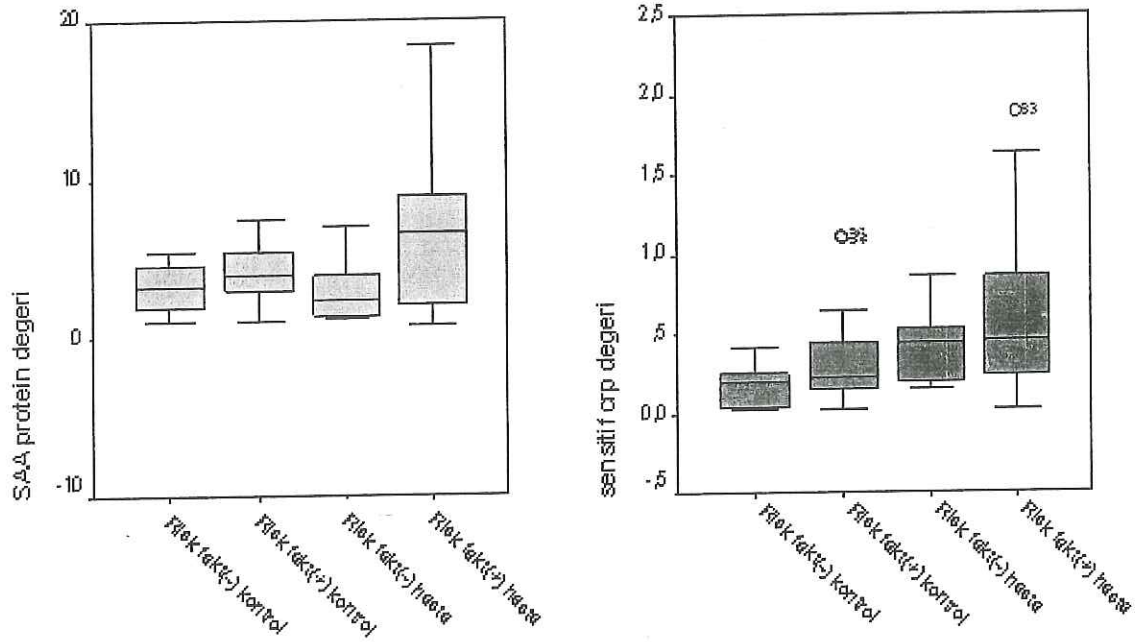
Tablo 4.2.3. Major risk faktörü olmayan psoriasisli hasta ve kontrol grubunda açlık lipit profili, homosistein, SAA protein ve sensitif CRP değerlerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Major risk faktörü bulunmayan hasta grubu (N = 9) (M ± SD)	Major risk faktörü bulunmayan kontrol grubu (N = 12) (M ± SD)	p
Total kolesterol (mg/dl)	206,22 ± 51,63	159,67 ± 34,73	0,014
LDL kolesterol (mg/dl)	118,67 ± 38,65	91,25 ± 24,38	0,049
VLDL kolesterol (mg/dl)	44,78 ± 20,34	23,15 ± 11,09	0,012
Total trigliserit (mg/dl)	213,14 ± 112,40	92,08 ± 28,77	0,002
Homosistein (µmol/dl)	15,6 ± 10,56	9,41 ± 3,22	0,007
Sensitif CRP (mg/dl)	0,43 ± 0,24	0,16 ± 0,13	0,015
SAA protein (ng/ml)	3,54 ± 4,82	3,19 ± 1,61	>0,05

En az bir major risk faktörü olan psoriasisli ve kontrol grubundaki bireylerin total kolesterol, LDL, total trigliserit, VLDL, homosistein, tedavi öncesi sensitif CRP ve SAA protein değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmaktaydı ($p =$



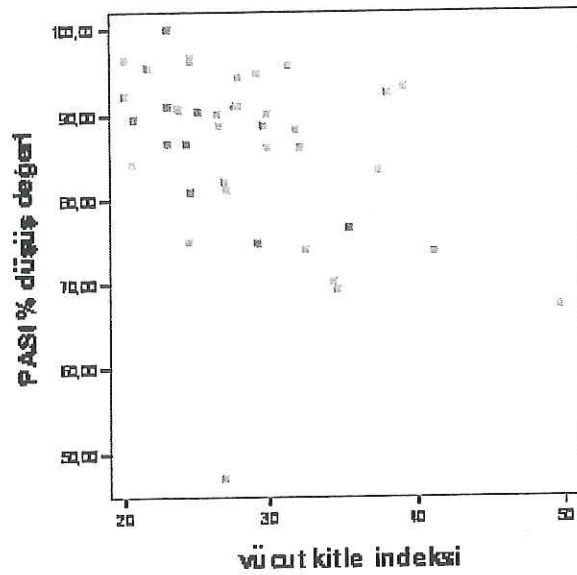
Şekil 4.2.1. Psoriazisli hastaların ve kontrol grubunun major risk faktörlerine göre SAA protein ve sensitif CRP ortanca değerlerinin karşılaştırılması.



Şekil 4.2.2. Psoriazisli hastaların ve kontrol grubunun major risk faktörlerine göre SAA protein ve sensitif CRP değerlerinin karşılaştırılması.

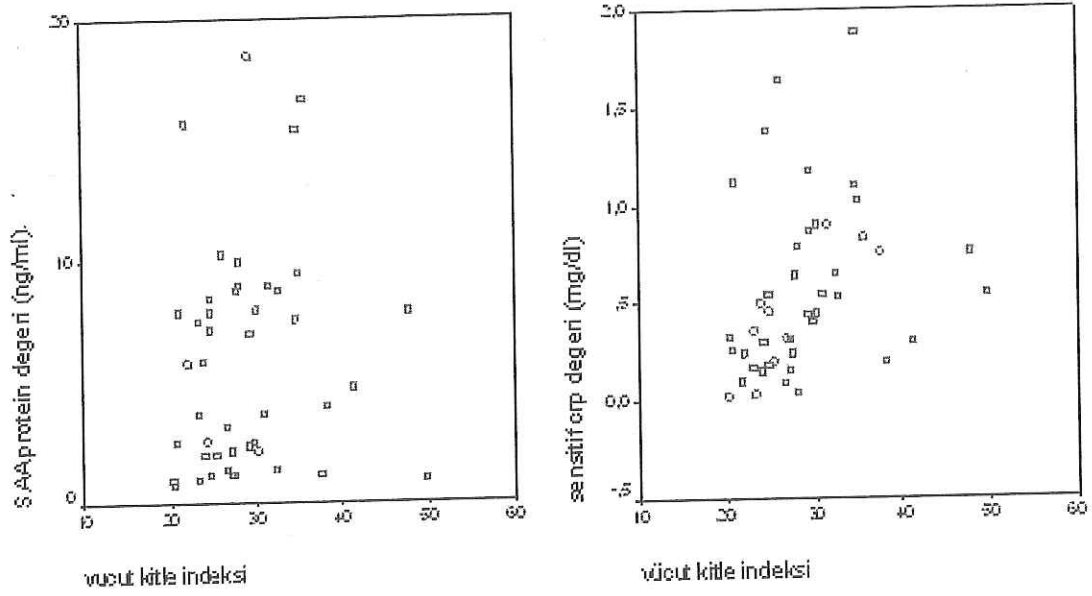
Psoriazisli hastalarda ailede erken koroner arter hastalığı hikayesi olmasıyla SAA protein ve sensitif CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p = 0,713$, $p = 0,314$). Hasta grubunda hipolipidemik ilaç kullanan 4 hasta ve kullanmayan 41 hasta arasında ortalama sensitif CRP ve SAA protein düzeyleri açısından fark bulunmamaktaydı ($p > 0,05$).

Psoriazisli hastalar ve kontrol grubu vücut kitle indeks değerlerine göre gruplara ayrıldı. Buna göre vücut kitle indeks değeri 18,5'in altında olanlar zayıf, 18,5-24,9 aralığında olanlar normal, 25-29,9 aralığında olanlar kilolu, 30'un üzerinde olanlar ise obez olarak kabul edildi. Hasta grubunun tedaviler sonrası elde edilen PASI skorundaki düşüş değeri yani tedavi yanıtı ile vücut kitle indeks değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu saptandı ($r = -0,37$, $p = 0,013$) (Şekil 4.2.3).



Şekil 4.2.3. Hasta grubunda tedavi yanıtı ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişki.

Hastaların vücut kitle indeks değerleri ile sensitif CRP değerleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyon bulunmaktaydı ($r = 0,49$, $p = 0,02$). Hastaların vücut kitle indeks değerleri ile SAA protein düzeyleri arasında ise anlamlı korelasyon saptanmadı ($p > 0,05$) (Şekil 4.2.4).



Şekil 4.2.4. Psoriazisli hasta grubunda vücut kitle indeks değerleri ile SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri arasındaki ilişki.

Psoriazisli hastalar ile aynı vücut kitle indeks grubunda bulunan kontrol grubundaki bireyler karşılaştırıldığında SAA protein değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p = 0,158$). Psoriazisli hastalar ile aynı vücut kitle indeks grubunda bulunan kontrol grubundaki bireyler sensitif CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında obez gruptaki psoriazisli hastaların obez olarak tanımlanan kontrol grubundaki bireylere göre istatistiksel anlamlı oranda daha yüksek sensitif CRP değerlerinin olduğu görüldü ($p = 0,002$) (Tablo 4.2.5). Obez bireylerin tedavi sonrasında bakılan ortalama sensitif CRP değeri $0,39 \pm 0,24$ mg/dl, ortalama SAA protein değeri $3,93 \pm 3,25$ ng/ml olarak bulundu, tedavi sonrası ortalama sensitif CRP ve SAA protein değerleri bakımından obez hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmamaktaydı.

Tablo 4.2.5. Psoriazisli hastalarda SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinin vücut kitle indeksi grubuna göre değişimi.

BMI grubu	Hasta	Kontrol	p
Normal (20-24,9) (kg/m²)			
N (%)	12 (26,7)	11 (24,4)	
Sensitif CRP(M ± SD)	0,29 ± 0,29	0,28 ± 0,30	0,786
SAA protein(M ± SD)	4,7 ± 4,2	4,04 ± 1,08	0,695
Kilolu (24-29,9) (kg/m²)			
N (%)	18 (40)	13 (28,9)	
Sensitif CRP(M ± SD)	0,55 ± 0,45	0,30 ± 0,28	0,082
SAA protein(M ± SD)	5,8 ± 5,3	3,76 ± 2,33	0,293
<u>Obez</u> (>30) (kg/m²)			
N (%)	15 (33,3)	21 (46,7)	
Sensitif CRP(M ± SD)	0,63 ± 0,21	0,37 ± 0,29	0,001
SAA protein(M ± SD)	7,5 ± 5,6	4,18 ± 1,19	0,658

5. TARTIŞMA

Son yıllarda yapılan çalışmalar ışığında psoriasis kronik, inflamatuvar ve sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Psoriazisde gelişen sistemik inflamasyonun monitorizasyonu ve ikincil hastalıkların gelişim riskini gösterebilmek için daha özgül ve duyarlı belirteçlere ihtiyaç olabileceği düşünülmektedir. İnflamatuvar sürecin tanımlanması sonrası bu sürecin monitorizasyonu için yapılan çalışmalarda LDL, proinflamatuvar sitokinler (IL-1, TNF- α), adezyon molekülleri (ICAM-1, selektinler), hepatik etkilerle beraber inflamatuvar stimuluslar (IL-6) ve sensitif CRP ve SAA protein gibi hepatik akut faz ürünleri artık ölçülebilir hale gelmiştir. SAA protein ve sensitif CRP ölçümü hızlı, uygulanması kolay dinamik testler olarak kabul görmektedir.^{95,96} SAA protein ve sensitif CRP çeşitli inflamatuvar hastalıklarda yükselen ve kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk belirlemede yeri olan yeni geliştirilmiş belirteçlerdir.^{97,98} Psoriasis gibi sistemik inflamasyon için rol model olabilecek kronik tekrarlayıcı bir hastalık için bu yeni parametrelerin araştırılmasının, çeşitli komorbidite ve risk faktörlerini değerlendirmede önemli veriler sağlayabileceği öngörülmektedir. Psoriazisde hastalık aktivitesi, sensitif CRP ve SAA proteinin kan düzeyleri ile psoriasis tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerinin bu parametreler üzerine etkisini değerlendiren bir çalışma literatürde bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır. Bu yönü ile çalışmamız öncül niteliktedir.

Amerikan Kalp Derneği ve hastalık kontrol merkezinin (CDC) ortak hazırladığı bir raporda koroner arter hastalıkları için sensitif CRP düzeyleri risk belirteci olarak saptanmıştır.⁹⁹ CRP değerlerine göre yüksek risk grubunda kabul edilen bireylerin düşük risk grubunda olan bireylere göre kardiyovasküler hastalığa yakalanma oranlarının 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Psoriasisli hastalarda CRP düzeylerinin artmış olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmaların ışığında psoriazisin kardiyovasküler hastalıklar ve komorbiditeleri için uygun ortam hazırlayan sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmesi yönünde görüşler ortaya atılmıştır.^{100,102} Bizim çalışmamızda da sensitif CRP düzeyleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin şekilde yüksek bulunmuştur. Kardiyovasküler hastalıklar açısından major risk faktörü olmayan psoriasisli hasta grubunda dahi

sensitif CRP düzeyleri kontrol grubundan yüksek olarak saptanmıştır. Tüm gruplar içerisinde de en yüksek sensitif CRP düzeyi major risk faktörüne sahip psoriazisli hasta grubundadır. Bu sonuçlara göre psoriazisli hastaların major risk faktörü olmaksızın sistemik inflamasyondan etkilendikleri ve hatta koroner arter hastalığı için orta-yüksek risk grubunda yer aldıkları görülmektedir. Çalışmamızda psoriasis nedeni ile gelişen inflamasyonun belirlenmesinde sensitif CRP değerlerinin ölçülmesinin önemli olduğu sonucuna varılmıştır.

1999 yılında yapılan bir çalışmada SAA protein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olarak bağımsız ancak orta derecede ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁰³ Başka bir çalışmada ise sistemik inflamatuvar bir belirteç olarak SAA proteinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir prediktör olduğu saptanmıştır.⁹⁶ SAA protein değerlerinin sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda da arttığı gösterilmiştir.^{104,105,106,107} Psoriazisli hastalarda SAA protein değerleri ile ilgili bir çalışma literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda psoriazisli hastalarda SAA protein düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Major risk faktörü olmayan psoriazisli hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunmamış, ancak major risk faktörü bulunan hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek SAA protein düzeyleri saptanmıştır. Çalışmamızda hiçbir major risk faktörü olmayan hasta sayısının az olması nedeni ile SAA proteinin muhtemel artmış seviyeleri gösterilememiş olabilir. Ayrıca bu sonuç risk faktörü varlığında psoriazisli hastalarda anlamlı olarak yükselen SAA protein değerinin mevcut risk faktörünün psoriasis varlığında daha şiddetli bir inflamasyona neden olduğunu işaret ediyor olabilir. Böylece SAA protein düzeylerinin risk faktörü taşıyan psoriazisli hastaların takibinde kullanılmasının uygun olacağı sonucuna varılmıştır. Risk faktörü olarak tanımlanan hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi varlığı ve sigara kullanımı gibi faktörlerden en az birinin bulunma oranının çalışmamızdaki psoriazisli hastalarda % 80 (n = 36) olduğu düşünülürse SAA protein değeri ölçüm ve takibinin psoriazisli hasta popülasyonunda uygun ve önemli olduğu sonucuna varılmıştır. Psoriazise bağlı olarak gelişebilecek olası kardiyovasküler morbidite ve mortalite tahmininin yeni tanı almış olan ve tekrarlayan tedaviler alan hastalarda bakılan SAA protein ve sensitif CRP ölçümleri ile daha fazla hastayı kapsayan uzun takip süreli çalışmalarla yapılabileceği

düşünülmektedir. Bu nedenle daha geniş psoriazisli hasta popülasyonlarını içeren prospektif çalışmaların yapılandırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

Psoriazis hastalık aktivitesinin klinik değerlendirmesinde PASI skor hesaplamaları kullanılmaktadır. Psoriazis aktivasyonunun sistemik açıdan yarattığı inflamasyonun monitorizasyonu ise yapılamamaktadır. Çalışmamızda serum inflamatuvar belirteçleri ile klinik olarak psoriazis şiddetini göstermede kullanılan PASI skorları ile ne SAA protein ne de sensitif CRP değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç PASI skorları ile ilişkili gözükmeyen serum inflamatuvar belirteçlerinin klinik olarak şiddetli seyrettiği düşünülen psoriazisin oluşturduğu inflamasyon ile paralel olmak zorunda olmadığını göstermektedir. Yani bir takım bireysel farklılıkların psoriazis nedeni ile gelişen inflamatuvar etkinin potansiyelize ya da tolere edilmesini sağlayabileceğini akla getirmektedir. Ayrıca klinik psoriazis şiddeti ile inflamasyon arasındaki olası bir ilişki çalışma grubumuzdaki hastaların hepsinin yüksek PASI skorlu hastalardan oluşması nedeni ile gösterilememiş olabilir. Her ne kadar PASI skorları ile korele bulunmasalar da etkin tedavi sonrası azalan PASI skorları ile hem SAA hem de sensitif CRP düzeylerinde anlamlı düşüş elde edilmiştir. Bu nedenle SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinin klinik olarak psoriazis şiddeti ile ilişkisini incelemek için PASI skoru daha geniş aralıkta olan hafif, orta ve şiddetli psoriazisli hastaları içeren daha yüksek vaka sayılı araştırmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Kronik ve tekrarlayıcı olarak seyreden psoriaziste gelişen sistemik inflamatuvar sürecin muhtemel kümülatif etkilerini değerlendirebilmek için serumdaki inflamatuvar belirteçler psoriazis tanı yaşı, hastalık süresi ve düzenli olarak sistemik tedavi kullanılan süre gibi aktif hastalık süreci ile ilgili bilgi verebilecek değişkenlerle karşılaştırılmış, SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri ile bu değişkenler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar değerlendirildiğinde her iki sistemik inflamatuvar belirtecin de sadece hastalık aktivitesinin yüksek olduğu durumlarda anlamlı olarak yükseldiği ve kronik süreçle ilişkisiz olarak kümülatif etkileri yansıtmada yetersiz kaldığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızda önerilen tedavi seçeneklerine göre hastaların demografik özelliklerine bakıldığında biyolojik ajan kullanan hastaların darbant UVB ile tedavi edilen hastalara göre ortalama yaşlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğu yine biyolojik ajan kullanan hastaların sistemik konvansiyonel ajanlar ile tedavi edilen hastalara göre ortalama hastalık sürelerinin daha uzun olduğu görülmüştür. Genel olarak biyolojik ajan tedavilerinin tüm konvansiyonel ve fototerapi seçeneklerini denemiş, bu tedaviler için tanımlanmış en uzun güvenli kullanım sürelerini doldurmuş veya bu tedaviler ile başarılı yanıt elde edilememiş uzun hastalık süreli psoriatik hastalarda kullanılma eğiliminde olduğu çalışmamızda da açıkça görülmektedir. Bu durum biyolojik ajanların çok yeni tedavi seçenekleri olmaları, kullanımları ile ilgili tecrübe azlığı ve yüksek maliyetleri ile açıklanabilir.

TNF- α inhibitörlerinin CRP düzeylerini düşürmedeki etkisini araştıran bir çalışmada romatoid artritli hastalarda etanersept ve infliksimab etkili olarak bulunmuştur.^{102,108} Romatoid artritli hastalarla yapılan çalışmalarda metotreksatın da CRP düzeylerini etkin olarak düşürdüğü gösterilmiştir.^{109,110} Psoriatik artritli hastalarda yapılan çalışmalarda da siklosporinin metotreksat ve etanersept kadar etkin olarak serum CRP değerlerini düşürdüğü saptanmıştır.^{113,114} Dar band UVB'nin selenyum ile kombine olarak serum inflamatuvar belirteçleri üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada ise elde edilen klinik remisyon ile uyumlu CRP düşüşü elde edilemediği gösterilmiştir.¹⁰⁰ Asitretin ve adalimumab ile serum inflamatuvar belirteçlerinin değişimini inceleyen bir çalışma bildiğimiz kadarıyla literatürde bulunmamaktadır. Çalışmamızda SAA protein ve sensitif CRP değerlerini düşürmede tedavi gruplarını oluşturan dbUVB, konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ajanlardan oluşan her üç tedavi modalitesinin de etkin olarak serum inflamatuvar belirteçlerini düşürdükleri gözlenmiştir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanların aynı zamanda antiinflamatuvar etkilerinden dolayı da serum inflamatuvar belirteçlerini azaltıyor oldukları düşünülebilir. Ancak sistemik tedavi almadan sadece fototerapi ile psoriatik lezyonları gerileyen hasta grubunda da serum inflamatuvar belirteçlerinin anlamlı olarak azalması serum inflamatuvar belirteçlerindeki düşüşün antipsoriatik tedavilerin psoriasis tedavisi etme kapasiteleri ile ilgili olduğunu kanıtlamaktadır.

Yapılan bir çalışmada siklosporin tedavisi sonrasında elde edilen yanıt ile başlangıç sensitif CRP değerleri arasında korelasyon olduğu ve yüksek sensitif CRP değerleri olan hastaların tedaviye yanıtlarının daha iyi olduğu gösterilmiştir.¹¹⁵ Çalışmamızda başlangıç sensitif CRP ve SAA protein düzeylerinin hastaların PASI skorundaki düşüş yüzdesi olarak tanımladığımız tedavi yanıtına etkisi olmadığı görülmüştür. Çalışmamızdaki bu sonuçlar psoriasis nedeni ile gelişen inflamasyonun tedavilerin etkinliğine engel olacak düzeyde olmadığı ve tedavi modaliteleri ile uygun şekilde baskılanabildiği şeklinde yorumlanmıştır.

Çalışmamızda PASI skorları ile SAA protein ve sensitif CRP değerlerini düşürmede her üç tip tedavi modalitesinin de yeterli etkinlikte olduğu görülmüştür. Şiddetli psoriasisın etkin şekilde tedavi edilmesiyle kardiyovasküler riskin azaltılabileceği düşünülmekle birlikte henüz kanıtlanamamıştır. Yine de şiddetli psoriasisın sadece kozmetik sebepler, sağlıklı cilt bariyeri yapılandırılması veya yaşam kalitesinde yarattığı sıkıntılar nedeni ile değil kardiyovasküler hastalıklar ve diğer çeşitli metabolik bozukluklara zemin hazırlayabilen ciddi inflamatuvar bir hastalık olduğu için de etkin olarak tedavi edilmesi gerektiği kabul edilmektedir. Hedeflenen bu etkinin monitorizasyonu için SAA protein ve sensitif CRP değerleri takibinin yeterli duyarlılıkta olduğu düşünülmüştür.

Çalışmamızda şiddetli psoriasisı olan hastaların sistemik inflamasyon süreçleri tedavi öncesi serumda sensitif CRP ve SAA protein düzeyleri ile değerlendirilmiş bu belirteçlere etki edebilecek diğer faktörler açısından hastaların yaş, vücut kitle indeksi, bel/kalça oranları değerlendirilmiştir. Artan sensitif CRP ve SAA protein düzeylerinin de gösterdiği gibi psoriasis hastaları kardiyovasküler hastalıklar açısından risk altında bulunmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk faktörleri arasında vücut kitle indeksi ve bel/kalça oranı yer almaktadır. Bu parametrelerle ilgilenen araştırmacıların çalışmalarında psoriasis hastaları daha yüksek oranda obez ve bu bulguya paralel olarak daha fazla oranda kardiyovasküler hastalığa sahip olarak bulunmuşlardır.^{116,117} Psoriasisde ön plana çıkan bir diğer komorbidite olan obezite birçok farklı psoriasisli hasta popülasyonunda incelenmiş ve sağlıklı bireylere göre artmış oranlarda bulunmuştur.^{118,120} Çalışmamızda psoriasisli hasta grubunun % 40'ı (n = 18) kilolu, % 33'ü (n = 15) ise obez olarak

bulunmuştur. Kontrol grubu ile vücut kitle indeksi bakımından fark bulunmamıştır. Türk popülasyonundaki vücut kitle indeksini araştıran çalışmalara bakıldığında obezite oranı % 15-19, kilolu bireylerin oranları ise % 25-56 değerleri arasında bulunmuştur.^{121,122} Bu sonuçlarla birlikte değerlendirildiğinde kabaca çalışmamızdaki psoriasisli hastalarda obezite prevalansının arttığı söylenebilir. Çalışmamızda, hasta grubunda tedavi yanıtı ile vücut kitle indeks değerleri arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Bu sonuç, psoriasisli hasta grubunda artmış olarak gözlenen bu komorbiditenin hastalık seyrine de etkileri olduğunu açıkça ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda gösterdiğimiz bir diğer korelasyon, psoriasisli hastaların vücut kitle indeks değerleri ile sensitif CRP değerleri arasında bulunmaktadır. Sonuçlarımız daha önce Ohtsuka ve arkadaşlarının psoriasisli hastalarda artan vücut kitle indeksi ile yükselen sensitif CRP düzeylerini gösteren çalışmasını desteklemektedir.¹²³ Ayrıca literatürde sağlıklı popülasyonda yapılan çalışmalarda CRP değerlerinin vücut kitle indeksi ile arttığını gösteren birçok çalışma yer almaktadır.^{124,127} Sonuç olarak sensitif CRP değerlerinin psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksinden de etkilenecek yükseldiği anlaşılmaktadır. Bu bilgilerle obezitenin psoriasisli bireylerde inflamasyonu daha da arttırdığı söylenebilir. Ayrıca PASI düşüşünün vücut kitle indeksi ile negatif korele olması ve obez hastaların sensitif CRP düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olması, obez hastalarda artmış inflamatuvar yükün psoriasis tedavisine yanıtı geciktirdiğini ve kısır döngüye neden olarak inflamatuvar belirteçlerin daha da yükselmesine neden olduğunu akla getirmektedir. Bu nedenle psoriasisli obez hastalara uygun tedavi modalitelerinin yanı sıra kilo vermelerinin önerilmesi, bu konuda profesyonel danışmanlık ve diyet önerilerinin göz önüne alınması hatta tedavi protokolüne rutin olarak dahil edilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır. Hastaların vücut kitle indeks değerleri ile SAA protein düzeyleri arasında korelasyon bulunmamaktadır. SAA protein düzeylerinin vücut kitle indeksi değerlerinden etkileneceği dikkate alındığında yüksek oranda obez ve kilolu bireylerden oluşan psoriasisli hasta popülasyonunda SAA proteinin psoriazise sekonder gelişen inflamasyonu daha spesifik olarak yansıttığı söylenebilir. Bu nedenle sadece psoriasis nedeni ile gelişen inflamasyonun monitorizasyonunu amaçlayacak çalışma ve tedavi seçenekleri takibinde SAA proteinin sensitif CRP'den daha spesifik bir inflamatuvar belirteç olarak kabul edilebileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda, kardiyovasküler hastalıkların geleneksel risk faktörleri açısından 9 hastada (% 20) hipertansiyon, 2 hastada (% 4,4) diyabetes mellitus, 4 hastada hiperlipidemi (% 8,8) ve 27 hastada (% 60) sigara kullanımı hikayesi saptanmıştır. Christophers ve arkadaşlarının psoriazisli hastalardaki komorbiditeleri incelediği bir çalışmada psoriazisli hastalarda yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol grubuna göre artmış oranda diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalık görüldüğü saptanmıştır.¹²⁸ Bir başka çalışmada plak psoriazisli hastalarda hipertansiyon için 3,27 ve diabetes mellitus için 2,48 kat artmış risk olduğu saptanmıştır.¹²⁹ Yine psoriazisli kadınlarda yapılan bir çalışmada psoriazisi olmayanlara göre hastaların % 63 daha fazla oranda diyabetes mellitus ve % 17 daha fazla oranda hipertansiyonu olduğu saptanmıştır.⁷⁴ Psoriazisli hastalarda obezite, diyabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon gibi bileşenleri ile tanımlanan ve temelinde insülin direncinin bulunduğu metabolik sendrom sıklığında da artış saptanmıştır.^{66,75} Çalışmamızda psoriazisli hasta grubu ile kontrol grubu arasında bu hastalıkların görülme oranları açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Çalışmamızdaki hasta sayısının eşlik eden komorbiditelerin prevalanslarını saptamak için oldukça az olması nedeniyle bu konuda yeterli değerlendirme yapılamamıştır. Türk popülasyonunda yapılan çalışmalarda diyabetes mellitus için % 3-6, hipertansiyon için % 10-21 arasında bulunan hastalık insidanslarına bakıldığında şiddetli psoriazisli hastalarda hipertansiyon ve diyabetes mellitus sıklığının normal popülasyona benzerlik gösterdiği saptanmıştır.^{130,131} Yine de önceki çalışmalarda psoriazisli popülasyonda artmış olarak gösterilen bu hastalıkların sistemik inflamasyona ve diğer ortak patogenezi hastalıklardan başlıca kardiyovasküler hastalıklara katkısı olduğu düşünülmüştür.

Psoriazisli hastalarda dislipidemi özellikle metabolik sendrom ile birlikte tanımlanarak araştırılmaya başlanmıştır.^{66,75} Ciddi psoriazisli bayan hastalarda artmış leptin düzeyleri ile bozulan lipid profili ve insülin rezistansının metabolik sendrom zemininde yer aldığı kanıtlanmıştır.¹³² Bizim çalışmamızda şiddetli psoriazisi olan hastalarda total kolesterol, total LDL ve trigliserit düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Major risk faktörü olmayan psoriazisli hasta grubunda da total kolesterol, total LDL ve trigliserit düzeyleri major risk faktörü bulunmayan kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek düzeydedir. Bu sonuçlara

hasta grubunda hiperlipidemi tanısı almış ve statin tedavisi altında lipit profili regüle edilmiş olarak izlenen 4 hastanın da dahil olduğu dikkate alındığında bulgularımızın şiddetli psoriazisin serum lipit düzeylerinde yükselmeye eşlik ettiğini desteklediği görülmektedir. Çalışmamızda hasta grubunda bakılan lipit profili parametreleri değerleri ile PASI skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Lipit düşürücü tedavinin hastalarda kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili morbidite ve mortaliteyi azalttığı, risk belirteçleri olan SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinde düşüşe neden olduğu bilinmektedir.^{133,134} Çalışmamızda hipolipidemik ilaç kullanan 4 hasta ve kullanmayan 41 hasta arasında sensitif CRP ve SAA protein düzeyleri açısından fark saptanmamıştır. Ancak hipolipidemik ilaç kullanan vaka sayısının az olması nedeni ile bu konuda daha fazla sayıda hasta içeren karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür.

Hiperhomosisteinemi sistemik etkileri olan ve trombozu kolaylaştıran metabolik bir durum olarak bilinmektedir ve kardiyovasküler hastalıklar için önemi yeni anlaşılmaya başlanmış bir parametredir.¹³⁵ Psoriazisli hastalarda plazma homosistein düzeyleri daha önce yapılan çalışmalarda değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bazı çalışmalarda ise homosistein seviyeleri ile PASI skorları arasında korelasyon görülmüştür.^{136,138} Hiperhomosisteinemi direkt olarak psoriazise ikincil olarak gelişen aterosklerotik risk faktörü olarak kabul edilmektedir ve bazı araştırmacılara göre psoriazisli hastalarda yüksek homosistein seviyeleri folik asit eksikliği nedeni ile gelişmektedir.^{136,139} Çalışmamızda psoriazisli hastalarda homosistein seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ayrıca major risk faktörü olan ve olmayan gruplarda da homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle şiddetli psoriazisin homosistein düzeylerinde artışa eşlik ettiği ve hastalardaki sistemik inflamasyona homosistein düzeylerindeki artışın da etkisi olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda hastaların homosistein seviyeleri ile PASI skoru ve tedavi yanıtı arasında ilişki saptanmamıştır. Folik asit seviyeleri bakımından hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Folik asit eksikliği ile arttığı düşünülen homosistein düzeylerinin daha sağlıklı değerlendirilebilmesi için folik asit desteği yapılan ve yapılmayan psoriazisli hastaların prospektif olarak dahil edildiği karşılaştırmalı çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmüştür. Bu sonuçlarla

çalışmamızda şiddetli psoriazisi olan hastaların homosistein ve folik asit değerleri açısından incelenmeleri gerektiği sonucuna varılmıştır, homosistein seviyeleri ile hastalık aktivitesi arasında ilişki kurulmamıştır. Eksikliğinde homosistein düzeyinde artışa neden olabilecek bir diğer eser element olan vitamin B12 düzeyleri bakımından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır, bu durum çalışmamızdaki hastaların çoğunun uzun takip süreli hastalar olmaları nedeni ile gelişebilecek vitamin B12 eksikliği açısından monitorize edilmeleri ve eksiklik saptandığında uygun replasman almış olmaları nedeni ile gösterilememiş olabilir. Bu ilişkinin sağlıklı değerlendirilebilmesi için vitamin B12 alan ve almayan psoriazisli hastaların prospektif olarak dahil edildiği karşılaştırmalı çalışmaların gerekli olduğu düşünülmüştür.

Son yapılan bir çalışmada psoriazis başlangıcının sigara kullanımı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹³ Sigara kullanımının palmoplantar püstülozis için de önemli bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir.¹⁴ Ayrıca sigaranın hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar gibi önde gelen psoriazis komorbiditeleri gelişimi için de uygun bir zemin hazırladığı bilinmektedir. Çalışmamızda şiddetli psoriazisli hastalarda sigara kullanım oranı % 60 (n = 27) olarak bulunmuştur. Türkiye’de erkeklerde sigara kullanım oranının % 74-30, kadınlarda ise % 29-21 arasında olduğu göz önüne alındığında psoriazisi olan hastalarda sigara kullanımının normal popülasyon ile benzer olduğu söylenebilir.^{140,141} Psoriazisli hastalarda ortaya çıkan sistemik inflamasyonun hazırladığı aterosjenik zemin ve hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi komorbiditeler hep birlikte düşünüldüğünde sigara kullanım oranının azaltılması için bu popülasyon üzerinde özellikle daha çok durulmalı ve artmış morbidite riski açısından hastalar ayrıntılı olarak bilgilendirilmelidir.

Çalışmamızın sınırlayıcı yanlarından biri tedavi gruplarında tek bir ajan yerine aynı gruptan farklı tedavi seçeneklerinin yer alması olarak görülebilir. Ancak ayrı ayrı bakıldığında da tedavide kullanılan tüm ajanların serum inflamatuvar belirteçlerine olan etkisi benzer olarak bulunduğundan tedavide kullanılan ajanların ortak başlıklar altında gruplandırılmasında sakınca görülmemiştir. Çalışmamızla ilgili diğer bir sınırlayıcı durum bir referans üniversite hastanesi olan merkezimizde yürütülen bu çalışmada genellikle birçok tedavi seçeneğini denemiş, uzun takip süreli

hastaların yer almasıdır. Dolayısı ile bulgularımız bu özellikteki sınırlı bir popülasyonu temsil ediyor olabilir. Daha geniş hasta popülasyonlarını içeren çalışmalarda tekrarlayan ölçümler ile bulguların desteklenmesi halinde sonuçlarımız doğrultusunda yaptığımız öneriler genel klinik uygulamalara aktarılabilir.

Özet olarak bu çalışmada psoriasis nedeni ile gelişen inflamasyonun ortak patogeneizde yer aldığı hastalıklara etkili olabilecek demografik, klinik özellikler, risk faktörleri varlığı, inflamatuvar belirteçler ve uygulanan tedavi modalitelerinin tüm bu faktörler üzerine etkileri araştırılmıştır. Psoriasisın özellikle inflamasyon ile arttığı bilinen ve önde gelen mortalite nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklara ve psoriasis komorbiditesi olarak benimsenmeye başlanan dislipidemi, obezite, metabolik sendrom gibi hastalıklara yatkınlık sağladığı bilgisi desteklenmiştir. Sensitif CRP ve SAA protein psoriasisli hastalar ile risk faktörü açısından benzer kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin olarak artmıştır ve tedavi sonrasında bu serum belirteçleri anlamlı olarak düşmektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin hiçbirini bulundurmeyen hastalarımızda dahi sensitif CRP düzeylerinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulgularla serum inflamatuvar belirteçlerinin psoriatik inflamasyon nedeni ile yüksediği açıkça kanıtlanmaktadır. Bu parametrelerin monitorizasyonunun psoriasisin kardiyovasküler hastalıklar gibi önemli komorbiditeleri için risk belirlemede yardımcı olabileceği görülmüştür. Tedavi sonrası sensitif CRP ve SAA protein düzeylerinin anlamlı olarak düşmesi bu parametrelerin hastalık aktivitesini göstermede faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Sensitif CRP değerleri psoriasisli hasta popülasyonunda artmış olan insidansı ile ön plana çıkan obeziteden etkilendiği için spesifik olarak psoriatik inflamasyon ile ilgilenildiğinde SAA proteinin daha özgün bir belirteç olduğu sonucuna varılmıştır. Verilen farklı tedavilerin SAA protein ve sensitif CRP düzeylerini etkin olarak düşürdüğü gösterilmiştir. Tedavisiz bırakılan şiddetli psoriasisli hastaların kardiyovasküler hastalıklar başta olmak üzere komorbiditelere yakalanma risklerinin artabileceği akla gelmelidir. Etkin tedavilerle psoriasis aktivitesinin kontrol altına alınmasının şiddetli psoriasisli hastalardaki artmış kardiyovasküler riskin azalmasına yardımcı olabileceği öngörülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

5. SAA protein ve sensitif CRP kanda ölçülebilen, hızlı sonuçlanan, basit ve hasta için uygulanması kolay dinamik testlerdir
6. Kardiyovasküler hastalık risk faktörü olarak etkinliği gösterilmiş belirteçler olan SAA protein ve sensitif CRP, şiddetli psoriazisli hastalarda kontrol grubuna göre belirgin olarak artmıştır. Bu durum psoriazisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermektedir. Psoriazisli hastalarda koroner arter hastalık gelişme riskinin belirlenmesinde SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri kullanılabilir.
7. SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri psoriazis ile ilişkili komorbiditelerin varlığında anlamlı olarak yükselmektedir, bu hastalıkların tanı ve takibinde kullanılabilir.
8. Çalışmamızda SAA protein ve sensitif CRP düzeyleri ile PASI skorları arasında korelasyon saptanmamıştır. SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinin PASI skorları ile ilişkisini gösterebilmek için PASI skoru hafif, orta ve şiddetli psoriazisli hastaları içeren araştırmalar yapmak gerekmektedir.
9. Verilen tüm tedavilerin SAA protein ve sensitif CRP değerlerini düşürmede etkin olduğu gösterilmiştir.
10. Tedaviler sonucu SAA protein ve sensitif CRP düzeylerinin anlamlı olarak azalmasından yola çıkarak psoriazisin etkin olarak tedavi edilmesi ile artan inflamasyon ve kardiyovasküler riskin azaltılabileceği öngörülebilir.
11. Sensitif CRP düzeylerinin psoriazisli obez hastalarda obez kontrol gruba göre yüksek olması, obezitenin psoriazise eşlik ettiği durumlarda inflamasyonun ve kardiyovasküler riskin daha da arttığını düşündürmektedir.
12. Psoriazisli hasta popülasyonunda artmış obezite insidansı göz önüne alındığında vücut kitle indeksinden etkilenmeyen SAA protein takibinin sensitif CRP'den daha spesifik olarak psoriatic inflamasyonu yansıttığı kabul edilebilir.
13. PASI düşüşünün vücut kitle indeksi ile negatif korele olması ve obez hastaların sensitif CRP düzeylerinin yüksek olması obez hastalarda artmış inflamatuvar yükün psoriazis tedavisine yanıtı geciktirdiğini ve kısır döngüye neden olarak inflamatuvar belirteçlerin daha da yükselmesine neden olduğunu düşündürmektedir.

14. Tedavi yanıtı ve vücut kitle indeksi arasındaki negatif korelasyon nedeni ile psoriazisli obez hastalara uygun tedavi seçeneklerinin yanı sıra kilo vermeleri önerilmeli, bu konuda profesyonel danışmanlık ve diyet önerileri göz önüne alınmalı hatta tedavi protokolüne rutin olarak dahil edilmelidir.
15. Şiddetli psoriazisli hastalarda total kolesterol ve LDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksektir. Bu durum sistemik inflamatuvar sürece ve psoriazis için kullanılan sistemik tedavilere sekonder gelişmiş olabilir. Şiddetli psoriazisli hastaların açlık lipit profili parametreleri açısından değerlendirilmelerinin faydalı olacağı düşünülmüştür.
16. Şiddetli psoriazisli hastalarda homosistein düzeyleri kontrol grubuna göre yüksektir. Zaten artmış olan ateroskleroz ve tromboz riskini daha da arttıracak bu parametre yönünden hastaların incelenmesi gerekmektedir. Homosistein düzeylerinde artış ile folik asit düzeyleri arasında ilişki bulunamamıştır. Psoriazisli hastalarda artmış homosistein düzeyleri nedeni ile folik asit, vitamin B12 ve pridoksinin tedavilere eklenmesi konusunda uzun takip süreli, plasebo kontrollü, çift kör çalışmalar yapılmalı ve bu tedavilerin faydaları bilimsel olarak kanıtlanmalıdır.
17. Psoriazise bağlı kardiyovasküler morbidite ve mortalite tahmininin yeni tanı almış olan ve tekrarlayan tedaviler ile izlenen hastalarda SAA protein ve sensitif CRP ölçümlerini içeren çalışmalarla daha kesin olarak gösterilebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle daha geniş hasta popülasyonlarını içine alan, uzun süreli, prospektif çalışmaların yapılandırılmasına ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Lowell AG, Stephen I (eds). Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. McGraw-Hill, NewYork. 2008;169-94.
2. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1995;32:982-6.
3. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. Immunol Today. 1994;2:81-8.
4. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2001;15:16-7.
5. Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002;41:220-4.
6. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. Pediatr Drugs. 2001;3:673-80.
7. Enno C, Mrowietz U. Psoriasis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (eds). Braun-Falco's Dermatology. 3rd ed. Springer, New York. 2009;506-26.
8. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. Clin Exp Dermatol. 2001;26:314-20.
9. Elder JT, Nair PJ, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. J Invest Dermatol. 1994;102:24-7.
10. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 1997;37:1-11.
11. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). Dermatology. 2nd ed. Edinburgh, Mosby. 2007;125-49.
12. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva R. Drug induced psoriasis: Recognition and management. Am J Clin Dermatol. 2000;1:159-65.
13. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol. 2005;141:1527-34.
14. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. Clin Exp Dermatol. 2000;25:107-10.
15. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. J Am Acad Dermatol. 2006;54:67-80.

16. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2003;17: 257-70.
17. Banham AH, Powrie FM, Suri-Payer E. FOXP3⁺ regulatory T cells: Current controversies and future perspectives. *Eur J Immunol.* 2006;36:2832-6.
18. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, Cardinale I, Zaba LC. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th₁ and Th₁₇ cells. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1207-11.
19. Hashmi S, Zeng QT. Role of interleukin-17 and interleukin-17 induced cytokines interleukin-6 and interleukin-8 in unstable coronary artery disease. *Coron Artery Dis.* 2006;17:699-706.
20. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006;116:1218-22.
21. Teunissen MB, Koomen CW, de Waal Malefyt R. Interleukin-17 and interferon- γ synergize in the enhancement of proinflammatory cytokine production by human keratinocytes. *J Invest Dermatol.* 1998;111:645-9.
22. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 increases the innate immunity of tissues. *Immunity.* 2004;21:241-54.
23. Bos JD, Rie Ma, Teunissen MBM, Piksin G. Psoriasis: Dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol.* 2005;152:1098-107.
24. Van Scott EJ, Ekel TM. Kinetics of hyperplasia in psoriasis. *Arch Dermatol.* 1963;88:373-81.
25. Ortonne JP. Aetiology and pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol.* 1996;135:15-7.
26. Ohta Y, Hamada Y, Katsuoka K. Expression of IL-18 in psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2001;293:334-42.
27. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lidelöf B, Ekbom A et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:22-30.
28. Summer D, Jenisch J, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;10:298-321.

29. Bennermo M, Held C, Stemme S. Genetic predisposition of the interleukin-6 response to inflammation: implications for a variety of major diseases? *Clin Chem.* 2004;50:2136-40.
30. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. *Turkish Clinics J Dermatol Special Topics.* 2008;1:1-14.
31. Iizuka H, Takahashi H, Ishida AY. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2003;295:55-9.
32. Weedon D. In: Psoriasis. Weedon D, Strutton G (eds). *Skin Pathology.* 2nd ed. London, Churchill Livingstone. 2002;76-82.
33. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol.* 2005;152:861-7.
34. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45:487-98.
35. Katz HI, Hien NT, Prower SE, Scott JC, Grivna EM. Betamethasone in optimized vehicle: Intermittent pulse dosing for extended maintenance treatment of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1987;123:1308-11.
36. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol.* 2003;13:331-42.
37. Höningsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:343-50.
38. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy versus oral 8-methoxypsoralen psoralen UVA for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol.* 2003;139:325-8.
39. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UVB produces superior clinical and histopathological resolution of moderate to severe psoriasis in patients compared with broadband UVB. *Arch Dermatol.* 1997;133:1514-22.
40. Tzung TY, Runger TM. Assessment of DNA damage induced by broadband and narrowband UVB in cultured lymphoblasts and keratinocytes using the comet assay. *Photochem Photobiol.* 1998;67:647-50.
41. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:66-77.

42. Maurice PD, Maddox AJ, Green CA. Monitoring patients on methotrexate: hepatic fibrosis not seen in patients with normal serum assays of aminoterminal peptide of type III procollagen. *Br J Dermatol*. 2005;152:451-8.
43. Roenigk HH Jr, Auerbach R, Maibach HI. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38:478-85.
44. Ho VC. The use of cyclosporine in psoriasis: A clinical review. *Br J Dermatol*. 2004;150:1-10.
45. Gollnick HP. Oral retinoids-efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;135:6-17.
46. Iyer S, Yamauchi P, Lowe NJ. Etanercept for severe psoriasis and psoriatic arthritis: Observations on combination therapy. *Br J Dermatol*. 2002;46:118-21.
47. Gottlieb AB, Matheson RT, Lowe N. A randomized trial of etanercept as monotherapy for psoriasis. *Arch Dermatol*. 2003;139:1627-32.
48. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin*. 2007;1:207-13.
49. Alper S, Atakan N, Güner MA, Onsun N, Özarmağan G ve kılavuz çalışma grubu. Türkiye psoriasis biyolojik ajan kullanımı kılavuzu, Turkish guidelines for the management of psoriasis with biologic agents. *Turkderm*. 2008;42:66-73.
50. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46:1-23.
51. Tutrone WD, Kagen MH, Barbagallo J, Weinberg JM. Biologic therapy for psoriasis: a brief history. *Cutis*. 2001;68:367-72.
52. Gottlieb AB: Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:112-7.
53. Voigtlander C, Luftl M, Schuler G, Hertl M. Infliximab (anti-tumor necrosis factor- α antibody): A novel, highly effective treatment of recalcitrant subcorneal pustular dermatosis. *Arch Dermatol*. 2001;137:1571-4.
54. Papp KA. Potential future therapies for psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2005;24:58-63.
55. Gordon KB, Bonish BK, Patel T, Leonardi C, Nickoloff BJ. The tumour necrosis factor- α inhibitor adalimumab rapidly reverses the decrease in epidermal Langerhans cell density in psoriatic plaques. *Br J Dermatol*. 2005;153:945-53.
56. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: Immunobiologic and clinical

- effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol.* 2002;138:591-600.
57. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol.* 2002;138:657-63.
58. Ellis CN, Krueger JG: Alefacept Clinical Study Group: Treatment of chronic plaque psoriasis by selective targeting of memory effector T lymphocytes. *N Engl J Med.* 2001;345:248-55.
59. Krueger JG, Papp KA, Stough DB, Loven KH, Gulliver Wp, Ellis CN et al. A randomized, double-blind, placebo controlled phase III study evaluating efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2002;47:821-33.
60. Kavanaugh A. The efficacy of ustekinumab on the articular and dermatologic manifestations of psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep.* 2009;11:233-4.
61. Baumann H, Gauldie J. The acute phase response. *Immunol Today.* 1994;2:81-8.
62. Rocha Pereira P. The inflammatory response in mild and severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2004;150:917-28.
63. Haffner SM, D'Agostino R, Mykkanen L. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: The Insulin Resistance Atherosclerosis Study. *Diabetes Care.* 1999;22:562-8.
64. Imperatore G, Riccardi G, Lovine C. Plasma fibrinogen a new factor of the metabolic syndrome. A population based study. *Diabetes Care.* 1998;21:649-54.
65. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lidelöf B, Ekbom A. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:22-30.
66. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982-6.
67. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* 2006;296:1735-41.
68. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Stahle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol.* 2006;54:614-24.

69. Kural BV, Örem A, Cimsit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clinica Chim Acta*. 2003;332:23-30.
70. Rocha Pereira P, Rebelo I, Santos Silva A. Leukocyte activation and oxidative stress in psoriasis. *Br J Pharmacol*. 1999;127:83-4.
71. Rocha Pereira P, Santos Silva A, Rebelo I. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2001;303:33-9.
72. Eaglstein WH, Callen JP. Dermatologic comorbidities of diabetes mellitus and related issues. *Arch Dermatol*. 2009;145:467-9.
73. Gisssondi P, Tessari G, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, Giannetti A. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital based case control study. *Br J Dermatol*. 2007;1:68-73.
74. Nieman AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;10:829-35.
75. Malbris L, Akre O, Granath F. Metabolic disorders in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2006;8:355-63.
76. Ten S, Maclaren N. Insulin resistance syndrome in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2526-39.
77. Reaven GM. The metabolic syndrome: Is this diagnosis necessary? *Am J Clin Nutr*. 2006;83:1237-47.
78. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, Hames CG, Hjortland MC, Hulley SB, Kagan A, Zukel WJ. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation*. 1977;55:767-72.
79. Bloomgarden ZT. Insulin Resistance Syndrome: mediators, pediatric insulin resistance, the polycystic ovary syndrome and malignancy. *Diabetes Care*. 2005;28:182-5.
80. Xydakis AM, Case CC, Jones PH. Adiponectin, inflammation and the expression of the metabolic syndrome in obese individuals: The impact of rapid weight loss through caloric restriction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2697-703.

81. Bruun JM, Verdich C, Toubro S, Artrup A, Richelsen B. Association between measures of insulin sensitivity and circulating levels of interleukin-8, interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . Effect of weight loss in obese men. *Eur J Endocrinol.* 2003;148:535-42.
82. Hamminga EA, Van der Lely AJ, Neumann HAM, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: Implications for therapy. *Med Hypotheses.* 2006;67:768-73.
83. Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:982-6.
84. Sugita T, Yakugaku Zasshi. Targeting therapy for inflammatory diseases by anti-TNF- α biologics. 2009;129:19-24.
85. Kılıçturgay K. İnflamasyonun akut faz cevabıyla izlenmesi. *İmmunoloji*, 3. baskı, Nobel kitapçevleri, İstanbul. 2003;226.
86. Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today.* 1994;2:81-8.
87. Ridker PM. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med.* 2000;342:836-83.
88. Rohde LE, Hennekens CH, Ridker PM. Survey of C-reactive protein and cardiovascular risk factors in apparently healthy men. *Am J Cardiol.* 1999;84: 1028-32.
89. Ramadori G, Sipe JD, Dinarello CA, Mixel SB, Colten HR. Pretranslational modulation of acute phase hepatic protein synthesis by murine recombinant IL-1 and purified human IL-1. *J Exp Med.* 1985;162:930-42.
90. Thorn CF, Lu ZY, Whitehead AS. Regulation of the human acute phase by serum amyloid A genes by tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and glucocorticoids in hepatic and epithelial cell lines. *Scand J Immunol.* 2004;59:152-8.
91. Moshage HJ, Roelofs HMJ, Van Pelt JF, Hazenberg BPC, Van Lecuwen MA, Limburg PC et al. The effect of interleukin-1, interleukin-6 and its relationship on the synthesis of serum amyloid A and C-reactive protein in primary cultures of adult human hepatocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1988;155:112-7.
92. Brinckerhoff CE, Mitchell TI, Karmilowicz MJ, Kluve B, Benson MD. Autocrine induction of collagenase by serum amyloid A-like and β 2microglobulin-like proteins. *Science.* 1989;243:655-7.

93. Johnson BD. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109:726-32.
94. Blake GJ, Ridker PM. Novel clinical markers of vascular wall inflammation. *Circ Res*. 2001;89:763-71.
95. Choudhury RP, Leyva F. C-Reactive protein, serum amyloid A protein and coronary events. *Circulation*. 1999;100:65-6.
96. Jousilahti P, Salomaa V. The association of C-reactive protein, serum amyloid A and fibrinogen with prevalent coronary heart disease-baseline findings of the PAIS project. *Atherosclerosis*. 2001;156:451-6.
97. Harb TS. Association of C-reactive protein and serum amyloid A with recurrent coronary events in stable patients after healing of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2002;89:216-21.
98. Mezaki T, Matsubara T. Plasma levels of soluble thrombomodulin, C-reactive protein and serum amyloid A protein in the atherosclerotic coronary circulation. *Jpn Heart J*. 2003; 44:601-12.
99. Koenig W, Sund M. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
100. Chodorowska G, Wojnowska D. C-reactive protein and alpha 2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2004;18:180-3.
101. Sergeant A, Makrygeorgou A. C-reactive protein in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;158:417-9.
102. Strober B, Teller C. Effects of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol*. 2008;159:322-30.
103. Di Napoli M, Di Gianfilippo G. C-Reactive protein, serum amyloid A protein and coronary events. *Circulation*. 1999;100:66.
104. Migita K, Eguchi K. Increased circulating serum amyloid A protein derivatives in rheumatoid arthritis patients with secondary amyloidosis. *Lab Invest* 1996;75:371-5.

105. Kumon Y, Loose LD. Rheumatoid arthritis exhibits reduced acute phase and enhanced constitutive serum amyloid A protein in synovial fluid relative to serum. A comparison with C-reactive protein. *J Rheumatol.* 1997;24:14-9.
106. Shoenfeld Y, Szyper-Kravitz M. Autoantibodies against protective molecules C1q, C-reactive protein, serum amyloid P, mannose-binding lectin and apolipoprotein A1: Prevalence in systemic lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007;1108:227-39.
107. Migita K, Koga T. Serum amyloid A protein stimulates CCL20 production in rheumatoid synoviocytes. *Rheumatology.* 2009;48:741-7.
108. Buch MH, Seto Y. C-reactive protein as a predictor of infliximab treatment outcome in patients with rheumatoid arthritis: Defining subtypes of nonresponse and subsequent response to etanercept. *Arthritis Rheum.* 2005;52:42-8.
109. Wiktorowicz KE, Lacki J.K. Does C-reactive protein modulate T-lymphocyte function in methotrexate-treated rheumatoid arthritis patients? *Clin Immunol.* 1992;2:329-32.
110. Seidman P. Better effect of methotrexate on C-reactive protein during daily compared to weekly treatment in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* 1993;12:210-3.
111. Serwin AB, Wasowicz W. Selenium supplementation, soluble tumor necrosis factor- α receptor type 1 and C-reactive protein during psoriasis therapy with narrowband ultraviolet B. *Nutrition.* 2006;22:860-4.
112. Ctirad A, Lenka B. Goeckerman's therapy for psoriasis with special reference to serum pentraxin 3 level. *Int J Dermatol.* 2008;47:1011-4.
113. Spadaro A, Riccieri V. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: A one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol.* 1995;13:589-93.
114. Lan JL, Chou SJ, Chen DY, Chen YH, Hsieh TY, Young M. A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active psoriatic arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Formos Med Assoc.* 2004;103:618-23.
115. Ohtsuka T. The correlation between response to oral cyclosporin therapy and systemic inflammation, metabolic abnormality in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2008;300:545-50.

116. Wu Y, Mills D. Psoriasis: Cardiovascular risk factors and other disease comorbidities. *J Drugs Dermatol*. 2008;7:373-7.
117. Driessen RJ, Boezeman JB. Cardiovascular risk factors in high-need psoriasis patients and its implications for biological therapies. *J Dermatolog Treat*. 2009;20:42-7.
118. Altobelli E, Petrocelli R. Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey on socio-demographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption. *Eur J Dermatol*. 2009; 28:42-7.
119. Bongiorno MR, Doukaki S. The prevalence of the obesity in patients with moderate to severe psoriasis in Sicily populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;19:252-6.
120. Takahashi H, Tsuji H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: Adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2009;54:61-3.
121. Hatemi H, Yumuk VD. Prevalence of overweight and obesity in Turkey. *Metab Syndr Relat Disord*. 2003;1:285-90.
122. Iseri A, Arslan N. Obesity in adults in Turkey: Age and regional effects. *Eur J Public Health*. 2009;19:91-4.
123. Ohtsuka T. The relation between high-sensitivity C-reactive protein and maximum body mass index in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;158: 1141-3.
124. Rawson ES, Freedson PS. Body mass index, but not physical activity is associated with C-reactive protein. *Med Sci Sports Exerc*. 2003;35:1160-6.
125. Won CW, Lee SW. Body mass index and C-reactive protein in the healthy Korean aged men. *J Korean Med Sci*. 2006;21:811-5.
126. Guldiken S, Demir M. The levels of circulating markers of atherosclerosis and inflammation in subjects with different degrees of body mass index: Soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Thromb Res*. 2007;119:79-84.
127. Kao TW, Lu IS. Associations between body mass index and serum levels of C-reactive protein. *S Afr Med J*. 2009;99:326-30.
128. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:529-34.
129. Sommer D, MS Jenisch. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006;298:321-8.

130. Erem C, Yıldız R. Prevalence of diabetes, obesity and hypertension in a Turkish population (Trabzon city). *Diabetes Res Clin Pract.* 2001;54:203-8.
131. Arici M, Turgan C, Altun B, Sindel S, Erbay B, Derici U et al; for the Turkish Society of Hypertension and Renal Diseases. Hypertension incidence in Turkey (HinT): a population-based study. *J Hypertens.* 2009; Epub ahead of print.
132. Chen YJ, Wu CY. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol.* 2008;144:1571-5.
133. Strandberg TE, Vanhanen H. Associations between change in C-reactive protein and serum lipids during statin treatment. *Ann Med.* 2000;32:579-83.
134. Ridker PM, Rifai N. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001;344:1959-65.
135. Geisel J, Hennen B. The impact of hyperhomocysteinemia as a cardiovascular risk factor in the prediction of coronary heart disease. *Clin Chem Lab Med.* 2003;41:1513-7.
136. Refsum H, Helland S. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: A study of psoriasis patients receiving low-dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46:510-20.
137. Malerba M, Gisondi P. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2006;155:1165-9.
138. Cakmak SK. Homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009;23:300-3.
139. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 2009;35:313-24.
140. El-Agha O, Gokmen IG. Smoking habits and cadmium intake in Turkey. *Biol Trace Elem Res.* 2002;88:31-43.
141. Talay F, Altin S. The impact of gender, family and type of school on smoking in adolescents in Eyup, Istanbul, Turkey. *West Indian Med J.* 2008;57:141-6.

EKLER

EK 1

HASTA TAKİP FORMU

**Şiddetli psoriazisli hastalarda serum inflamatuvar belirteçleri:
SAA ve sensitif CRP değerlerini karşılaştıran bir çalışma**

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-Soyadı:

Dosya No:

Telefon No:

Yaş:

Cinsiyet:

ÖZGEÇMİŞ

Psoriazis tanı yaşı:

Psoriazis için aldığı tedaviler:

Psoriazis için aldığı sistemik tedavi süresi:

Bilinen Hastalıkları:

☐ Diyabetes mellitus

☐ Hipertansiyon

☐ Dislipidemi

☐ KAH

Devamlı kullandığı ilaçlar:

☐ Hipolipidemik

☐ Diğer

Sigara içimi

☐ Var

☐ Yok

SOYGEÇMİŞ

Ailede psoriazis

☐ Var

☐ Yok

Ailede erken KAH

☐ Var

☐ Yok

FİZİK MUAYENE

Vücut ağırlığı: Boy: BMI:

Bel çevresi: Kalça çevresi: Bel/kalça oranı:

SEÇİLEN TEDAVİ VE KULLANIM DOZU:

DERMATOLOJİK MUAYENE

Başlangıç

VYA:

PASI:

	Eritem	İndurasyon	Deskuamasyon	%(1-6)
Baş-boyun				
Üst ekstremiteler				
Gövde				
Alt ekstremiteler				

Tırnaklar:

Skalp:

Genital bölge:

Tedavi sonrası (12.hafta)

VYA:

PASI:

	Eritem	İndurasyon	Deskuamasyon	%(1-6)
Baş-boyun				
Üst ekstremiteler				
Gövde				
Alt ekstremiteler				

Tırnaklar:

Skalp:

Genital bölge:

LABORATUVAR DEĞERLERİ

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
SAA protein (ng/ml)		
seCRP (mg/dl)		
Homosistein (µg/mol)		
Folik asit		
Vitamin B12		
Total kolesterol(mg/dl)		
LDL(mg/dl)		
VLDL(mg/dl)		
HDL(mg/dl)		
TG(mg/dl)		

EK 2

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ, CERRAHİ VE İLAÇ ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Psoriazisli hastalar için)

(Araştırmacının Beyanı)

Psoriazis (sedef hastalığı) sık görülen, kronik, tekrarlayıcı özellikte deride kızarıklık, kepeklenme ve pullanmalarla karakterize bir cilt hastalığıdır. Yaygın lezyonlara neden olarak yaşam kalitesinde düşüşe, fonksiyonel organ tutulumu ile ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Tedavisinde topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik antipsoriatik ajanlar kullanılmaktadır.

“Şiddetli psoriazisli hastalarda serum inflamatuvar belirteçleri: SAA protein ve sensitif CRP değerlerini karşılaştıran bir çalışma” başlıklı çalışmamızda serum inflamatuvar belirteçlerini, açlık lipid profili ve homosistein gibi değerleri ölçerek psoriazisli hastalarda bu değerlerin diğer hastalıklar ile ilişkisini, tedavi seçeneklerinin bu değerlere etkisini belirlemeyi amaçlamaktayız.

Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilen bu araştırmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz fakat katılıp katılmamakta serbestsiniz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Sibel Ergin tarafından muayene edilerek bulgularınız kaydedilecektir. Çalışmada bakılacak değerler için tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez 15-20cc kadar kan alınacaktır. Kan alma sırasında hafif bir acı duyabilirsiniz ve çok düşük risk ile lokal enfeksiyon gelişebilmektedir.

Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Tüm bu muayene ve tanısal işlemlerle hastalığın tanısı konacak, özellikleri belirlenecek ve tedavisi uygulanacaktır.

Bu araştırma ileriye dönük tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırma süresince en az 45 katılımcı beklenmektedir. Araştırma sırası ile dermatoloji alanında Prof. Dr. Nilgün Atakan ve araştırma görevlisi Dr. Sibel Ergin tarafından yürütülecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan incelemede herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Ayrıca çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı geri çekme hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Sibel Ergin tarafından HÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Çalışma ile ilgili herhangi bir konuda 24 saat olmak üzere 0 533 238 56 55 nolu telefondan Dr.Sibel Ergin'e ulaşabileceğimi öğrenmiş bulunuyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararımı aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza:

**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ, CERRAHİ VE İLAÇ
ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU**

(Kontrol grubu için)

(Araştırmacının Beyanı)

Psoriasis (sedef hastalığı) sık görülen, tekrarlayıcı seyirli, kronik deride kızarıklık, kepeklenme ve pullanmalarla karakterize bir cilt hastalığıdır. Yaygın lezyonlara neden olarak yaşam kalitesinde düşüşe, fonksiyonel organ tutulumu ile ciddi morbiditeye neden olabilmektedir. Tedavisinde topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik antipsoriatik ajanlar kullanılmaktadır.

“Şiddetli psoriazisli hastalarda serum inflamatuvar belirteçleri: SAA protein ve sensitif CRP değerlerini karşılaştıran bir çalışma” başlıklı çalışmamızda serum inflamatuvar belirteçlerini, açlık lipid profili ve homosistein gibi değerleri ölçerek psoriazisli hastalarda bu değerlerin diğer hastalıklar ile ilişkisini, tedavi seçeneklerinin bu değerlere etkisini belirlemeyi amaçlamaktayız.

Hacettepe Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı tarafından gerçekleştirilen bu araştırmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir. Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz; fakat katılıp katılmamakta serbestsiniz.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Sibel Ergin tarafından muayene edilerek bulgularınız kaydedilecektir. Çalışmada bakılacak değerler için tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki kez 15-20cc kadar kan alınacaktır. Kan alma sırasında hafif bir acı duyabilirsiniz ve çok düşük risk ile lokal enfeksiyon gelişebilmektedir.

Bu kayıtlar ilerde tekrar incelenerek doğru tanı konulmasına yardımcı olacaktır. Bu kayıtlar kimliğiniz belirtilmeden tıp öğrencilerinin eğitiminde veya bilimsel nitelikli yayınlarda kullanılabilir. Bu amaçların dışında bu kayıtlar kullanılmayacak ve başkalarına verilmeyecektir. Tüm bu muayene ve tanısal işlemlerle hastalığın tanısı konacak, özellikleri belirlenecek ve tedavisi uygulanacaktır.

Bu araştırma ileriye dönük tanımlayıcı bir araştırmadır. Araştırma süresince en az 45 katılımcı beklenmektedir. Araştırma sırası ile dermatoloji alanında Prof. Dr. Nilgün Atakan ve araştırma görevlisi Dr. Sibel Ergin tarafından yürütülecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme yapılmayacaktır. Bu çalışmaya katılmayı

reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan incelemede herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Ayrıca çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı geri çekme hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Gönüllünün Beyanı)

Sayın Dr. Sibel Ergin tarafından HÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "gönüllü" (denek) olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Çalışma ile ilgili herhangi bir konuda 24 saat olmak üzere 0 533 238 56 55 nolu telefondan Dr. Sibel Ergin'e ulaşabileceğimi öğrenmiş bulunuyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "gönüllü" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza