

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

TEZ

PSORİASİSLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM BİRLİKTELİĞİ

TEZ ARAŞTIRMACISI

Dr. FUNDA TAŞ

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. AKIN AKTAŞ

Uzmanlık Tezi

Erzurum-2013

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	III
ÖZET.....	IV
ABSTRACT	VI
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1.1 Tarihçe.....	1
1.1.2 Epidemiyoloji	1
1.1.3 Etiyoloji.....	2
1.1.4 Patogenez	5
1.1.5 Klinik.....	13
1.1.6 Klinik Tipler	14
1.1.7 Psoriasis Alan Şiddet İndeksi.....	19
1.1.8 Laboratuvar Bulguları	20
1.1.9 Histopatoloji	20
1.1.10 Tanı.....	22
1.1.11 Fenomenler.....	22
1.1.12 Ayırıcı Tanı	23
1.1.13 Tedavi.....	23
1.2.1 Metabolik Sendrom.....	28
1.2.2 Etiyoloji ve Patogenez.....	29
1.2.3 Tanı Kriterleri.....	31
1.2.4 Tedavi.....	32
1.2.5 Diyet ve Egzersiz	32
1.2.6. Farmakolojik Tedavi	33
2. MATERYAL VE METOD	35

3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	36
4.BULGULAR	37
5.TARTIŞMA	42
6. SONUÇLAR	49
7. KAYNAKLAR.....	51
EKLER.....	61
EK-1. PSORİASİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROM	61
EK-2. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	62

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR, Prof. Dr. Ali KARAKUZU , Prof. Dr. Mustafa ATASOY, Prof. Dr. Necmettin AKDENİZ, Yrd. Doç. Dr. Handan BİLEN' e teşekkürlerimi sunuyorum.

Eğitim sürecim yanında tez sürecinde de gösterdiği anlayış ve verdiği destek için tez danışmanım olan sayın hocam Prof. Dr. Akın AKTAŞ' a ayrıca teşekkür ederim.

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bulunduğum süre içinde destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, hemşirelerimize, sekreterlerimize ve klinik personelimize; sevgi ve desteklerini her zaman hissettiren aileme sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. FUNDA TAŞ

ÖZET

Tarihçe ve Amaç:

Psoriasis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen ve kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis hastalarının %75'inde günlük aktivitelerde yaşam kalitesi negatif olarak etkilenmektedir ve bu negatif etki psoriasisın kutanöz veya psikososyal etkileri ile sınırlanabilir. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon, tip 2 diyabet ve metabolik sendrom gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir. Biz çalışmamızda kronik inflamatuvar hastalık ve aterogenez ilişkisinden yola çıkarak psoriasisli hasta grubumuzda metabolik sendrom sıklığının sağlıklı popülasyona oranla artıp artmadığını araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod:

Çalışmamıza hafif veya orta şiddette psoriasis tanısı konulmuş olan 50 hasta ve 50 sağlıklı birey alındı. Tüm hastalar ve kontrol grubundan 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alarak bu örneklerde açlık kan şekeri düzeyi heksokinaz metodu ile, trigliserid düzeyi serum kullanılarak enzimatik olarak ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi direkt immunassay metodu ile çalışıldı. Grupların sistolik ve diastolik tansiyon arteriyel değerleri ve bel çevreleri kaydedildi. NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom sıklığı araştırıldı.

Bulgular:

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre psoriasis hastalarının %57,4'ünde (31 hasta) kontrol grubunun %28,3'ünde (13 sağlıklı gönüllü) metabolik sendrom saptanmış olup; hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.045$). Erkek hasta grubunda kontrol grubuna göre metabolik sendrom daha az sıklıkla izlendi. Bununla birlikte kadın hasta grubunda kontrol grubu üyelerine göre anlamlı olarak

metabolik sendrom sıklığı yüksek olarak bulunmuştur ($p=0.003$). Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom, hipertansiyon, açlık kan şekeri yüksekliği, trigliserid yüksekliği, bel çevresi artışı, HDL kolesterol düşüklüğü kontrol grubuna göre daha çok sayıda hastada görüldü.

Sonuç:

Hafif ve orta şiddette psoriasis hastalarında özellikle kadın hasta grubunda metabolik sendrom sıklığı artmış olarak tesbit edildi. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve felç gelişme riskinin önemli göstergelerinden biri olup psoriasis hasta grubunda bu açıdan sekonder koruma gözönünde tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Metabolik Sendrom, PAŞİ, Açlık kan şekeri, Yüksek dansiteli lipoprotein.

ABSTRACT

Background and Aim:

Psoriasis is a chronic, inflammatory condition that affects approximately 1% to 3% of the general population. Approximately 75% of the psoriasis patients' life quality could be affected negatively in their daily activities and these negative effects could not be limited by the effects of cutaneous psoriasis lesions and psychosocial effects. Prior studies showed the role of chronic inflammation on the development of metabolic and vascular diseases. It has been suggested that proinflammatory cytokines cause atherogenesis and peripheral insulin resistance; thereby hypertension, type 2 diabetes and metabolic syndrome occurs. In our study we aimed to investigate the prevalence of metabolic syndrome on psoriasis patients based on the relation of chronic inflammation and atherogenesis.

Materials and Methods:

Our study consisted of 50 patients diagnosed as mild or moderate psoriasis and 50 healthy individuals. After 12 hours hunger venous blood samples were taken from the patients and control subjects; plasma fasting glucose concentration studied with hexokinase method, triglyceride concentration detected from serum with enzymatic assay, and high density lipoprotein concentration studied with direct immunoassay method from these samples. Systolic, diastolic arterial blood pressures and waist circumferences of groups were recorded. Metabolic syndrome prevalence investigated with the criteria of NCEP ATP III.

Results:

Metabolic syndrome detected 57.4% in psoriasis patients group (31 patients) and 28.3% in control group (13 healthy individuals); at the patients group metabolic syndrome prevalence was higher with statistical significance ($p=0.045$). At the male psoriasis patients metabolic syndrome was observed less frequently when compared with male participants of

control group. However at the female psoriasis patients metabolic syndrome prevalence observed significantly higher than the female participants of control group ($p=0.003$). Hypertension, elevated fasting plasma glucose and triglyceride levels, high waist circumference and lower high-density lipoprotein levels were more common in patients with psoriasis than in controls.

Conclusion:

Metabolic syndrome prevalence was found to be increased at mild or moderate psoriasis patients especially on female patients. Metabolic syndrome is an indicator of development of cardiovascular diseases, diabetes and stroke. Therefore, secondary protection on psoriasis patients should be considered.

Key words: Psoriasis, metabolic syndrome, PASI, Plasma fasting glucose, High density lipoprotein.

1. GENEL BİLGİLER

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli-skuamlı plaklarla karakterize, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamlı deri hastalıkları grubuna giren bu hastalıkta skuamlar gri beyaz veya gümüşi beyaz renkte olup lameller veya birbiri üzerine binmiş tarzdadır. Bu parlak sedefi renginden dolayı halk arasında " Sedef Hastalığı "olarak bilinmektedir.(1)

1.1.1. Tarihçe

Psoriasis bilinen en eski deri hastalıklarındandır. Yunanca'da 'psora' terimi kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır (2). Hastalığa ait ilk bilgiler Hipokrat'a (MÖ 416-377) aittir. Celsus (MÖ 25-MS 45) psoriasisin kliniğini ve Auspitz fenomenini tanımlamıştır. Galen (M.S. 133-200) hastalığı daha detaylı olarak tanımlamıştır. Hastalığın tipik özelliklerini tanımlayan Robert Willian (1798) ise hastalığın lepradan farklı ve özel bir hastalık olduğunu belirtmiştir. Psoriasis günümüzde tanımlandığı şekilde ilk kez tarifleyen ve hastalığı "psoriasis" terimiyle adlandıran isim ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur. 1871 yılında Koebner kendi ismiyle anılan fenomeni tanımlamış, 1889'da ise Duncan Bukley 1000 olguluk bir psoriasis serisi bildirmiştir. Kaposi ise (1890) hastalığa ait fenomen ve tanımları yapmıştır.(1,3)

1.1.2. Epidemiyoloji

Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların % 6-8'ni psoriasisli hastalar oluşturmaktadır. Hastalığın yaygınlığına ve iyi bilinen klinik özelliklerine rağmen çalışmalar patogenezi ve tedavisi üzerinde odaklanmıştır. Epidemiyoloji konusunda veri azdır. Dünyanın hemen her yerinde görülen hastalığın sıklığı, etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0,2 ile %4,8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. Literatürde en yüksek prevalans Norveç'tedir. Ülkemizde prevalans %1,3'tür. Hastalığın prevalansı İngiltere'de %1,5-1,6, Amerika Birleşik Devletleri'nde %0,5-2,5 ve Çin'de %0,2'dir (3). Hemen hemen her ırkta

tanımlanan hastalık zencilerde, Asyalılarda ve sarı ırkta nadir iken, eskimolarda neredeyse hiç görülmemektedir. Hastalığın sosyo-ekonomik önemi büyüktür. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yeni 150.000 vaka bildirilmekte olup, psoriasisın yıllık maliyetinin bu ülke için 3 milyar doların üzerinde olduğu düşünülmektedir. Psoriasis her iki cinsi eşit sıklıkta etkiler ancak kadınlarda genellikle daha erken yaşta başlar. Psoriasis her yaşta görülebilir. Psoriasisın ilk belirtileri, hastaların %70'inde 40 yaşından önce ve sıklıkla da üçüncü dekatta başlamaktadır. Bazı çalışmalarda ise hastalığın başlama yaşının 20-30 ve 50-60 yaşlarda artış yaptığı gösterilmiştir. 5.600 psoriasisli olgunun hastalığın başlama yaşına göre değerlendirildiği bir çalışmada, olguların %2'sinde psoriasisın iki yaş altında başladığı gösterilmiştir. Aile öyküsü çocukluk dönemi psoriasisı için önemli bir ipucu olmaktadır. Çocukluk dönemi psoriasisı %10 oranda 10 yaşından önce, %2 oranda da iki yaşından önce başlamaktadır. Erken yaşta başlayan ve aile öyküsü bulunanlarda hastalığın prognozu daha kötü olmaktadır.(3,4)

1.1.3. Etiyoloji

a- Genetik Faktörler

Psoriasise eğilimin genetik zemini vardır ve buna **latent psoriasis** denilmektedir. Psoriasisı olan hastaların akrabalarında psoriasis insidansının artması, monozigotik ikizlerde hastalığa beraber yakalanma oranının yüksek oluşu ve bazı major histokompatibilite antijenlerindeki dengesizliğin daha çok olması genetik faktörlerin etkinliğini desteklemektedir. Psoriasis hastalarında otozomal dominant ya da resesif geçişten ziyade multifaktöriyel geçişle hastalığın iletildiği savunulmaktadır, ayrıca değişik kromozomlarda duyarlı lokus bölgelerinin olması psoriasisın genetik geçişini destekleyen önemli bulgulardan biri olarak belirtilmektedir. Psoriasisli hastaların akrabalarının yaklaşık üçte birinde psoriasis öyküsü bulunmaktadır. Anne-babadan birinde hastalık varsa çocukta % 8,1; ikisinde de hastalık varsa çocukta % 41 psoriasis görüldüğü bildirilmiştir. Bu bilgiler psoriasisdeki

kalıtımın birden fazla geni içermesiyle uyumludur (5). Nonpüstüler psoriasis olan 2100 hastadan oluşan çalışmada psoriasis başlangıç yaşının iki zirve yaptığı görülmüştür. Daha sık görülen birinci zirve kadınlarda 16 ve erkeklerde 22 yaş olarak saptanmıştır. İkinci zirve ise her iki cinste de 60 yaşa yakın olarak saptanmıştır. Stabil olmayan bir seyir gösteren ve genellikle daha ciddi olan erken başlangıçlı hastaların yaklaşık %50'sinde birinci derece akrabalarında psoriasis olduğu ve hastaların %85'inde HLA-Cw6+ olduğu tespit edilmiştir. Geç başlangıçlı hastalarda ise HLA-Cw6+ sadece %15 hastada bulunmuştur. Bunun haricinde psoriasisli hastalarda HLA-B13, HLA-Bw57, HLA-Cw6, HLA-DR7, HLA-B17, HLA-AW19, HLA-BW35, HLA-B8, HLA-Cw7'nin de birliktelik gösterdiği kanıtlanmıştır (5,6).

b- Tetikleyici Faktörler

İnfeksiyon: %15-76 oranında hastalığın tetiklenmesinde rol aldığı savunulmaktadır. Streptokoklar başta olmak üzere enterococcus faecalis, pseudomonas aeruginosa, bacillus cereus, helicobacter pylori, pitrosporum ovale ve candida albicans gibi diğer ajanlarında tetikleyici rol aldıkları saptanmıştır. Viral ajanların etkisi henüz tam kanıtlanmamıştır. Ancak HIV enfeksiyonunun psöriasisi başlatabileceği ya da şiddetlendirebileceği belirtilmektedir (4,7).

Kutanöz travma: Travmanın birinci ya da 2. haftasında normal deride lezyonların oluşması “izomorfik yanıt ya da Koebner fenomeni” olarak bilinir. Bu fenomenin oluşması için dermal elemanların travmatize edilmesinin yanında epidermal rejenerasyon da gerekir. Koebner fenomeni bir bölgede pozitif ise travma sonucu başka bir bölgede de lezyon gelişecektir. Bunun yanında lezyonlu bölgeye uygulanan travma sonrası lezyonun gerilemesi “ters Koebner fenomeni” olarak adlandırılır (4).

Stres: Son yıllarda yapılan çalışmalar psikonöroimmunolojik mekanizmaları anlamak açısından yarar sağlamıştır. Arnetz ve ark.'nın psöriasis hastaları ve sağlıklı gönüllülerde yaptıkları bir çalışmada standardize edilmiş stres uygulanarak psikoendokrin ve metabolik

reaksiyonlar değerlendirilmiştir. İstirahat durumunda her iki grup arasında psikolojik ve biyokimyasal parametreler açısından anlamlı fark tespit edilmezken stres maruziyetinde psöriasis grubunda kan basıncı, nabız, kan glukozu ve idrar adrenalin salınımında anlamlı artış saptanmıştır. Ayrıca serum kortizol, prolaktin, progesteron ve idrar kortizol düzeyinde her iki grupta düşme saptanırken hasta grubunda serum kortizol seviyesi belirgin olarak düşük bulunmuştur. Bu durumda hastaların kontrol grubuna göre stresi daha belirgin algıladıkları bildirilmiştir (8).

Stres ve psişik çatışmalarla lezyonların tetiklenebileceğini savunan yazarlara göre stresle birlikte lezyonların oluşmasının bazı nöropeptidlerin salınımı ile, lezyonların simetrik bilateral olmasının ise derideki periferel sinirlerin bilateral dağılımı ile ilişkili bulunmuştur. Psöriatik hastalarda substance P içeren sinir uçlarının daha yoğun olduğu ve bunların daha fazla innerve oldukları bildirilmektedir. Ayrıca substance P ve vazoaktif intestinal peptid (VİP) gibi nöropeptidlerin psöriatik lezyonlarda arttığı bildirilmiştir. Substance P inflamatuvar hücreleri uyarak inflamatuvar cevabı etkilemesinin yanında dermal ve epidermal hücreleride uyarak keratinosit proliferasyonuna neden olmaktadır. VİP de substance P gibi keratinosit proliferasyonuna neden olur. Böylece immunolojik ve inflamatuvar cevabın birlikteliği lezyonların aktifleşmesini uyarmaktadır (9).

Alkol ve sigara: Direkt etkisinden ziyade tedaviye uyumu azaltarak etki gösterdikleri kabul edilmektedir (4).

İlaçlar: Bazı ilaçların lezyonların aktifleşmesine neden olduğunu belirten olgular bildirilmiştir. En sık karşılaşılanlar lityum, antimalaryeller ve beta-blokerler'dir. Bunların yanında penisilin, NSAİİ, terfenadin, tradozon, klonidin, potasyum iyodür, digoksin ve amiodoron diğer sayılabilecek ilaçlardır. Puberte, menapoz, gebelik ve östrojen alımının da hastalığı aktifleştirebileceğine ilişkin bilgiler mevcuttur (4).

1.1.4. Patogenez

Son 25 yılda hastalığın T-lenfosit aracılı bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmışsa da, güncel görüş, psoriasisin tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T-lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı görüşüdür (10).

Psoriasisin karakteristik özellikleri, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler, hem doğal (naive) hem de kazanılmış (adaptive) immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (11,12). Doğal immünitinin efektör hücreleri nötrofiller, natürel killer (NK) hücreleri, plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücreler olup patojenlere karşı ilk yanıtı, süratle, genelde ilk birkaç saat içerisinde verirler. Ancak doğal immün yanıt sonrasında immünolojik bellek oluşmaz. Buna karşın kazanılmış immün yanıt T lenfositlerce, daha yavaş; genellikle günler içerisinde oluşturulur ve sonrasında reaksiyon verilen etkene karşı uzun süren bir bellek gelişir. Psoriasisin klinik ve immünolojik bulguları örtüşürülüğünde immün sistemin bu iki kolundan birinin zaman zaman öne çıkabileceği görülmektedir. Örneğin T-lenfosit baskınlığıyla (kazanılmış immün yanıt) karakterize kronik plak psoriasis, UV yanıkları, infeksiyonlar, iritasyon gibi etkenlerle nötrofillerin baskın olduğu (doğal immünite) generalize püstüler psoriasis veya guttat psoriasise dönüşebilmektedir (13,14).

Psoriasisin primer keratinosit hastalığı olmayıp, yukarıda belirtilen tüm hücrelerin birlikte oluşturduğu bir immün sistem hastalığı olduğunu destekleyen gözlem ve bulgular şunlardır:

1. Ağırlıklı olarak T hücrelerinin efektör işlevlerini baskılayan siklosporine iyi yanıt,

2. Psoriasisli olmayan bir vericiden alınan kemik iliğinin psoriasisli bir hastaya transplantasyonu sonrası psoriasisin iyileşmesi. Benzer şekilde psoriasisli olan bir vericinin iliğinin, transplante edildiği kişide psoriasis oluşturmaması,
3. Ağır kombine immün yetmezliği olan farelere psoriatik hastaların nonlezyonel derisinin transplantasyonu ve otolog periferik beyaz kan hücrelerinin verilmesi sonrasında psoriasisin gelişmesi,
4. Yüzeyinde IL-2 reseptörü taşıyan aktive T lenfositlerin apoptozla yok olmasına neden olan ve bir füzyon proteini olan DAB389IL-2 uygulaması sonrası psoriatik deride T lenfositlerin yok olmasına koşut olarak deri lezyonlarının da iyileşmesi,
5. İmmün sistemde özgün hedefleri olan biyolojik ajanlara iyi yanıt alınması,
6. İmmün sistemin hücre ve moleküllerinin manipülasyonu ile oluşturulan hayvan modelleri (11,15).

Yukarıda belirtilen bilgilerin ışığında, öncelikle psoriasisde immün sistemin hangi etkenlerle aktive olduğu, daha sonra aktivasyonun hangi hücreler ve mekanizmalarla gerçekleştiği ve son olarak ta bu konuda belirleyici olan genetik faktörlere değinilecektir.

Psoriasisde immün sistemi aktive eden tek bir faktör yoktur. β -hemolitik streptokok enfeksiyonu başta olmak üzere çeşitli bakteriyel enfeksiyonlar, HIV, HPV 5, endojen retrovirüsler, lityum, antimalaryaller, interferonlar, beta reseptör blokerleri, mekanik iritasyon (Köbner) tetikleyici faktörler olarak kabul edilmektedir. Bu dış uyaranların haricinde, organizmaya ait (self) antijenler olarak streptokok M proteini ile homoloji gösteren keratin 17, Isı Şok Proteini (HSP) ve henüz tanımlanamamış bir stratum korneum antijeninin etken olabileceği ileri sürülmüştür. Süreci başlatan ilk antijenin egzogen kaynaklı (Ör: bakteri vb.) olduğu, ancak hastalığın süregenliğinden sorumlu olan faktörün ise, bu antijene yapısal olarak benzeyen (antigenic mimicry) bir epidermal antijen olabileceği ileri sürülmektedir (16).

Herhangi bir antijene maruz kalınması halinde derinin antijen sunucu hücreleri

(dendritik hücreler=DH) öncelikle bu antijeni tutarak hücre içerisine alırlar. Başlangıçta immatür olan ve antijeni tutup işleme kapasitesi yüksek olan DH'lerin içerisinde antijen işlenir ve peptit denilen küçük parçacıklar haline getirilir. Bu peptitler hücre içerisinde bulunan MHC peptitleri ile birleşerek MHC-peptit kompleksi olarak hücre yüzeyine geçer. Bu süreç, başlangıçta immatür olan DH'nin olgunlaşmasına, migrasyon yeteneğinin artmasına ve bölgesel lenf noduna doğru yolculuk edebilmesine olanak tanır. Lenf noduna ulaşan DH'nin amacı yüzeyindeki antijeni, doğal (daha önce herhangi bir antijenle karşılaşmamış) T-hücrelerine sunmaktır. Bu amaçla da DH, T-lenfosit ile bağlanır. Bu bağlanma, immünolojik sinaps olarak adlandırılır. İmmünolojik sinapsın gerçekleşebilmesi karmaşık bir süreç olup en az 3 farklı basamağın tamamlanabilmesi halinde gerçekleşir. Bu basamaklardan birincisi yukarıda anlatılan, yüzeyinde peptit-MHC kompleksini taşıyan DH ile naif T-lenfositin yüzeyindeki T-hücre reseptörünün (TCR=T cell receptor) bağlanmasıdır. İmmünolojik sinapsın ikinci basamağı yardımcı uyarı moleküllerinin (co-stimulatory molecules) devreye girmesiyle gerçekleşir. Buna göre DH yüzeyinde sergilenen CD 80, CD 86 gibi yardımcı uyarı molekülleri, T lenfosit yüzeyindeki CD 152, CD 28 gibi moleküllerle etkileşime girer. Bu basamak sonrasında T-hücresinin apoptozla yok olması engellenir ve T hücresinin tam anlamıyla aktive olmasının önü açılır. Bunu izleyen üçüncü basamakta ise IL-12, IL-22 gibi sitokinler aracılığıyla DH yüzeyinde sergilenen ICAM-1 ve LFA-3, T-lenfosit yüzeyindeki LFA-1 ve CD2'ye bağlanır ve sinapsın stabilizasyonu sağlanır. Bu sürecin tümü daha önce hiç antijenle karşılaşmamış doğal T lenfositin, DH yüzeyindeki antijeni tanımasına ve aktivasyonuna yol açar (17). Bu aktivasyon sonrası 3 tür T-lenfosit oluşmaktadır;

1. Efektör T-hücre (TE) denen, süratle inflamme dokuya göç ederek efektör fonksiyonlarını yerine getirerek apoptozla ölenler,
2. Efektör-bellek T-hücre (TEM) sürekli kan ile periferik dokular arasında göç edip dokuda bir uyarana ile karşılaşınca sitokin salar,

3. Santral bellek hücresi (TCM) denen ve lenf nodu ile kan arasında göç eden, ancak ikincil bir uyaran olunca çoğalarak efektör fonksiyonlarını gerçekleştiren hücreler.

Psoriasis lezyonlarındaki T-lenfosit popülasyonunun çoğunluğunun efektör-bellek hücreleri (TEM) olduğu saptanmıştır. Efektör-bellek tipi T-hücrelerinin tanıdıkları antijenle tekrar karşılaştıklarında hedef dokuya göç etmelerini sağlayan, bir başka deyişle hangi hücrenin hangi dokuya gideceğini belirleyen yüzey antijenleri vardır. Psoriasisde ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarında efektör-bellek hücrelerinin deriye göçünü sağlayan CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen)'dir. CLA, periferik kandaki lenfositlerin yalnızca %10'unda saptanırken psoriasis lezyonundaki lenfositlerin çoğunluğunda mevcuttur. Antijenle tekrar karşılaşma sonrasında CLA pozitif T-lenfositlerin dokuya göçü ise çok sayıda kemokin aracılığıyla gerçekleşmektedir. "Naive" T-lenfositler, yukarıda belirtilen türlerden hangisine yönelirlerse yönelirler, ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevlerine göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere 4 farklı tipe polarize olmaktadır. Psoriasisde bu polarizasyonu belirleyen temel faktörün dendritik hücrelerden salınan sitokinler olduğu düşünülmektedir (10,18).

Buna göre plazmositoid dendritik hücrelerden salınan IFN- γ ve myeloid dendritik hücrelerden salgılanan IL-12 "naive" T hücrelerin Th1 yönüne polarize olmasını sağlar. Th1 yolağı, hücre içi patojenlere ve tümöre yönelik immün yanıtı sağlar. Th1 yanıtının düzeninde bozulma ise otoimmüniteye neden olur. Psoriasis de bir Th1 paterni hastalık olarak kabul edilmektedir. Th1 dışında son yıllarda birçok organ spesifik kronik inflamatuvar hastalığın etyolojisinde rol oynayan ve IL-6, TGF- β aracılığıyla gelişen Th17 polarizasyonunun da psoriasisde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak psoriasisde, henüz tanımlanmamış antijene spesifik CLA+ efektör-bellek tipi T-lenfositleri, Th1 ve Th17 alt gruplarına polarize olmakta ve uyarı halinde dokudan salınan kemokinler aracılığıyla deriye göçerek efektör fonksiyonlarını yerine getirmektedir (17,19).

Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dendritik hücre varlığı saptanmıştır. Bunlar Langerhans hücreleri, dermal dendrositler, plazmositoid ve myeloid dendritik hücrelerdir. Dendritik hücreler, hem psoriasisteki antijenin alınıp, işleminden geçirilip naive T-lenfosit sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla immün yanıtın ne yönde gelişeceğini yani T hücresinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Bu nedenlerle DH'ler, immün yanıtın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini, gerçekleşecek ise de ne yönde gelişeceğini belirleyen anahtar rolündeki hücrelerdir (10).

Tehlike sinyali olarak nitelendirilebilecek bir çok farklı uyarana; ilaçlar, streptokokkal antijenler, bakteri peptidoglikanları, stres vb.. yanıt veren plazmositoid dendritik hücreler, psoriasisin patogenezinde erken dönemde çok önemli rol oynayan bir sitokin olan IFN α 'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha fazla üretmektedirler. Psoriasis lezyonlarında plazmositoid dendritik hücrelerin sayısı arttığı ve IFN- α yolağının aktive olduğu saptanmıştır (20).

Psoriasis oluşumundaki çok önemli diğer bir DH türü olan myeloid dendritik hücreler ise TNF- α üretmekte, naive T hücrelerinin Th1 ve Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır(21).

Erken lezyonlarda epidermis içerisinde ve özellikle de parakeratoz alanlarında nötrofillerin yoğun olarak bulunmaları, buna karşın eski lezyonlarda sayılarının az olması hastalığın oluşumunda erken evrede önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir. Yapılan araştırmalarda nötrofillerin, lökosit elastaz enzimleri sayesinde keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve epidermal antijenlerin açığa çıkmasını kolaylaştırdığı saptanmıştır. Nötrofillerin hastalıktaki önemine ilişkin bir diğer bulgu, ilaca bağlı agranulositoz durumunda psoriasisin remisyona girmesidir. Nötrofiller, hastalığın özellikle püstüler psoriasis ve guttat psoriasis gibi formlarında çok önemli rol oynamaktadır (14,19).

Makrofajlar antijen sunma kapasitesine sahip hücrelerdendir. Hastalık patogenezinin en önemli katkıları patogenezdaki en önemli sitokinlerden TNF α 'yı en bol üreten hücre

olmalarıdır. Bu hücreler psoriatik lezyonlarda hemen bazal membranın altında bulunurlar ve ürettikleri IL-6 ve IL-8 aracılığıyla keratinositleri uyarırlar (11).

Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Bu sitokinlerden TGF α , psoriatik deride sergilenmesi artmış olan vasküler endoteelial growth faktör (VEGF) arttırır, anjiogenesisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Ancak psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir. Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanısıra önemli antimikrobial peptitlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan çeşitli defensinlerin sergilendiği bilinmektedir. Psoriasisde anormal keratinizasyon nedeniyle bozuk olan epidermal bariyer fonksiyonuna karşın infeksiyon görülmemesinin en önemli nedeni bu antimikrobial peptitlerdir. Psoriasisde antimikrobial peptitlerin de immün sistemi farklı basamaklarda aktive edebileceği ve derideki inflamasyonda rol oynayabileceğine ilişkin bulgular vardır (13,22).

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller, sitokin ve kemokinlerlerdir. Psoriasis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan ve Tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, 6, 8, 12, TNF α , IFN- γ ve ayrıca IL-23, IL-17, IL-20, IL-18'in düzeyleri yüksektir. Hastalıkta görülen kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonuna bu sitokinlerin neden olduğu bilinmektedir. Bu sitokinlerden IL-2 en güçlü T-lenfosit büyüme faktörüdür. Ayrıca IL-6, TNF α , IFN- γ 'nın ve kendisinin üretimini uyarır. IL-8, nötrofil kemotaksisini, keratinositlerin proliferasyonunu ve anjiogenezi uyarır. IL-12, T-lenfositlerin ve NK (natural killer) hücrelerin proliferasyonu ve fonksiyonları için son derecede önemlidir ve bu hücrelerden TNF α , IFN- γ salımını uyarır. Buna ek olarak T-lenfositlerin Th1 hücrelerine dönüşümünü sağlar ve dendritik hücre-T-lenfosit bağlanmasını sağlar. IL-17, keratinositlerin IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılaması ile dendritik hücrelerin matürasyonunu sağlar. IL-20, keratinosit proliferasyonunu sağlar ve derideki

inflamatuvar reaksiyonları düzenler. IL-23, psoriatik deride fazla miktarda bulunur ve Th1 ve sitotoksik T-lenfosit yanıtını düzenler. IFN- γ , tüm lenfosit alt grupları ve endotel hücrelerinin aktivasyonunu ve çok sayıda sitokin salınımını sağlar. TNF α ise, psoriasisdeki inflamasyon ve anjiogenez açısından son derecede önemlidir (13,19,23).

Psoriasisde temel sorunun sürekli bir immün stimülasyonla mı ilişkili olduğu yoksa immün reaksiyonu sınırlayan-yatıştırıcı mekanizmaların işlevsel bozukluğundan mı kaynaklandığı bilinmemektedir. Ancak yatıştırıcı mekanizmaların bozuk olabileceğine ilişkin kanıt regülatuar T hücreleriyle (Treg) D4+ CD25+ Foxp3+ IL- 7RI0) ilgili araştırmalara dayanmaktadır. Treg hücreler, normal koşullarda salgıladıkları IL-10 ve TGF β gibi sitokinler aracılığıyla Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe ederek immün aktivasyonu baskırlar. Psoriasisde Treg hücrelerin regülatuar fonksiyonlarının bozuk olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak Treg hücrelerinin, fonksiyonel bozuklukları nedeniyle, psoriasisdeki ana efektör hücreler olan Th1 ve Th17 hücrelerini inhibe edememeleri patogeneizde önemli olabilir. Bu hücrelerin hastalık patogenezinde önemli olabileceğini destekleyen diğer bir veri de Alefacept (CD 2'yi hedefleyen füzyon proteini) ile uzun süreli remisyona giren psoriasis hastalarında Efektör T-hücresi/ Regülatuar T hücresi oranının tedavi sonrası 8'den 0'a düşmesidir (11).

Psoriasisin genetik faktörlerle ilişkili olabileceğini düşündüren önemli epidemiyolojik ve gözlemsel veriler mevcuttur. Örneğin psoriasis beyaz ırkta sık görülmekle birlikte (%1-2), Eskimolar, Okyanus adalarının yerlileri gibi bazı ırklarda hiç görülmemekte, sarı ırkta ve Afrikalılarda ise seyrek görülmektedir (% 0,1). Ebeveynlerden birinde psoriasisin varlığı halinde çocukta psoriasis görülme riski %20-30, her iki ebeveynde de varsa %50-70 olarak saptanmıştır. İkizler değerlendirildiğinde, ayrı yumurta ikizlerinin her ikisinde de psoriasis görülme oranı %20 iken tek yumurta ikizlerinde bu oranın %55 olduğu saptanmıştır. Tüm bu veriler psoriasisin genetik faktörlerle güçlü bir ilişkisi olduğunu göstermekle birlikte, hastalıktan sorumlu tek bir gen lokusu belirlenmiş değildir. Ancak farklı kromozomlarda yer

alan 9 adet psoriasis duyarlılık geni (PSORS 1-9) saptanmıştır. Genetik ilişki ve klinik seyir açısından psoriasisın iki farklı türünün olduğu bilinmektedir. Genellikle ikinci dekada başlayan, güçlü aile öyküsü ilişkisi olan ve daha ağır seyreden Tip I psoriasis HLA-Cw0602, HLA-DR4, HLA-B13 ve HLA-B17 ile ilişkilidir. Özellikle HLA-Cw6 önemli olup bu doku grubunu taşımak bireyin psoriasis olma riskini 10 kat arttırmaktadır. Nitekim 40 yaşından önce başlayan hastalıkta HLA-Cw6 pozitifliği %85 iken, 40 yaşından sonra psoriasisı başlayanların yalnızca %15’inde pozitifdir. Geç başlayan, daha hafif seyreden ve tedavilere yanıtı daha iyi olan Tip II psoriasis ise genetik ilişki zayıftır ve belirli bir MHC grubuyla ilişki yoktur. Doku antijenleri ve psoriasis yatkınlık genlerinin yanısıra belirli sitokinler ve inflamasyonda rolü olan moleküllerle ilişkili polimorfizmlerin de psoriasisde sağlıklılara kıyasla daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bunlara örnek TNF- α , VEGF, IL-1 β ile ilgili polimorfizmlerdir. Ayrıca farklı toplumlarda yapılan iki çalışmada, psoriasisdeki önemli sitokinlerden IL-12 ve IL-23’ün ortak p40 subünitesini kodlayan IL12B, IL23R genlerinde polimorfizm olduğu gösterilmiştir (24,25).

Sonuç olarak psoriasis gelişim sürecini özetlersek öncelikle bakteriler, ilaç, fiziksel travma gibi uyarılar, derideki plasmositoid dendritik hücreleri aktive etmektedir. Bu aktivasyon sırasında bol miktarda salınan IFN- α , hastalığın erken evresindeki en önemli sitokindir ve myeloid dendritik hücreleri uyarak bunların psoriasisdeki anahtar sitokinlerden IL-12 ve IL-23 üretmesini sağlar. Bu sitokinlerden IL-12 kazanılmış immün sistemi ve onun efektör hücreleri olan yardımcı T-lenfosit fonksiyonlarını uyarır. Bu uyarı sonucunda Th1 paterni immün yanıt oluşur ve deriye antijene spesifik efektör-bellek hücreleri göçer. IL-23 ise doğal (naive) immüniteyi uyarır. IL-23’ün etkisiyle dokudaki T hücreleri IL-17 salgırlar. IL-17 ürettikleri için Th17 adı verilen bu hücrelerden açığa çıkan bu sitokin etkisiyle farklı hücre gruplarından IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , GM-CSF açığa çıkar. Bu sitokinler aracılığıyla erken psoriasis lezyonlarında dominant hücre olan nötrofiller dokuya göçer. Keratinosit

proliferasyonuna neden olur. IL-23'ün bir diğer etkisi ise CD4+ ve CD8+ lenfositlerin IL-22 sergilemesini arttırmaktır. IL-22 ise keratinosit proliferasyonunu arttırıp differansiasyonunu azaltan en önemli sitokindir ve psoriatik deride epidermal hiperproliferasyona neden olur. Sonuç olarak psoriasisın ortaya çıkabilmesi genetik yatkınlığı olan bireylerde, uygun tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu hem immün sistemin aktivasyonu, hem inflamasyonu sınırlayan mekanizmaların (Treg) bozukluğu hem de keratinositlerin hiperreaktif olması ile mümkündür. Ancak hastalığın organizmaya ait (self) antijenlere reaktiviteden kaynaklanan otoimmün bir hastalık mı olduğu yoksa eksojen veya endojen uyaranlarla oluşan bir immün aktivasyon mu olduğu halen açıklığa kavuşmamıştır. Bu belirsizliğe karşın hastalıktaki immün yanıtın mekanizmalarının aydınlatılması son yıllarda tedavide bir çığır açan ve sayıları giderek artan biyolojik ajanların geliştirilmesine olanak tanımıştır. Hastalığın tam olarak tedavi edilebilmesi, patogenetik mekanizmaların daha iyi aydınlatılmasının yanı sıra etkenin saptanmasıyla mümkün olacaktır (10).

1.1.5. Klinik

Psoriasisın karakteristik lezyonu sedefi-beyaz, parlak skuamlarla karakterize belirgin sınırlı, eritemli bir papül şeklindedir. Lezyonlardaki eritem dilate olmuş vasküler yapılar sonucunda oluşur. Merkezden çevreye doğru genişleyerek büyüyen lezyonlar eskidikçe geniş, üzeri kalın ve yapışık skuamla kaplı plaklar halini alır. Çocuklarda başlangıç genellikle gövde, saçlı deri ve ekstremitelerde nokta veya damla lezyonlar tarzındadır ve uzun süre bu şekilde kalır. Yetişkinlerde sıklıkla diz, dirsek, sakrum ve saçlı deride başlar; ayrıca lezyonların plak yapma eğilimi fazladır. Lezyonların yerleşimi genellikle simetrik olup, boyut ve şekil olarak farklılık gösterebilir (6). Psoriasis klinik belirtilerine göre şu şekilde sınıflandırılabilir:

1.1.6. Klinik Tipler

a) Psoriasis vulgaris (kronik plak tip psoriasis): Klasik psoriasis formu olarak kabul edilmektedir ve tüm yaş grupları içinde en sık bildirilen formdur. Psoriasis hastalarının %80-90'ı psoriasis vulgaristir. Psoriasis vulgaris lezyonları belirgin sınırlı ve birkaç santimetre çaplı olup, bunlara daha geniş lezyonlar veya guttat lezyonlar da eşlik edebilmektedir. Lezyonlar tipik olarak, gövde, diz, dirsek, saçlı deri ve sakral yerleşimlidir. Skuamlar eritemli plağın üzerini tam olarak örtebilir veya ortada yerleşip çevrede skuamsız, eritemli bir halka bırakırlar ve künt bir cisimle kazınırlarsa kurubeyaz lameller halinde dökülürler (6,26).

b) Guttat psoriasis: Özellikle çocuklarda sık görülen bir psoriasis varyantıdır. Psoriasisli olguların yaklaşık %10'u guttat psoriasistir (27). Faringeal streptokoksik infeksiyon, süperantijen uyarısıyla, en önemli tetikleyici faktör olarak rol oynar. Hastada aniden, üzerlerinde skuam olabilen çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası benzeri, kırmızı-pembe renkli papüller ortaya çıkar (26,27,28)

c) Jeografik psoriasis: Düzensiz, girintili çıkıntılı plaklar, haritayı andıran bir görünüm verir (26).

d) Annüler psoriasis: Ortadan iyileşerek, bazen birkaç lezyon birleşerek tam ya da yarım halka şeklinde görünürler (26).

e) Foliküler psoriasis: Kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükte lezyonlardır ve genellikle gövde yerleşimlidirler. Küçük, düz lezyonlar liken planusu andırırlar (1).

Lokalizasyonlarına Göre Tiplendirme

a) Saçlı deri psoriasis: Tek başına veya diğer bölge psoriasis ile birlikte bulunabilir. Özellikle çocuklarda ve gençlerde sıktır (29). Psoriasisli olguların yaklaşık yarısında saçlı deri tutulumu vardır. Eritemli zemin üzerinde kalın, altındaki dokuya sıkıca yapışık skuamlardan, ince kepeklenmeye kadar değişen şiddette olabilir. Genellikle saçlı deri çizgisinde sonlanan keskin sınırlı plaklar ile seyreder, bazen komşu deriye de yayılabilir. (6,26,30).

b) Palmoplanter psoriasis: El içi ve ayak tabanında simetrik yerleşen, eritemli iyi sınırlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler eşlik eder (6,26).

c) İnvers (intertrijjinöz/fleksural) psoriasis: İyi sınırlı, hafif nemli ve üzeri az skuamlı kırmızı plak şeklindedir. Tipik lezyonlar aksilla, inguinal bölge, popliteal ve antekubital fossa, meme altları ve vücut kıvrımlarında izlenir (26,30).

d) Tırnak psoriasis: Tırnak tutulumu psoriasisli hastalarda sık görülen bir durumdur. Çeşitli sıklık oranları bildirilmiş olup bu oranlar %10-55 arasında değişmektedir. Artropatik psoriasisli olgularda tırnak tutulum sıklığı %80'in üzerine çıkmakta hatta bazı çalışmalarda %100 olarak bildirilmektedir. Saçlı deri psoriasis ile tırnak psoriasis arasında %91'i bulan bir birliktelik rapor edilmiştir. Hastalarda el tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulmaktadır. Psoriasiste tırnak ünitesinin bir veya birkaç bölümü, hatta tümü etkilenebilir ve bu tutulumu göre de klinik bulgular ortaya çıkar. Olguların %5'inden azında herhangi bir deri bulgusu olmaksızın tırnak tutulumu olabilir. Tırnak psoriasisinde sıklık sırasına göre pitting (yüksük tırnak), kırmızımsı-yağlı lekeler, onikolizis, subungual keratoz, tırnak plağı yüzey bozuklukları ve splinter hemorajiler gibi değişiklikler görülebilir. Pitting, tırnak plağı yüzeyindeki punktat depresyonlara verilen isimdir (26,31). Proksimal tırnak kıvrımından dışarıya doğru hareket eden tırnak plağının yüzeyinde zayıf yapışma gösteren parakeratozik adacıkların deskuamasyonu sonucu oluşurlar. Bir tek tırnak üzerindeki birkaç çukurdan, bütün tırnaklardaki yaygın çukurlaşmaya kadar değişebilir. Çukurcuklar genellikle çok küçük olup, yaklaşık olarak toplu iğne başı büyüklüğündedirler. Değişik boy, derinlik ve biçimde olan bu çukurcuklar, tırnak psoriasisinin en sık rastlanan şeklidir. Psoriasis dışında alopesi areata, ekzema gibi proksimal tırnak matriks keratinizasyonunu etkileyen hastalıklarda ve %5 oranında da normal kişilerde görülebilir. Kırmızımsı-yağlı lekeler tırnak yatağının lokalize tutulumu sonucu ortaya çıkar. Bu bulgu psoriasis dışında pek görülmez dolayısıyla psoriatik

tırnak tanısında değerlidir. Onikolizis, tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasıdır. Bu ayrılma genellikle tam değildir. Ayrılan beyaz kısımla, ayrılmamış normal tırnak plağı kısmının pembe rengi arasında sınır şeklinde sarı bir bant bulunur. Subungual hiperkeratoz, tırnak plağının distal bölümünün altında parakeratozik hücrelerin birikimi ile ortaya çıkan bir bulgudur. Bu materyal tırnak plağına sıkıca yapışık olduğundan tırnak plağı sert, kalın ve kalkık hale gelir. Subungual hiperkeratozdaki skuamalar tipik beyazımsı-gri psoriatik skuam şeklinde veya daha sık olarak sarımsı-yağlı görünümündedir (31,32). Subungual keratoz bir veya daha çok tırnağı tutabilir. Lezyonların hepsinin aynı şiddette olması gerekmez. Splinter hemorajiler, longitudinal lineer kırmızı-kahve hemorajik çizgilerdir. Psoriasiste genellikle tırnağın distalinde lokalizedir. Tırnak yatağı kapillerlerinin psoriatik tutulumu sonucu ortaya çıkar. Normal tırnaklarda da travmaya bağlı görülebilir (32). Proksimal tırnak matriksinin tutulması, tırnak plağı yüzeyinde transvers çizgilenmelere, longitudinal oluklara, tırnak plağının pürüzlü görünümüne ve donuklaşmasına neden olabilir. Akut eritrodermik psoriasiste, geçici matriks arresti sonucu veya proksimal matriksteki parakeratozik hücrelerin kümeleşmesi ile oluşmuş Beau çizgileri sıklıkla görülür. Distal matriks tutulumu lökonişi gelişimine neden olur (31). Daha nadir olarak gözlenebilen tırnak değişiklikleri tırnak yatağında telenjiektaziler, lunulada punktat kırmızı noktacıklar, transvers lökonişi, punktat lökonişi, koilonişi ve onikoşizidir (33).

Atipik Psoriasis Formları

Püstüler psoriasis: Psoriasisın steril püstüllerle seyreden bir formudur. Psoriasisli olguların %3'ünü oluşturur. Jeneralize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır (26).

a) Jeneralize Püstüler Psöriaisis (JPP)

i) JPP'in akut formu (von Zumbusch)

Psöriaisisin yaygın eritemli zeminde jeneralize püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur. Etyolojisi tam olarak belirlenememesine

karşın gebelik, stres, diabet, infeksiyon, hipokalsemi, kontakt dermatit, güneş ve lityum, penisilin, steroid gibi bazı ilaçların aniden kesilmesi etyolojiden sorumlu tutulmuştur. Her iki cinsi de aynı etkilemekte olup 3-70 yaşlar arasında görülebilir. Ani başlayan ve tüm vücudu kaplayan eritem üzerinde 24 saat içinde püstüller ortaya çıkar. Yüzeyel püstüller kısa sürede açılarak erode alanlar ortaya çıkmasına neden olur. Lezyonlar tüm vücutta görülmekle birlikte sıklıkla fleksural bölgeleri tutarlar. Lezyonların çıkmasıyla birlikte 40° C ye varan ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimantasyon artışı ve hipokalsemi görülür. Ayrıca plazma proteinin doku içine kaybına bağlı olarak hipoalbuminemi görülebilir. Ağız mukozası ve dil tutulumuna bağlı olarak “coğrafik dil” görünümü oluşabilir. Poliartraljiler görülebilir. Sekonder infeksiyon, genel toksisite, hipotermi veya anhidroz sonucu oluşan hipertermi ölüme neden olabilir (34).

ii) Gebeliğin JPP’i (İmpetigo herpetiformis)

Gebeliğin son üç ayı ve postpartum dönemde ortaya çıkmaktadır. Genitoinguinal ve diğer fleksural bölgelerde eritemli plaklar ve kenarlarında püstüler şeklinde başlar ve püstüller steril olup çevreye genişlerken, merkezdekiler açılarak krutlanır ve impetijine bir görünüm alırlar. Çevreye yayılanlar eksfoliyatif dermatit gelişimine neden olur. Lezyonlarda kaşıntı olmasından ziyade yanma vardır ve kötü kokuludur. Ayrıca tabloya genel durum bozukluğu, halsizlik, ateş, titreme, sedimantasyon artışı, lökositoz, bulantı ve kusma gibi sistemik belirtiler eşlik edebilir. Nadiren ölümlerle karşılaşmıştır (5,26).

iii) Annüler püstüler psöriasis

Daha çok çocuklarda görülür. Keskin sınırlı eritem olarak başlar ve daha sonra ödemli bir hal alarak çevreye yayılır. Aktif olarak ilerleyen kenar üzerinde püstüler oluşur. Zamanla püstüller kuruyarak skuam oluştururlar (5).

iv) İnfantil ve jüvenil püstüler psöriasis

Von Zumbusch ya da anuler tarzda seyreder. Sistemik semptomlar görülmez. Olguların %30-40'ı seboreik dermatit veya napkin dermatiti zemininden gelişir (34).

b) Lokalize Püstüler Psöriasis (LPP)

i) Palmopantar psöriasis

Barber tipi püstüler psöriasis ve kronik palmopantar püstüler psöriasis gibi sinonimleri de vardır. Genellikle 20-60 yaşlar arasında ve sıklıkla kadınlarda görülür. Palmopantar bölge derisinde saatler içinde çıkan 2-4 mm ebatındaki steril püstüllerdir. Avuç içi, ayak tabanı ortası ve kenar kısmında rastlanır. Kuruyan püstüller 8-10 günde dökülürler. Lezyonlar genellikle simetrik olup kaşıntı ve yanma eşlik edebilir. Tırnak tutulumu görülebilir. SAPHO (sinovit, akne konglobata, püstülozis, hiperostozis, osteitis) gibi artropati ve inflamatuvar kemik lezyonları ile ilişkili olabilir (34).

ii) Akrodermatitis continua

Akropüstüloz, püstüler akrodermatit, akrodermatitis perstans ve Croker'in dermatitis repens gibi sinonimleri de vardır. Parmak uçlarından başlayarak proksimale doğru ilerleyen steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Eritematöz parlak zemin bırakan ilk püstüllerden sonra aynı yerde oluşan püstüller biraraya gelerek püstül gölcükleri oluşturur. Tırnak tutulumuna bağlı olarak tırnak plağı kaybı ve onikodistrofiye neden olabilir. Uzun süren yaşlı hastalarda von Zumbusch tipine dönüşebilir (34).

Eritrodermik psoriasis: Çoğu kez psoriasis vulgaris üzerinden bir komplikasyon olarak gelişmekle birlikte, bazen doğrudan eritrodermi olarak da başlayabilir. Psoriasis vulgaristen geçişte, uygulanmakta olan kortikosteroid tedavisinin birden kesilmesi ile veya yerel irritan uygulamalar, ekzematizasyon, antimalaryal ilaçlar, araya giren bakteriyel ya da viral infeksiyonlar, aşırı ultraviyole ve hipokalsemi sonucu ortaya çıkabilir. Bütün vücut eritem ve skuamla kaplıdır, arada sağlam deri alanları gözlenir. Hastanın genel durumu kötüdür,

derideki aşırı vazodilatasyon nedeniyle kalp yükü artmıştır. Yüksek ateş, lenfadenopati gözlenebilir. Skuamların sürekli dökülmesi, önemli ölçüde protein kaybına neden olur, sıvı elektrolit dengesi bozuktur. Akut dönem atlatıldığında genellikle psoriasis vulgarise dönebilir veya ender olarak tamamen iyileşebilir, fakat nöksler sıktır (26,27).

Psoriatik artrit: Psoriasis seyrinde gelişen inflamatuvar artritir. Genel popülasyondaki prevalansı %0,02-0,1 arasında değişmektedir Psoriasisli hastalarda ise prevalans %5-10 olarak bildirilmektedir (6). Cinsiyet farkı gözetmez ve 20-40 yaşları arasında daha sıktır (26). Patogeneizde psoriasisde olduğu gibi T hücreleri ve proinflamatuvar sitokinler önemli rol oynar. Psöriasis hastalığı ile birlikte seyreden seronegatif artritir. Etyolojisi çok açık bilinmemekle birlikte genetik, immunolojik ve çevresel etkenler sorumlu tutulmaktadır. Sıklıkla asimetrik tutulumlu oligoartrit (%70-80) olmakla birlikte simetrik poliartrit, distal interfalanjiyal (DİP) tutulan form ve artilans mutilans denilen ağır şekil bozukluğu ile seyreden formları da vardır. DİP tutulumu ve tırnak değişiklikleri tipiktir. Özellikle spondilitli hastalarda HLA-B27 sıklığı artmıştır. Bu hastalarda cilt tutulumu hafif veya orta derecededir. Hastaların % 60-80’inde tırnak tutulumu vardır. DİP tutulumunda osteolize bağlı olarak “kalemleşme” ve klasik olarak “hokka içinde kalem” bulguları gelişir. Hastaların az bir kısmında asimetrik sakroileitis görülebilir. Spinal tutulumda asimetriktir ve sıklıkla servikal tutulum gözlenir (1,34).

1.1.7. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)

PAŞİ psoriasisin şiddetini değerlendirmede objektif bir ölçek olup, sadece psoriasisin tuttuğu alanı değil aynı zamanda baş, gövde, üst ve alt ekstremitelerde sözü edilen lezyonlardaki eritem (E), infiltrasyon (İ) ve deskuamasyonu (D) da yansıtır. Bu değerlendirmede lezyonun hem kapladığı alan hem de şiddeti değerlendirilir. Şiddet değerlendirmesinde dört nokta skalası kullanılır (0= semptom yok, 1= hafif semptom var, 2= orta düzeyde semptom var, 3= belirgin semptom var, 4= çok belirgin semptom var). Alan değerlendirilmesi yapılırken ise

tutulan alan yüzdeleri dikkate alınır (0= %0,1= %10'dan az, 2= %10-29, 3= %30-49, 4= %50-69, 5= %70-89, 6= %90-100) (35). Formülize edilecek olursa;

$$PA\dot{S}\dot{I}= 0.1*(E_{ba\dot{s}}+ \dot{I}_{ba\dot{s}} +D_{ba\dot{s}})*A_{ba\dot{s}}+ 0.2*(E_{\dot{u}st\ ekt.}+ \dot{I}_{\dot{u}st\ ekt.} +D_{\dot{u}st\ ekt.})*A_{\dot{u}st\ ekt.} + 0.3*(E_{g\ddot{o}vde}+ \dot{I}_{g\ddot{o}vde} +D_{g\ddot{o}vde})*A_{g\ddot{o}vde}+ 0.4*(E_{alt\ ekt.}+ \dot{I}_{alt\ ekt.} +D_{alt\ ekt.})*A_{alt\ ekt.}$$

1.1.8. Laboratuvar Bulguları

Psoriasisde tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu yoktur. Yaygın ve geniş lezyonlu olgularda hızlı epitel proliferasyonu sonucu artmış olan nükleik asit seviyelerine bağlı olarak hiperürisemi görülebilir. Yine bilinmeyen bir mekanizmayla kronik hastalık anemisi benzeri anemi izlenebilir. Serum folat düzeyinde azalma izlenebilir fakat makrositik anemi izlenmez. Yaygın lezyonları olan hastalarda negatif protein dengesi nedeniyle serum albumin düzeyinde düşüklük izlenebilir (1,26). Smith ve ark. tarafından yapılmış olan bir çalışmada serum nikel seviyesinde artış saptanmıştır. Kronik hastalıklardan yalnızca psoriasisde nikel seviyesi yüksektir (36). Hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak, sedimentasyon hızı ve C reaktif protein ve alfa-2 makroglobulin düzeyleri artmış olarak tespit edilebilir. Yine Ig A ve Ig A komplekslerinin düzeylerinde artış olabilir. Tüm psoriasis tiplerinde lenfositopeni özellikle T lenfositopeni izlenebilir (37,38).

1.1.9. Histopatoloji

Psoriasisde histopatoloji lokalizasyona, geçen süreye ve uygulanan tedaviye göre değişiklik gösterir. Erken dönemde ödem ve lenfositik infiltrasyona neden olan papiller dermisdeki damarların elongasyonu ve dilatasyonu gözlenir. Lenfosit ve nötrofiller dermal papillara ulaşır ve nadiren eritrosit ekstrasvazasyonu oluşabilir. Epidermis bu fazda normal izlenebilir. Kısa bir süre sonra epidermis granuler hücre katmanını kaybeder fakat parakeratoz gelişimi ile kalınlaşır. Bu durum hızlanmış epidermal dönüşüm nedeniyledir. Keratinositler hızla proliferasyon olup maturasyona uğrarlar sonuçta terminal diferansiasyon gerçekleşmez. Skuamoz keratinositler nükleuslarını kaybetmez ve korneositleri birarada tutan ekstrasellüler

lipitleri daha az oranda salgırlar. Birbirine zayıf bağı stratum korneum tabakası tipik sedefi renkli skuamların oluşmasına yol açar. Epidermis içinde ‘Kogoj’un spongiform mikropüstülleri’ adı verilen spongiotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller ve daha sık olarak da korneum tabakasında parakeratoz kubbeleri ile birlikte, piknotik nötrofillerin debris şeklinde izlenen ‘Munro mikroabseleri’ olarak adlandırılan yapılar bulunur (30).İleri evre akantozis ve epidermal psoriziform hiperplazi ile karakterizedir. Erken döneme göre dermal inflamatuvar infiltrat daha ağırdır ve ağırlıklı olarak T lenfositlerden oluşmakla birlikte nadiren nötrofiller ve çok az sayıda Langerhans hücresi içerebilir. Epidermal bazal membranın altında CD11c pozitif makrofajlar bulunmaktadır. T lenfositler nötrofillerle birlikte epidermisde keratinositler arasında ve dermisde daha büyük miktarlarda serpişmiş halde bulunurlar. İmmünohistokimyasal analizlerde epidermal lenfositlerin CD8+ T lenfosit, dermal lenfositlerin periferik kan tablosuna benzer şekilde CD4+ ağırlıklı olmak üzere CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin karışımı olduğu gösterilmiştir. Geç dönemde ortokeratoz mevcuttur; granüler tabaka intakt ve orta derecede inflamatuvar hücre ekzositozu ortaya çıkar. Munro mikroapseleri ve Kogoj’un spongiform mikropüstülleri psoriasis için tanısak ipuçlarıdır fakat her zaman bulunmazlar. Diğer özellikler allerjik kontakt dermatit ve atopik dermatit gibi çeşitli egzomatöz dermatitlerde izlenebilir. Bununla birlikte bu hastalıklarda spongiosis ve pıhtılaşmış serumun kornifiye tabakada bulunması belirgindir. Yine allerjik kontakt dermatitte psoriasisde normalde bulunmayan karakteristik eozinofilik infiltrasyon izlenir. Geç dönem lezyonları Liken simpleks kronikusdan akantozis ve dermik fibrozis ile ayrılabilir. Seboreik dermatit ile psoriasis ayrımı belirgin spongiosis, folliküler parakeratoz ve düzensiz akantozis nedeniyle zor olabilir. Bakteriyel impetigo, kandidiazis ve püstüler dermatofitoz gibi hastalıklardan ayrımında PAS ve Gram boyama kullanılabilir (39). Sonuç olarak tipik psoriasis lezyonlarının histopatolojik bulguları şu şekilde sıralanabilir (40):

1. Akantoz

2. Retelerde uzama
3. Parakeratoz
4. Dermal papillalarda uzama ve ödem
5. Granüler tabaka kaybı/incelmesi
6. Bükülmüş ve genişlemiş kapillerler
7. Munro mikroabseleri, Kogoj'un spongiform mikropüstülleri
8. Polimorfonükleer hücrelerin fokal egzositozu

1.1.10. Tanı

Tipik özellikler gösteren bir psoriasis olgusunda tanı zor olmamaktadır. Ancak atipik olgular ve bazı özel lokalizasyonlar tanıda karışıklık yaratabilir. Psoriasis tanısında, klinik bulgular, hastalığa ait çeşitli fenomenler ve histopatolojik inceleme, yararlanılacak başlıca yöntemlerdir (37).

1.1.11. Fenomenler

1. Koebner fenomeni: Muayene esnasında kaşıma izlerine uygun şekilde saptanan lineer psoriasis plaklarıdır; tanı açısından ipucu olabilecek bir bulgudur (37).

2. Mum lekesi fenomeni: Psoriasisde özgü bir fenomendir; parakeratotik hiperkeratozun bulgusudur. Eritemli skuamlı plağın üstü künt bir bistüri ile kazınırsa skuamlar, kuru beyaz lameller halinde dökülürler (26,28).

3. Auspitz belirtisi: Psoriasisde skuamlı plakta kazımaya devam edilirse ortaya çıkan küçük kırmızı noktacıklar şeklindeki kanama odaklarını tanımlamak için kullanılır. Bu kanama odakları uzamış dermal papilla uçlarına denk gelmektedir (1,4,26,28).

4. Woronof halkası: İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde milimetrelerle ölçülebilen, eritemsiz, hipopigmente zon için kullanılmaktadır. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanmıştır (1,34).

1.1.12. Ayırıcı Tanı

Plak tip psöriasis vulgarisin ayırıcı tanısında; Liken simpleks kronikus, Pitriasis rubra pilaris, Pitriasis Rozea, Mikozis fungoides, Hipertrofik liken planus ve Numuler egzema. Guttat psöriasisin ayırıcı tanısında; Pitriasis rozea, Numuler dermatit, Subakut kutane lupus eritematosus, Seboreik dermatit, Pitriasis likenoides kronika, Dijitat dermatoz, Sifiliz 2. devir papülleri ve Diskoid lupus eritematosus. Eritrodermik psöriasisin ayırıcı tanısında; ilaca bağlı eritrodermiler, Pitriasis rozea, Sezary Sendromu, Kutanöz T hücreli lenfoma, Norveç uyuzu ve Atopik dermatit. İntertriginöz (invers) psöriasisin ayıcı tanısında; Seboreik dermatit, Moniliazis, Bakteriyel intertrigo ve Eritrazma. Skalp psöriasisin ayırıcı tanısında; Seboreik dermatit, Pitriasis rubra pilaris, Tinea kapitis süperfisialis ve Pemfigus foliaceus. Tırnak psöriasisin ayırıcı tanısında; onikomikozlar, Alopesi areata, Kronik egzema, Pakionişi konjenita ve Hipo-hipertroidizm sayılabilir. Generalize püstüler psöriasisin ayırıcı tanısında; Akut generalize egzantematöz püstüloz, Püstüler miliarya, Püstüler ilaç erüpsiyonu, Subkorneal ilaç erüpsiyonu ve Pemfigus foliaceus. Lokalize püstüler psöriasisin ayırıcı tanısında; Püstüler bakterid, İd reaksiyonu, Dishidrotik dermatit, Tinea pedis, Kontakt dermatit ve El-ayak-ağız hastalığı. Psöriatik artritinin ayırıcı tanısında; Romatoid artrit, Ankilozan spondilit, Reiter hastalığı ve Gut hastalığı sayılabilir (1).

1.1.13. Tedavi

Psoriasisite hiçbir tedavi tam kür sağlayamadığı için tedavinin ana hedefi hastalığı minimal seviyeye indirmek ve hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkilemeyecek seviyede tutmaktır.

Tedavi seçenekleri:

1- Topikal Tedaviler

2- Fototerapiler

3- Sistemik Tedaviler-Biyolojik Tedaviler şeklindedir.

Topikal Tedaviler

Kortikosteroidler: Psoriasis tedavisinde değişik etki güçlerine sahip topikal kortikosteroidlerden yararlanılabilir. Etkin kortikosteroidler genellikle Klas 1 grupta yer alan klobetazol propiyonat, halobetazol propiyonat ve betametazon dipropiyonat gibi super potent kortikosteroidlerdir. Güçlü kortikostroidler 2 haftadan fazla kullanılmamalı ve kullanılan miktar haftada 50 mg'ı aşmamalıdır. Hipotalamik-hipofiz supresyonu çocuklarda daha kolay meydana geleceğinden daha dikkatli kullanılmaları gerekir. Ayrıca sürekli kullanımları da etkisizliğe yol açabilir (taşıflaksi). Bu yüzden intermittan kullanımları daha uygundur (42,43,44).

Antralin: Hafif-orta psoriasis tedavisinde %1'in altındaki konsantrasyonlarda ya gece boyu bekletilerek ya da kısa temas yöntemi (20-30 dak.) şeklinde kullanılır. Kısa temas yöntemi ile irritasyon riski azaltılabilir. İrritasyon etkisi ve giysilerin boyanması hastalar için büyük bir dezavantaj oluşturur (45,46).

Katran preparatları: Ultraviyole duyarlılığını artırır. Bu nedenle UVB fototerapisinde etkinliği artırmak amacıyla kullanılır. Kötü kokusu ve iritasyon etkisi hastaları rahatsız edebilir (46).

Vitamin D Analogları: Kalsipotriol ülkemizde bulunan tek analogdur. Etkisi Klas 2 kortikosteroidlerle eşdeğerdir. İrritasyon etkisi katran ve antralinden çok daha azdır. Kortikostroidlerle kombine kullanımı etkinliği artırırken kortikosterodilerin yan etkilerini de azaltır. Kalsipotriol-betametazon kombinasyonu da tek topikal ajan halinde oldukça etkili bir seçenek oluşturmaktadır. Kalsipotriol dozu haftalık 120 gr'ı geçmemelidir (46).

Retinoidler: Topikal retinoidler içinde psoriasisde kullanımı onaylanan tazaroten Türkiye'de henüz bulunmamaktadır. Kortikosteroidle birlikte kombine kullanımı irritasyon etkisini azaltır. Kullanımda dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına

uygulanmamasıdır. Güneş korunmasına da özen gösterilmelidir. Gebelik sırasında asla kullanılmamalıdır (47,48).

Fototerapiler

UVA: Tek başına tedavide yeterli değildir. Genellikle PUVA'nın bir komponenti olarak kullanılır (47).

PUVA: UVA tedavisinden 2 saat önce metoksipsoralenle kullanımını ifade eder. Yaklaşık 20-30 tedaviden sonra hastaların %90'ında lezyonlar silinir. Çok etkili olmasına rağmen kütanöz malinitelere yol açabileceğinden kullanımı abartılmamalı ve deri kanseri riski olanlarda kullanılmamalıdır. Risk grubunda mutlaka kullanılması düşünülüyorsa oral retinoidlerle birlikte uygulanmalıdır (Re-PUVA). Gözlerin ve derinin güneşten korunması konusunda hasta uyarılmalı, bu tedbire uymuyorsa tedaviye devam edilmemelidir. Psoralen alımından sonra bulantı, kusma oluyorsa psoralen alımından 30 dakika önce antiemetik ilaç kullanımı tavsiye edilebilir. Alternatif olarak banyo PUVA yapılabilir. Bu yöntemle oral psoralenin yan etkileri engellenebilir (46,48,49).

UVB:Geniş bant en çok Goeckerman (Katran + UVB) metodu ile kullanılır. Darbant UVB (311nm) daha sık kullanılır. UVB kullanımında yanık oluşmaması için doz artırımında dikkatli olunmalıdır. Genellikle 20-25 seans sonra (2-3/hafta) belirgin düzelme izlenir. UVB lezyonların temizlenmesinde PUVA kadar etkili olmakla birlikte remisyon süresi daha kısa olabilir (50).

Sistemik Tedaviler

Asitretin: Plak, palmoplantar, guttat ve eritrodermik psoriasis tedavisinde etkilidir. 12. hafta sonunda PAŞİ' de ortalama %57 düzelme sağlar. 1 yıl sonunda hastaların %70'inde belirgin düzelme izlenir. Hiperlipidemisi olan hastalarda kontrolsüz kullanımı aterojenik koroner hastalık riskini artırır. Karaciğer fonksiyon testleri, lipid düzeyleri düzenli aralıklarla kontrol

edilmelidir. Hiperosteosis ve tendon/ligament kalsifikasyon riski uzun dönem kullanımı engelleyebilir (51).

Siklosporin (CsA): 1970’li yıllardan beri orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Eritrodermik ve şiddetli psoriasisde 4-5 mg/kg, dozunda kullanılır. Kreatinin düzeyi bazal düzeyin %30’u kadar yükselir ve K⁺ düzeyi normalin üstüne çıkarsa doz düşürülmelidir. Kreatinin değeri yükselmese bile böbreklerde vaskülopati ve intersisyel fibrozis gelişebilir (46).Uzun süre devamlı kullanımında irreversibl böbrek hasarı gelişebilir (52).

Metotreksat (MTX): Özellikle psoriatik artriti olan hastalarda iyi bir seçenektir. Eritrodermik, püstüler psoriasis gibi şiddetli psoriasis formlarında da etkilidir. Ancak, hepatotoksik, teratojenik ve immünsupresifdir. Başlangıç test dozu 2,5 mg olup ortalama dozu 10-15 mg/haftadır. Maksimum haftalık dozu 30 mg olarak belirlenmiştir. Düzelme başladıktan sonra 1 aylık aralarla 2,5 mg doz düşürülmeye başlanır. 1,5 gr kümülatif dozdan sonra karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Bu doza varmadan rotasyonel tedavi yöntemine geçilebilir. Risk faktörü taşıyan hastalarda tedavi öncesi karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Metotreksat ve siklosporinin etkinliğini araştıran bir çalışmada MTX’in ve CsA’nın etkilerinin tatminkar olduğu ancak siklosporinin hastalığı daha kısa sürede kontrol altına aldığı remisyonun daha kısa sürdüğü belirlenmiştir (46,53,54).

Mikofenolat mofetil: Antimetabolit gruptandır. Psoriasisdeki etkisi tam olarak bilinmemekle birlikte T ve B lenfositleri ve sitokin üretimini inhibe ederek antiproliferatif etki gösterdiği ayrıca keratinositler üzerine direkt antiproliferatif etkisinin olduğu düşünülmektedir. Şiddetli ve dirençli olgularda 3.000-4.800 mg/gün dozunda, altı hafta kullanılır (55).

Hidroksiüre: DNA sentezini inhibe ederek etki eden bir antimetabolittir. Metotreksata dirençli veya karaciğer fonksiyon bozukluğu nedeniyle metotreksatın kullanılamadığı sistemik tedavi gerektiren durumlarda 1-1.5 gr/gün dozunda kullanılabilir (55).

Sistemik kortikosteroidler: Şiddetli rebound etkilerinden dolayı psoriasis tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin kullanımı sınırlıdır. Yalnızca diğer tedavilerin etkisiz veya kontrendike olduğu şiddetli püstüler psoriasis, diğer tedavi seçenekleri ile kontrol edilemeyen eritrodermik psoriasis ve şiddetli psoriatik poliartriti olan olgularda kullanılabilir (55).

Biyolojik ajanlar: Monoklonal antikörler, füzyon proteinleri ve rekombinant sitokinler olarak üç grupta incelenirler. Bugün için psoriasis tedavisinde kullanılan dört tip biyolojik tedavi ajanı vardır. Bunlardan etanercept, infliximab, alefacept, adalimumab'dır (56).

a) Etanercept (Enbrel®): İnsan TNF tip II reseptörü ve insan IgG1-Fc proteinin birleşmesinden elde edilen füzyon proteinidir. TNF- α ile birleşerek inflamasyonu, hücre infiltrasyonunu ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. Deri ve başta tüberküloz olmak üzere sistemik infeksiyon gelişimi, multiple skleroz, vaskülit ve lupus eritematozus benzeri bulgulara neden olabilmektedir (56).

b) İnfliximab (Remicade®): Değişik fare bölgeleri ve insan IgG1 Fc bölgesinden oluşan TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordur. TNF- α ile birleşerek inflamasyonu, hücre infiltrasyonunu ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. En sık görülen yan etkileri üst solunum yolu infeksiyonları, pruritus, baş ağrısı ve sinüzittir. Aynı zamanda tüberküloz reaktivasyonu ve ciddi sistemik fırsatçı infeksiyonlara neden olduğu bildirilmiştir (56,57).

c) Alefacept (Amevive®): Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen 3'ün (LFA-3) dış bölgesi ve insan IgG'nin Fc bölgesinin içeren füzyon proteinidir. Doğal öldürücü hücrelere (NK) bağlanarak patolojik T hücrelerini yok eder ve T hücre aktivasyonunu inhibe eder. Alefacept ile en sık görülen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit ve pruritus olarak rapor edilmiş, ciddi infeksiyon veya immünsüpresyon bildirilmemiştir (56,57).

d) Adalimumab(Humira®): İlk tam insan anti-TNF- α monoklonal antikoru olup bu grup içindeki en yeni biyolojik ajandır. İnfliksimaba benzer şekilde hem çözünür hem de

transmembran TNF- α 'yı baskılar. Transmembran TNF- α 'ya bağlandığında kompleman tetikli sitolize aracılık eder (58).

1.2.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom, insulin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı veya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül bir endokrinopatidir. Metabolik sendrom ayrıca insulin direnci sendromu, sendrom X, polimetabolik sendrom, ölümcül dördü ve uygarlık sendromu gibi farklı terimlerle de tanımlanmaktadır. İlk kez 1988'de Reaven, çeşitli risk faktörlerinin sıklıkla birarada bulunduğuna dikkat çekmiş ve sendrom X olarak adlandırdığı bu beraberliğin kardiyovasküler hastalıkların gelişme riskini arttırdığını belirtmiştir (59). Metabolik sendromun temel bileşenlerini abdominal obezite, insülin direnci, artmış kan basıncı ve lipid bozuklukları oluşturmaktadır. Bu tabloda insülin direncinin merkezi bir rolü olduğu ileri sürülmüştür. İnsülin duyarlılığı, insülinin iskelet kası başta olmak üzere insüline bağımlı çeşitli dokulardaki glukoz alımına cevaplılığını, adipoz dokuda lipolizi ve karaciğerde glukoneogenezi baskılama yeterliliğini gösterir. Obezite, sedanter yaşam tarzı, sigara içimi, düşük doğum ağırlığı ve perinatal malnutrisyon da insülin direnci gelişimi ile ilişkili bulunmuştur. Adipoz doku ve bu dokudan salgılanan hormonlar, hipotalamus-hipofiz-adrenal aks bozuklukları, ilerleyen yaş, genetik ve çevresel nedenler de rol alan diğer faktörler arasındadır. Yakın zamanda elde edilen veriler obezite, insülin direnci, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet ve hipertansiyon gibi metabolik sendromun çeşitli bileşenlerinde düşük dereceli inflamasyonun etkili olduğunu göstermektedir (60).

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda incelenen toplumlara göre de değişkenlik göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde 20 yaş ve üzeri kişilerde metabolik sendrom sıklığı % 27 bulunmuş, metabolik sendrom sıklığının kadınlarda daha hızlı olmak üzere artmakta olduğu saptanmıştır (61). Ülkemizde,

2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak saptanmıştır. Bu araştırmada kadınlarda metabolik sendrom sıklığı erkeklere göre daha yüksek bulunmuştur. Ülkemizde metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 40 gibi oldukça yüksek değerlerdedir. (62). Bu sonuçlar bel çevresi sınırları erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm olarak yapılan değerlendirmede elde edilen verilere dayanmaktadır. 2010 yılında yapılan Metabolik Sendrom Derneği Türkiye Sağlık Çalışması (PURE TÜRKİYE; Prospective Urban Epidemiological Study)'nda 4057 birey çalışmaya dahil edilmiş, bel çevresi erkeklerde > 94 cm kadınlarda ise > 80 cm kriter olarak alınmıştır; kadınlarda metabolik sendrom sıklığı %43.5, erkeklerde ise %41.4 olarak saptanmıştır. Aynı çalışmada, yaş arttıkça metabolik sendrom sıklığının da artmasıyla, 60-64 yaşlarındaki bireylerde metabolik sendrom sıklığı %57,7 olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bir başka özellik kadınların %63,6'sının, erkeklerin %34,5'inin obez olduğunun saptanmasıdır (63).

1.2.2.Etiyoloji ve Patogenez

Metabolik sendromun tüm bileşenlerinin etyopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz ya da çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır. Ancak metabolik sendromun etyolojisi üç kategoride incelenebilir: obezite/yağ dokusu bozuklukları, insülin direnci ve bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi). Poligenik yatkınlık söz konusu olsa da, modern kent hayatının getirdiği sedanter yaşam ve yüksek kalorili beslenme, sendromun seyrini alevlendirmektedir (60,64).

Metabolik sendromun temelini insülin direncinin oluşturduğu günümüze kadar birçok kılavuz ve araştırma tarafından desteklenmiştir. İnsülin direnci metabolik sendromun kritik özelliği ve işaret noktasıdır. İnsülin direnci ve yağ dokusunda artış, tip 2 diyabet patogenezinde iş birliği içinde görünmektedir. İnsülin direncinde; bir yandan plazma lipoprotein lipaz (LPL) aktivitesi azalıp plazma trigliseridleri artarken, bir yandan da

karaciğerde LPL aktivitesinin artması nedeniyle HDL'nin yıkımı hızlanır. İnsülin direncinin özelliklerinden biri de artmış plazma serbest yağ asitleri konsantrasyonudur (64). Serbest yağ asitleri karaciğerde trigliserid birikmesini uyarır. İnsülin direnci-obeziye ilişkisini anlamakta; adipoz dokunun bir enerji deposu olmak dışında, dolaşıma birçok peptid kompleman faktörü ve sitokin salgılayan bir endokrin organ görevi gördüğünün keşfi, devrim niteliğindedir. Adipoz dokudan salınan interlökin (IL)-6 ve tümör nekroz faktörü (TNF)- α gibi moleküllerin de metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır (64) .

Adiponektin, yağ dokusunun salgıladığı bir plazma proteindir. Adiponektin, plazmadan glukozun, trigliseridlerin ve serbest yağ asitlerinin temizlenmesini kolaylaştırır ve karaciğerde glukoz üretimini baskılar. Ayrıca, hasarlı damarların duvarında birikerek, aterogenez sürecinde önemli olan inflamatuvar mediatörlerin olumsuz etkilerini engeller. Adiponektin düzeyi obez bireylerde azalmıştır ve ilginç olarak adiponektin düzeyinin regülasyonu subkütan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunda yapılmaktadır (65). Bu da viseral adipozitenin metabolik sendrom ve insülin direnciyle olan bağlantısıyla uyumlu bir mekanizmadır. Vücut yağ dağılımı, insülin direnci için önemli bir risk faktörüdür. Konuyla ilgili ilk sistematik değerlendirme 1956 yılında Vague ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Obezitenin "android" ve "gynoid" tip olarak sınıflandırıldığı bu çalışmada, android tip obezitenin diyabet ve koroner arter hastalığıyla gynoid tip obeziye kıyasla daha fazla ilişkili olduğu saptanmıştır (66). Viseral obezitenin insülin direnciyle olan bağlantısı, omental ve paraintestinal bölgede biriken yağ dokusunun metabolik özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Temelde viseral yağ dokusu insülin etkilerine daha dirençli ve lipolitik enzimlere daha duyarlı olduğundan, portal sisteme daha çok serbest yağ asitleri geçmesini sağlayarak karaciğerde trigliserid sentezini artırır ve insülinin ilk geçiş metabolizmasını bozabilir (67). Bunların dışında, metabolik sendroma eşlik eden protrombotik durumla da insülin direncinin ilişkisi vardır. Hiperinsülinemi, karaciğerde fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1)

yapımını uyarmaktadır; bu ikisi de aterogeneizde rolü olan protrombotik durumu ortaya çıkarmaktadır (68).

1.2.3. Tanı Kriterleri

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1998 yılında metabolik sendromu, diyabet, bozulmuş açlık glukozu, bozulmuş glukoz toleransı veya insülin direnciyle birlikte hipertansiyon ($> 160/90$ mmHg), hiperlipidemi, santral obezite ve mikroalbuminüriden en az ikisinin olması olarak tanımlamıştır (69). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli (National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel; NCEP-ATP III) 2001 yılında yetişkinlerde, metabolik sendrom tanısı için Tablo 1'de belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğunu bildirmiştir (70)

Tablo 1. NCEP ATP III'e Göre Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	> 88 cm
Trigliserid	> 150 mg/dL
HDL	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan basıncı	$\geq 130/85$ mmHg
Açlık plazma glukozu	110-125 mg/dL

2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) ise farklı etnik gruplara göre farklı eşik değerlerin tariflendiği global bir kılavuz yayınlamıştır. Bu kılavuza göre santral obezite ve yüksek trigliserid düzeyleri insülin direncini göstermektedir. Dolayısıyla metabolik sendrom tanısı koyabilmek için santral obezite mutlaka aranmalı, ona ek olarak yüksek trigliserid, düşük HDL, yüksek kan basıncı, yüksek açlık glukozundan en az iki tanesi bulunmalıdır. Bu kılavuzda DSÖ ve NCEP-ATP III kılavuzlarından farklı olarak santral obezite için farklı ırklar için farklı eşik değerler kabul edilmiştir. Santral obezite bel çevresinin Avrupalı erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm; Güney Asyalı ve Çinli erkeklerde 90 cm, kadınlarda 80 cm; Japon erkeklerde 85 cm, kadınlarda 80 cm'in üzerinde olması olarak tanımlanmıştır (71).

1.2.4. Tedavi

Genetik özellikler dışında, çevresel faktörlerin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olan metabolik sendromda öncelikli yaklaşım, yaşam tarzının düzenlenmesi olmalıdır. Amaç diyabet ve kardiyovasküler hastalıkların önlenmesidir. Uygun bir beslenme ve egzersiz programıyla sağlanan kilo kaybı, metabolik sendromda gözlenen tüm bozuklukları düzeltici yönde etki sağlar.

1.2.5. Diyet ve Egzersiz

Sağlıklı yaşam konusunda hastanın eğitilmesi şarttır. Kilo vermeyi hedefleyen diyet değişiklikleri ve egzersiz gibi farmakolojik olmayan yaşam ve davranış değişiklikleri, metabolik sendrom yönetiminin temelini teşkil etmektedir. Bu girişimler gerek insülin direncinin gerekse kardiyovasküler hastalık ve diyabet gelişiminin önlenmesinde en etkili ve en ucuz yaklaşımlardır. Adiposite ve fiziksel kondisyonsuzluk mortalite için önemli risk faktörleridir. Uygun bir egzersiz programıyla enerji tüketimi kademeli olarak artırılarak insülin duyarlılığı artırılır, böylece hem kardiyovasküler olay riski hem de metabolik sendrom

gelişimi azaltılabilir. Güncel klinik kanıtlar, haftalık fiziksel aktivitede 100-150 dakikaya varan, tercihen de 150-300 dakikayı bulan ve vücut ağırlığında yalnızca %5-7'lik bir azalma sağlayan yaklaşımların bile metabolik sendromu engellemeye yettiğini; lipid bozuklukları, glukoz intoleransı ve hipertansiyon üzerinde olumlu bir etki oluşturduğunu ve tip 2 diabetes mellitus başlangıcını üç yıllık bir dönemde bile %58 azalttığını ortaya koymaktadır (72,73). Yavaş şekilde sindirilen düşük glisemik indeksli diyetler lipid metabolizması üzerinde yararlı etkilere sahip olabilir. Düşük glisemik indekse sahip gıdalar insülin direncini düşürebilir ve metabolik sendromu iyileştirebilir (74). Metabolik sendromlu hastaların sigara ve alkol kullanmalarının kardiyovasküler, metabolik ve hepatik komplikasyonları artıracakı aşıkardır. Bu nedenle, yaşam tarzı değişiklikleri anlatılırken sigara ve alkol konusu da önemle vurgulanmalıdır.

1.2.6. Farmakolojik Tedavi

Yaşam tarzı değişikliklerinin yetersiz kaldığı durumlarda farmakolojik tedavi gerekmektedir. Dislipidemiye yönelik tedavide LDL kolesterolü düşürmek birincil hedeftir. Bu amaçla statinler kullanılır. Trigliserid yüksekliği ve HDL kolesterol düşüklüğü için fibrat tedavisi düşünülebilir (75,76).

Metabolik sendromlu hastalarda insülin direncini azaltacak esas tedavileri metformin ve tiazolidinedionlar oluşturmaktadır. Peroksizom proliferatörleri (PPAR-a ve PPAR-g), yağ asidi oksidasyonunda yer alan enzimlerin ekspresyonunu reseptör aracılı aktifleştirir. Bir transkripsiyon faktörü olarak görev yapan reseptör, peroksizom proliferatörleriyle aktifleşen reseptör veya PPAR adıyla ifade edilmektedir. PPAR-a ve PPAR-g, insülin duyarlılığını doğrudan ve dolaylı bir şekilde artırır. Her iki PPAR'da antiinflamatuvar etkilere sahiptir ve suçlu proinflamatuvar sitokinlerin plazma düzeylerini düşürür. PPAR-g'nın aktivitesi ayrıca, adipoz dokuda adipogenez yoluyla uygun lipid depolanmasını etkileyerek proinflamatuvar

aracıların antiadipojenik kuvvetlerine karşı yönde etki gösterir. PPAR-a ve PPAR-g'nın eř zamanlı aktivasyonu, birbirini tamamlayıcı etki göstererek, insülin direncinin hormonal ve ektopik yağ depolama bozukluklarını kapsamlı bir şekilde hedef almaya uygun görünmektedir. PPAR-g mekanizmaları adipoz doku genişlemesine ve daha fazla visceral olmayan yağ dokusu artışına sebep olur (77). Bu nedenle tiazolidinedionlar hafif kilo artışına sebep olduklarından metabolik sendromlu hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Son yıllarda tiazolidinedionlarla özellikle rosiglitazonla yapılmış çalışmalarda kalp yetmezliği görülme sıklığının artması bu ilaçların kullanımında daha dikkatli olunması gerekliliğini oluşturmuştur. Metformin klinik kullanım için uygun olabilir. Ancak, hiperglisemisi olmayan bireylerde yalnızca insülin direncini azaltmak amacıyla farmakolojik tedavi henüz önerilmemektedir (78). Metabolik sendromlu hastalarda antihipertansif ilaçların kan basıncına etkileri yanında metabolik parametrelere etkileri de dikkate alınmalıdır. Antihipertansif tedavinin kan basıncını kontrol etmesi, hedef organ hasarını önleyebilmesi, metabolik parametreleri olumlu etkilemesi veya en azından olumsuz etkilememesi beklenir. Protrombotik durumun önlenmesi için fibrinojeni ve PAI-1'i hedef alan bir tedavi seçeneği henüz yoksa da, antiplatelet tedavi olarak asetilsalisilik asit oldukça etkili görünmektedir. Asetilsalisilik asit, koroner olayların birincil ve ikincil korumasında etkilidir ve metabolik sendromda birincil korumada mit vadeden bir ajandır. Metabolik sendromun proinflamatuvar bileşeniyle savaş konusuna ilgi giderek artmaktadır (71,78).

2. MATERYAL ve METOD

Bu çalışma, Şubat 2012- Aralık 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran ve Psoriasis tanısı konulan yaşları 18 ve 79 arasında olan 50 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, psoriatik artrit gibi diğer psoriasis formları ve diabetes mellitus hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak da psoriasis veya sistemik hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet özelliği çalışma grubuna benzer 50 sağlıklı birey alındı. Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanıldı. PAŞİ skoru 7'nin altında olanlar hafif, 7-12 arasındakiler orta, 12'den yüksek olanlar şiddetli olarak değerlendirildi. Hastalarda metabolik sendrom tanısı revize edilmiş NCEP ATP III kriterlerine göre yapıldı. Aşağıdaki beş kriterden üç veya üzerinde olanlar hastalar metabolik sendrom olarak kabul edildi: abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm), hipertrigliseridemi (trigliserid değeri ≥ 150 mg/dl), yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi (HDL) (HDL değeri erkeklerde ≤ 40 mg/dl; kadınlarda ≤ 50 mg/dl), yüksek kan basıncı ($\geq 130/85$ mmHg) ve yüksek açlık glukoz değeri (açlık glukoz değeri ≥ 110 mg/dl). Tüm hastalar ve kontrol grubundan 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alarak bu örneklerde açlık kan şekeri düzeyi, trigliserid düzeyi ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi çalışıldı, kan basıncı ve bel çevresi ölçümü yapılarak NCEP ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom olup olmadıkları araştırıldı. Açlık kan şekeri düzeyi heksokinaz metodu ile belirlendi. Trigliserid düzeyleri serum kullanılarak enzimatik olarak saptandı. Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi direkt immunassay metodu ile (Roche/Boehringer-Mannheim Diagnostics, Indianapolis, Indiana) değerlendirildi. Standart bir form hazırlanarak (Ek-1) her hasta ve kontrol grubunun bilgi ve bulguları kaydedildi. Hasta ve kontrol grubuna çalışmanın amacı ve içeriği anlatılarak

bilgilendirilmiş olur formu imzalatılarak onayları (Ek-2) alındı. Çalışmamız Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunda onaylandı.

3. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Tüm değerler $\pm$ Standart deviasyon olarak ifade edildi. Ölçümler SPSS 20.0 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) istatistik programıyla yapıldı. Sürekli değişkenler arasındaki fark aynı grup içindeki ardışık ölçümlerde Wilcoxon Signed Ranks testi kullanılarak, gruplar arası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılarak yapıldı. $P<0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamız Şubat ve Aralık 2012 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniğine başvuran 50 psoriasis tanısı konmuş hasta ve 50 sağlıklı gönüllü üzerinde gerçekleştirildi. Hastalarımızın yaşları 18-79 yaş arasında değişmekte olup, yaş ortalamaları $36,2 \pm 14,68$ idi. Kontrol grubunun yaşları 18-68 arasında ve ortalaması $41,48 \pm 17,19$ idi. Hasta grubu 21 (%42) erkek ve 29 (%58) kadın hastadan oluşan 50 kişilik grup ve kontrol grubu ise 24'ü (%48) erkek, 26'sı (%52) kadından oluşan 50 kişilik grup olarak alındı. Çalışmaya alınan Psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından p değeri $p= 0,36$ ve yaş açısından p değeri $p=0,10$ olarak istatistiksel olarak anlamsız değerlendirildi. Psoriasis hastalarının Vücut kitle indeksi $27,61 \pm 3.58$ kontrol grubunun vücut kitle indeksi $25,41 \pm 2,72$ olarak bulundu ve psoriasis hastaları lehine anlamlı fark tesbit edildi ($p=0,01$). Psoriasis hastalarının bel çevresi 96.76 ± 16.27 cm kontrol grubunun bel çevresi ise 92.67 ± 12.47 cm olarak ölçüldü ve her iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.62$). Psoriasis hastalarında oniki saat açlık sonrası trigliserit düzeyi kontrol grubuna göre (hasta grubunda 176.28 ± 109.02 mg/dl; kontrol grubunda 151.20 ± 84.02 mg/dl; $p= 0.19$) anlamlı olmasada yüksek olarak izlendi. Yüksek dansiteli lipoprotein düzeyi psoriasis hastalarında (43.43 ± 11.74 mg/dl) kontrol grubuna göre (45.11 ± 8.47 mg/dl) daha düşük saptandı ($p=0.03$). Psoriasis hastalarında açlık kan şekeri değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Yine psoriasis hastalarında ölçülen kan basıncı değerleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde olmasada yüksek olarak izlendi (hasta grubunda 127.59 ± 18.57 / 79.81 ± 11.89 mmHg, kontrol grubunda 122.39 ± 24.14 / 73.04 ± 12.01 mmHg; $p=0.10$). Tablo 2'de hasta ve kontrol grubunun genel özellikleri gösterilmiştir.

Tablo 2. Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun genel özellikleri

	Psoriasis vakaları (n=50)	Kontrol grubu (n=50)	p-değeri
Cinsiyet E/K	21(%42) 29 (%58)	24(%48) 26(%52)	0.36
Yaş (ortalama±SD)	36.20 ± 14.68	41.48 ± 17.19	0.10
VKİ(ortalama±SD)	27.61 ± 3.58	25.41 ± 2.72	0.01
Bel çevresi>102cm Erkek;>88cm Kadın (%)	96.76 ± 16.27	92.67 ± 12.47	0.62
Trigliserid >150 mg/dl	176.28 ± 109.02	151.20± 84.02	0.19
HDL <40 mg/dl Erkek;<50 mg/dl Kadın	43.43 ± 11.74	45.11 ± 8.47	0.03
Açlık kan şekeri >110mg/dl	108.06 ± 25.24	90.02 ± 17.12	0.00
Hipertansiyon>130/85 mmHg	127.59 ± 18.57 79.81 ± 11.89	122.39 ± 24.14 73.04 ± 12.01	0.10
PAŞİ ±SD	9.65 ± 3.07	0	0.00

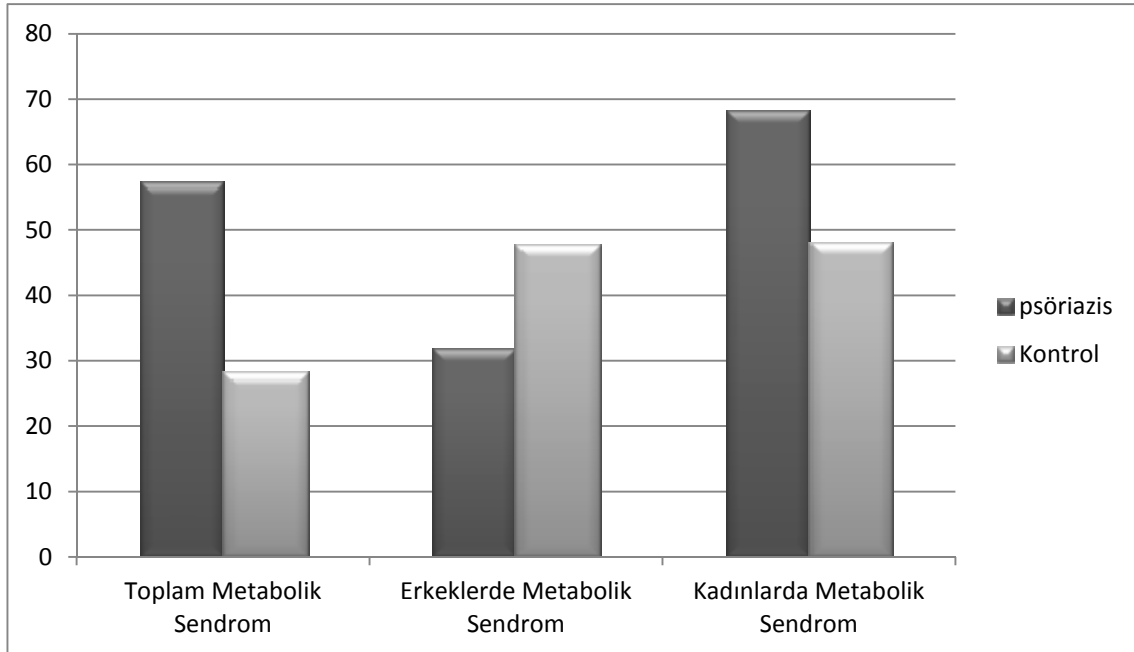
Genel bilgiler bölümünde açıklanmış olan NCEP ATP III kriterlerine göre psoriasis hastalarının %57.4'ünde (29 hasta) kontrol grubunun %28,3'ünde (14 sağlıklı gönüllü) metabolik sendrom saptanmış olup; p değeri 0.045 bulunarak psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığının arttığı izlenmiştir. Erkek ve kadın cinsiyetler ayrı ayrı ele alındığında erkek psoriasis hastalarında metabolik sendromun kontrol grubuna göre artış göstermediği hatta kontrol grubu erkek sağlıklı gönüllülerde metabolik sendromun anlamlı olarak yüksek bulunduğu saptanmıştır (erkek psoriasis hastalarında %31,8; erkek kontrol grubu üyelerinde %47,8; p=0,003). Kadın cinsiyette ise bu durumun tam tersi olarak psoriasis olan kadın hastalarda kontrol grubu üyelerine göre anlamlı olarak metabolik sendrom sıklığı yüksek

olarak bulunmuştur (kadın psoriasis hastalarında %68,2; kadın kontrol grubunda %48,2; $p=0.003$). (Tablo 3 ve Şekil 1,2)

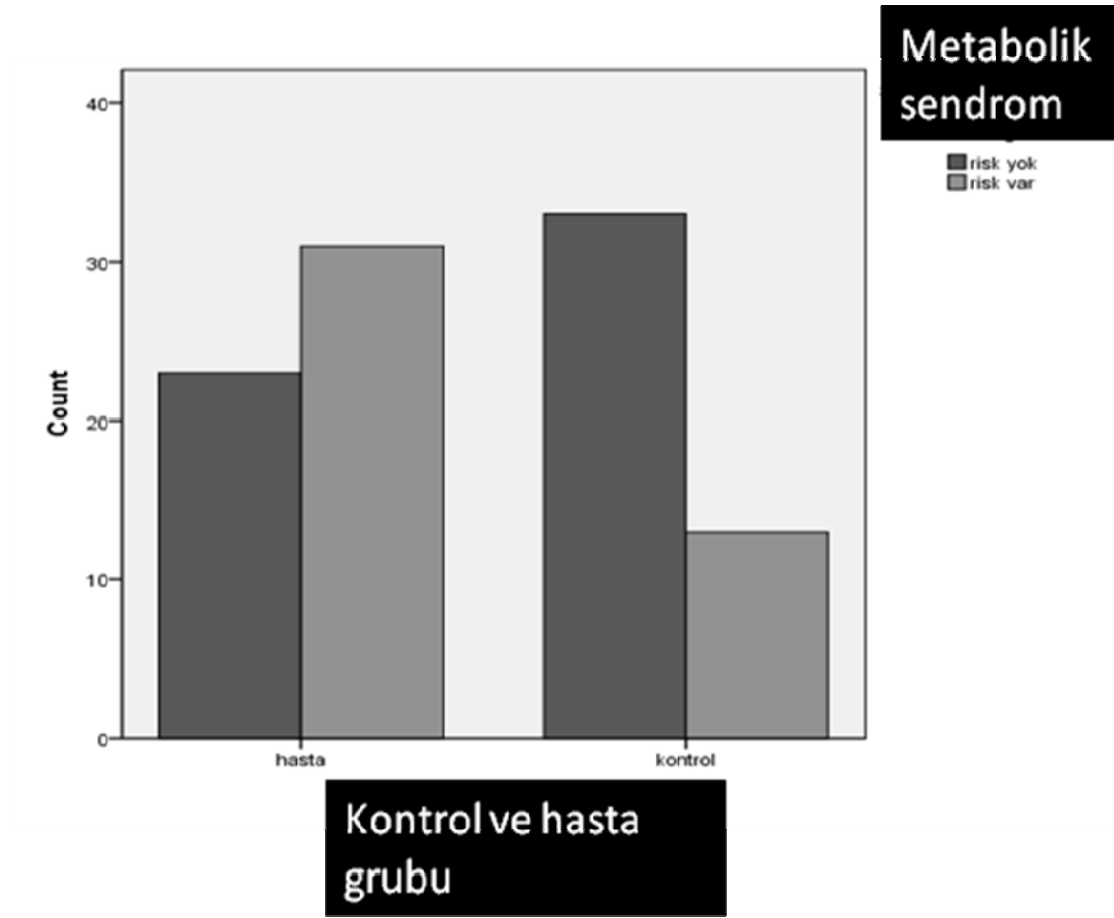
Tablo 3. Psoriasis ve kontrol gruplarındaki metabolik sendrom sıklığı .

	Psoriasis Grubu	Kontrol	P değeri
Total Metabolik sendrom	29 %57.4	14 %28.3	0.045
Erkek Cinsiyette Metabolik sendrom	%31.8	%47.8	0.003
Kadın cinsiyette metabolik sendrom	%68.2	%48.2	0.003

Şekil 1. Psoriasis ve kontrol gruplarında metabolik sendrom sıklığı



Şekil 2. Kontrol ve psoriasis hasta grubunda metabolik sendrom riski

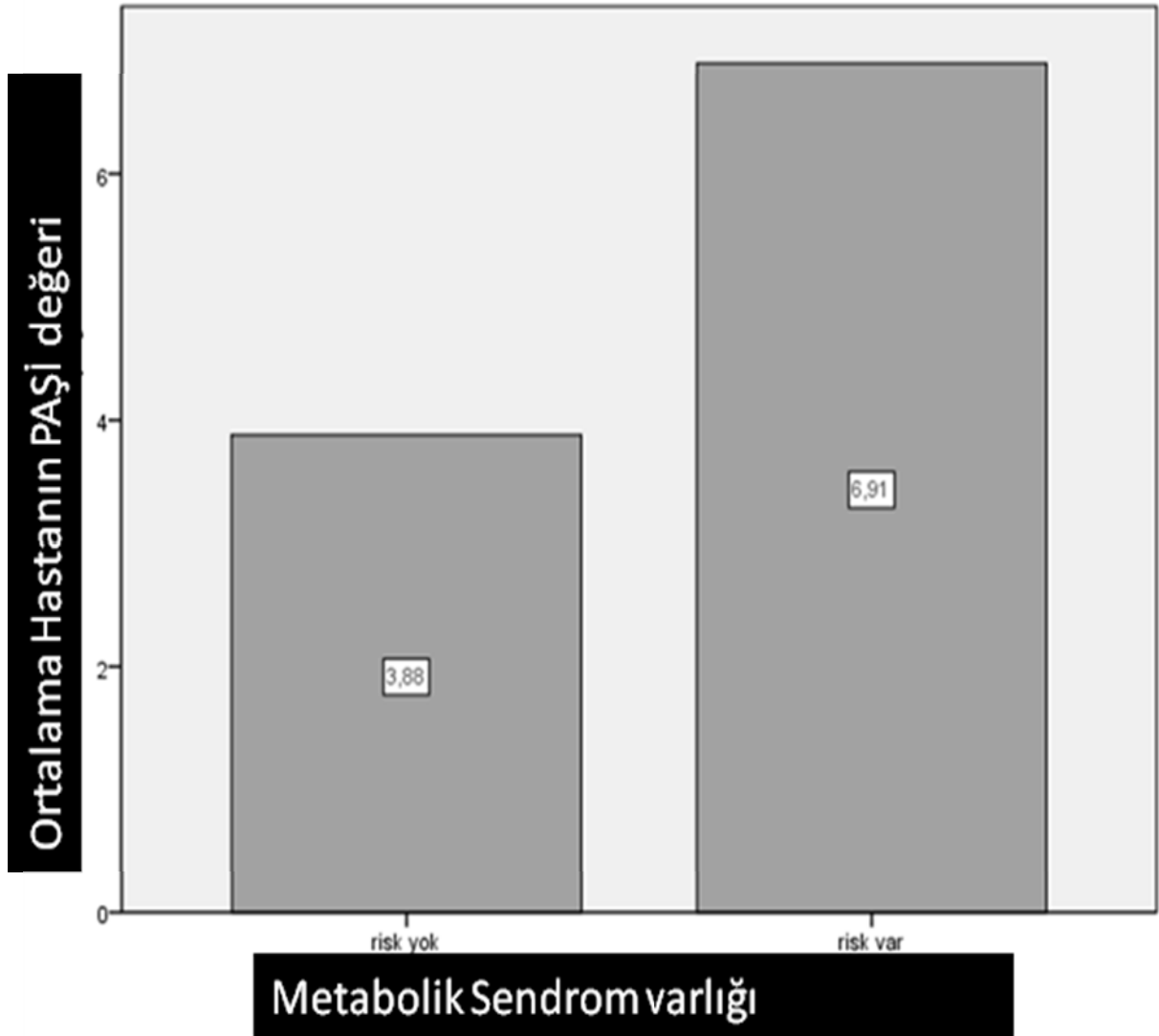


Psoriasis hasta grubu içinde yapılan değerlendirmede PAŞİ değerleri ile orantılı olarak metabolik sendrom birlikteliğinin arttığı anlamlı istatistiksel değer olarak tesbit edilmiştir (metabolik sendrom varlığında 6.91 ± 2.17 ; metabolik sendrom yokluğunda 3.88 ± 2.10 ; $p=0.004$) . (Tablo 4, Şekil 3)

Tablo 4. Psoriasis hasta grubunda metabolik sendrom varlığı ve yokluğunda PAŞİ değerleri

	Metabolik sendrom varlığı	Metabolik sendrom yokluğu	P
PAŞİ değeri	6.91 ± 5.17	3.88 ± 5.10	0.004

Şekil 3.PAŞİ değeri ve metabolik sendrom ilişkisi



5. TARTIŞMA

Psoriasis kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olup, bu hastalar aynı zamanda kötü kardiyovasküler risk profiline sahiptirler. Önceki çalışmalarda özellikle şiddetli psoriasisli genç hastaların arteriyel ve venöz tromboza bağlı yüksek mortaliteye sahip oldukları ve yine myokard infarktüsü riskinin bu hastalarda yüksek olduğu raporlanmıştır (79). Bu artmış kardiyovasküler riskin en önemli nedenleri obezite, fiziksel inaktivite, dislipidemi ve psikolojik stres sayılabilir. Bu durumlar psoriasisli hastalarda yüksek oranda bulunmaktadır (80). İnflamatuvar lezyonların nedeni ile benzerdir. Psoriasis, kardiyovasküler hastalıklar ve ateroskleroz ortak patogenezi paylaşmaktadır. Benzer immunolojik olaylar, inflamatuvar sitokinler, lokal ve sistemik inflamatuvar marker varlığı, hem endotel hem de keratinositleri etkilemektedir. Psoriasis ve aterosklerozun her ikisi de Th1 aracılı hastalıklardır. İnflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, salınan sitokinler ve proteazlar psoriatik lezyon ve aterosklerotik plağın oluşumuna neden olmaktadır (81). Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus gibi diğer immün aracılı otoimmün hastalıklar hızlı aterosklerozla karakterize olup yüksek kardiyovasküler morbidite ve mortalite oranlarına sahiptirler. Dünya Sağlık Örgütü, National Cholesterol Education Program ATPIII ve Avrupa İnsülin Direnci Grubu metabolik sendromu dislipidemi, insülin direnci, glukoz intoleransı, obezite ve hipertansiyonun birlikteliği şeklinde tanımlamıştır. Bu temel bileşenler tüm grupların tanımında aynı olmakla birlikte detay ve kriterlerde farklılık izlenebilmektedir (82). Metabolik sendrom; kardiyovasküler hastalık, diabetes mellitus, inme ve kardiyovasküler mortalite gibi önemli tablolar için güçlü bir öngördürücüdür. Aynı zamanda tüm nedenlere bağlı ölümler ve kolon kanserine bağlı mortalitede metabolik sendromlu bireylerde yüksek oranda görülmektedir (83). Genetik geçiş, diyet alışkanlıkları, fiziksel aktivite düzeyi, yaş ve cinsiyet metabolik sendrom prevalansını etkilemektedir. ATP III kriterlerine göre Amerikan halkının %25'inde metabolik sendrom

bulunmaktadır. Yine batı Avrupa'da Amerika'dakine benzer şekilde metabolik sendrom prevalansı %15 ile %35 arasında değişmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranın daha düşük olduğu belirtilmişse de hızlı bir artış gösterdiği eklenmiştir (84). Mehta ve arkadaşları tarafından Birleşik Krallık'ta yapılmış olan geniş popülasyonlu bir çalışmada şiddetli psoriasis hastalarında myokardial infarktüs, inme ve kardiyovasküler mortalite riskinin artmış olduğu ortaya konulmuştur (85). Tobin ve arkadaşları tarafından yakın zamanda yapılmış olan bir meta-analiz ile bu sonuçlar doğrulanarak psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansında artış raporlanmıştır. Bu çalışmada ayrıca psoriasisli kadınlarda psoriasis olmayanlara göre %63 oranında artmış diabet riski tesbit edilmiş ve kadın cinsiyette özellikle psoriasis şiddetiyle orantılı olarak metabolik sendromun daha sık gözlemlendiği bu çalışmada belirtilmiştir (86). Araştırmamızdan elde edilen sonuçlar, çalışma grubundaki psoriasisli hastalarda (%57,4) metabolik sendrom sıklığının kontrol grubuna (%28,3) göre anlamlı derecede yüksek olduğunu ($p=0.045$) göstermiştir. Ayrıca erkek ve kadın cinsiyetlerde metabolik sendrom sıklığının değiştiğini, psoriasisli erkek hastalarda (%31,8) kontrol grubu erkek katılımcılara göre (%41,8) daha az sıklıkta metabolik sendrom görülmekle birlikte psoriasisli kadın hastalarda (%68,2) kontrol grubu kadın katılımcılara göre (%48,2) daha yüksek oranda metabolik sendrom görüldüğünü çalışmamız ortaya koymuştur. Yine psoriasis şiddetiyle metabolik sendrom sıklığının arttığı gösterilmiştir. Bu durum araştırma öncesi gözlem ve hipotezlerimizi doğrulamaktadır. Ülkemizde yapılan bazı çalışmalarda kadınlarda metabolik sendrom prevalansı %33.4-%45.2 oranındadır (87). Çalışma grubumuzda metabolik sendrom prevalansı %57.4 olarak bulunmuş olup, Türkiye'de yapılan diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Bu bulgular önceki çalışmalarda raporlanmış olan psoriasis hastalarındaki kardiyovasküler-metabolik morbidite ve mortalite riskini kısmen açıklamaktadır.

Aterogenez metabolik sendrom ilişkisinden yola çıkarak yapılmış psoriasis ile metabolik sendrom ve komponentlerinin birlikteliğinin araştırıldığı çok sayıda çalışma literatürde yer almaktadır. Bu konudaki en geniş kapsamlı çalışmayı Neimann ve arkadaşları yapmış olup 127.706 hafif şiddette psoriasis, 465.252 sağlıklı kişi, 3854 şiddetli psoriasis ve 14.065 sağlıklı kontrol grubu incelenmiştir. Hafif şiddetteki psoriasislilerde diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara içiciliği kontrol grubuna göre yüksek bulunurken; şiddetli psoriasisli grupta diyabet, obezite, sigara içiciliği yüksek bulunmuştur. Hipertansiyon, hiperlipidemide artış saptanmamıştır. Bu bulgularla yazarlar multipl kardiyovasküler risk faktörlerinin psoriasisle birlikte olabileceğini belirtmişlerdir (88). Cohen ve arkadaşları 340 psoriasisli, 6643 sağlıklı kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada diyabet prevalansının kontrol grubuna göre arttığını, iskemik kalp hastalığı, hipertansiyon, dislipidemi ve obezite birlikteliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir (89). Çalışmamızda hafif ve orta şiddette psoriasisli hastaları inceledik ve bu hasta grubunda sadece anlamlı olarak açlık kan şekeri yüksekliğinin psoriasis hasta grubunda yüksek olduğunu hipertansiyon, hiperlipidemi ve diğer risk faktörlerinin hasta grubumuzda anlamlı derecede yüksek olmadığını gördük. Neimann ve arkadaşlarının yaptığı çalışma kısmen çalışmamızı desteklemekte olup, sonuç olarak çalışmamızda da belirtilmiş olan kardiyovasküler risk faktörlerinin psoriasisle birlikte olabileceği hipotezini destekler bulgular elde edilmiştir. Cohen ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışma sonuçları da çalışmamız sonuçlarıyla benzerdir.

Gisondi ve arkadaşlarının 338 psoriasisli, 334 sağlıklı kontrol grubuyla yaptığı çalışmada psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre artmış, hipertansiyon, plazma glukoz düzeyleri ve HDL kolesterol düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunmamış, psoriasis şiddetiyle hipertrigliserideminin orantılı olduğu, psoriasis şiddetiyle bel çevresi, kan basıncı, açlık kan şekeri arasında birliktelik olmadığı saptanmıştır (90). Yine Brenelli ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada psoriatik hastalarda kontrol grubuna göre

insülin seviyelerinin yüksek düzeyde olduğunu ancak ortalama glukoz seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmiştir (91). Mehta ve arkadaşları 78 psoriasisli hastada yapmış oldukları çalışmada total kolesterol, LDL ve HDL düzeylerinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu; fakat trigliserid düzeyinde anlamlı bir fark izlenmediğini belirtmişlerdir (92). Geniş kapsamlı çalışmaların çoğunda psoriasisde metabolik sendrom sıklığının arttığı, bir kısmında bazı metabolik sendrom komponentlerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Biz çalışmamızda psoriasis hasta grubunda kontrol grubuna göre metabolik sendromun anlamlı derecede daha sık izlendiğini saptadık (psoriasis hasta grubunda %57; kontrol grubunda %27; $p = 0.045$). Benzer şekilde hipertansiyon ($127.59 \pm 18.57 / 79.81 \pm 11.89$ mmHg; $122.39 \pm 24.14 / 73.04 \pm 12.01$ mmHg; $p = 0.10$) düzeylerinde anlamlı değişiklik bulunamamakla birlikte HDL (43.43 ± 11.74 mg/dl; 45.11 ± 8.47 mg/dl; $p = 0.03$) düzeylerinde düşüklük ve açlık kan şekeri düzeylerinde (108.06 ± 25.24 mg/dl; 90.02 ± 17.12 mg/dl; $p < 0.05$) anlamlı yükseklik tesbit ettik. Bu durum psoriasise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalarda psoriasisdeki kronik inflamasyona bağlanmaktadır. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip 2 diyabet gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir. Bununla birlikte metabolik sendromun hasta grubumuzda yüksek oranda görülmesi kentsel yaşam tarzının temel özellikleri olan hareketsizlik ve kullanılan enerjiden fazlasının alınması ile de açıklanabilir. Yetersiz fiziksel aktivite obezite riskini artırmaktadır. Teknoloji ve ulaşımdaki kolaylık günlük yaşamdaki hareket gereksinimini azaltmıştır. Az hareket eden bireyin günlük enerji gereksinimi de düşük olduğundan aşırı yiyecek alımı olmadan da obezite oluşabilmektedir. Obezite, insülin direncini artırarak hipertansiyon, hiperlipidemi ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin artmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda psoriasisli hasta grubunda vücut kitle indeksini kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptadık.

Bu durum yukarıda bahsedilen kentsel yaşam tarzının yanısıra psoriasisdeki psikososyal durumun da etkisi olduğu düşünülmektedir.

Psoriasisli hastalarda lipit seviyeleri ile ilgili pekçok çalışma yapılmış olmasına rağmen, çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Lipit seviyelerindeki değişikliklerin birincil bir olay mı yoksa psoriasise sekonder bir değişiklik mi olduğu konusuna halen daha açıklık getirilememiştir. Reynoso-von Drateln ve arkadaşları tarafından yapılmış bir çalışmada HDL kolesterol seviyesi anlamlı olarak psoriasis hastalarında düşük bulunmuştur. Bununla birlikte bu hastaların insülin sekresyon ve duyarlılıklarında kontrol grubuna göre fark izlenmemiştir (93). Pişkin ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada psoriasis hastalarında total kolesterol ve LDL kolesterol konsantrasyonları anlamlı olarak yüksek bulunmakla birlikte trigliserid konsantrasyonlarında kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanamamıştır (94). Bu çalışmalardaki sonuçlar bizim sonuçlarımızı desteklemektedir. Benzer şekilde psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre HDL kolesterol konsantrasyonları anlamlı olarak düşük bulunmuş ($p=0.03$); trigliserit konsantrasyonlarında anlamlı fark bulunamamakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek değerler ($176,28 \pm 109.02$; 151.20 ± 84.02 ; $p=0.19$) izlenmiştir. Bu durum ateroskleroz ve psoriasisin benzer patogeneze sahip olmasından kaynaklanabilir. Psoriasis hastalarında immün sistem aktivasyonu bu hastalardaki lipit profili değişikliğine yol açabilir. Bununla birlikte sindirim sistemindeki bazı anomalilerde bu durumla ilişkilendirilebilir. Sindirim sistemi lipitler dahil pekçok organik bileşiği ayrıştırıp, modifiye edip, sentezleyebilir. Yakın zamanda psoriasisli hastaların tüm gastrointestinal sistemlerinde fonksiyonel ve yapısal anomaliler bulunmuştur (95).

Epidemiyolojik çalışmalar psoriasis ve hipertansiyon arasında bağımsız bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Fakat bu ilişkideki temel mekanizma bilinmemektedir. Çeşitli hipotezler ortaya atılmakla birlikte bunlardan ilk olarak psoriasis hastalarındaki renin anjiotensin sistemindeki değişikliklerin bu hastalarda kan basıncı kontrol mekanizmasında

bozukluğa yol açabileceğini düşündürmektedir. Psoriasis hastalarında plazma renin aktivitesi ve anjiotensin dönüştürücü enzim aktivitesinde artış tesbit edilmiştir. Bu artışların psoriasis hastalarındaki vasküler regülasyonda görevli sitokinleri etkileyerek anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. İkinci olarak psoriasis hastalarının serum ve deri lezyonlarında potent bir vazokonstrüktör olan endotelin 1 düzeyinin yüksek bulunuşu bu hastalardaki artmış hipertansiyon prevalansından sorumlu olabileceğini düşündürmüştür. Üçüncü olarak ise psoriasis hastalarında artmış oksidatif stresin endotel vazodilatatör mekanizmaları etkileyerek hipertansiyon prevalansında artışa yol açabileceği belirtilmiştir (96,97). Gisondi ve arkadaşları yaptıkları çalışmada psoriasis hasta grubunda hipertansif hasta oranını % 40,8, kontrol bireylerinde % 39,5 olarak tesbit etmişlerdir (98). Henseler ve arkadaşları tarafından 40.000 dermatoloji hastası üzerinde yapılmış olan bir çalışmada psoriasis hastalarında hipertansiyon sıklığının diğer dermatolojik hastalara göre 1,9 kat fazla izlendiğini ortaya koymuştur (99). Kimhi O ve arkadaşları tarafından yapılmış olan diğer bir çalışmada psoriasisli hastalarda kontrol bireylerine göre hipertansiyon insidansı anlamlı olarak artmış olarak rapor edilmiştir (100). Yine Nisa ve arkadaşları çalışmalarında psoriasis hastalarının %49,3'ünde ve kontrol bireylerinin %16'sında hipertansiyon olduğunu belirtmişlerdir (101). Bu çalışmalar bizim çalışmamızda ki sonuçlarımızı kısmen desteklemektedir. Biz sonuçlarımızda psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre sistolik ve diastolik tansiyon arteriyel değerlerini ($127,59 \pm 18.57 / 79.81 \pm 11.89$; $122,39 \pm 24.14 / 73.04 \pm 12.01$; $p=0.1$) anlamlı olmasa da yüksek olarak bulduk. Hipertansiyon sıklığındaki bu farkın metabolik sendrom tanı kriterleri için geçerli olan 130/85 mmHg olarak kabul ettiğimiz sınır değerinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Metabolik sendromun en yaygın bileşenlerinden biri obezitedir. Obezite tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalık, inme, dislipidemi, bazı kanserler ve tüm ölüm nedenleri için iyi

bilinen bir risk faktörüdür. Obezite prevalansı yaşam tarzı değişikliklerine paralel olarak global bir artış göstermektedir. Gelişmiş ülkeler obezitenin en yaygın görüldüğü ülkelerdir. Amerika bu ülkelerin başında gelmektedir (102). Delibaşı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada Türkiye’de 18 yaş üstü kadınlarda obezite oranı %22,1’dir (103). Sanisoğlu ve arkadaşlarının Türkiye örnekleminde yaptıkları diğer bir çalışmada ise 30 yaş üzeri kadınlarda 41.32 bulunmuştur (104). Türkiye’de yapılan diğer bölgesel çalışmalarda da obezite oranı kadınlarda daha yüksek bulunmuştur (105). Biz çalışmamızda psoriasis hastalarında vücut kitle indeksi oranlarını kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tesbit ettik (27.61 ± 3.58 ; 25.41 ± 2.72 ; $p=0.01$). Bu durum bölgemizde özellikle psoriasis hastalarında obezite oranının yüksek olması, kalp damar hastalıkları ve diyabet açısından tehlike oluşturmaktadır. Obezitenin HDL düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, hipertansiyon ve açlık kan şekeri yüksekliği gibi metabolik sendrom bileşenleri ile benzer şekilde etkileşime sahip olduğu bilinmektedir (106).

6.SONUÇLAR

- 1) Çalışmaya alınan Psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı açısından fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 2) Psoriasis hastalarının vücut kitle indeksi değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 3) Metabolik sendrom tanı kriterlerinde yer alan trigliserid konsantrasyonları, bel çevreleri ve sistolik-diastolik tansiyon arteryel değerleri tek tek ele alındığında psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark izlenmedi ($p>0.05$) fakat diğer tanı kriterlerinden olan açlık kan şekeri değeri yüksekliği ve HDL değerleri düşüklüğü açısından psoriasis hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı fark izlendi ($p<0.05$).
- 4) Psoriasis hastalarında ortalama PAŞİ değeri 9.65 ± 3.07 olarak tesbit edildi ve hastalarımız genel olarak hafif ve orta şiddette PAŞİ değerlerine sahipti.
- 5) Psoriasis hasta grubunda genel olarak metabolik sendrom sıklığı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 6) Erkek cinsiyet kendi içinde değerlendirildiğinde metabolik sendrom sıklığı kontrol grubunda psoriasis hasta grubuna göre anlamlı olarak yüksek tesbit edildi ($p<0.05$).
- 7) Kadın cinsiyet kendi içinde değerlendirildiğinde metabolik sendrom sıklığı psoriasis hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.05$).
- 8) Psoriasis hasta grubu içinde yapılan değerlendirmede PAŞİ değerleri ile orantılı olarak metabolik sendrom birlikteliğinin arttığı anlamlı istatistiksel değer olarak tesbit edildi ($p<0.05$).

Çalışmamız psoriasis hastalarında özellikle kadın cinsiyetteki psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığının arttığını ortaya koyarak bu hastalarda metabolik sendroma bağlı

artmış olan kardiyovasküler mortalite ve morbidite riskinin önlenmesi için sekonder koruma önlemlerinin uygulanmasının gereğini ortaya koymuştur. Yine psoriasisın şiddetiyle metabolik sendrom arasında pozitif korelasyon tesbit edilmiş olup, hastalığın şiddeti arttıkça metabolik sendrom dolayısıyla kardiyovasküler komplikasyonların da artabileceğini ortaya koymaktadır. Psoriasis hastalarında verilebilecek sekonder korumanın uygulanabilirliği ve sonuçları açısından daha geniş çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Cristophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Ed.Freedberg IM,Eisen AZ,Wolff KK ve ark.New York,McGrawhill,2003;407-427.
2. Güneş AT, Altiner D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin Dermatol 2005;13:1-4.
3. Habif TP. Psoriasis and other papulosquamous diseases. Clinical Dermatology. Ed.Habif TP. Edinburg, Mosby,2004;209-239.
4. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology. ikinci baskı. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2000:585-610.
5. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. Fitzspatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th edition. New York, McGraw-Hill; 407-427, 2004.
6. Henseler T, Christophers E: Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. Sep;13: 450-6, 1985.
7. Skinner RB, Rosenberg EW, Noah PW: Antimicrobial treatment of psoriasis, Dermatol Clin; 13, 909-913, 1995.
8. Arnetz BB, Fjellner B, Eneroth P, Kallner A: Stress and psoriasis: psychoendocrine and metabolic reactions in psoriatic patients during standardized stressor exposure. Psychosom Med. Nov-Dec; 47: 528-541, 1985.
9. Panconesi E, Hautmann G: Psychophysiology of stress in dermatology. The psychobiologic pattern of psychosomatics. Dermatol Clin. Jul; 14: 399-421,1996 In: Elder D, Elenitsas E, Jaworsky C, Johnson B, eds. Lever's Histopathology of skin. 8th ed. 83-99, 1997.
10. Tülin Ergun. Psoriasisin Etyopatogenezi. Türkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 1 8 - 2 2.
- 11.Bos JD, de Rie MA, Teunissen MBM, Psikin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. Br J Dermatol 2005;152:1098-107.

12. Yvonne Li YY, Zollner TM, Schön MP. Targeting leucocyte recruitment in the treatment of psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2008; 26: 527- 38.
13. Christophers E. Explaining the phenotype heterogeneity in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:437-41.
14. Büchau AS, Gallo RL. Innate immunity and antimicrobial defence systems in psoriasis. *Clinics in Dermatology* 2007;25:616-24.
15. Griffiths CEM, Barker NWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007;307:263-71.
16. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25:606-15.
17. Bos JD, Hagenars C, Das PK ve ark. Predominance of memory T-cells over naive T-cells in both and diseased human skin. *Arch Dermatol Res* 1989;281:24-30.
18. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007;25:568-73.
19. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
20. Liu YC. IPC: professional type I interferon producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 275- 306.
21. Zaba LC, Fuentes_Duculan J, Eungdamrong NJ ve ark. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol* 2008;17.
22. Van de Kerkhof PCM. The evolution of psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007;157:4-15.
23. Sabat R, Philipp S, Höflich C ve ark. Immunopathogenesis of psoriasis. *Experimental Dermatology* 2007;16:779-98.

24. Liu Y, Krueger JG, Bowcock AM. Psoriasis: genetic associations and immune system changes. *Genes and Immunity* 2007;8:1-12.
25. Bowcock AM. The genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2005;6:93-122.
26. Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O (Editörler). *Dermatoloji'de*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1994.s.315-32.
27. Lebwohl M. Psoriasis. *Lancet* 2003;361:1197-204.
28. Tüzün B, Tüzün Y. Psoriasis Dipnotlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 1998:26-196.
29. Bilen N. Non-püstüler psoriyazis. *T Klin Dermatol* 2005;13:22-6.
30. Camp RDR. Psoriasis. In: Champion RH, Burton JL, Burns DA, Breathnach SM (Eds.). *Textbook of Dermatology*. 6th ed. Oxford: Blackwell Science Publ, 1998.p.1589-649.
31. Şanlı H. Tırnak psoriyazisi ve tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005;13:39-45.
32. Tüzün Y, Kotoğyan A. Tırnak psoriasis. *Deri Hast ve Frengi Arş* 1981;15:31-9.
33. Holzberg M. Common nail disorders. *Dermatol Clin* 2006;24:349-54.
34. Iizuka H, Takahashi H, Yamamoto AI: Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res*, 295: 55-59, 2003.
35. Henseler T, Schmitt Rau K. A comparison between BSA, PASI, PLASI and SAPASI as measures of disease severity and improvement by therapy in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2008 Oct; 47 (10) : 1019-23.doi:10.1111/j.1365-4632.2008.03753.x.
36. Smith SA, Aamir F, Otis MPB. Elevated serum nickel concentration in psoriasis vulgaris. *Int J Dermatol* 33:783-785,1994.
37. Baysal Akkaya V, Ceyhan M. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin Dermatol* 2005;13:62-7.

38. Liu C, Ji M, Fang X, Wang H, Lin G. Peripheral leukocytes in psoriasis. *Int J Dermatol* 27:638-641, 1988.
39. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (suppl) 30-36.
40. Cribier BJ. Psoriasis under the microscope. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:3-9.
41. James WD, Berger TG, Elston DM. *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Inc.; 2006. p.193-201.
42. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1 Topical therapy and phototherapy *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
43. Du Vivier A, Stoughton RB. Tachyphylaxis to the action of topically applied corticosteroids. *Arch Dermatol* 1975;111:581-3.
44. Katz HI, Prower SE, Medansky RS, et al. Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicentre trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen *Dermatologica* 1991; 183: 269-74.
45. Volden G, Bjørnberg A, Tegner E, et al. Short contact treatment at home with Micanol. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1992; 172: 20- 2.
46. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Türkderm* 2008;42; Özel Sayı 2: 31 - 41.
47. Hecker D, Worsley J, Yuch G et al. Interactions between tazarotene and ultraviolet light *J Am Acad Dermatol* 1999;41:927-30.
48. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH et al. Follow-up Study Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA) *N Eng J Med* 1997; 336: 1041- 5.

49. Lindelof B, Sigurgeirsson B, Tegner E, et al. PUVA and cancer risk: the Swedish follow-up study. *Br J Dermatol* 1999;141:108-22.
50. Coven TR, Burack LH, Gilleandreau R, et al. Narrowband UVB produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UVB. *Arch Dermatol* 1997;133:1514-7.
51. Murray HE, Anhalt AW, Lessard R, et al. A 12-month treatment of severe psoriasis with acitretin: results of a Canadian open multicenter study. *J Am Acad Dermatol* 1991;24:598-602.
52. Zachariae H. Renal toxicity of long-term ciclosporin. *Scand J Rheumatol* 1999;28:65-8.
53. Roenig HH JR, Auerbach R, Maibach H et al. Methotrexate in psoriasis: consensus conference. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 478- 85.
54. Zachariae H. Liver biopsies and methotrexate a time for reconsideration ? *J Am Acad Dermatol* 2000;42:531-4.
55. Türel Ermertcan A, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. *Dermatose* 2004;2:64-71.
56. Erdem C. Psoriyazisde biyolojik tedavi ajanları. *T Klin Dermatol* 2005;13:84-8.
57. Van de Kerkhof PC. Consistent control of psoriasis by continuous long-term therapy: the promise of biological treatments. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:639-50.
58. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008;618 25.
59. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-1607, 1988
60. Das UN. Minireview: Is metabolic syndrome X an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 227: 989-997, 2002.
61. Earl S. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing Prevalence of the Metabolic Syndrome Among U.S. Adults. *Diabetes Care* 27(10):2444-2449, 2004.

62. Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardioloji Kongresi. Antalya, 2004.
63. Oğuz A, Altuntaş Y, Karsidağ K, Güleç S, Temizhan A, Akalın AA, et al. The prevalence of metabolic syndrome in Turkey. *Obesity Reviews* 2010; 11: 486.
64. Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967: 363-78.
65. Motoshima H, Wu XD, Sinha MK, Hardy VE, Rosato EL, Barbot DJ, et al. Differential regulation of adiponectin secretion from cultured human omental and subcutaneous adipocytes: effects of insulin and rosiglitazone. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 5662-7.
66. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr* 1956; 4: 20-34.
67. Banerji MA, Lebowitz J, Chaiken RL, Gordon D, Kral J, Lebowitz H. Relationships of visceral adipose tissue and glucose disposal independent of sex in black NIDDM subjects. *Am J Physiol* 1997; 273: 425-32.
68. Haffner SM, D'Agostino R Jr, Mykkanen L, Tracy R, Howard B, Rewers M, et al. Insulin sensitivity in subjects with type 2 diabetes. Relationship to cardiovascular risk factors: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes Care* 1999; 22: 562-8.
69. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO consultation. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1999.
70. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. (Adult Treatment Panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-241.

71. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome 2005.
72. Manson JE, Greenland P, LaCroix AZ, Stefanick ML, Mouton CP, Oberman A, et al. Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Eng J Med* 2002; 347: 716-25.
73. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Eng J Med* 2002; 346: 393-403.
74. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110: 227-39.
75. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, Fye CL, Anderson JW, Elam MB, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-8.
76. Zhang X, Young HA. PPAR and immune system-what do we know? *Int Immunopharm* 2002; 2: 1029-44.
77. Yki-Jarvinen H. Thiazolidinediones. *N Engl J Med* 2004; 351: 1106-18.
78. Grundy SM, Brewer BH Jr, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart Lung and Blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004; 109: 433-8.
79. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735–41.
80. Wakkee M, Thio HB, Prens EP et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190:1–9.
81. Spah F: Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008;159:10-7.

82. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance. *Diabet Med* 1999; 16:442–3.
83. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome. A high risk state for cancer? *Am J Pathol* 2006; 169:1505–22. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351–75.
84. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:351–75.
85. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010; 31(8): 1000- 1006.
86. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, et al. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37(7): 1386- 1394.
87. Soysal A, Demiral Y, Soysal D, Ucku R, Koseoğlu M, Aksakoğlu G. The prevalence of metabolic syndrome among young adults in İzmir, Turkey. *Anadolu Kardiyol Derg* 2005; 5: 196-201.
88. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*.2006;55(5):829-835.
89. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y et al: Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007;87:506-9.
90. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
91. Brenelli SL, Moraes AM, Monte-Alegre S, Carvalho OM, Saad MJ. Insulin resistance in psoriasis. *Braz J Med Biol Res* 1995 Mar; 28(3): 297-301.

92. Mehta NN, Li R, Krishnamoorthy P, Yu Y, Farver W, et al. Abnormal lipoprotein particles and cholesterol efflux capacity in patients with psoriasis. *Atherosclerosis*. 2012 Sep;224(1):218-21. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.06.068. Epub 2012 Jul 21.
93. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Bustos-Saladana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 882–885.
94. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 24–26.
95. Pietrzak A, Lecewicz-Torun B, Kadziela-Wypyska G. Changes in the digestive system in patients suffering from psoriasis. *Ann Univ Mariae Cruie Sklodowska [Med]* 1998; 53: 187–194.
96. Huskic J, Alendar F. Tissue angiotensin-converting enzyme in patients with various clinical forms of psoriasis. *Bosn J Basic Med Sci* 2007; 7:103–106.
97. Ryder KW, Epinette WW, Jay SJ, Ransburg RC, Glick MR. Serum angiotensin converting enzyme activity in patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 1985; 153:143–146.
98. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007;157(1):68–73.
99. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1995; 32:982-986.
100. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM, et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2007; 36:203-209.
101. Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2010; 76:662-665.

102. Mokdad HA, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Winicor F, Bales VS. Prevalence of obesity. Diabetes and obesity- related health risk factors 2001. JAMA 2003; 289: 76-9.
103. Delibaşı T, Karaaslan Y, Ustun İ, Koroğlu E, Hoşgor Ş. National prevalence of underweight, overweight and obesity in Turkey: cross sectional study of a representative adult population. CEJM 2007; 2: 294-303.
104. Sanisoğlu SY, Oktenli C, Haşimi A, Yokuşoğlu M. Uğurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. BMC Public Health 2006; 6: 1-6.
105. Erem C, Arslan C, Hacıhasanoglu A, Değer O, Topbaş M, Ukınc KI, ve ark. Prevalence of obesity and associated risk factors in a Turkish population (Trabzon City, Turkey). Obes Res 2004; 12: 1117-27.
106. Ludwig DS. Clinician's corner the glycemic index physiological mechanism metabolic syndrome relating to obesity. Diabetes and cardiovascular disease. JAMA 2002; 287: 2414-23.

EK-1**PSORİASİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROM**

Ad soyad	
Yaş	
Cinsiyet	
Boy/kilo (cm/kg)	
Vki(kg/m ²)	
Bel çevresi (cm)	
Sistolik kan basıncı(mmHg)	
Diastolik kan basıncı(mmHg)	
Trigliserit Düzeyi (mg/dl)	
HDL düzeyi (mg/dl)	
Açlık Kan Şekeri (mg/dl)	
PAŞİ	
CİDDİ PSORİASİS	
Biyopsi (+/-)	

EK-2

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ İLAÇ DIŞI KLİNİK ARAŞTIRMALAR BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Psoriasis hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın adı “PSORİASİSLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM BİRLİKTELİĞİ”dir.

Bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni kalp ve damar hastalıkları için riski artıran metabolik sendromun psoriasisli hastalardaki sıklığının belirlenmesidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Funda Taş veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda açlık kan şekeri düzeyi, trigliserid düzeyi ve yüksek dansiteli lipoprotein gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca, kan basıncı ve bel çevresi ölçümü yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

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

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında, onayınızı çekmek hakkına sahipsiniz ve araştırmadan ayrılabilirsiniz

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. FUNDA TAŞ tarafından Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalları'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 özenle korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

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

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Funda Taş ' ı 442-2316846 (iş) veya 05058131710 (cep) no'lu telefonlardan ve Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı/Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

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.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (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

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliği

Dr. Funda TAŞ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 17.11.2008

Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 15.05.2013

Uzmanlık Sınavı Tarihi : 15.05.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Akın AKTAŞ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR

Jüri üyesi : Prof. Dr. Akın AKTAŞ

Jüri üyesi : Prof. Dr. Mustafa ATASOY

Jüri üyesi : Prof. Dr. Nesrin GÜRSAN

Jüri üyesi : Doç.Dr. Habip BİLEN

Prof. Dr. Şevki ÖZDEMİR

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı

MAYIS 2013
ERZURUM