

**T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA LEPTİN, RESİSTİN VE  
YÜKSEK MOLEKÜL AĞIRLIKLİ ADİPONEKTİN DÜZEYLERİNİN  
PASİ, İNSULİN DİRENCİ VE SİSTEMİK TEDAVİYLE İLİŞKİSİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr.EMİNE MÜGE ACAR**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof.Dr. NİLSEL İLTER**

**ANKARA  
2014**

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

|                                                    |      |
|----------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER.....                                   | i    |
| KISALTMALAR VE SİMGELER .....                      | iii  |
| TABLolar DİZİNİ .....                              | vi   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                              | viii |
| 1.GİRİŞ .....                                      | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                             | 4    |
| 2.1 Tarihçe .....                                  | 4    |
| 2.2 Epidemiyoloji .....                            | 5    |
| 2.3 Etyoloji .....                                 | 5    |
| 2.4 Psoriasis Patogenezi .....                     | 10   |
| 2.5 Klinik Özellikler .....                        | 21   |
| 2.6 Histopatoloji .....                            | 32   |
| 2.7 Tanı .....                                     | 33   |
| 2.8 Tedavi .....                                   | 34   |
| 2.9 Psoriasis Komorbiditeleri .....                | 50   |
| 2.10 Adipositokinler, Obezite ve İnflamasyon ..... | 55   |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM .....                            | 64   |
| 3.1 Olgı Seçimi .....                              | 64   |
| 3.2 Kullanılan Yöntemler .....                     | 64   |

|                                                     |     |
|-----------------------------------------------------|-----|
| 3.3 Verilerin İstatistiksel Değerlendirilmesi ..... | 68  |
| 4.BULGULAR .....                                    | 70  |
| 5.TARTIŞMA .....                                    | 96  |
| 6.SONUÇLAR .....                                    | 118 |
| 7.KAYNAKLAR .....                                   | 125 |
| 8.ÖZET .....                                        | 150 |
| 9.SUMMARY .....                                     | 152 |

## KISALTMALAR ve SİMGELER

|                |                                                      |
|----------------|------------------------------------------------------|
| <b>Apo E</b>   | : Apolipoprotein E                                   |
| <b>ACE</b>     | : Anjiotensin dönüştürücü enzim                      |
| <b>ALA</b>     | : Aminolevülinik asit                                |
| <b>Ark</b>     | : arkadaşları                                        |
| <b>ASH</b>     | : Antijen sunan hücre                                |
| <b>BKİ</b>     | : Beden kitle indeksi                                |
| <b>CASPAR</b>  | : Classification criteria for psoriatic arthritis    |
| <b>CD</b>      | : Yüzey farklılaşma antijeni                         |
| <b>CRP</b>     | : C reaktif protein                                  |
| <b>DHFR</b>    | : Dihidrofolat reduktaz                              |
| <b>dUVB</b>    | : Darbant UVB                                        |
| <b>DYKİ</b>    | : Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi                   |
| <b>GLUT</b>    | : Glukoz taşıyıcı                                    |
| <b>GM-CSF</b>  | : Granülosit makrofaj koloni stimule edici faktör    |
| <b>hf</b>      | : hafta                                              |
| <b>HDL</b>     | : Yüksek dansiteli lipoprotein                       |
| <b>HLA</b>     | : İnsan lökosit antijen                              |
| <b>HIV</b>     | : İnsan immün yetmezlik virüsü                       |
| <b>HOMA-IR</b> | : Homeostasis model assessment of insulin resistance |
| <b>HSP</b>     | : Isı şok proteinleri                                |
| <b>ICAM</b>    | : İntrasellüler kutanöz adezyon molekülü             |

|               |                                                |
|---------------|------------------------------------------------|
| <b>iNOS</b>   | : İndüklenebilir nitrik oksit sentetaz         |
| <b>IFN</b>    | : İnterferon                                   |
| <b>Ig</b>     | : İmmunglobulin                                |
| <b>IL</b>     | : İnterlökin                                   |
| <b>IM</b>     | : İntramusküler                                |
| <b>IMID</b>   | : İmmune Mediated Inflammatory Disease         |
| <b>IV</b>     | : İntravenöz                                   |
| <b>KAH</b>    | : Koroner arter hastalıkları                   |
| <b>KLA</b>    | : Kutanöz lenfosit antijeni                    |
| <b>LFA</b>    | : Lökosit fonksiyon antijeni                   |
| <b>LDL</b>    | : Düşük dansiteli lipoprotein                  |
| <b>MAL</b>    | : Metil aminolevülinik asit                    |
| <b>MEL</b>    | : Monokromatik excimer lamba                   |
| <b>MHC</b>    | : Büyük doku uygunluk kompleksi                |
| <b>MCP-1</b>  | : Monosit kemotaktik protein-1                 |
| <b>NFkB</b>   | : Nükleer faktör kappa B                       |
| <b>NK</b>     | : Natural killer                               |
| <b>PAI</b>    | : Plazminojen aktivatör inhibitör              |
| <b>PBEF</b>   | : Pre B cell enhancing factor                  |
| <b>PASI</b>   | : Psoriasis Alan Şiddet İndeksi                |
| <b>PLEVA</b>  | : Pityriasis likenoides et varioliformis akuta |
| <b>PIIINP</b> | : Prokollajen III aminoterminal propeptit      |
| <b>PSORS</b>  | : Psoriasis duyarlılık geni                    |

|                                |                                      |
|--------------------------------|--------------------------------------|
| <b>PUVA</b>                    | : Psoralen ve Ultraviyole A          |
| <b>RELM</b>                    | : Resistin benzeri moleküller        |
| <b>SC</b>                      | : Subkutan                           |
| <b>SLE</b>                     | : Sistemik lupus eritematozus        |
| <b>TGF</b>                     | : Dönüştürücü büyüme faktörü         |
| <b>Th</b>                      | : T yardımcı                         |
| <b>Tc</b>                      | : T sitotoksik                       |
| <b>TLR</b>                     | : Toll like reseptor                 |
| <b>TNF-<math>\alpha</math></b> | : Tümör nekrozis faktör $\alpha$     |
| <b>Treg</b>                    | : T regülâtör                        |
| <b>UV</b>                      | : Ultraviyole                        |
| <b>VEGF</b>                    | : Vasküler endotelyal büyüme faktörü |
| <b>VLDL</b>                    | : Çok düşük dansiteli lipoprotein    |
| <b>YMA</b>                     | : Yüksek molekül ağırlıklı           |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b> Psoriatik Artritte CASPAR Kriterleri .....                                                                                                                                                   | 31 |
| <b>Tablo 2.</b> Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....                                                                                                            | 72 |
| <b>Tablo 3.</b> Tedavi Grupları ve Kontrol Grubundaki Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri .....                                                                                                       | 72 |
| <b>Tablo 4.</b> Hasta Grubundaki Olguların Tedavi Öncesi Antropometrik Ölçümlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması .....                                                                                 | 75 |
| <b>Tablo 5.</b> Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Serum Leptin, Resistin, YMA Adiponektin, HOMA-IR İndeksi, CRP ve TNF- $\alpha$ Ölçümlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması .....                            | 79 |
| <b>Tablo 6.</b> Hasta Grubundaki Olguların Tedavi Öncesi Serum Leptin, Resistin ve YMA Adiponektin Düzeyleri ile PASI, HOMA-IR İndeksi ve BKİ Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri ..... | 81 |
| <b>Tablo 7.</b> Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Serum Lipid düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması .....                                                                                               | 83 |
| <b>Tablo 8.</b> Hasta Grubu İçerisinde Tedavi Gruplarına Göre Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümleri .....                                                                               | 86 |
| <b>Tablo 9.</b> Hasta Grubu İçerisinde Tedavi Gruplarına Göre Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Leptin, Resistin, YMA Adiponektin, HOMA-IR indeksi ve CRP Ölçümleri .....                             | 92 |

|                                                                                                                                            |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 10.</b> Hasta Grubu İçerisinde Tedavi Gruplarına Göre Olguların Tedavi<br>Öncesi ve Sonrası Serum Lipid Düzeyleri Ölçümleri ..... | 95 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Tedavi Öncesi Serum Resistin Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı.....         | 76 |
| <b>Şekil 2.</b> Tedavi Öncesi Serum YMA Adiponektin Düzeylerinin Hasta ve Kontrol Grubuna Göre Dağılımı ..... | 77 |
| <b>Şekil 3.</b> Serum Resistin Düzeyinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişimi .....                       | 88 |
| <b>Şekil 4.</b> Serum YMA Adiponektin Düzeyinin Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası Değişimi .....                | 89 |

## 1. GİRİŞ

Psoriasis, genetik zeminde gelişen, biyokimyasal, immunolojik ve vasküler değişikliklerle karakterize, nedeni tam olarak belirlenememiş, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Genel populasyonun %1-3'ünde görülmektedir (2). Psoriasis, epidermal hiperproliferasyon, anormal keratinosit farklılaşması ve T hücreleri aracılı inflamasyonla karakterizedir (1,2). Psoriasis plaklarında yardımcı T hücreleri (Th) alt gruplarından olan Th1 lenfositlerin salgıladığı interferon (IFN)- $\gamma$ , interlökin (IL)-2 ve tümör nekrozis faktör (TNF)- $\alpha$  gibi sitokinlerin yoğun olarak bulunmasından dolayı psoriasis Th1 aracılı inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (1).

Psoriasisli hastalarda obezite sık olarak görülmektedir. Obez hastalarda psoriasisin daha şiddetli bir seyir gösterdiği bilinmektedir (3,4). Psoriasisli hastalarda dislipidemi, glukoz intoleransı, insulin direnci, obezite ve hipertansiyon birlikteliğinden oluşan metabolik sendrom sıklığında da artış görülmektedir (5). Son zamanlarda yapılan çalışmalar yağ dokusunun sadece enerji depolayan bir organ olmadığını, aynı zamanda endokrinolojik ve immunolojik fonksiyonlarının da bulunduğunu göstermiştir (6). Obezitede monosit, lenfosit ve diğer immun sistem hücreleri tarafından üretilen sitokinlerin üretiminde bozuklukla karakterize yaygın ve hafif dereceli kronik bir inflamasyon mevcuttur (6,7). Obezite ile ilişkili olarak gelişen kronik inflamasyonun psoriasis riskini arttırdığı öne sürülmektedir (7). Adipositler leptin, resistin, adiponektin, vistatin sentezleyerek; yağ dokusunu infiltre eden inflamatuvar hücreler ise TNF- $\alpha$ , IL-6, monosit kemotaktik protein (MCP)-1 ve IL-1 gibi sitokinler salgılayarak

inflamatuvar sürece katkıda bulunur (2,7). Adipoz doku tarafından salınan bu biyoaktif mediatörler adipositokinler olarak adlandırılır. Adipositokinlerin psoriasis patogenezi ve eşlik eden komorbiditelerin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir (7,8).

Leptin; temel olarak iştah, kilo artışı, yağ depolarının düzenlenmesinde rol almaktadır. Leptin; inflamasyon sürecinde, inflamatuvar yanıtı Th1 yönüne kaydırır (9). Ayrıca, leptinin anjiogeneze ve keratinosit proliferasyonunun uyarılmasında rol aldığı gösterilmiştir (10,11). Bu açıdan bakıldığında, leptinin immunolojik ve proliferatif etkileri ile psoriasis immunopatogeneziyle ilişkili yollar birçok yönden örtüşmektedir (12).

Resistin, obezite ve diyabet ilişkisinde rolü olduğu düşünülen bir adipositokindir (13). Resistin; immunitenin düzenlenmesinde, inflamatuvar ve otoimmün süreçlerde görev alır ve proinflamatuvar yanıt oluşumunu tetikler (14,15). Psoriasisde, TNF- $\alpha$  ilişkili inflamasyonda rolü olabileceği düşünülmektedir (16).

Adiponektin, büyük bir kısmı adipositler tarafından sentezlenen; obezite ile ilişkili olarak gelişen metabolik ve kardiyovasküler bozukluklara karşı koruyucu etkisi olduğu gösterilmiş bir adipositokindir (17). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adiponektinin kuvvetli antiinflamatuvar etkisi olduğu gösterilmiştir (18). Yüksek molekül ağırlıklı (YMA) adiponektin biyolojik olarak en aktif adiponektin formudur (19,20). Obezite ile yakın ilişkili bir hastalık olan psoriasisde YMA adiponektin düzeylerinin azaldığını belirten çalışmalar mevcuttur (19,20).

Çalışmamızda; psoriasis vulgaris hastalarında etyopatogeneizde rolü olduğu düşünölen leptin, resistin, YMA adiponektin ve inflamasyon belirteçleri olan TNF- $\alpha$  ve C reaktif protein (CRP) serum düzeyleri belirlenerek adipositokinlerin psoriasis alan şiddet indeksi (PASI), insulin direnci göstergesi olan HOMA-IR indeksi (Homeostasis model assessment of insulin resistance), beden kitle indeksi (BKİ) ile ilişkisi ve metotreksat ve siklosporin tedavisi ile değışimleri değerdendirilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Psoriasis, immün aracılı mekanizmalarla gelişen, fiziksel olduğu kadar psikolojik problemlere de yol açabilen, başta deri olmak üzere tırnak ve eklemleri tutabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (21,22). Psoriasis; keskin sınırlı eritemli, skuamlı plaklarla karakterize olup, skuamların parlak, sedef rengi nedeniyle halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (21). Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak da tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklar grubundan olan psoriasis; son yıllarda metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditelerin sık olarak eşlik ettiği sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (21,23).

### 2.1. Tarihçe

Psoriasis hastalığı eski çağlardan beri bilinmektedir. Psoriasisle ilgili ilk bilgiler Hippocrates (M.Ö.416-377) ve Celsus ( M.Ö.25-M.S.45) tarafından ortaya konmakla birlikte, psoriasis için özgül bir terim kullanmamışlardır (24). Hipokrat ilk kez *Epidemics* adlı kitabında kuru ve kepekli deri lezyonları anlamına gelen *hypopsoe* terimini kullanmıştır (25). Bu terim o dönemlerde lepra ve psoriasis gibi hastalıklardaki benzer lezyonları tarif etmek için kullanılmıştır. Robert William ilk kez *lepra geracorum* ve *psora leprosa* adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak ve psoriasisin klinik betimlemesini yaparak özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur (24). 1841’de Ferdinand von Hebra hastalığın tek bir antite olduğunu bildiren ve bu hastalığa *psoriasis* adını veren kişi olmuştur (24).

## **2.2. Epidemiyoloji**

Psoriasis prevalansı; yaş, cinsiyet, coğrafik bölge, etnik köken gibi genetik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Psoriasis batı ülkelerinde populasyonun yaklaşık %2-4'ünde görülürken, farklı populasyonlarda prevalansı %0 -11,8 arasında bildirilmiştir (1,26).

Psoriasis prevalansı genel olarak soğuk, kuzey iklimlerde tropikal bölgelere göre daha yüksektir. Beyaz ırkta sık görülen hastalık; eskimolar, Japonlar, zenciler ve kızılderililerde daha düşük oranda ortaya çıkmaktadır (24,27).

Hastalık, her yaşta görülebilmekle birlikte 15-20 ve 55-60 yaşları arasında görülme sıklığı artış göstermekte; kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (24,27). 40 yaşın altında başlayan psoriasis Tip 1; 40 yaş üstünde başlayan ise Tip 2 olarak sınıflandırılmıştır. Tip 1 psoriasisde daha yüksek oranda aile öyküsü bulunur ve daha yakın olarak HLA-Cw6, HLA-B57 ve HLA-DR7 ilişkilidir. Tip 2 psoriasisde ailesel risk artışı olmadığı belirlenmiştir; eklem ve tırnak tutulumu daha belirgindir ve en sık HLACw2 ile birliktelik gösterir (24).

## **2.3. Etiyoloji**

Psoriasis vulgaris etyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte; yapılan çalışmalar psoriasisin, genetik yatkınlığı olan kişilerde, travma, stres, enfeksiyonlar, ilaçlar gibi çeşitli çevresel faktörlerin tetiklediği abartılı ve kontrolsüz inflamatuvar yanıt sonucu artmış keratinosit proliferasyonu ile

karakterize kompleks, multifaktöriyel bir hastalık olduğunu desteklemektedir (28).

### 2.3.1. Genetik Faktörler

Psoriasisin değişik ırklarda farklı oranlarda görülmesi ve ailesel olguların varlığı hastalığın genetik faktörlerle ilişkisini desteklemektedir (29). Yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinde psoriasis görülme oranının monozigotlarda %35-73, dizigotlarda ise %12-20 olduğu saptanmıştır (1,30). Her iki ebeveynde psoriasis varlığı durumunda çocukta psoriasis gelişim riski %41, tek ebeveynde hastalığın varlığı halinde %14, tek kardeşte hastalığın bulunması durumunda ise %6 olarak saptanmıştır (31).

Genetik çalışmalar sonucu, ilk kez 6. kromozomun kısa kolunda yerleşim gösteren insan lökosit antijeni (HLA) sınıf I allellerinden HLA-Cw6'nın psoriasisle güçlü bir ilişkisi olabileceği gösterilmiştir (1,32). HLA-Cw6 pozitifliği psoriasis erken başlangıcı, aile hikayesi ve psoriatik artritle ilişkili bulunmuştur (1). HLA-B13, HLA-B37, HLA-B46, HLA-B57, HLA-Cw1, HLA-DR7 ve HLA-DQ9 psoriasisle ilişkilendirilen diğer genlerdir (1). HLA-B27 özellikle püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua of Hallopeau ve aksiyel tutulum gösteren psoriatik artrit olgularında, HLA-B13 ve HLA-B17 eritrodermik psoriasis ve çocuk hastalardaki guttat psoriasisle ilişkili bulunmuştur (33). PSORS1, PSORS2, PSORS4, PSORS5, PSORS8 ve PSORS9 gen lokusları da psoriasis gelişimiyle ilişkilidir (1). Campalani ve ark. kardiyovasküler risk faktörü olduğu bilinen Apo E'nin Apo E4 allelinin kronik plak tip psoriasis ve guttat psoriasisli hastalarda

kontrol grubuna göre daha sık görüldüğünü saptamıştır (37). Başka bir çalışmada D vitamini reseptör geni allelleri olan ApaI ve FokI polimorfizmin Türk popülasyonunda psoriasisle ilişkili olduğu bulunmuştur (35).

### 2.3.2. Tetikleyici Faktörler

Psoriasisli olgularda mevcut hastalık ekzojen ve endojen bazı faktörler ile tetiklenebilmektedir (36,37). Psoriasis tetikleyen çevresel faktörlerin en iyi bilinenleri travma, dermabrazyon gibi cerrahi girişimler, ultraviyole ve X ışınları gibi radyasyon, iritan özellikteki kimyasallar, ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara, alkol ve psikolojik strestir (37).

#### 2.3.2.1. Enfeksiyon

Enfeksiyöz mikroorganizmalar psoriasis başlangıcında ve alevlenmesinde rol oynayabilmektedir. Özellikle streptokoksik boğaz enfeksiyonları ve guttat psoriasisin yakın ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Helikobakter pilori, Malassesia türleri, Candida albicans, papillomavirusler, retrovirusler ve insan immünyetmezlik virusu (HIV) de psoriasis tetiklenmesinde suçlanan patojenler arasındadır (38).

#### 2.3.2.2. İlaçlar

Psoriasisin başlangıcı ve alevlenmesinde rolü olduğu düşünülen pek çok ilaç vardır. Bu ilaçlar arasında; beta blokörler, lityum tuzları, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, klorokin, nonsteroidal antiinflatamatur ajanlar, tetrasiklin, doksisisiklin, penisillin, amoksisilin, ampisilin, interferon,

interlökinler, granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GM-CSF), anti-TNF- $\alpha$  ajanlar, klonidin, amiodaron, altın, kinidin, imikimod, fluoksetin, simetidin, gemfibrozil, fluoksetin, karbamezepin ve olanzapin bulunmaktadır (38).

#### 2.3.2.3. Alkol ve Sigara

Psoriasisli hastalarda alkol ve sigara tüketimi psikolojik problemlerle ilişkili olarak daha sık görülmektedir. Alkol kullanan hastalarda psoriasisin daha sık geliştiği ve alkol kullanmayan olgulara göre daha şiddetli seyrettiği gösterilmiştir (39,40). Sigara kullanımında da psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre artmıştır ve bu artışın özellikle kadınlarda ve püstüler formda daha belirgin olduğu bildirilmiştir (36). Yapılan bir çalışmada yeni tanı alan psoriasis hastalarında sigara kullanımının %70'e varan oranda hastalığın başlamasıyla ilişkili olabileceği saptanmış, ancak hastalık şiddetiyle ilişkisi gösterilememiştir (41). Başka bir çalışmada psoriasis gelişme riskinin sigara içen ve alkol kullanan hastalarda, sigara içmeyen ve alkol kullanmayan hastalara göre 2 kat; aile hikayesi olan ve sigara içen kişilerde sigara içmeyen kişilere göre 9 kat arttığı bildirilmiştir (36).

#### 2.3.2.4. Emosyonel stres

Psoriasis, psikokutanöz hastalıklar grubunda sınıflandırılmaktadır (42). Al'Abadie ve ark. ve Griffiths ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda psikolojik stresin hastaların %44'ünde psoriasis başlangıcında, %88' inde ise lezyonlarının

alevlenmesinde etkili olduğu bildirilmiştir (43,44). Ayrıca psikolojik stresi fazla olan olgularda psoriasisin daha şiddetli seyrettiği ve daha sıklıkla artritle birliktelik gösterdiği gözlenmektedir (37).

Psoriasis bağımsız olarak depresyonla ilişkili bulunmuştur (42). Psoriasiste bozulmuş yaşam kalitesi, kaşıntı, sosyal damgalanma, eklem bulguları ve tedaviye uyumsuzluk da depresyona katkıda bulunan faktörler arasındadır (42). Psoriasisli hastalarda normal popülasyona ve diğer kronik hastalara göre suicidal düşüncenin iki kat daha fazla olduğu görülmektedir (42).

#### 2.3.2.5. Travma

Psoriasisli olgularda fiziksel travmalar, yanıklar, böcek ısırıkları, cerrahi insizyonlar, alerjik reaksiyonlar, irritasyon ve radyasyon maruziyeti lezyon gelişimini tetikleyebilmektedir (45). Travmaya bağlı psoriasis lezyonlarının gelişimi Koebner fenomeni olarak adlandırılmaktadır (1).

#### 2.3.2.6. Diyet

Diyetin psoriasis etyolojisi ve patogeneğinde rol alan faktörlerden biri olduğu düşünülmektedir (46). Psoriasis ile obezite ilişkisi uzun zamandır bilinmektedir (47). Naldi ve ark. BKİ değerinde orta düzeyde meydana gelen artışın (26-29), psoriasis riskinde hafif dereceli artışa neden olduğu ve BKİ'nin 29'dan fazla olması durumunda psoriasis riskinin iki katından daha fazla oranda arttığını bildirmişlerdir (36). Düşük kalorili diyet ve gastrik bypass sonrasında psoriasis lezyonlarında gerileme bildirilmiştir (48,49). Obez psoriasis hastalarında

düşük kalorili diyetin metabolik profili düzelttiği, tedavi yanıtını artırdığı, hastalık prognozuna olumlu etkide bulunduğunu gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (50). Balık yağı, C vitamini, beta karoten, selenyum, vitamin B12 ve vitamin D3'ün de tedaviye olumlu etkisi olduğuna dair çalışmalar bulunmaktadır. Antigliadin antikoru pozitif olan psoriasis hastalarına 3 aylık süreyle verilen glutenden fakir diyetin lezyonların şiddetinde gerilemeye neden olduğu da gösterilmiştir (46).

#### 2.3.2.7. Ultraviyole

Ultraviyole maruziyeti genellikle psoriasisli hastalarda olumlu etki göstermekle birlikte, kronik plak tip psoriasis hastalarının %5-20'sinde ultraviyole maruziyeti ile mevcut lezyonlarda alevlenme olmaktadır (51). Fotosensitif psoriasisin kadınlarda, deri tipi 1 olan, aile öyküsü olan, hastalığı erken yaşta başlayan, HLA-Cw0602 pozitifliği saptanan olgularda daha sık görüldüğü bildirilmektedir (37).

### 2.4. Psoriasis Patogenezi

Psoriasis, deride antijen sunucu hücreler tarafından başlatılan kronik T hücre stimülasyonunun olduğu, immün aracılı inflamatuvar bir deri hastalığıdır ve keratinositlerin T hücre aracılı proliferasyonu ile karakterizedir (1,52,53). Psoriasis etyopatogenezinde T hücrelerinin yanı sıra endotelial hücreler, dendritik hücreler, monositler, nötrofiller, keratinositler, çeşitli sitokin ve kemokinler de rol almaktadır (54).

Psoriasisteki hücresel olaylar afferent ve efferent faz olmak üzere iki fazda gelişmektedir. Afferent fazda, epidermisteki Langerhans hücreleri otoantijenler veya bakteriyel süperantijenleri işleyerek lenf nodlarına göç eder ve antijenik bilgiyi  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  T lenfositlerine iletir. Antijen sunumu sonucunda klonal T hücre proliferasyonu gerçekleşir. Efferent fazda, efektör ve hafıza T hücreleri lenf nodlarından deriye göç eder ve aktive olmuş T hücreleri nötrofil, monosit ve keratinositleri aktive edici sitokinler salgılayarak inflamatuvar reaksiyonu başlatır (52).

#### 2.4.1. T Hücreleri

Çok sayıda klinik ve deneysel çalışma, psoriasis patogenezinde T hücrelerinin temel rol üstlendiğini desteklemektedir (56). Psoriatik plaklar, hücre yüzeyinde CD25 (IL-2 reseptörü), CD27, CD69 ve CD45RO bulunduran  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  T hücreleri ile infiltredir. Lezyonel T hücreleri ayrıca kutanöz lenfosit antijeni (KLA) bulundururlar (55).

T hücrelerinin psoriasis patogenezindeki rolünü destekleyen bulgular aşağıdaki şekilde sıralanabilir:

- 1) İmmun yetmezlikli bir hayvan modelinde, psoriasisli hastaların lezyonsuz alanından deri grefti nakledilen ağır kombine immün yetmezlikli fareye süperantijenle aktive edilmiş T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psoriatik plak oluşumu görülmüştür (56).
- 2) Koebner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T hücrelerinin deriye göçüdür (57).

- 3) İntradermal interferon (IFN- $\gamma$ ) enjeksiyonu lezyon oluşumuna yol açmaktadır (58).
- 4) T lenfosit sayısını azaltan PUVA tedavisi ve T hücre aktivitesini inhibe eden siklosporin gibi ajanlar psoriasis tedavisinde etkilidir (52,59).
- 5) Psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliği alıcıda psoriasis deri lezyonlarının oluşumuna neden olmuştur (60). Kemik iliği nakli psoriasis lezyonlarının gerilemesine de yol açabilmektedir (5).
- 6) T hücre immunotoksini olan denilökin difitotoksla psoriatik plaklarda gerileme olmaktadır (61).

Naif T hücreleri; Th1, Th2, IL-17 ve IL-22 üreten T hücreleri, deride yerleşen bellek T hücreleri, NK T hücreleri ya da regulatuar T hücreleri (Treg) yönünde farklılaşırlar (62). T hücre aktivasyonu oluşuktan sonra CD4<sup>+</sup> T hücreleri; IL-12 ve IFN- $\gamma$  uyarısı altında Th1 fenotipine, CD8<sup>+</sup> T hücreleri ise sitotoksik T hücreleri (Tc) alt grubu olan Tc1 fenotipine farklılaşarak TNF- $\alpha$ , IL-2 ve IFN- $\gamma$  salgırlar (53). Psoriatik plaklarda Th1 yolağı sitokinleri olan IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2 ve IL-12'nin artmış miktarda bulunması nedeniyle psoriasis Th1 aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (54).

Th17 hücreleri psoriasis patogenezinde yeni tanımlanmış, otoimmünite ve kronik inflamasyonda rol aldığı gösterilmiş bir T hücre alt grubudur. IL-17 salgılama özelliği olan Th17 hücreleri psoriasis patogenezinde önemli rol oynamaktadır (2). Naif CD4<sup>+</sup> T hücreleri IL-1, IL-6 ve TGF- $\beta$  etkisiyle aktive olarak, hafıza Th17 hücrelerine farklılaşır ve IL-23, Th17 hücrelerinin proliferasyonunu uyarır (54). IL-23/Th17 yolu psoriasisde inflamatuvar sitokin ve

kemoatraktanların sekresyonlarını düzenleyerek, derideki inflamatuvar yanıtın başlatılması ve sürdürülmesinde, IL-21 ve IL-22 gibi mitojenik sitokinlerin miktarını artırarak da keratinosit proliferasyonunun gerçekleşmesinde rol almaktadır (28).

Naif T hücreleri, ayrıca Treg olarak da adlandırılan, ayrı bir T hücre alt grubu olan regülatuar T hücrelerine dönüşebilmektedir (1). Psoriasiste Treg hücrelerinin inhibitör fonksiyonunda bozulma ve efektör T hücre baskılamasında yetersizlik olduğu gösterilmiştir (1). Treg hücreleri yüksek oranda CD25, transkripsiyon faktörü (Foxp3) ve ko-stimulasyon molekülü CTLA-4 ekspres ederler (28).

T hücre aktivasyonu antijen sunucu hücrelerle etkileşim, aktivasyon ve proliferasyon için en az iki sinyalin gerekli olduğu komplike, basamaklı bir süreçtir (56).

T hücre aktivasyonu 3 basamakta gerçekleşir (52):

### **1. Basamak:**

T hücreleri geçici ve geri dönüşümlü olarak antijen sunucu hücreye bağlanır. Bu bağlanma T hücresi üzerindeki kostimulatör moleküller olan Lökosit fonksiyon antijeni (LFA)-1 ve CD2 ile antijen sunucu hücre üzerindeki intrasellüler kutanöz adezyon molekülü (ICAM)-1 ve LFA-3 arasında gerçekleşir.

### **2. Basamak:**

Sinyal 1 olarak adlandırılan antijene özgü aktivasyon sürecidir. Bu basamakta antijenler, antijen sunucu hücreler (ASH) üzerinde yerleşen büyük doku uygunluk kompleksi (MHC) sınıf I ve MHC sınıf II molekülleriyle sırasıyla

yüzey farklılaşma antijeni CD 8<sup>+</sup> ve CD4<sup>+</sup> T hücreleri üzerindeki spesifik T hücre reseptörlerine sunulur.

### **3. Basamak:**

Sinyal 2 veya kostimulasyon olarak bilinen antjene spesifik olmayan hücre-hücre etkileşimi sürecidir. Kostimulasyon basamağında T hücre ve antijen sunucu hücreler üzerindeki molekül çiftleri arasında etkileşimler gerçekleşir. Bu etkileşimler T lenfositin aktivasyonu, proliferasyonun devamı ve sitokin salınımı için gereklidir. Kostimulasyon yokluğunda hücrenin yanıt verme derecesi ya çok sınırlıdır (anergi) ya da hücre apoptoza gider. Kostimulatör sinyaller antijen spesifik değildir (52,55).

T hücre ile ASH arasındaki bağlantıyı sağlayan kostimulatör moleküller şunlardır (53):

- (i) ASH üzerindeki CD80 ve CD86 ile T hücresindeki CD28
- (ii) ASH üzerindeki CD 80 ve CD86 ile T hücresindeki kutanöz T-lenfosit antijen (KTLA) 4
- (iii) LFA3 ile CD2
- (iv) CD40 ve CD40 L

Bu etkileşimlerden sonra CD45 RA<sup>+</sup> naif T hücreleri proliferer olur ve CD45 RO<sup>+</sup> hafıza T hücrelerine dönüşür. T hücre yüzeyinde KLA belirir (55,63). CD45 RO<sup>+</sup> hafıza T hücreleri de dolaşıma geçerek TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  ve IL-1 salınımı ile deride inflamasyonu başlatır (55). Psoriatik deriye T hücrelerinin yerleşimi, T hücre yüzeyindeki glikoprotein ligandları, kemokin reseptörleri (KLA, ICAM-

1,CCR10) ve vasküler endotelde yerleşen E-selektin, P-selektin, CCL-27 gibi çeşitli adezyon moleküllerinin etkileşimiyle gerçekleşir (55).

#### 2.4.2. Dendritik Hücreler

Dendritik hücreler antijen sunucu hücreler olarak görev yapar ve naif T hücrelerini kuvvetli bir şekilde aktive ederler. Tüm dendritik hücreler HLA-DR eksprese ederler (64). Dendritik hücreler; Langerhans hücreleri, dermal myeloid dendritik hücreler, plazmasitoid dendritik hücreler inflamatuvar dendritik epidermal hücreler olmak üzere gruplandırılırlar (1).

##### 2.4.2.1. Langerhans Hücreleri

Non-lezyonel deride az, lezyonel deride çok miktarda bulunur (65). Langerhans hücreleri CD1a<sup>+</sup> ve Langerin/207<sup>+</sup> dirler. Tenis raketi görünümünde Birbeck granülleri içermektedirler (66). İmmun sistemin çevresel antijenlere karşı ilk bariyerini oluşturur. Langerhans hücreleri epidermiste rejyonel lenf nodlarına antijen taşıyarak T hücre yanıtını başlatır (67).

##### 2.4.2.2. Dermal Myeloid Dendritik Hücreler

Dermal myeloid dendritik hücreler non lezyonel deride az miktarda, lezyonel deride çok sayıda bulunur. Kan monositleri veya diğer myeloid prekürsör hücrelerinden köken alır. Faktör 13 a ve MHC sınıf II eksprese ederler (1). IL-12 ve IL-23 gibi sitokinleri salgılayarak T lenfositleri kuvvetli bir şekilde uyarırlar (65).

#### 2.4.2.3. Plazmositoid Dendritik Hücreler

Sağlıklı deride yok denecek kadar az olan plazmositoid dendritik hücreler psoriasisli hastaların lezyonlu ve lezyonsuz derisinde bulunurlar, ancak sadece lezyonlu deride aktive hale gelirler. Büyük miktarda IFN- $\alpha$  salgılar ve lezyonel derideki T lenfositleri uyarırlar. Psoriasiste inflamasyonu başlatmada önemli rolleri olduğu düşünülmektedir (1,67).

#### 2.4.2.4. İnflamatuar Dendritik Epidermal Hücreler

İnflamatuar dendritik epidermal hücreler, Langerhans hücrelerinden birbeck granullerinin olmamasıyla ve CD1a'nın daha düşük seviyede bulunmasıyla ayrılır. Langerhans hücrelerinden farklı olarak inflammatuar dendritik epidermal hücreler normal deride bulunmazlar, psoriasiste lezyonlu deride sayıları artmıştır (1).

#### 2.4.3. Natural Killer ve Natural Killer T Hücreleri

Natural Killer (NK) hücreleri, kazanılmış ve doğal immünite arasında bağlantı kuran immunregulator özellik gösteren bir T hücre alt grubudur. Yoğun miktarda IFN- $\gamma$  üretmektedir (1,68). NK hücreleri glikolipid antijenlerin, MHC sınıf I benzeri antijen sunucu molekül CD1d tarafından tanınmasıyla aktive olur (64). NK hücreleri IL-17, IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  üreterek dendritik hücre olgunlaşması ve doku hasarına yol açarak psoriasis patogeneze katkıda bulunmaktadır (64).

#### 2.4.4. Mast hücreleri

Mast hücreleri; doğal immunité ve T hücre bağımlı inflamasyonda görev alan, nötrofil ve lenfositlerin göçünü uyarırlar. TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-8 ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) gibi mediatörleri sentezleyerek psoriasis etyopatogezinde rol almaktadır (54).

#### 2.4.5. Makrofajlar

Makrofajlar CD14, CD68, HLA-DR ve CD11c eksprese ederler ve T hücrelerini uyaran antijen sunucu hücreler olarak görev alırlar. Psoriatik deride yoğunlaşarak IL-1 $\beta$ , IL-6, IFN- $\gamma$ , indüklenabilir nitrik oksit sentetaz (iNOS) ve MCP-1 üretirler. Makrofajlar önemli miktarda TNF- $\alpha$  üreterek psoriasis patogenezinde rol alır (64).

#### 2.4.6. Keratinositler

Psoriasis patogenezinde keratinositler doğal immun sistemin bir parçası gibi davranır ve T hücre aracılı immun yanıtın gelişmesinde rol oynarlar (64). MHC sınıf II eksprese eden keratinositler antijen sunucu hücre görevi üstlenir ve bakteriyel ürünler, kimyasal maddeler, UV radyasyon ve travma ile aktifleşerek çeşitli sitokinler salgırlar (52). Keratinositlerin aktive nötrofillerin göçünü sağlayan ve T hücrelerini aktive eden CXCL8, CXCL20, IL-1, IL-23, IL-17, IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri, antimikrobiyal peptitleri, büyüme faktörleri ve eikozanoidleri sentezleme özelliğı vardır (64).

#### 2.4.7. Nötrofiller

Nötrofiller erken ve aktif dönemdeki psoriasis lezyonlarında bulunmaktadır. Psoriasisteki rolleri tam olarak bilinmemektedir (54). Munro mikroabselerinde kümeleşme gösteren nötrofiller, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF-  $\alpha$  gibi proinflamatuvar sitokinler salgılamaktadır (64).

#### 2.4.8. Diğer Hücreler

Endotelial hücreler ve fibroblastlar da psoriasis patogeneğinde rol almaktadırlar. Endotelial hücreler psoriatik dokuya serum proteinleri ve lökositlerin geçişini kontrol ederler. Fibroblastlar keratinosit proliferasyonunu parakrin yolla uyarak psoriasis patogeneğinde rol alırlar (1).

#### 2.4.9. Sitokin ve Kemokinler

Psoriasiste çok sayıda sitokin, kemokin, büyüme faktörleri ve reseptörleri ve çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen mediyatörlerin etkileşimini kapsayan komplike bir sitokin ağı bulunur (1). Psoriasiste kutanöz ve sistemik olarak IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IFN-  $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  düzeylerinde artış saptanmaktadır (69). Psoriatik plaklardaki inflamasyon süreci ve keratinosit hiperproliferasyonu bu sitokinler tarafından düzenlenmektedir (70).

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1 $\beta$ , Th17 hücrelerinin farklılaşmasını uyarmaktadır. IL-1 $\beta$  keratinositler, antijen sunucu hücreler, endotel hücreleri ve fibroblastlar tarafından salınmaktadır (64). IL-1 nötrofil, monosit, eozinofil ve

bazofilleri aktive eder ve makrofajlardan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-8 salınımını uyarır (69). IL-2 T hücrelerinin proliferasyonunu, farklılaşmasını ve hafıza efektör hücrelerine dönüşümü uyarır (54).

TNF- $\alpha$  Langerhans hücresi matürasyonunu, migrasyonunu ve proliferasyonu indükler ve keratinositlerde adezyon molekülü ekspresyonunu ve IL-1 $\beta$ , IL-6 ve GM-CSF gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırır (65). Psoriatik deride dermal makrofajlar, T hücreleri ve keratinositler en önemli TNF- $\alpha$  kaynaklarıdır. TNF- $\alpha$  nötrofiller için kuvvetli kemotaktik özellik gösteren IL-8 ekspresyonunu da artırır (54). Psoriasiste TNF- $\alpha$  aktivitesi ile ilgili değişken sonuçlar elde edilmiştir. Serumda TNF- $\alpha$  seviyelerinde artış saptanan çalışmalar olduğu gibi, değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (71,72,73). TNF- $\alpha$ 'nın lokal olarak üretilip etki gösterdiği ve bu nedenle de serum düzeyinin inflamasyon bölgesindeki düzeyine göre daha düşük olabileceği öne sürülmüştür (54). Bazı psoriasis tedavilerinin TNF- $\alpha$ 'yı nötralize etmesi bu sitokinin hastalıkta önemli rolü olduğunu ve keratinosit proliferasyonunda görev aldığını desteklemektedir (54).

IL-6, sitotoksik hücrelerin büyüme ve farklılaşmasını, NK hücrelerinin aktifleşmesini ve hematopoetik kök hücrelerinin matürasyonunu sağlar, T hücreleri için kemotaktiktir, epidermise T hücrelerinin göçünü ve keratinosit proliferasyonunu uyarır (54,69).

IL-8, nötrofil kemotaksisini ve degranülasyonunu, angiogenezi uyarır, keratinosit kemotaksisi ve proliferasyonu ve HLA- DR ekspresyonunda görev alır (69).

IL-12 T hücreleri ve NK hücrelerinin sitotoksik aktivitesi ve proliferasyonu üzerinde etki gösterir; IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  ve GM-CSF üretimini artırır. T hücrelerinin Th1 hücrelerine farklılaşmasını sağlar ve Th1 hücrelerinin antijen sunucu hücrelerle etkileşimini artırır (69).

IL-17 immun sistem hücreleri, keratinositler, fibroblastlar üzerinde etki göstererek; IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , GM-CSF, metalloproteinazlar, antimikrobiyal peptitler (AMP, LL37, S100s ve beta defensin) ve komplemanlar dahil olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinin salınımını uyarır. Böylece nötrofil, lenfosit ve myeloid hücrelerin göçüne ve aktivasyonuna yol açarak kutanöz inflamasyonun oluşumuna katkıda bulunur (74).

IL-23, Th17 hücrelerinin gelişiminde önemli rol oynar, CD8<sup>+</sup> T hücreleri ve monositlerden IL-22 salınımını artırır. IL-22 keratinosit proliferasyonu, differansiasyonunu, keratinositlerden antimikrobiyal protein üretimini uyarır ve epidermal hiperplaziye neden olur (64).

IFN- $\gamma$  özellikle psoriatik plak gelişiminin erken döneminde önemli rol oynamaktadır. NK hücreleri, Th1 hücreleri, dendritik hücreler tarafından salınmaktadır. İmmun sistem hücrelerinin deriye göçünü hızlandırır, monosit, makrofaj, dendritik hücreler ve endotelial hücreleri aktive eder. Ayrıca keratinosit apoptozunu engelleyerek keratinosit hiperproliferasyonuna katkıda bulunur (54).

TARC (CCL17), MIG (CXCL19), IP10 (CXCL10), MDC (CCL22) ve RANTES (CCL5), CXCR2, CXCR3, CCR4, CCL27, CCR10, MIP3 $\alpha$  (CCL20), MIP3 $\beta$  (CCL19) ve CCR6 gibi kemokin ve kemokin reseptörlerin psoriasis

lezyonlarında kemik iliği hücrelerinin deriye migrasyonunu artırma yoluyla psoriasis patogenezinin katkıda bulunduğu düşünülmektedir (75).

Katolisidin ve defensinler gibi antimikrobiyal peptitler; nötrofil ve monosit göçünü hızlandırır, antijen sunumunu artırır, dendritik hücre matürasyonu ve farklılaşmasını artırarak ve T hücre yanıtını uyararak psoriasisde inflamasyonun başlamasına katkıda bulunurlar (64). Psoriasisli deride Toll Like Reseptör (TLR) 1, TLR 2 sentezi ve Isı Şok Proteini (HSP) 27, 60 ve 70 ile bunların ligandı olan CD91 sentezi artmıştır (64).

Etyopatogenetik mekanizmalar göz önüne alındığında, psoriasisin; genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı; Th1 ve Th17 lenfositlerin salgıladıkları çeşitli sitokinler aracılığıyla immun sistem hücrelerinin göçüne neden olarak inflamatuvar süreç ve keratinosit proliferasyonunu tetiklediği kronik inflamatuvar bir deri hastalığı olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (28,64).

## **2.5. Klinik Özellikler**

Psoriasis deri, saçlı deri ve tırnakların kronik, inflamatuvar ve proliferatif bir hastalığıdır (1,33). Saçlı deri, diz, dirsekler, el ve ayaklar predileksiyon bölgeleridir (33).

Psoriatik plakların kenarları keskin sınırlı, hafifçe kabarık olup, bazen soluk beyaz görünümde bir halka ile çevrelenmiştir. Lezyonlardaki eritem canlı ya da soluk olabilir. Kepekler geniş yapraklar şeklinde, beyaz tonlarda ve çok katlı görünümündedir. Erken dönem lezyonları küçük maküller şekline başlar, daha sonra üzeri gümüş rengi, kuru, eritemin dışına taşmayan skuamlarla kaplanır (76).

Psoriasis lezyonlarının üstü künt bir cisimle kazınacak olursa skuamalar kuru beyaz lameller halinde dökülür. Bu dökülme kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasında beyazlaşması ve tabaka şeklinde kalkmasına benzetildiği için “*Mum Lekesi Belirtisi*” olarak adlandırılmıştır (76). Bu fenomen histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (77). Psoriasis lezyonlarının kepekleri kaldırıldığında deride öncelikle parlak, homojen bir eritem ve daha sonra travmatize dilate kapillerden kaynaklanan kanama odakları görülür. Bu da “*Auspitz Belirtisi*” olarak adlandırılmaktadır (1). Skuamalar kazınmaya devam edilirse lezyondan yapışık nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve “*Son Zar Fenomeni*” olarak bilinmektedir (78). Travma ile lezyonsuz deride psoriasis lezyonlarının gelişmesine “*Koebner fenomeni*” adı verilir. Hastalığın aktif dönemlerinde daha sık görülür. Köbner reaksiyonu genellikle deri hasarından 7-14 gün sonra gelişmektedir (1). Ancak travmayı takiben 3 gün ile 2 yıl arasında yeni lezyon çıkışı olabilir. Koebner fenomeninin kış aylarında daha fazla olduğu bilinmektedir. Psoriasisli hastalarda, %38-76 arasında pozitiflik göstermektedir. (27,78). Paradoksal olarak bazı psoriasis lezyonlarının travma sonucu iyileşebileceği de bilinmektedir. Psoriatik plağa travma uygulanmasıyla lezyonun gerilemesi ve yerini normal derinin almasına “*Renbök fenomeni*” veya “*Ters Koebner fenomeni*” denir (76).

İyileşen psoriasis lezyonlarının etrafında hipopigmente bir zon gelişir. Woronoff halkası olarak bilinen bu belirti Prostaglandin E<sub>2</sub>'nin

sentezlenememesine bağlı gelişen vazokonstruksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır (77).

### **Psoriasisin klinik olarak sınıflandırılması: (1)**

1. Psoriasis vulgaris
2. Guttat Psoriasis
3. Küçük plak Psoriasis
4. İnvers Psoriasis
5. Sebopsoriasis
6. Napkin Psoriasis
7. Püstüler Psoriasis
  - a ) Generalize Püstüler Psoriasis
  - b) Ekzantematik Püstüler Psoriasis
  - c) Annuler Püstüler Psoriasis
  - d) Lokalize Püstüler Psoriasis
8. Eritrodermik Psoriasis
9. Lineer Psoriasis

#### **2.5.1. Psoriasis Vulgaris**

Psoriasis vulgaris hastaların yaklaşık %90'ında görülen en yaygın psoriasis formudur (1). Psoriasis vulgaris ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, saçlı deride, lumbosakral bölgede, gluteal bölgede ve genital bölgede simetrik yerleşim gösteren keskin sınırlı, eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir (1). Lezyonların

şekil ve büyüklükleri farklılık göstermektedir. Çapları 2 mm'ye kadar olan lezyonlar psoriasis punkata, 1 cm'ye kadar olanlar psoriasis guttata, 3 cm'ye kadar olanlar psoriasis nummularis, daha büyük olanlar ise plak tip psoriasis olarak adlandırılır. Ortadan iyileşip halka şeklini alan psoriasis plakları psoriasis annularis olarak adlandırılırken, birkaç plağın birleşerek sirsine görünüm oluşturduğu plaklar girat, skuamaların üst üste birikerek konik şekilli salyangoza benzeyen görünüm alması rupioid psoriasis olarak isimlendirilir (1,27,77). Subjektif semptom genellikle yoktur, bazen değişik şiddette kaşıntı görülebilir (27).

Palmoplantar psoriasis el içi ve ayak tabanında simetrik yerleşimli, eritemli skuamlı lezyonlarla karakterizedir. Eritem çok belirgin olmayıp skuamalar hiperkeratotik karakterde ve hakim belirtidir. Palmoplantar psoriasis, şiddetli seyrettiği durumlarda el hareketlerini kısıtlayabilir. Fenomenler negatiftir (27).

#### 2.5.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis ekstremiteler proksimalleri ve gövde üst kısmında yerleşim gösteren yaklaşık 0,5-1,5 cm çapında papüllerle karakterizedir. Genç erişkinlerde daha sık olarak görülür. HLA-Cw6 ile kuvvetli olarak ilişkilidir. Guttat psoriasis başlangıcı ve alevlenmesinde streptokokal boğaz enfeksiyonları sorumlu tutulmaktadır (1). Guttat psoriasisın prognozunun diğer psoriasis tiplerine göre daha iyi olduğu bilinmektedir (77).

### 2.5.3. Küçük Plak Psoriasis

Küçük plak tip psoriasis klinik olarak guttat psoriasise benzemektedir. Ancak daha yaşlı hastalarda görülmesi, uzun süreli olması ve guttat psoriasise göre daha geniş (1-2 cm), kalın ve kepekli lezyonlar görülmesiyle guttat psoriasisten ayrılır (1).

### 2.5.4. İnvers (Fleksural/ İntertriginöz) Psoriasis

Psoriasisın kıvrım bölgelerine yerleşen tipi fleksural veya invers psoriasis olarak adlandırılır. Kıvrım bölgelerinde sürtünme ve nemden dolayı skuamlar oluşmaz. Lezyonlar canlı kırmızı, keskin sınırlı, simetrik yerleşimli infiltratif plaklar şeklindedir (1).

### 2.5.5. Sebopsoriasis

Sebopsoriasis seboreik alanlara lokalize (saçlı deri, glabella, nazolabial katlantılar, perioral, presternal alanlar ve intertriginöz bölgeler) eritemli, yağlı skuamlı plaklarla karakterizedir. Sebopsoriasiste Pitrosporum ovalenin rolü kanıtlanmamış olsa da antifungal ajanların etkili olduğu bildirilmiştir (1).

### 2.5.6. Napkin Psoriasis

Napkin psoriasis genellikle 3-6 aylar arasında başlar (1). İki yaş altı çocuklarda diğer yaş gruplarına göre 4 kat daha fazla görülmektedir (1,79). Napkin psoriasis diaper alanlarında kızamıklık şeklinde ortaya çıkar ve birkaç gün sonra gövde ve ekstremitelerde küçük papüler lezyonlar oluşur. Psoriasisın diğer

tiplerinden farklı olarak tedaviye çabuk yanıt verir ve 1 yaşından sonra kaybolma eğilimi gösterir, ancak bu bebekler ileri dönemlerde psoriasis gelişimi açısından riskli bir gruptur (77).

#### 2.5.7. Püstüler Psoriasis

##### 2.5.7.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch Tipi)

Generalize püstüler psoriasis yaygın yerleşimli, eritemli zeminde yaygın steril püstüller, ateş, sistemik belirtiler ve tekrarlayan ataklarla karakterize, nadir görülen, fatal olabilen bir psoriasis tipidir (77). Gebelik, oral kortikosteroidlerin aniden kesilmesi, hipokalsemi, kömür katranı ve ditranol gibi irritasyon yaratıcı tedaviler generalize püstüler psoriasis tetikleyebilmektedir (33). Genel durum bozukluğu, 39-40°C'ye varan ateş, halsizlik, bulantı, poliartralji gibi sistemik semptomlardan saatler sonra eritemli zeminde toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller gelişir. Pstlleri çevreleyen eritem çok belirgindir (77). Püstüller tırnak yatakları, el içi ve ayak tabanları, gövde ve ekstremitelere yayılır, bir kaç gün sonra püstüller geriler ve yaygın deskuamasyon görülür. Pstllerin kuruyup soyulmasıyla birlikte eritrodermi gelişebilir (77). Generalize püstüler psoriasisde lökositoz, lenfopeni, anemi, hipokalsemi, hipoalbuminemi ve sedimentasyon hızında artış görülür. şiddetli seyreden hastalıkta konjestif kalp yetmezliği, sekonder enfeksiyon gelişimi, akut tubuler nekroza sekonder böbrek yetmezliği görülebilir (77).

#### 2.5.7.2. Annuler Püstüler Psoriasis

Genellikle annuler ve sirsine şekilli lezyonlar ile karakterize, nadir görülen bir püstüler psoriasis formudur. Lezyonlar püstüler psoriasis başlangıcında ya da generalize püstüler psoriasis seyri boyunca da gelişebilir. Eritema annulare sentrifiguma benzeyen, halka şeklinde eritem üzerinde yerleşim gösteren püstüller karakteristiktir (1).

Gebelikte görülen bir püstüler psoriasis formu olan impetigo herpetiformis de annuler püstüler psoriasis benzer bir klinik tablo şeklindedir. İmpetigo herpetiformis, genellikle 3. trimestrda başlar ve doğuma kadar devam eder (1). İmpetigo herpetiformis sıklıkla hipokalsemi ile ilişkilidir. Genellikle kişisel ve ailesel psoriasis öyküsü yoktur (1).

#### 2.5.7.3. Ekzantematik Püstüler Psoriasis.

Ekzantematik püstüler psoriasis viral enfeksiyonlardan sonra, yaygın plak tip psoriasisle birlikte yaygın püstüllerin görülmesiyle karakterizedir. Generalize formdan farklı olarak tekrar etme eğilimi yoktur (1).

#### 2.5.7.4. Lokalize Püstüler Psoriasis

Lokalize püstüler psoriasis varyantları arasında palmoplantar püstüloz ve *Akrodermatitis Kontinua of Hallopeau* yer alır (1).

Palmoplantar püstüloz daha önce püstüler psoriasis'in bir formu olarak sınıflandırılırken şu anda ayrı bir antite olarak değerlendirilmektedir. Palmoplantar püstüloz kadınlarda erkeklerden üç kat fazla oranda görülür.

Tedaviye dirençli ve sık tekrarlayıcı özellikte olması karakteristiktir. Klinik olarak, el ve ayakların volar yüzünde, orta kısım ve kenar bölgelerde simetrik yerleşim gösteren, normal deri zemininde gelişen 2-4 mm çapında steril püstüller görülür (77).

Akrodermatitis Kontinua of Hallopeau, el ve ayak parmak uçlarından başlayan, yavaş ve lokal olarak ilerleyen steril püstüllerle karakterizedir. Püstüller birleşerek püstül gölcükleri oluşturma eğilimindedir. Tırnak yatağında püstül oluşumu genellikle şiddetli onikodistrofi, tırnak yatağı ve tırnak plağı kaybıyla sonuçlanır. Akrodermatitis kontinua of Hallopeau genellikle lokal travma ve enfeksiyonları takiben gelişir (80).

#### 2.5.8. Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasis yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteleri etkileyen psoriasisin yaygın bir formudur. Eritrodermik psoriasisteki skuamlar kronik plak psoriasise göre daha yüzeyseldir (1). Eritrodermi, kronik plak psoriasis lezyonlarının birleşerek yayılması sonucu oluşabileceği gibi; enfeksiyonlar, hipokalsemi, UVB ve antralin gibi iritan tedaviler, antimalaryel kullanımı ve kortikosteroidlerin kesilmesi sonucu olarak da gelişebilir (77).

Eritrodermik psoriasiste yaygın deri inflamasyonu, vazodilatasyon, intestinal malabsorpsiyon ve skuam kaybına bağlı olarak bazı metabolik komplikasyonlar sonucu gelişebilir. Vazodilatasyon nedeniyle deride kan akımının artması sonucu ısı, sıvı kaybı ve hipervolemi görülebilir (77). Derinin termoregulator kapasitesinin bozulmasına bağlı hipotermi, yüksek debili kalp

yetmezliği, intestinal malabsorbsiyona bağlı protein, demir, B12 ve folatın kaybedilmesi sonucu hipoalbuminemi, ödem ve anemi gelişebilir (77). Skuamların ter kanallarını tıkaması sonucunda hipohidroz görülebilir (1). Eritrosit sedimentasyon hızında artış, lökositoz, lenfositoz, eozinofili, hiperürisemi ve serum elektrolit değerlerinde bozukluk izlenebilir. Onikoliz, tırnak kaybı ve saç dökülmesi eşlik edebilir (77).

#### 2.5.9. Lineer psoriasis

Lineer psoriasis, psoriasisin nadir bir formudur. Çoğunlukla ekstremitelerde lineer lezyonlar halinde ortaya çıkar, lezyonlar gövdede dermatomal dağılım gösterebilir (1).

#### 2.5.10. Psoriatik Tırnak

Psoriasiste tırnak tutulum sıklığı %10-80 arasında değişmektedir (33). Tırnak tutulumu sıklığı yaş, hastalık süresi ve yaygınlığıyla ve psoriatik artrit varlığında artmaktadır (1). Pitting en sık görülen tırnak bulgusudur. El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla tutulmaktadır (1). Psoriasiste tırnak matriksi, tırnak yatağı ve hiponişyum tutulmaktadır. Tırnakta beyazlaşma, ufalanma, Salmon lekesi, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz, distal onikoliz ve tırnağın yatağından ayrılması psoriasiste görülen tırnak bulgularıdır (33). Artropatik psoriasisli olgularda tırnak tutulum oranı %80'in üzerindedir; bazı çalışmalarda bu oran % 100 olarak bildirilmektedir (81).

#### 2.5.11. Coğrafik Dil

Coğrafik dilin psoriasisin oral varyantı olduğu düşünülmektedir. Tipik lezyonlar özellikle dil dorsumunda yerleşen keskin sınırlı, serpiginöz kenarlı, haritaya benzer görüntü oluşturan eritemli yamalar şeklindedir (1).

#### 2.5.12. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit psoriasisde sık görülen bir komorbiditedir. Genel popülasyonda %0,04-%0,2 sıklığında görülürken, bu oran psoriasis olan hastalarda %5 ile %42 arasında değişmektedir (82). Psoriatik artrit her iki cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir, hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifliği saptanmaktadır (83). Psoriatik artritli hastalarda HLA-A26, HLA-B38 ve HLA-DR4 bulunma sıklığı artmıştır. HLA-B27 sakroileit ve spondilit, HLA-DR3 ise eroziv artrit ile ilişkili bulunmuştur. HLA-B27, HLA-B39 ve HLA-DQW3 psoriatik artrit progresyonu ile ilişkilendirilirken, HLA-DR7'nin koruyucu özellikte olabileceği düşünülmektedir (84).

Psoriatik artrit seronegatif spondiloartropatiler grubunda sınıflandırılmaktadır (83). Psoriatik artrit hastaların %75'inde deri tutulumundan sonra, %15'inde deri tutulumuyla eş zamanlı, %10'unda ise ilk belirti olarak ortaya çıkar (27).

Günümüzde psoriatik artrit için geçerli uluslar arası kabul görmüş tanı ve klasifikasyon kriterleri yoktur. Psoriatik artrit tanı kriteriyle ilgili çok sayıda sınıflandırma yapılmıştır. Bunlar arasında en çok kabul görüp kullanılanlar Moll ve Wright ve CASPAR klasifikasyonlarıdır (83).

Moll ve Wright kriterlerine göre psoriatik artrit tanısı sakroileit ya da periferik artrit şeklinde inflamatuvar artrit varlığı, psoriasis varlığı ve romatoid faktör negatifliği olmak üzere 3 kritere dayandırılarak konmaktadır. Günümüzde halen geçerli olan bu sınıflamada psoriatik artrit beş tipe ayrılmıştır (83).

Bunlar:

1. Distal interfalanjeal eklem tutulumu: En sık görülen formudur (27).
2. Asimetrik oligoartikuler tutulum
3. Simetrik poliartiküler tutulum
4. Spondilit ve sakroileit
5. Arthritis mutilans

CASPAR (CLASSification criteria for Psoriatic ARthritis) tanı kriterleri psoriatik deri tutulumu da dikkate alınarak hazırlanmış bir puanlama sistemidir. Tablo 1 de CASPAR kriterleri gösterilmektedir (85).

Tablo 1. Psoriatik artritte CASPAR kriterleri

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>İnflamatuvar artiküler hastalığa (eklem, omurga veya entesis) ek olarak aşağıdakiler;</b><br><b>Psoriasis: varlığı (2), öyküsü (1), aile öyküsü (1)*</b><br><b>Tırnak değişiklikleri (1)</b><br><b>Romatoid faktör negatifliği (1)</b><br><b>Daktilit: varlığı (1), öyküsü (1)**</b><br><b>Radyografide ( el ve ayak ) jukstraartikuler yeni kemik formasyonu( 1)***</b><br><br><b>PsA 2006 CASPAR sınıflama kriterlerini taşımak için hasta inflamatuvar artiküler hastalığa ilaveten kalan kriterlerden parantez içinde belirtilen puanlamaya göre <math>\geq 3</math> puan almalıdır</b><br><br><b>Kriterlerin özgüllüğü %98,7 ve duyarlılığı %91,4'tür</b> |
| <b>*Hastanın birinci veya ikinci derece yakınlarında öykü bulunmalıdır</b><br><b>**Romatolog tarafından saptanmalıdır</b><br><b>***Osteofit formasyonu dışlanmalıdır</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |

## 2.6. Histopatoloji

Psoriasis, klinik tipleri ve lokalizasyonlarına göre farklı dermatopatolojik özellikler göstermektedir. Ayrıca psoriasis erken, subakut, kronik, geç ve rezolusyon dönemleri gibi farklı dönemlerde de değişik klinik ve dermatopatolojik özellikler sergilemektedir (86).

Psoriatik plakta gerçekleşen ilk dermatopatolojik değişiklik, dermiste hafif dereceli perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu ve dermal kapiller dilatasyondur (86). Erken dönem lezyonlarında dermal papillalarda ödem, kapiller konjesyon, az sayıda eritrosit ekstrasvazasyonu ve perikapiller mast hücre sayısında artış görülebilir. Bu bulguları takiben epidermisin bazal katmanı ve bu tabakanın hemen üstünde fokal spongiöz ile birlikte lenfositik eksositoz gelişir. Vasküler permeabilite artışı nedeni ile nötrofiller ekstrasvaze olur ve epidermise doğru yönelirler (86). Epidermis içinde Kogoj'un spongioform mikropüstülleri adı verilen spongiotik vakuollerle çevrili nötrofiller ve daha sık olarak da kornifiye katmanda nötrofil içeren parakeratoz kubbeleri şeklinde izlenen Munro mikroabseleri ortaya çıkar (86).

Olgunlaşmış lezyonda retelerde düzenli elongasyon, dermal papillalar üzerindeki epidermiste incelmeye, dermal papillalarda ödem, dilate ve kıvrılmış kapillerler, parakeratoz, granüler tabaka kaybı, Munro ve Kogoj'un spongioform püstülleri görülür (86).

Püstüller psoriasiste papiller dermisteki dilate ve konjesyona kapillerlerden az sayıda eritrosit ile birlikte çok miktarda nötrofil ekstrasvaze olur. Hızla gelişen

eksositozla birlikte epidermis içinde Kogoj'un spongioform mikropüstülleri ve makropüstüller: pü gölcükleri oluşur (86).

## **2.7. Tanı**

Psoriasis tanısı konurken detaylı anamnez, klinik muayene, hastalığa özgü fenomenlere bakılması ve histopatolojik incelemeden faydalanılır. Psoriasis vulgariste tipik bir laboratuvar bulgusu yoktur (87).

### **2.7.1. Ayırıcı Tanı**

Psoriasis ile birçok hastalık ayırıcı tanıya girmektedir. Ayırıcı tanıda lezyonların lokalizasyonu önemlidir (27). Psoriasis vulgaris ayırıcı tanısında nummuler dermatit, kutanöz T hücreli lenfoma, tinea corporis, liken simpleks kronikus, pitriasis rubra pilaris, seboreik dermatit, parapsoriasis, subakut kutanöz lupus eritematozus, inflamatuvar lineer verrukoz epidermal nevus, kontakt dermatit yer alır (1).

Guttat psoriasis klinik olarak pitriasis rosea, pitriasis likenoides kronika, liken planus, küçük plak parapsoriasis, pityriasis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA), ilaç erupsiyonu ile karışabilir. Guttat psoriasis düşünülen olgularda sekonder sifiliz de mutlaka ayırıcı tanıda düşünülmelidir (1).

Eritrodermik psoriasis olgularında ilaca bağlı eritrodermi, egzema, kutanöz T hücreli lenfomalar, pitriasis rubra pilaris ayırıcı tanıda yer alır (1).

Püstüler psoriasis ayırıcı tanısında, intertrigo, süperfisyal folikülit, reaktif artrit sendromu, kandidiyasis dışlanmalıdır. Pemfigus foliaceus, immunglobulin A

pemfigusu, Sneddon Wilkinson hastalığı, migratuar nekrolitik eritem, geçici neonatal püstüler melanoz, yenidoğan döneminin akropüstülozu, akut jeneralize ekzentematöz püstüloz da düşünülmelidir (1).

Tırnak tutulumu ile giden olgularda onikomikoz, liken planus ve kontakt dermatit ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Saçlı deri tutulumunda seboreik dermatit, pemfigus foliaceus, kontakt dermatit, pitriasis rubra pilaris ayırıcı tanıda düşünülmeli ve çocukta tinea capitis superficialisten ayrılmalıdır (87).

## **2.8. Tedavi**

Psoriasis hastalarında tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasis süresi ve tipi, plakların eritem, skuam ve kalınlık derecesi, lokalizasyonu, yaygınlığı, daha önce uygulanan tedaviler, sosyoekonomik, psişik durum, eşlik eden hastalıklar ve hastanın tercihi gözönüne alınmalıdır (27,88). Tedavide temel amaç DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal turnover normalle döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır (27). Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi, sistemik tedaviler olarak 3 grupta incelenebilir (1).

### **2.8.1. Topikal Tedaviler**

Psoriasis hastalarının yaklaşık %80'inin hafif- orta şiddetli hastalığı olması nedeniyle hastaların çoğu genellikle etkinlik ve güvenliği yüksek bir tedavi seçeneği olan topikal tedavilerle tedavi edilebilir. Topikal tedaviler ayrıca yaygın psoriasisi olan, fototerapi veya sistemik tedavi alan hastaların dirençli

lezyonlarında da adjuvan olarak kullanılabilir (88). Topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi verilen hastalarda tedavi dozlarının azaltılmasını da sağlamaktadır (89). Psoriasisde topikal tedavi seçenekleri arasında topikal steroidler, vitamin D3 analogları emolyenler, tazaroten, keratolitikler, katran, ditranol (antralin) ve topikal kalsinörin inhibitörleri bulunur (90).

#### 2.8.1.1. Kortikosteroidler

Topikal steroidler özellikle sınırlı lezyonları olan psoriasisli hastalarda temel tedavi seçeneğidir. Topikal steroidler; antiinflamatuvar, antiproliferatif, immunsupresif ve vazokonstrüktör etkiler göstermektedir. Bu etkiler, kortikosteroid reseptörleri vasıtasıyla, özellikle proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genlerin transkripsiyonunun düzenlenmesiyle gerçekleşir. Tedavi başlangıcında orta-yüksek potensli kortikosteroidler önerilmektedir. Tedaviye yanıt genellikle 2-4 hafta içinde ortaya çıkmaktadır. Topikal steroidlerin potansiyel yan etkileri uzun süreli kullanımlarını kısıtlamaktadır. Atrofi, stria, telenjiyektazi, akne, follikulit, purpura kutanöz yan etkiler arasında yer alır. Yüz, boyun ve intertriginöz bölgelerde kutanöz yan etkilerin görülme riski daha yüksektir. Bu nedenle bu bölgelerde düşük potensli kortikosteroidler kullanılmalıdır. Özellikle ultrapotent veya potent kortikosteroidlerin uzun süreli olarak, geniş yüzeyde veya oklüzyonla kullanımı sonucunda sistemik yan etkiler de görülebilir. Sistemik yan etkiler arasında Cushing sendromu, femur başı nekrozu, katarakt, glokom ve hipotalamik pituitar aks supresyonu bulunur. Yan etkileri önlemek için klinik iyileşme sağlandıktan sonra daha az potensli

steroidlere geçilmeli, aralıklı veya dönüşümlü tedavi uygulanmalı veya diğer tedavi yöntemleriyle kombine olarak kullanılmalıdır (88).

#### 2.8.1.2. Vitamin D Analogları

Dermatolojide kullanılan D vitamini preparatları arasında, kalsipotriol ve takalsitol bulunmaktadır (1). Vitamin D<sub>3</sub> hücre büyümesi, farklılaşması ve immun fonksiyonların düzenlenmesinde rol alır (1). Vitamin D<sub>3</sub> keratinosit proliferasyonunu inhibe eder, epidermal farklılaşmayı düzenler, psoriatik T hücrelerinden IL-2 ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engeller (1,88). Vitamin D analoglarının lezyonel ve perilezyonel deride irritasyona yol açma özelliği yüz ve intertriginöz bölgelerde kullanımını engellemektedir (90).

#### 2.8.1.3. Tazaroten

Tazaroten, selektif olarak (RAR)- $\beta$  ve RAR- $\gamma$  retinoik asit reseptörlerine bağlanan bir asetilenik retinoiddir (30). Tazaroten psoriasisteki keratinosit hiperproliferasyonu azaltır, anormal keratinosit farklılaşmasını düzenler ve inflamatuvar belirteçlerin düzeyini azaltır (91). Tazarotenin %0,05 ve %1'lik formları bulunmaktadır. Pruritus, eritem, yanma hissi ve irritasyon tazaroten kullanımında en sık görülen yan etkilerdir. Yüz, intertriginöz bölgeler ve saçlı deriye uygulanmamalıdır (90). Tazaroten ile tedavi edilebilecek maksimum vücut yüzey alanı %10'dur. Gebelik ve laktasyonda kullanımı kontrendikedir (33).

#### 2.8.1.4 Antralin

Antralin; ditranol, cignolin ve 1,8 dihidroksi-9-anthrone olarak da bilinmektedir. Antralinin epidermis üzerinde antiproliferatif etkisi vardır, ayrıca T lenfosit proliferasyonunu ve nötrofil kemotaksisini azaltır (33). Klasik antralin tedavisi petrolatum ve çinko pat içinde günde bir kez %0,05-0,1 konsantrasyonundan başlanır ve %4'e kadar çıkılabilir. En önemli yan etkileri irritan kontakt dermatit ve giysi, saç ve tırnakları boyamasıdır (1).

#### 2.8.1.5. Katran

Katran preparatları DNA sentezini inhibe ederek epidermal proliferasyonu baskılar ve antiinflamatuvar etki gösterir (1). Kötü kokulu ve giysileri boyayıcı özelliği, katran kullanımını sınırlamaktadır. Yan etkileri arasında akneiform erupsiyon, follikulit ve fotosensivite bulunmaktadır (90). Katran preparatları karsinojeniktir (1). Günümüzde önerilmemektedir (27).

#### 2.8.1.6. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal takrolimus ve pimekrolimus makrolaktam yapıda immunomodulator ajanlardır. Etkilerini, kalsinörin inhibisyonuyla IL-2, IL-4, IL-10 ve IFN- $\gamma$  gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımını, mast hücrelerinden histamin salınımını ve T hücre proliferasyonunu engelleyerek, epidermal dendritik antijen sunucu hücrelerin yapı ve fonksiyonlarını değiştirerek gerçekleştirirler (92). Kortikosteroidlerin oluşturduğu atrofi gibi yan etkileri olmadığı için özellikle

intertriginöz psoriasiste ve yüz yerleşimli lezyonlarda topikal kalsinörin inhibitörlerinin kullanımı önerilmektedir (1).

#### 2.8.1.7. Keratolitikler

Psoriasis plaklarında kalın skuamlar topikal tedavilerin penetrasyonuna engel olabildikleri gibi, uzun süre kalıcı olduklarında, sistemik tedavi etkinliğinde zorluk oluşturmaktadır. Bu nedenle keratolitikler hiperkeratotik skuamların varlığında, tedavinin özellikle başlangıç döneminde önemli yer tutmaktadır. Keratolitik amaçlı en çok kullanılan topikal ajan salisilik asittir. %3-5-10 oranında vazelin içindeki salisilik asit karışımları vücut için, % 3-5 oranında salisilik asidin, hint yağı ve zeytinyağı içindeki solusyonları saçlı deri için kullanılabilir (93).

#### 2.8.1.8. Topikal Antimetabolitler

5-FU primidin metabolizması ve DNA sentezi üzerinden etki eden bir yapısal timin analogudur. Tırnak psoriasisinde kullanılması önerilmektedir. İrritasyon etkisi yaygın kullanımını sınırlamaktadır (91).

#### 2.8.2. Fototerapi ve Fotokemoterapi

Fototerapi çok çeşitli biyolojik etkilerle antipsoriatik aktivite göstermektedir. Antijen sunucu Langerhans hücrelerinin hareketinde azalma, T hücre aktivasyonunun engellenmesi, programlı T hücre ölümü, ultraviyole radyasyonu ile keratinosit DNA'sının etkileşimi sonucunda DNA sentezi

üzerinden keratinosit proliferasyonunun inhibisyonu bunlardan bazılarıdır (94). Psoriasiste kullanılan fotokemoterapi yöntemleri geniş bant-UVB, dar bant-UVB, düşük yoğunlukta selektif UVB fototerapi, klimatoterapi (helioterapi), sistemik PUVA (psoralen +UVA), banyo PUVA ve lokal PUVA dır (95).

UVB ışınlarının ana hedefi nükleer DNA'dır. UVB' yi absorbe eden DNA da primidin dimerleri ve çeşitli fotoürünler oluşarak DNA sentezi inhibe olur. d-UVB etkisi ile hücre siklusu kontrolünde görev alan p53 tümör supresör geninde upregulasyon ve bölünmekte olan lenfosit ve keratinosit sayısında azalma gerçekleşir (95).

PUVA, psoralen ve UVA'nın birlikte kullanıldığı bir fototerapi yöntemidir. Psoralen, UV varlığında sitotoksik etki gösterir, DNA-psoralen çapraz bağlanması sonucunda DNA replikasyonu inhibe olur ve hücre siklusunda duraklama meydana gelir (95).

### 2.8.3. Excimer lazer

Monokromatik excimer lamba (MEL) ksenon ve klor gazlarını kullanarak 308 nm dalga boyunda ışık yayan bir lazardır (95). Özellikle diz ve dirsek bölgelerinde yerleşen dirençli lezyonlarda etkilidir (1).

### 2.8.4. Fotodinamik Tedavi

Fotodinamik tedavide, fotosensitizan bir madde, ışık enerjisi ve oksijen varlığında, selektif olarak hücreleri öldürücü etki yaratan bir kimyasal reaksiyon oluşturulmaktadır. Fotosensitizan madde olarak hematoporfirin deriveleri olan 5-

aminolevülinik asit (ALA), metil aminolevülinik asit (MAL) kullanılmaktadır. Psoriasiste fotodinamik tedavinin etkinliği ile ilgili çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir (96).

#### 2.8.5. Klimatoterapi

Klimatoterapi güneş ışığı, deniz suyu, termomineral içerikli sular, çamur ve gazların kullanıldığı bir tedavi seçeneğidir. Hidrasyon, periferik vazodilatasyon, immunmodülasyon mekanizmaları, nöropsikolojik etkiler ve minerallerin antioksidan, antibakteriyel, antifungal, keratolitik, antiinflamatuvar, antipruritik etkileriyle psoriasis tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir (97).

#### 2.8.6. Sistemik Tedaviler

Sistemik tedaviler genellikle şiddetli plak tip psoriasis, (Vücut yüzey alanı > %10, PASI>10, DYKİ>10), generalize püstüler psoriasis, psoriatik eritrodermi, şiddetli psoriatik artrit, topikal ajanlar ve fototerapiye yanıt vermeyen hastalarda kullanılır. Hafif şiddette psoriatik lezyonları olan veya tırnak, palmoplantar bölge ve genital tutulum gibi fiziksel ve psikososyal bozukluklara yol açan durumlarda da sistemik tedaviler kullanılabilir (98,99).

Psoriasis tedavisindeki mevcut sistemik tedaviler ise geleneksel tedaviler, ikincil ajanlar ve biyolojik ajanlar olmak üzere üç grupta incelenebilir (27).

### **1.Geleneksel tedaviler:**

- Metotreksat
- Siklosporin
- Asitretin

### **2.İkincil ajanlar:**

- Fumarik asit esterleri
- Sulfasalazin
- Hidroksiüre
- 6-Tiyoguanin
- Mikofenolat mofetil
- Takrolimus
- Leflunomid
- Azatioprin

### **3.Biyolojik ajanlar:**

#### **TNF- $\alpha$ inhibitörleri**

- Adalimumab
- Etanersept
- İnfliksımab

#### **T Hücrelerini veya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar:**

- Alefasept

#### **İnterlökinleri Hedefleyen Ajanlar:**

- Ustekinumab

### 2.8.6.1. Geleneksel Tedaviler

#### 2.8.6.1.1. Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat reduktazı (DHFR) yarışmalı olarak inhibe eden bir folik asit analogudur (99). Metotreksat timidilat ve pürin sentezini inhibe etme yoluyla DNA ve RNA sentezini azaltarak; aktive T hücreleri ve keratinositlerde antiproliferatif ve immunmodulator etki gösterir. Özellikle eklem tutulumunun eşlik ettiği orta-ciddi dereceli psoriasiste, püstüler ve eritrodermik psoriasiste kullanılmaktadır (98).

Metotreksat tedavisine 5-10 mg arasında test dozuyla başlanması ve tedavi yanıtına göre doz artımı yapılması önerilmektedir. Yaşlı hastalarda ve böbrek yetmezliği olan kişilerde test dozu 2,5 mg olarak verilmelidir. Maksimum önerilen doz 30 mg/ hf 'dır (99,100). Metotreksat haftada bir kez, oral, intramuskuler (i.m), veya subkutanöz (s.c) yolla kullanılır (100). Oral kullanımda ilaç tek doz olarak alınabileceği gibi, 24 saatlik sürede 12 saat aralıkla üç bölünmüş dozda da alınabilir (98). Metotreksatın etkisi 4-8 hafta sonra başlamaktadır (1).

Metotreksatın en sık görülen yan etkileri bulantı, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi, stomatit, saç dökülmesidir. Karaciğer transaminazlarında yükselme, gastrointestinal ülser, enfeksiyonlar, depresyon, nefrotoksisite, karaciğer fibrozisi, siroz, intersisyal pnömoni, alveolit ve pulmoner fibrozis görülen diğer yan etkilerdir (98,99). Metotreksatın iyi bilinen diğer bir yan etkisi myelosupresyondur. Metotreksatın hematolojik toksisitesinde antidot olarak folinik asit (lökovorin) verilir (1,98,99).

Hepatotoksisite metotreksat kullanımını sınırlayan en önemli yan etkidir. Diabetes mellitus, obezite, alkolizm, hepatit, hiperlipidemi, karaciğere toksik maddelere maruziyet öyküsü, herediter karaciğer hastalığı varlığı hepatotoksisite riskini artıran önemli faktörlerdir. Risk faktörlerini taşıyan hastalarda öncelikle başka tedavilerin seçilmesi, eğer mutlaka metotreksat kullanılacaksa; 2-6 ay içinde ilk karaciğer biyopsisinin yapılması, ardından her 1-1,5 gramda bir karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (99,101).

Karaciğer hasarı takibinde son yıllarda noninvaziv yöntemler ön plana çıkmış olup serum prokollajen III aminoterminal propeptit( PIIINP) ve yüksek çözünürlüklü ultrasonografi (USG) kullanılmaktadır (101).

Metotreksat gebelik kategorisi X'dir. (99). Mutajenik özellik gösterdiğinden dolayı erkek hastalar da tedavi bitiminden 3 ay sonrasında çocuk planı yapmalıdır (101).

#### 2.8.6.1.2. Siklosporin

Siklosporin ilk kez 1970'de bir toprak mantarı olan Tolypocladium inflatum Gams'dan izole edilmiş nötral lipofilik siklik bir polipeptittir. T lenfosit proliferasyonunu ve lenfokin salınımını engelleyerek T hücrelerinin antijen yanıtını azalttığından dolayı selektif bir immunsupresan olarak kabul edilmektedir (59, 98) Oral solusyon ve kapsul şeklinde formları bulunmaktadır (33).

Siklosporin başlangıç dozu genellikle 2,5-3 mg/gün' dür. Hızlı bir şekilde kontrol altına alınması gereken psoriasis hastaları 5 mg/ kg başlangıç dozu ile tedavi edilmelidir (98). Psoriasiste siklosporin tedavisiyle klinik iyileşme yaklaşık

4 hafta sonra gerçekleşir, maksimum tedavi yanıtı 8-16 hafta arasında görülür. 4-6 hafta içerisinde 2,5- 3 mg /kg dozuna yanıt vermeyen hastalarda günlük doz 5 mg/kg 'a yükseltilmelidir. 5 mg/kg/g dozuna da yanıt vermeyen hastalarda siklosporin tedavisi sonlandırılmalıdır (98). Siklosporin tedavisi hızlı kesildiğinde rebound fenomeni gerçekleşir (59).

Siklosporin kullanımında görülen en ciddi yan etkiler arasında hipertansiyon ve nefrotoksisite gelmektedir. 1 yıldan uzun zaman tedavi alan hastalar nefrotoksisite açısından aylık kreatinin düzeyleri ve yıllık glomeruler filtrasyon oranı değerleriyle takip edilmelidirler (98).

Siklosporinin diğer yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlık, hipertrikoz, parestezi, gingival hiperplazi, baş ağrısı, vertigo, kas krampları, tremor, hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, kolesterol ve trigliserid düzeylerinde yükselme bulunur (33). Uzun süreli siklosporin kullanan hastalarda non-melanom deri kanserleri riskinde artış görülmektedir (1).

#### 2.8.6.1.3. Asitretin

2. jenerasyon aromatik bir retinoid olan asitretin etretinatın aktif metabolitidir (33,99). Retinoidler psoriasis patogeneğinde önemli role sahip olan Th17 hücrelerinin çoğalmalarını inhibe eder, nötrofillerin epidermise göçünü azaltır, antiinflamatuvar ve immunomodulator etki gösterir (102).

Asitretinin optimal başlangıç dozu 25 mg/g, idame dozu ise 20-50 mg arasındadır (1). Maksimum yanıt için 3-6 aylık bir süre gerekebilmektedir (99). Başlangıç dozu 0,3-0,5 mg/kg/gün olarak önerilmektedir (98). Asitretin

kullanımında keilit, göz, nazal ve oral mukoza kuruluğu, epistaksis, kserosis, tırnaklarda kırılma, saç dökülmesi gibi mukokutanöz yan etkiler görülür (99). Serum lipid düzeylerinde yükselme, alopesi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve uzun süre tedavi alan hastalarda ligamentlerde kalsifikasyon ve kemiklerde hiperostoz diğerk yan etkiler arasındadır (90). Gebelikte asitretin FDA kategorisi X dir. Gebelik planı ilaç kesildikten 3 yıl sonra yapılmalıdır (99).

#### 2.8.6.2. İkincil Ajanlar

##### 2.8.6.2.1. Fumarik asit Esterleri

Fumarik asit esterleri, dimetilfumarat ve monoetil fumarat tuzlarının karışımından oluşur. Fumarik asit esterleri T lenfositleri inhibe ederek ve Th1 sitokin profilini Th2'ye çevirerek etki etmektedir (52). Fumarik asitin yan etkileri arasında özofagusta yanma hissi, bulantı ve kusma ve flushing bulunur (99).

##### 2.8.6.2.2. Sulfasalazin

Sulfasalazinin etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, folat absorpsiyonu ve dihidrofolat reduktaz enziminin inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etki gösterdiği düşünülmektedir (103). 1 gr/gün dozunda başlanarak tolere edildiğinde 3-4 gr/gün dozlarına çıkılabilmektedir (99). En sık görülen yan etkiler gastrointestinal intolerans, halsizlik, başağrısı, artralji, ilaç ateşi ve erkeklerde oligospermiye bağı gelişen geri dönüşümlü infertilitedir (99).

#### 2.8.6.2.3. Hidroksiüre

Hidroksiüre hücre siklus fazına spesifik bir antineoplastiktir. Epidermiste bazal hücre replikasyonunu azaltır, anormal keratinosit proliferasyonunu durdurur, dermiste vasküler proliferasyonu inhibe eder, deride nötrofil sayısını azaltır (52). En sık görülen yan etki lökopeni, trombositopeni ve anemiye yol açan kemik iliği supresyonudur. Bacak ülserleri, yaygın alopesi, dermatomyozit benzeri döküntüler de görülebilmektedir (99).

#### 2.8.6.2.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolik asitin ön ilaç formu olan mikofenolat mofetil Inosin monofosfat dehidrojenaz inhibitörüdür. Mikofenolik asit özellikle T ve B lenfositlerde guanozin nükleotid sentezini azaltır ve böylece lenfosit proliferasyonunu engelleyerek hücrel immun mekanizmaları ve antikor oluşumunu baskılar (1). En sık gastrointestinal, hematolojik ve genitoüriner yan etkiler görülmektedir (99).

#### 2.8.6.2.5. 6 Tioguanin

6 Tioguanin, azatioprinin doğal bir metabolitidir. Pürin sentezi inhibisyonu yoluyla etki etmektedir (99). Kemik iliği baskılanması, bulantı, diare, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme yaygın olarak görülür (1).

#### 2.8.6.2.6. Takrolimus

Takrolimus kalsinörin inhibisyonu ile T hücreleri aktivasyonunu inhibe eden makrolid türevi bir antibiyotiktir. Yan etkileri arasında konstipasyon, bulantı,

kusma, karın ağrısı, parestezi, hipertansiyon, diyabetes mellitus, nefrotoksisite, tremor, parestezi, insomnia bulunmaktadır (99).

#### 2.8.6.2.7. Leflunomid

Leflunomid, intrasellüler primidin üretiminde rol alan bir enzim olan dihidrooratat dehidrojenazı inhibe ederek ve TNF- $\alpha$  aktivitesini bloke ederek etki göstermektedir (104). Sık görülen yan etkileri arasında gastrointestinal yakınmalar, karaciğer enzimlerinde yükselme, enfeksiyon riskinde artış, lökopeni, ilaç erupsiyonu ve baş ağrısı bulunmaktadır (99).

#### 2.8.6.2.8. Azatioprin

Azatioprin, DNA, RNA ve protein sentezini inhibe eder. Langerhans hücrelerinin sayısını ve antijen sunma özelliklerini azaltır. T lenfosit fonksiyonlarını ve B lenfositlerinin antikor oluşumunu baskılar (98). Yan etki olarak gastrointestinal yakınmalar, serum transaminaz ve alkalen fosfataz yüksekliği ile karakterize karaciğer toksisitesi ve neoplazi riskinde artış görülür (92,99).

#### 2.8.6.3. Biyolojik Ajanlar

##### 2.8.6.3.1. TNF- $\alpha$ inhibitörleri

###### 2.8.6.3.1.1. Adalimumab

Adalimumab TNF- $\alpha$ 'ya yüksek affinite ve spesifiteyle bağlanan IgG1 izotipinde bir insan monoklonal antikorudur. Adalimumab TNF- $\alpha$ 'nın, TNF- $\alpha$

yüzey reseptörleri olan p55 ve p75 ile ilişkisini engelleyerek TNF- $\alpha$  ilişkili biyolojik yanıtı baskılar. Adalimumab ilk hafta 80 mg, ilk dozdan bir hafta sonra 40 mg ve ardından 15 günde bir 40 mg olmak üzere subkutan uygulama şeklinde kullanılır (98).

#### 2.8.6.3.1.2. Etanercept

Etanercept TNF- $\alpha$  reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 subuniti ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür füzyon proteinidir (105). Dimer yapısındaki ilaç, vücutta bulunan monomerik yapıdaki reseptörlere, doğal TNF- $\alpha$ 'dan 50-1000 kat yüksek afinite gösterir Etanercept sadece çözünür TNF- $\alpha$ 'ya bağlanır, hücre membranına bağlı olan TNF- $\alpha$ 'ya etkisi yoktur. Etanercept ilk 12 hafta, haftada 2 kez 50 mg ( 100 mg/ hf) ve takipte 50 mg/hf dozunda, subkutan olarak verilir (98).

TNF- $\alpha$  antagonistlerinin yan etkileri arasında enfeksiyonlara yatkınlık, tüberküloz reaktivasyonu, konjestif kalp yetmezliği, maligniteler, demiyelinizan hastalıklar, enjeksiyon yeri reaksiyonları ve deri erüpsiyonları yer almaktadır (106,107).

#### 2.8.6.3.1.3. İnfliksımab

İnfliksımab mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı, sabit bölgesi insan IgG1/ $\alpha$ 'dan oluşan kimerik bir antikordur (52). İnfliksımab çözünür ve transmembran TNF- $\alpha$  reseptörlerine yüksek özgüllükle bağlanarak; endotel hücrelerindeki adezyon moleküllerini,

antijen sunucu hücreler ve T hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını, keratinositlerin proliferasyonunu azaltır ve eklem hasarı oluşumunu engeller. İnfliksımab 0, 2. ve 6. haftalarda ve ardından 8 haftada bir 5 mg/ kg dozda 2 saat içinde yavaş infüzyon şeklinde uygulanır (98).

#### 2.8.6.3.2. T hücre inhibitörleri

##### 2.8.6.3.2.1. Alefacept

Alefacept T hücrelerinde eksprese edilen CD2'yi bağlayan, insan immunglobulin G'sinin Fc parçasına bağlı insan lökosit fonksiyon antijeni-3' ü (LFA-3) içeren dimerik bir füzyon proteinidir (105). Alefacept i.m enjeksiyonlar şeklinde haftada 15 mg dozda 12 hafta kullanılır ve tekrar kullanımlarda 12 haftalık aralar verilir. Lenfopeni, malignansi riskinde artış, ciddi enfeksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, hepatotoksisite görülen yan etkiler arasındadır (98).

#### 2.8.6.3.3. IL-12/23 İnhibitörleri

##### 2.8.6.3.3.1. Ustekinumab

Ustekinumab IL -12 ve IL-23'ün p40 ortak alt ünitesine spesifik olarak bağlanan rekombinant, IgG1 yapısında insan monoklonal antikordur. Ustekinumab IL-12  $\beta$ 1 reseptörünün doğal öldürücü hücreler ve T hücreleri ile etkileşimini ve Th1 ve Th17 hücrelerinin IL-12 ve IL-23 etkisiyle olgunlaşmasını engeller. Kronik plak tip psoriasiste kilosu 100 kg'nin altında olan hastalarda 45 mg, 100 kg'nin üzerindeki hastalar için 90 mg dozunda kullanılır. 0 ve 4. haftalarda, daha sonra da 12 haftada bir subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır.

Ustekinumab kullanımında en sık görülen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, artralji, öksürük ve baş ağrısıdır. Nadiren enjeksiyon yeri reaksiyonları (%1-5) ve nötralizan antikor gelişimi (%5) de gözlemlenmektedir (105).

## **2.9. Psoriasis Komorbiditeleri**

Psoriasis, immun aracılı mekanizmalar ile gelişen “Immune Mediated İnflammatory Disease” olarak tanımlanan ve çeşitli komorbiditelerin eşlik ettiği sistemik, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriatik artrit, anksiyete, depresyon, alkolizm, hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları ve multipl skleroz psoriasisle en sık birliktelik gösteren hastalıklardır (21,23,108).

### **2.9.1. Psoriatik Artrit**

Psoriatik artrit psoriasisle ilişkili olarak gelişen bir inflamatuvar artrittr. Psoriatik artrit HLA-B27 ile ilişkili seronegatif spondiloartropatiler grubunda sınıflandırılmaktadır. Klinik olarak distal interfalanjeal eklem tutulumu, asimetrik yerleşim, daktilit, entezit, vertebra tutulumu görülür. Psoriasis hastalarının % 25-34 ’ünde psoriatik artrit görülmektedir (109).

### **2.9.2. Metabolik sendrom**

Sendrom X, insulin direnci sendromu olarak da adlandırılan metabolik sendrom santral obezite, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve dislipidemi

kombinasyonundan oluşmaktadır (110). Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve inme için kuvvetli bir risk faktörüdür (110). Son zamanlarda yapılan çalışmalar psoriasisin metabolik sendromla yakın ilişkili olduğunu ve psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığının normal popülasyona göre daha fazla olduğunu göstermektedir (110,111).

Metabolik sendrom tanısı; santral obeziteye Uluslararası Diyabet Federasyonunun belirlediği kriterlerden iki veya daha fazlasının eşlik etmesiyle konur.

Bunlar;

- Bel çevresi erkeklerde  $\geq 94$ , kadınlarda  $\geq 80$  cm
- Hipertrigliseridemi  $\geq 150$  mg/dL
- HDL kolesterol: erkeklerde  $<40$ , kadınlarda  $<50$  mg/dL
- Kan basıncı  $\geq 135/85$  mmHg
- Açlık kan şekeri  $\geq 100$  mg/dL olmasıdır (112).

1988 yılında Reaven tarafından ortaya atılan bir kavram olan insülin direnci metabolik sendromda gözlenen bozuklukların temel nedenidir. İnsülin direnci oluşumunda altta yatan en önemli risk faktörü viseral adipozitedir. TNF- $\alpha$ , resistin, leptin ve adiponektin gibi adipositokinlerin insülin direnci gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (2,113,114). İngiltere’de yapılan kesitsel bir çalışmada psoriasisli hastalarda obezite ve dislipidemi gibi diyabete yatkınlık oluşturan risk faktörlerinden bağımsız olarak diyabet prevalansının arttığı gözlenmiştir (115).

Psoriasisli hastalarda obezite daha sık görülmektedir. Obez hastalarda psoriasisin daha şiddetli bir seyir gösterdiği bilinmektedir (2,116,117). Çok sayıda çalışmada psoriasisli hastaların psoriasisli olmayan hastalarla karşılaştırıldığında kilolu ( $BKİ>25$ ) ya da obez ( $BKİ>30$ ) olduğu saptanmıştır. Günümüzde obezitenin psoriasisin nedeni ya da sonucu olarak ortaya çıktığı halen tam olarak anlaşılmamıştır (2,116,118). Yapılan bazı çalışmalarda neden sonuç ilişkisinden bağımsız olarak obezite ve psoriasis şiddetinin ilişkili olduğu ve beden kitle indeksindeki artışla psoriasis şiddetinin ilişkili olduğu gösterilmiştir (4,116). Kilo verme ve bariatrik cerrahiden sonra psoriasis lezyonlarında hızlı remisyon görülmesi obezitenin psoriasisine neden olabileceği hipotezini güçlü bir şekilde desteklemektedir (50).

Psoriasisin obezite ile sık birlikteliği ve adipoz dokuda artışın dislipidemiye neden olabilmesinden dolayı dislipidemi ve psoriasis bağlantısı net olarak aydınlatılamamıştır. Bazı çalışmalarda psoriasisin total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL, lipoprotein a kan düzeylerinde artış, HDL ve apoprotein B düzeyinde azalışla karakterize aterojenik dislipidemiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. TNF- $\alpha$ , IL-6 ve leptinin dislipidemi oluşumunda rolü olabileceği düşünülmektedir (119).

Psoriasis hastalarında hipertansiyon prevalansında da artış görülmektedir. Ena ve ark. psoriasis hastalarında ACE aktivitesi ve renin düzeyinin arttığını bildirmişlerdir (1,120).

Metabolik sendromda adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6 ve plazminojen aktivatör tip 1 (PAI -1) gibi adipoz dokudan salınan inflamatuvar mediatörler olan

adipositokinlerin artışı sonucu olarak gelişen, kronik, düşük dereceli inflamasyon mevcuttur (119). Metabolik sendrom fizyopatolojisinde Th1 ağırlıklı inflamasyon önemli rol oynamaktadır (2). Psoriasis de Th1 ağırlıklı inflamasyonun rol aldığı kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalık olması, metabolik sendromla ortak patogenetik yollara sahip olduğunu düşündürmektedir (2).

### 2.9.3. Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasis, günümüzde koroner arter hastalıkları ve akut miyokard enfarktüsü için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (121,122). Hafif şiddetli psoriasiste net bir risk artışı ortaya konmasa da orta ve ciddi psoriasisli hastaların genel popülasyona kıyasla kardiyovasküler hastalık riski yaklaşık olarak 3 kat fazla ve serebrovasküler hastalık geçirme ihtimali daha yüksek olarak bulunmuştur (122,123,124). Gelfand ve ark.'nın 20-90 yaş arasında, 127139 hafif, 3837 şiddetli psoriasis hastasını ortalama 5,4 yıl takip ettikleri çalışmasında psoriasisle ilişkili miyokard enfarktüsü riski şiddetli psoriasisli olan genç hastalarda en yüksek bulunmuştur. Riskin yaşla birlikte azaldığı, ancak diğer kardiyovasküler risk faktörleri kontrol altına alındığında risk oranının halen yüksek kaldığı sonucuna ulaşılmıştır. Hastalık şiddetinin yüksek olduğu hastalarda miyokard enfarktüsü riskinin de daha yüksek olması psoriasiste artmış immün yanıtla birlikte miyokard enfarktüsü riskinde artış meydana geldiğini göstermektedir (122).

Psoriasiste görev alan Th1 sitokinleri, adezyon molekülleri olan ICAM- 1 ve E selektin, angiogenezde rol alan VEGF'nin kan düzeyleri; obezite ve koroner

arter hastalığında da yükselmiştir (2). Psoriasiste baskın rol alan Th 1 ve Th17 hücrelerinin endotel hasarı ve aterosklerotik plak rüptüründe de rol alması psoriasis ve ateroskleroz patogeneğinde ortak mekanizmaların rol oynadığını düşündürmektedir (125).

#### 2.9.4. Malinite

Psoriasiste immun disregulasyon nedeniyle lenfoproliferatif malinitelerde artış olduğu bildirilmektedir. Kutanöz T hücreli lenfoma ve Hogkin lenfoma psoriasis ile daha sık birliktelik göstermektedir. Gelfand ve ark.'nın 2700 psoriasisli hastayla yapılan çalışmasında lenfoma riskinin normal popülasyona göre 3 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (126).

#### 2.9.5. Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre artmış sıklıkta psikolojik hastalık görülmektedir. Yaşam kalite ölçütlerinde psoriasisin kronik obstruktif akciğer hastalığı, diyabet, hatta kanser kadar yaşam kalitesini etkilediği gösterilmiştir. 6194 hasta ile yapılan çalışmada hastaların %80 oranında hayatlarının psikolojik açıdan etkilendiği saptanmış ve hastalarda depresyon ve anksiyete oranında artış tespit edilmiştir (127). Değişik epidemiyolojik çalışmalarda hastaların %79'unda yaşam kalitesinde kötüleşme, %89'unda dış görünüşünden utanma, %42'sinde özgüven kaybı, %26'sında aile içi problemler, %18'inde bağımlılık ve alkol kullanımı %24-51' inde depresyon varlığı ve %5,5-9,7'inde intihar düşüncesi saptanmıştır (128).

#### 2.9.6. Otoimmün hastalıklar

Psoriasisli hastalarda çeşitli otoimmün hastalıkların birliktelikleri gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında Chrohn hastalığı ve ülseratif kolit sıklığının normal popülasyona göre 3,8 -7,5 kez arttığı bildirilmiştir. Multipl skleroz, tip 1 diyabetes mellitus, Graves hastalığı ve Çölyak hastalığı psoriasisle birliktelik gösteren diğer otoimmün hastalıklardır (108).

#### 2.10. Adipositokinler, Obezite ve İnflamasyon

Beyaz adipoz doku, enerjiyi trigliserid olarak depolayan, adipositlerden oluşan, yetişkin vücudunun en büyük organıdır (8). Günümüzde adipoz doku sadece enerji depolayan değil, çok çeşitli biyoaktif maddeler salgılayan, lipid ve glukoz metabolizması, vasküler fonksiyonlar, koagülasyon ve inflamasyonda rol alan aktif bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir (8).

Beyaz adipoz doku, fizyolojik süreçlerde, metabolizma, immünite ve inflamasyon gibi patolojik süreçlerde rol alan, sitokin, kemokin ve hormon benzeri faktörler salgılamaktadır (15). Genel olarak adipositokinler olarak adlandırılan bu faktörler arasında adiponektin, PBEF (pre B cell enhancing factor) / visfatin, leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4, TNF- $\alpha$ , IL-6, MCP-1 (CCL-2), IL-1 bulunmaktadır (18,129). Adipokinler etkilerini otokrin, parakrin ve sistemik yollardan gösteren çözünür moleküllerdir (18).

Adipoz doku esas olarak adipositlerden oluşmakla birlikte, pre-adipositler, lenfositler, makrofajlar, fibroblastlar ve vasküler hücreler de yağ dokusunda fonksiyon göstermektedir (17). Özellikle inflamatuvar tip makrofajlar gibi immün

sistem hücreleri beyaz adipoz dokuyu infiltre ederek, adipositlerden adipositokinlerin salınımını uyarır ve inflamatuvar sürecin devamına olanak sağlayan bir mikroçevre oluştururarak obezitedeki inflamatuvar yanıtın oluşumunda katkıda bulunur (7,8). Obezite yağ dokusunda hücre tiplerini değiştirebildiği gibi hücre fonksiyonlarını da etkileyebilmektedir (17). Zayıf kişilerde adipoz doku adiponektin, TGF- $\beta$ , IL-10, IL-4, IL-13, IL-RA ve apelin gibi antiinflamatuvar etkili sitokinler salgılamak, obezitede TNF- $\alpha$ , visfatin, resistin, anjiotensin 11 ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 gibi proinflamatuvar özellikle sitokin salınımı baskındır ve antiinflamatuvar etkili adipokinlerin salınımında azalma görülmektedir (129). Adipozite artışı ve adiposit disfonksiyonu sonucu olarak adipositokinlerin bozukluğun immunolojik mekanizmayla gelişen çeşitli hastalıkların patogeneplerinde rol oynadığı düşünülmektedir (17).

#### 2.10.1. Leptin

Leptin, 16 kDa ağırlığında, protein yapılı, uzun zincirli helikal sitokin ailesinde sınıflandırılan, sitokin benzeri bir hormondur. Leptin obese (ob) geni tarafından kodlanmaktadır (130). Büyük kısmı adipoz doku tarafından sentezlenen leptin plasenta, overler, iskelet kası, mide, pitüiter bez ve karaciğer tarafından da sentezlenmektedir. Temel görevi besin ve yağ kitlesi durumunu hipotalamusa ileterek yağ depolarını kontrol edilmesi, iştah ve kilonun düzenlenmesi olmakla birlikte; enerji homeostazı, nöroendokrin fonksiyon, anjiogenez ve üremede de rol almaktadır (2,8,131). Leptin santral etkilerinin yanında immun sistem hücreleri,

adipositler, kas ve kan hücreleri ile direk olarak etkileşerek periferik etkiler de göstermektedir (8). Leptinin deri rejenerasyonu ve saç uzamasında da rol aldığı da gösterilmiştir (8).

Leptinin doğal ve kazanılmış immunitede rol oynadığı düşünülmektedir Polimorfonükleer lökositler, monositler, makrofajlar ve lenfositler gibi immun sistem hücreleri leptin reseptörleri içermektedir ve bu hücrelerin aktiviteleri leptin tarafından düzenlenebilmektedir (131). Leptin makrofajlardan TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IL-12, polimorfonükleer nükleer lökositlerden reaktif oksijen türevlerinin salınımını artırır. NK hücrelerinin proliferasyonu, gelişimi, farklılaşması ve aktivasyonunu uyarır (131). Leptin T hücrelerinin Th1 yönünde farklılaşmasını uyarır ve Th2 yanıtını baskılar (2,6,9). Leptinin, Th1 yanıtını artırıcı etkisi, timositlerin apoptoz hızını azaltması, ICAM 1 ve CD49b gibi adezyon moleküllerini artırıcı etkisi ile proinflamatuvar özellik göstererek otoimmun hastalıklara yatkınlığı artırdığı düşünülmektedir (131).

Leptinin vasküler sistem üzerinde de etkileri bulunmaktadır (5). Leptin endotelial disfonksiyona neden olur, inflamatuvar reaksiyonları, oksidatif stresi, trombosit agregasyonunu, göçünü, vasküler düz kas hücrelerinin hipertrofisini ve proliferasyonunu uyarak, aterojenik etki göstermektedir (132,133,134).

#### 2.10.1.1. Leptin ve Psoriasis

Psoriasis keratinosit hiperproliferasyonu ve T lenfosit infiltrasyonunun hakim olduğu immun bağımlı inflamatuvar bir hastalıktır. Doğal, kazanılmış immunité ve otoimmunitéde rolü olan leptin, T hücreleri ve eozinofil gibi çeşitli hücrelerde proliferatif ve antiapoptotik aktiviteleri düzenlemektedir. Leptinin

psoriasiste T hücre fonksiyonu ve inflamasyon basamağında rol oynadığı düşünülmektedir (135). Psoriatik lezyonlarda, epidermis ve papiller dermiste yerleşen  $CD4^+$  ve  $CD8^+$  T lenfositlerin leptin reseptörlerine sahip olduğu gösterilmiştir. Leptin reseptörünün uyarılmasıyla birlikte Th17 ve Th1 immun yanıtları tetiklenir, monositler tarafından salınan  $TNF-\alpha$ , IL-6 ile T lenfositler tarafından salınan IFN- $\gamma$  miktarı artar ve düzenleyici T hücrelerinin fonksiyonu bozulur (136). Leptin ayrıca psoriatik deride otokrin keratinosit proliferasyonunu ve inflamatuvar hiperplaziyi uyaran amfiregulin ekspresyonunu da tetiklemektedir (137). Bu nedenle leptinin inflamasyonu başlatmak veya artırmak yoluyla psoriasis ve obezite ilişkisinde bağlantı kuran mediyatörlerden biri olabileceği düşünülmektedir (12).

Hiperleptineminin ateroskleroz gibi obezite ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda da rol oynayabilmesi nedeniyle, ciddi psoriasisli hastalardaki kardiyovasküler hastalık sıklığı artışında artmış leptin düzeyinin katkısının olabileceği de düşünülmektedir (12). Yapılan çeşitli araştırmalarda psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre leptin düzeylerinin artmış olduğu bildirilmektedir (12,114,136). Takahasi ve ark. topikal glukokortikoid ile birlikte infliksimab, adalimumab, ustekinumab ve darbant UVB tedavileri alan hastaların tedavi sonrası serum leptin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma olduğunu raporlamıştır (138).

## 2.10.2. Resistin

İlk kez 2001 yılında fare adipositlerinde keşfedilmiş olan resistinin insulin direncinde önemli rol oynadığı ve diyabet ile obezite bağlantısını sağladığı öne sürülmüştür (13). Resistin, 12,5 kDa ağırlığında, 108 aminoasitten oluşan bir polipeptittir. Resistin, resistin like molecules (RELM) olarak da adlandırılan, sisteinden zengin protein ailesi içinde sınıflandırılmaktadır (15). İnsan resistin geni 19. kromozom yerleşimlidir (15).

İlk defa adipoz dokuda tanımlanan resistinin sentezi farelerde adipoz dokuya sınırlı olmasına rağmen; insanlarda adipositlerde çok az miktarda saptanmakta, ya da saptanamamaktadır (8,17). Gen analizleri sonucunda periferik kan hücreleri, makrofajlar ve kemik iliği hücrelerinin resistinin en çok sentezlendiği yerler olduğu saptanmıştır (139,140). Adipoz dokunun stromal kompartımanında bulunan makrofajlar adipoz dokudan salgılanan resistinin önemli bir kısmını sentezler (15). İnsanlarda resistinin insulin direncindeki rolüyle ilgili değişken sonuçlar elde edilmiştir. Resistinle insulin direncinin bağlantılı olduğu çalışmalar olduğu gibi serum resistin düzeylerinin adipozite ve insulin direnciyle korelasyon göstermediği yönünde çalışmalar da mevcuttur (17,141, 142,143).

Diyabet ve obezite ilişkisinde rolü olduğu öne sürülen resistinin son zamanlarda yapılan çalışmalarda metabolik, inflamatuvar ve otoimmün hastalıklardaki moleküler yolakları düzenleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Resistinin inflamatuvar süreçte oynadığı rol tam olarak bilinmemekle birlikte in vivo ve in vitro olarak proinflamatuvar yanıtı tetiklediği gösterilmiştir (15).

Resistinin NFkB yolu aktivasyonuyla proinflamatuvar sitokin salınımını uyardığı düşünülmektedir (15). Proinflamatuvar mediatörler olan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  , IL-6 ve lipopolisakkaritler (LPS) de periferel kan mononükleer hücrelerinde resistin ekspresyonunu kuvvetli olarak artırmaktadır (15). Resistin otokrin etkiyle doz bağımlı olarak kendi salınımını uyarmaktadır (2,15).

Resistinin obezite ilişkili subklinik inflamasyon, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalıklar, nonalkolik yağlı karaciğer, romatolojik hastalıklar, malign tümörler, inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik böbrek yetmezliğinde de rol oynadığı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (15).

#### 2.10.2.1. Resistin ve Psoriasis

Resistin inflamasyon, immunité, obezite ve insülin direncinde görev almaktadır (141,144). İn vitro olarak resistinin nötrofiller için kuvvetli kemoatraktan özellik gösteren ve keratinosit proliferasyonunu uyaran inflamatuvar sitokinler olan TNF- $\alpha$  ve CXCL8 düzeyini artırdığı gösterilmiştir (2,47). Ayrıca monosit ve makrofajlardan TNF- $\alpha$  ve IL-12 gibi sitokinlerinin salınımını artırmaktadır (2,15). Bu özellikleri nedeniyle resistin obezite ve insülin direncinin eşlik ettiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasisde ilgi çekici bir molekül haline gelmiştir. Yapılan bazı çalışmalarda psoriasisli hastalarda resistin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (48,145,146). Coimbra ve ark. topikal tedavi, darbant UVB ve PUVA tedavisi alan toplam 44 psoriasisli hastayla yaptıkları çalışmada darbant UVB ve PUVA tedavisi alanların tedavi sonrasında serum resistin düzeylerinde

azalma olduğunu, topikal tedaviyle ise resistin düzeylerinin değişmediğini raporlamıştır (20).

### 2.10.3. Adiponektin

Adiponektin 244 aminoasitten oluşan, yaklaşık 28 kDa ağırlığında kompleman faktörü c1q protein ailesine ait bir polipeptittir. Adiponektin, dolaşımda en çok miktarda bulunan adipositokindir (147). Adiponektinin büyük bir kısmı beyaz adipoz dokuda bulunan matür adipositler tarafından üretilir. Ayrıca iskelet kası hücreleri, kardiyak miyositler ve endotel hücrelerinde de üretilmektedir. Monositler, B hücreleri, NK hücreleri ve T hücreleri de adiponektinin üretimine katkıda bulunmaktadır (148). Adiponektin monomerleri önce trimerler, daha sonra da hekzamer formunda olan, 180 kDa ağırlığında düşük molekül ağırlıklı adiponektin ve 16-mer formunda ve 400-600kDa ağırlığında yüksek molekül ağırlıklı (YMA) adiponektin gibi daha büyük polimerik kompleksler oluşturmaktadır (6). Yüksek molekül ağırlıklı adiponektin en aktif adiponektin formudur. İnsulin direnci ve metabolizmayı yansıtan en duyarlı belirteçtir (149).

Adiponektin; enerji metabolizması, insülin direnci, vasküler fizyoloji gibi birçok süreçte rol almaktadır (8). Adiponektin AMP aktive protein kinaz (AMPK5) inhibisyonuyla karaciğerde glukoneogenezi inhibe eder, iskelet kası ve karaciğerde serbest yağ asidi oksidasyonunu uyararak metabolik etki gösterir (130). Adiponektin iskelet kasında ve adipoz dokuda glukoz taşıyıcı (GLUT)-4 translokasyonunu artırarak insülin duyarlılığını artırmaktadır (130).

Metabolizmada düzenleyici görevi olan adiponektinin son zamanlarda antiinflamatuvar etkileri üzerinde durulmaktadır (18,23). Adiponektin T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu engeller (6). NK hücrelerinin IL-2 ile ilişkili olarak gerçekleşen sitotoksik aktivitesini baskılar (6,7). TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN- $\gamma$  üretimini azaltır, monosit hücre adezyonunu, makrofaj fagositik aktivitesini azaltır (6). IL-10 ve IL -1RA gibi antiinflamatuvar mediatörlerin monositler, monosit kökenli makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından salınımını artırır (6). Ayrıca endotelial hücrelerden IL-8, vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM -1 ) ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini azaltır (23).

Adiponektin düzeyleri diğer adipokinlerden farklı olarak obezite ve insulin direnciyle bağlantılı olan hastalıklarda azalmaktadır. Adipoz doku artışı ile ilişkili olmayan romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ( SLE), inflamatuvar barsak hastalıkları, tip 1 diabetes mellitus ve kistik fibrosis gibi inflamatuvar ve otoimmün hastalıklarda ise adiponektin düzeyinde artış bildirilmektedir (8).

#### 2.10.3.1. Adiponektin ve Psoriasis

Psoriasis ve komorbiditelerinin oluşumunda kronik inflamasyon önemli rol oynamaktadır (18). Antiinflamatuvar, antidiyabetik ve antiaterojenik etkileri olan adiponektinin serum düzeyi obezite, tip 2 diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarda azalmıştır ve adiponektinin metabolik sendromla yakın ilişkili olduğu düşünülmektedir (6,19,23,129). Metabolik sendromun sık görüldüğü bir hastalık olan psoriasiste de adiponektin düzeylerinin azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (5,19). Nakajima ve ark. psoriasis hastalarında sağlıklı

kontrollere göre YMA adiponektin düzeylerinde azalma olduğunu bildirmişlerdir (146). Takahashi ve ark. psoriasis hastalarında plazma total adiponektin düzeylerinin azaldığını ve adiponektinin PASI ve TNF- $\alpha$  ile ters yönde korelasyon gösterdiğini raporlamıştır (114). Başka bir çalışmada ise normal kilolu psoriasis hastalarında serum total adiponektin düzeylerinin sağlıklı kişilere ve obez psoriasis hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (150).

Psoriatik hastalardaki IL-6 ve TNF- $\alpha$  yüksekliğinin adipoz doku tarafından salgılanan adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (8). Psoriasiste düşük adiponektin düzeylerinin obeziteden bağımsız olarak, eşlik eden obezite varlığında ise obezite ile sinerjistik olarak metabolik sendrom veya kardiyovasküler hastalıklar gibi psoriasise eşlik edebilen hastalıkların gelişiminde rol oynayabileceği düşünülmektedir (8).

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Olgu Seçimi**

Çalışmamızda Ocak 2011 ve Aralık 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji polikliniğine başvuran psoriasis vulgaris tanılı hastaların dosya kayıt ve arşiv bilgileri geriye dönük olarak incelenmiştir. Çalışmaya 18 yaş üstü, sistemik tedavi endikasyonu almış, 25'i metotreksat ve 21'i siklosporin tedavisi başlanmış toplam 46 hasta alınarak iki tedavi grubuna randomize edilmiştir. Kontrol grubuna ise psoriasis vulgaris veya başka herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi açısından uyumlu 46 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Gebelik, laktasyon, diyabet, hipertansiyon, aterosklerotik kalp hastalığı, hepatik ve renal yetmezlik, sistemik inflamatuvar hastalık, kanser, pulmoner, nörolojik, hematolojik hastalık, antimikrobiyal tedavi gerektiren akut enfeksiyon, psoriasis vulgaris dışında inflamatuvar deri hastalığı bulunan, herhangi bir hastalık için immunsupresif veya antiinflamatuvar tedavi alan ve son 1 ayda sistemik psoriasis tedavisi almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

#### **3.2. Kullanılan Yöntemler**

Çalışma öncesinde yerel etik kurul onayı ve tüm hastalardan çalışma konusunda bilgilendirildiklerine dair yazılı onay formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, hastalık süresi, özgeçmişinde bulunan diğer sistemik hastalıklar, sigara kullanımı öyküsü, aile

hikayesi varlığı, biyopsi tanısı ve daha önce almış olduğu tedaviler, PASI skoru, mukoza, tırnak tutulumu varlığı geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Her iki tedavi grubundaki hastaların tedavi öncesi tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar, viral hepatit belirteçleri, akciğer grafisi değerlendirilmiş, tedavinin 1. ayında 2 haftada bir, daha sonraki aylarda da ayda bir kez gönderilen tam kan sayımı, biyokimya, tam idrar tetkiki sonuçları incelenmiştir. Metotreksat tedavisi 20 mg/hft dozunda i.m olarak başlanan hastalarda tedavi sırasında ortaya çıkabilen bulantı, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi, stomatit, saç dökülmesi, enfeksiyona yatkınlık gibi yan etkiler dosya kayıtlarından incelenmiştir.

Siklosporin tedavisi, orta şiddetli psoriasis olan hastalarda 3 mg/ kg dozunda başlanarak tedavi etkinliğine göre gerektiğinde 5 mg/kg dozuna kadar artırılmış, şiddetli psoriasis olan hastalarda ise 5 mg/ kg dozunda başlanmıştır. Tedavi esnasında ortaya çıkabilen ilaca bağlı hipertansiyon, nefrotoksisite, immunsupresyon, hipertrikoz, parestezi, gingival hiperplazi gibi yan etkiler dosya kayıtlarından incelenmiştir.

Hastaların tedavi öncesinde ve aylık olarak Psoriasis Alan Şiddet İndeksi skoru (PASI) kaydedilmiştir. PASI değeri aşağıda belirtildiği şekilde hesaplanmıştır:

$$= 0.1(Eb+Ib+Db)Ab+0,2(Eu+Iu+Du)Au+0,3(Eg +Ig +Dg)Ag+0,4(Ea +Ia+ Da)Aa$$

E: Eritem, I: Indurasyon, D: Deskuamasyon düzeyleri bakımından Hafif: 1, orta: 2, şiddetli: 3 ve çok şiddetli: 4 şeklinde puanlandırılır.

Her bir lezyon baş (b), üst ekstremité (u), gövde (g), alt ekstremité (a) yerleşimlerine göre katsayılarıyla (baş: 0,1, üst ekstremité: 0,2, gövde: 0,3, alt

ekstremiteler: 0,4) ve tutulum alanlarıyla (A) çarpılarak ve daha sonra ayrı ayrı toplanarak hesaplanır.

Tutulum alanı değeri vücut yüzeyinin tutulum oranına karşılık gelir. A: 1 (%1-9), A: 2 ( %10 -29) , A: 3 (%30-49), A: 4 (%50-69) , A: 5 (%70-89) , A: 6 (%90-100) şeklinde 1-6 arasında puanlama yapılır.

#### Bel Çevresi:

Arcus costarum ve spina iliaca anterior superior arası mesafenin orta noktasından ölçülmüştür.

#### Kalça Çevresi:

Arkada gluteus maksimus'un önde ise simfiz pubis'in üzerinden geçen en geniş çap ölçülmüştür.

#### Tanita:

Vücut kompozisyon analizi yapmak amacıyla biyoimpedans prensibine dayanan TANITA TBF 300 modelindeki cihaz kullanılmıştır. Yaş, cinsiyet, boy, elbise ağırlığı bilgileri girilerek hasta tartım platformuna çıkarılmıştır. Vücut ağırlığı, beden kitle indeksi ve vücut yağ kitlesi ölçülmüştür. Cihaz vücut analizini tamamladığında verilerin çıktısı alınmıştır.

Metotreksat ve siklosporin tedavisi başlanılan grupların tedavi öncesinde ve aylık olarak kaydedilmiş olan PASI skorları incelenerek, tedavi öncesinde ve PASI 75 değerine ulaşıldığında alınmış olan serum örneklerinde leptin, resistin,

yüksek molekül ağırlıklı adiponektin, TNF- $\alpha$ , CRP, LDL kolesterol, total kolesterol, trigliserid düzeyi, HDL kolesterol, açlık kan şekeri ve insulin düzeyleri ölçülmüş ve HOMA-IR indeksi (AKŞ X insulin/405) hesaplanmıştır. Ayrıca Tanita cihazı ile ölçülmüş olan vücut ağırlığı, beden kitle indeksi, vücut yağ kitlesi, bel ve kalça çevresi değerleri ve bel/ kalça çevresi oranı kaydedilmiştir.

Serum Örneklerinin değerlendirilmesi:

Leptin, resistin, yüksek molekül ağırlıklı adiponektin ve TNF- $\alpha$  ölçümü için tedavi öncesinde ve hastalar PASI 75 değerinde ulaştığı zaman 10-12 saat açlık sonrası, antekübital bölgeden yaklaşık 5 cc venöz kan örnekleri alınırken, sağlıklı gönüllülerden ise sadece bir kez olmak üzere antekübital bölgeden venöz kan örneği alınmıştır.

Hastalar ve sağlıklı gönüllülerden alınmış olan venöz kan örnekleri 3000 g de 10 dakika santrifüj edilerek, üstte kalan serum tabakası ependorflara ayrılarak ölçüm zamanına kadar -80 derecede saklanmıştır.

Serum örneklerinde leptin, resistin, yüksek molekül ağırlıklı adiponektin ve TNF- $\alpha$  ELISA yöntemiyle kantitatif olarak değerlendirilmiştir. Leptin ölçümünde DRG leptin sandwich ELISA (katalog no: EIA 2395) YMA adiponektin ölçümünde R&D Systems Quantikine İnsan YMA adiponektin ELISA (katalog no: DHWADO), resistin ölçümünde Ebioscience İnsan resistin platinum ELISA (katalog no: BMS2040), TNF- $\alpha$  ölçümünde Ebioscience İnsan TNF- $\alpha$  Platinum ELISA (katalog no: BMS223/4) hazır kitleri kullanılmıştır.

Serum örnekleri ticari markaların kit kılavuzlarına uygun olarak çalışılmıştır. Çalışma sonucunda plaklarda oluşan renk değişikliğine bağlı optik dansiteler 450 nm’lik filtre kullanılarak otomatik ELISA okuyucusu ile spektrofotometrik olarak değerlendirilmiştir.

### **3.3. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi**

Verilerin analizi SPSS for Windows 11,5 paket programında yapılmıştır. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin dağılımının normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testiyle araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sürekli ve kesikli sayısal değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma veya medyan (minimum- maksimum) olarak kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) şeklinde gösterilmiştir.

Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student’s t testiyle, ikiden fazla grup arasındaki farkın önemliliği ise Tek Yönlü Varyans Analizi (One-Way ANOVA) ile araştırılmıştır. Gruplar arasında medyan yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U testiyle araştırılmıştır. Tek Yönlü Varyans Analizi sonuçlarının anlamlı bulunması post hoc Tukey HSD veya Conover’in parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanılarak farka neden olan durum(lar) belirlenmiştir.

Gruplar içerisinde tedavi öncesine göre tedavi sonrası ölçümlere ait ortalama değerlerde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı Bağımlı t-testiyle, medyan değerlerde istatistiksel olarak anlamlı değişimin olup olmadığı ise Wilcoxon İşaret testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler

Pearson'un Ki-Kare veya Fisher'in Kesin sonuçlu testi ile incelenmiştir. Sürekli ve kesikli sayısal değişkenlerin birbirleri arasında anlamlı ilişkinin olup olmadığı ise Spearman'ın Korelasyon testi kullanılarak araştırılmıştır.

Tüm verilerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı alarak sistemik tedavi endikasyonu konmuş ve kliniğimizde metotreksat tedavisi başlanmış 25 (%54,3) ve siklosporin tedavisi başlanmış 21 (%45,7) hasta olmak üzere toplam 46 hasta dahil edilmiştir. Kontrol grubuna ise psoriasis vulgaris veya başka herhangi bir inflamatuvar deri hastalığı olmayan ve hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve beden kitle indeksi açısından uyumlu 46 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması  $37,4 \pm 11,5$  olarak belirlenmiştir. (Tablo 2). Yaş ortalaması metotreksat alan grupta  $40,4 \pm 9,5$ , siklosporin alan grupta  $33,8 \pm 10,5$ , kontrol grubunda ise  $38,5 \pm 14,0$  olarak saptanmıştır. Tüm hastalar ve kontrol grubunun yaş ortalaması değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,992$ ), (Tablo 2). Tedavi grupları ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması yönünden anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,177$ ), (Tablo 3).

Çalışmaya alınan hasta grubu 29 (%63) erkek, 17 (%37) kadın hastadan oluşmaktadır (Tablo 2). Metotreksat tedavi grubunda 15 (%60) erkek, 10 (%40) kadın hasta bulunurken, siklosporin tedavi grubunda ise 14 (%66,7) erkek, 7 (%33,3) kadın hasta bulunmaktadır. Kontrol grubu ise 29 (%63) erkek, 17 (%37) kadın sağlıklı gönüllüden oluşmaktadır (Tablo 2,3). Gruplar kadın ve erkeklerin dağılımı açısından homojendir ( $p=0,897$ ), (Tablo 3).

Tüm hastalar değerlendirildiğinde medyan hastalık süresi ortalama 12 yıl olup, bu sürenin 1 ile 40 yıl arasında değiştiği belirlenmiştir (Tablo 2).

Metotreksat alan grupta medyan hastalık süresi 13,5 yıl olup 1 ile 40 yıl arasında, siklosporin grubunda ise 9 yıl olup 1 ile 25 yıl arasında değiştiği saptanmıştır. Metotreksat grubunun hastalık süresinin siklosporin grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha uzun olduğu belirlenmiştir ( $p=0,039$ ), (Tablo 3).

Tüm hastalarda aile öyküsü değerlendirildiğinde 1° akrabalarında psoriasis öyküsü pozitifliği 8 hastada (%17,8) saptanmış olup metotreksat alan grupta 4 (%16,7), siklosporin alan grupta da 4 (%19) kişide aile öyküsü pozitifliği saptanmıştır (Tablo 2,3). Gruplar arasında aile öyküsü varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=1,00$ ), (Tablo 3).

Tüm hastaların medyan PASI değeri 11,2 olup PASI değerlerinin 4,7 ile 33,2 arasında değiştiği görülmektedir (Tablo 2). Metotreksat tedavisi alan grupta medyan PASI değeri 12,9 olup değerler 4,7 ile 33,2 arasında; siklosporin tedavisi alan grupta ise 9,9 olup 6,0 ile 20,9 arasında değişmektedir. Metotreksat ve siklosporin tedavisi alan gruplar arasında PASI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,234$ ), (Tablo 3).

Çalışmaya katılan tüm hastaların takipte PASI 75 değerine ulaştığı görülmüştür. Metotreksat tedavisi alan grubun medyan PASI 75'e ulaşma süresi 4 ay olarak belirlenmiş olup değerler 3 ile 8 ay arasında değişmektedir. Siklosporin tedavisi alan grupta medyan PASI 75'e ulaşma süresi 3 ay olarak saptanmış olup değerler 2 ay ile 8 ay arasında değişmektedir. Siklosporin alan grubun PASI 75 değerine ulaşma süresinin metotreksat alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa olduğu saptanmıştır ( $p=0,048$ ), (Tablo 3).

**Tablo 2.** Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

| Değişkenler           | Hasta Grubu<br>(n:46) | Kontrol Grubu<br>(n:46) | p-değeri |
|-----------------------|-----------------------|-------------------------|----------|
| Yaş (yıl)             | 37,4±11,5             | 38,5±14,0               | 0,992†   |
| Cinsiyet              |                       |                         | -        |
| Kadın                 | 17 (%37,0)            | 17 (%37,0)              | 1,00#    |
| Erkek                 | 29 (%63,0)            | 29 (%63,0)              | 1,00#    |
| Hastalık Süresi (yıl) | 12 (1-40)             | -                       | -        |
| Aile Hikayesi         | 8 (%17,8)             | -                       | -        |
| PASI                  | 11,2 (4,7-33,2)       | -                       | -        |

†: Student's t testi, # Fisher'in kesin sonuçlu testi

**Tablo 3.** Tedavi Grupları ve Kontrol Grubundaki Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri

| Değişkenler                  | MTX<br>(n:25)   | CYC<br>(n:21)  | Kontrol<br>(n:46) | p-değeri      |
|------------------------------|-----------------|----------------|-------------------|---------------|
| Yaş (yıl)                    | 40,4±9,5        | 33,8±10,5      | 38,5±14,0         | 0,177†        |
| Cinsiyet                     |                 |                |                   | 0,897‡        |
| Kadın                        | 10 (%40,0)      | 7 (%33,3)      | 17 (%37,0)        |               |
| Erkek                        | 15 (%60,0)      | 14 (%66,7)     | 29 (%63,0)        |               |
| Hastalık Süresi (yıl)        | 13,5 (1-40)     | 9 (1-25)       | -                 | <b>0,039¶</b> |
| Aile Hikayesi                | 4 (%16,7)       | 4 (%19,0)      | -                 | 1,000#        |
| PASI                         | 12,9 (4,7-33,2) | 9,9 (6,0-20,9) | -                 | 0,234¶        |
| PASI 75'e ulaşma süresi (ay) | 4 (3-8)         | 3 (2-8)        | -                 | <b>0,048¶</b> |

†: Tek yönlü varyans Analizi (One-Way ANOVA), ‡: Pearson'un Ki-Kare testi, ¶: Mann Whitney U testi, # Fisher'in kesin sonuçlu testi

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi beden kitle indeksi ortalaması 27,8±5,8 kg/m<sup>2</sup>, siklosporin tedavisi alan grupta ise 26,1±4,2 kg/m<sup>2</sup> olarak bulunmuştur. Tüm hastaların tedavi öncesi BKİ ortalaması 26,8±5,0 kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun BKİ ortalaması ise 25,1±4,6 kg/m<sup>2</sup> olarak

belirlenmiştir. Tüm hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunun tedavi öncesi BKİ ortalaması ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,093$ ), (Tablo 4).

Metotreksat alan grupta hastaların tedavi öncesi ortalama vücut ağırlığı  $75,1 \pm 16,1$  kg, siklosporin alan grupta ise  $75,5 \pm 15,0$  kg olarak bulunmuştur. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, tedavi öncesi ortalama vücut ağırlığı  $75,3 \pm 14,8$  kg olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ortalama vücut ağırlığı ise  $72,0 \pm 13,3$  kg olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında vücut ağırlıkları ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,270$ ), (Tablo 4).

Metotreksat tedavisi alan grubun tedavi öncesi medyan vücut yağ kitlesi değeri 18,4 kg olup değerler 3,8 ile 58,4 arasında, siklosporin tedavisi alan grubun ise 18,9 kg olup değerler 2,5 ile 36,1 arasında değişmekteydi. Tüm hastalar değerlendirildiğinde, medyan vücut yağ kitlesi değeri 18,5 kg olup değerler 2,5 ile 58,4 arasında değişmekteydi. Kontrol grubunun vücut yağ kitlesi ise 16,0 kg olup değerler 2,0 ile 39,0 arasında değişmekteydi. Tüm hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında vücut yağ kitlesi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,187$ ), (Tablo 4).

Metotreksat alan hasta grubunda tedavi öncesi bel çevresi ortalaması  $96,4 \pm 14,0$  cm, siklosporin alan hasta grubunda ise  $92,5 \pm 12,4$  cm olarak tespit edilmiştir. Tüm hastaların tedavi öncesi bel çevresi ortalaması  $94,1 \pm 12,8$  cm olarak ölçülmüştür. Kontrol grubunun bel çevresi ortalaması ise  $89,5 \pm 13,3$  cm olarak saptanmıştır. Tüm hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar

arasında bel çevresi değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ( $p=0,090$ ), (Tablo 4).

Metotreksat alan hasta grubunda tedavi öncesi kalça çevresi ortalaması  $100,4\pm10,8$  cm; siklosporin alan hasta grubunda ise  $101,8\pm8,8$  cm olarak bulunmuştur. Tüm hastaların tedavi öncesi kalça çevresi ortalaması  $100,6\pm9,3$  cm, olarak belirlenmiştir. Kontrol grubunun kalça çevresi ortalaması  $99,4\pm10,1$  cm olarak saptanmıştır. Tüm hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında kalça çevresi değerleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,543$ ), (Tablo 4).

Metotreksat alan grupta tedavi öncesi ortalama bel/kalça çevresi oranı ortalama  $0,95\pm0,06$ , siklosporin alan grupta ise  $0,90\pm0,07$  olarak saptanmıştır. Tüm hastaların tedavi öncesi ortalama bel/kalça çevresi oranı ortalama değeri  $0,93\pm0,07$  olarak saptanmıştır. Kontrol grubunda bel/kalça çevresi oranı  $0,89\pm0,07$  olarak bulunmuştur. Tüm hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, hasta grubunun bel/kalça çevresi oranı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0,015$ ), (Tablo 4).

**Tablo 4.** Hasta Grubundaki Olguların Tedavi Öncesi Antropometrik Ölçümlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

| Değişkenler                                       | Hasta Grubu<br>(n:46) | Kontrol Grubu<br>(n:46) | p-<br>değeri  |
|---------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------|
| <b>Beden Kitle İndeksi<br/>(kg/m<sup>2</sup>)</b> | 26,8±5,0              | 25,1±4,6                | 0,093†        |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>                        | 75,3±14,8             | 72,0±13,3               | 0,270†        |
| <b>Vücut yağ kitlesi (kg)</b>                     | 18,5 (2,5-58,4)       | 16,0 (2,0-39,0)         | 0,187¶        |
| <b>Bel Çevresi (cm)</b>                           | 94,1±12,8             | 89,5±13,3               | 0,090†        |
| <b>Kalça Çevresi (cm)</b>                         | 100,6±9,3             | 99,4±10,1               | 0,543†        |
| <b>Bel/Kalça Oranı</b>                            | 0,93±0,07             | 0,89±0,07               | <b>0,015†</b> |

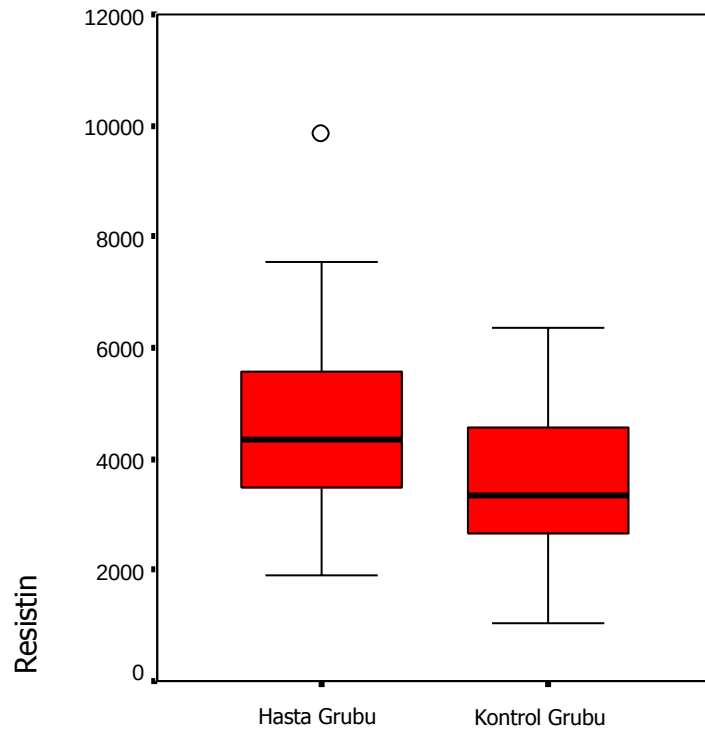
†: Student's t testi, , ¶: Mann Whitney U testi

Hastaların laboratuvar değerleri incelendiğinde;

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi medyan serum leptin düzeyi 11,0 ng/mL olup değerler 0,3 ile 48,8 arasında; siklosporin grubunda ise 10,4 ng/mL olup değerler 1,1 ile 33,0 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde; tedavi öncesi medyan serum leptin düzeyi 10,7 ng/mL olup değerler 0,1 ile 48,8 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda medyan serum leptin düzeyi ise 6,8 ng/mL olup değerler 0,0 ile 77,7 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde; hasta grubunun tedavi öncesi medyan serum leptin düzeyleri ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,290), (Tablo 5).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi serum resistin düzeyi medyan değeri 4243 ng/mL olup değerler 2272 ile 7543 arasında, siklosporin grubunda ise 4068 ng/mL olup değerler 1913 ile 9858 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde; tedavi öncesi serum resistin düzeyi medyan

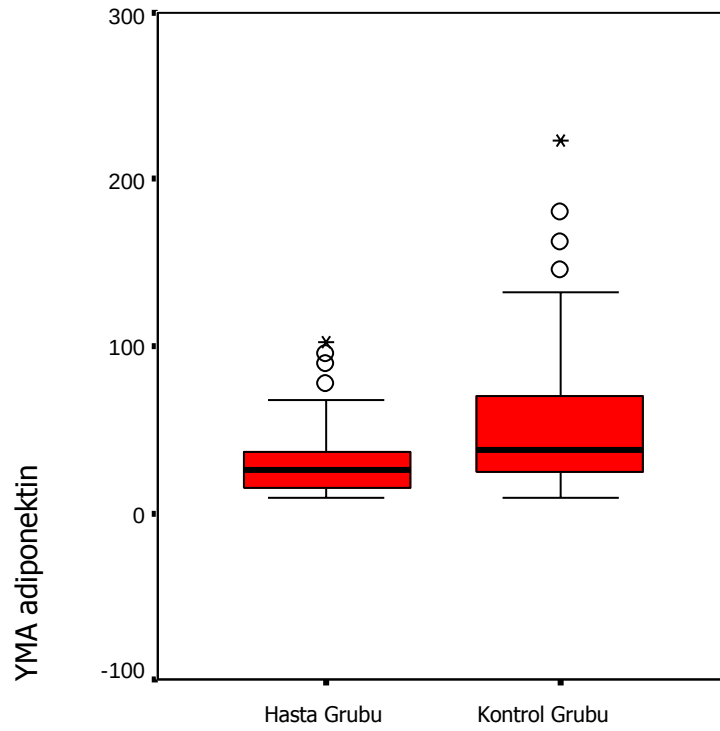
değeri 4334 pg/mL olup değerler 1913 ile 9858 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise 3340 pg/mL olup değerler 1034 ile 6373 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubunun tedavi öncesi medyan serum resistin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ), (Şekil 1, Tablo 5).



**Şekil 1.** Tedavi öncesi serum resistin düzeylerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi serum YMA adiponektin düzeyi medyan değeri 26,1 ng/mL olup değerler 9,0 ile 61,8 arasında; siklosporin tedavisi alan grupta 25,0 ng/mL olup değerler 10,9 ile 101,8 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde; hasta grubunda tedavi öncesi serum YMA adiponektin düzeyi medyan değeri 25,7 ng/mL olup, değerler 8,9 ile 101,8

arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise 37,5 ng/mL olup değerler 8,7 ile 222,9 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubunun medyan serum YMA adiponektin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır ( $p=0,002$ ), (Şekil 2, Tablo 5).



**Şekil 2.** Tedavi öncesi serum YMA adiponektin düzeylerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı

Metotreksat tedavisi alan grupta HOMA-IR indeksi medyan değeri 1,5 olup, değerler 0,4 ile 4,8 arasında, siklosporin tedavisi alan grupta 1,5 olup değerler 0,9 ile 6,4 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi öncesi HOMA-IR indeksi medyan değeri 1,5 olup değerler 0,4 ile 6,4 arasında değişmektedir. Kontrol grubunda ise 1,5 olup değerler 0,7 ile 3,5

arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında medyan HOMA-IR indeksi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ( $p=0,430$ ), (Tablo 5).

Metotreksat alan grupta tedavi öncesi medyan CRP değeri 4,9 mg/L olup değerler 1,2 ve 24,8 arasında, siklosporin alan grupta 2,8 mg/L olup değerler 1,0 ile 15,6 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi öncesi medyan CRP değeri 4,0 mg/L olup değerler 1,0 ile 24,8 arasında değişmektedir. Kontrol grubunun medyan CRP değeri 1,8 mg/L olup değerler 1,0 ile 6,2 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubunun medyan CRP değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ), (Tablo 5).

Metotreksat alan grupta tedavi öncesi serum TNF- $\alpha$  düzeyi 3 (%12) hastada, siklosporin alan grupta 2 (%9) hastada ölçülebilmıştır. Hastaların geri kalan kısmında ise TNF- $\alpha$  düzeyinin ELISA yöntemi ile ölçülebilir sınırların altında olduğu saptanmıştır. Tüm hastalar değerlendirildiğinde toplam 5 hastada tedavi öncesi serum TNF- $\alpha$  düzeyi ELISA yöntemi ile ölçülebilir sınırlarda saptanmıştır. Kontrol grubunda ise hiçbir olgunun serum örneğinde TNF- $\alpha$  ölçülebilir düzeyde saptanmamıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grubunda TNF- $\alpha$  ölçülebilen olgu sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,056$ ), (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Serum Leptin, Resistin, YMA Adiponektin, HOMA-IR İndeksi, CRP ve TNF- $\alpha$  Ölçümlerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

| Değişkenler                                     | Hasta Grubu<br>(n:46) | Kontrol Grubu<br>(n:46) | p-<br>değeri       |
|-------------------------------------------------|-----------------------|-------------------------|--------------------|
| <b>Leptin</b> (ng/mL)                           | 10,7 (0,1-48,8)       | 6,8 (0,0-77,7)          | 0,290 †            |
| <b>Resistin</b> (pg/mL)                         | 4334 (1913-9858)      | 3340 (1034-6373)        | <b>0,002</b> †     |
| <b>YMA Adiponektin</b> (ng/mL)                  | 25,7 (8,9-101,8)      | 37,5 (8,7-222,9)        | <b>0,002</b> †     |
| <b>HOMA</b>                                     | 1,5 (0,4-6,4)         | 1,5 (0,7-3,5)           | 0,430 †            |
| <b>CRP</b> (mg/L)                               | 4,0 (1,0-24,8)        | 1,8 (1,0-6,2)           | <b>&lt;0,001</b> † |
| <b>TNF-<math>\alpha</math> ölçülebilen olgu</b> | 5 (%10,9)             | -                       | 0,056 ¶            |

†: Mann Whitney U testi, ¶: Fisher'in Kesin sonuçlu testi

Serum leptin, resistin ve yüksek molekül ağırlıklı adiponektinin PASI, BKİ ve HOMA- IR indeksi ile korelasyonları değerlendirildiğinde;

Hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile PASI şiddeti değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $r=-0,100$  ve  $p=0,506$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,532$  ve  $p<0,001$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda serum leptin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,426$  ve  $p<0,001$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda tedavi öncesi serum resistin düzeyleri ile PASI şiddeti değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $r=-0,053$  ve  $p=0,726$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda tedavi öncesi serum resistin düzeyleri ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,240$  ve  $p=0,021$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda tedavi öncesi serum resistin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $r=-0,020$  ve  $p=0,85$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda tedavi öncesi serum YMA adiponektin düzeyleri ile PASI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $r=-0,103$  ve  $p=0,494$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda tedavi öncesi serum YMA adiponektin ile BKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönde korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,408$  ve  $p<0,001$ ), (Tablo 6).

Hasta grubunda tedavi öncesi serum YMA adiponektin değerleri ile HOMA-IR indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönlü korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,393$  ve  $p<0,001$ ), (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hasta Grubundaki Olguların Tedavi Öncesi Serum Leptin, Resistin ve YMA Adiponektin düzeyleri ile PASI, HOMA-IR indeksi ve BKİ Arasındaki Korelasyon Katsayıları ve Önemlilik Düzeyleri

| Değişkenler                     | Leptin           | Resistin     | YMA Adiponektin  |
|---------------------------------|------------------|--------------|------------------|
| <b>PASI</b>                     |                  |              |                  |
| <i>Korelasyon Katsayısı (r)</i> | -0,100           | -0,053       | -0,103           |
| <i>p-değeri</i> <sup>†</sup>    | 0,506            | 0,726        | 0,494            |
| <b>HOMA-IR</b>                  |                  |              |                  |
| <i>Korelasyon Katsayısı (r)</i> | 0,426            | -0,020       | -0,393           |
| <i>p-değeri</i> <sup>†</sup>    | <b>&lt;0,001</b> | 0,850        | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>BKİ</b>                      |                  |              |                  |
| <i>Korelasyon Katsayısı (r)</i> | 0,532            | 0,240        | -0,408           |
| <i>p-değeri</i> <sup>†</sup>    | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,021</b> | <b>&lt;0,001</b> |

<sup>†</sup> Spearman Korelasyon testi

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi medyan serum trigliserid düzeyi 123,0 mg/ dL olup değerler 40,0 ile 362,0 arasında, siklosporin tedavisi alan grupta ise 118,0 mg/ dL olup değerler 38,0 ile 408 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde medyan trigliserid düzeyi 122 mg/dL olup değerler 38 ile 408 arasında değişmektedir. Kontrol grubunun medyan serum trigliserid düzeyi 92 mg/dL olup değerler 46 ile 329 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde, hasta grubunun trigliserid düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,005), (Tablo 7).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi ortalama düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyi 125,1±30,9 mg/dL, siklosporin tedavisi alan grupta ise 117,6±21,7 mg/dL olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi öncesi ortalama serum LDL düzeyi ortalaması 121,8±27,1 mg/dL olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun LDL düzeyi ortalaması 110,3±27,9 mg/dL olarak

saptanmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubunun LDL düzeyleri ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,062$ ), (Tablo 7).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi ortalama total kolesterol düzeyi  $197,2\pm40,1$  mg/dL, siklosporin tedavisi alan grupta ise  $184,5\pm28,2$  mg/dL olarak belirlenmiştir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi öncesi ortalama total kolesterol düzeyi  $191,5\pm35,4$  mg/dL olarak saptanmıştır. Kontrol grubunun ortalama total kolesterol düzeyi  $178,0\pm33,8$  mg/dL olarak saptanmıştır. Tüm olgular değerlendirildiğinde hasta grubu ve kontrol grubu arasında total kolesterol düzeyleri ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,078$ ), (Tablo 7).

Metotreksat grubunda tedavi öncesi medyan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) değeri 41,0 mg/dL olup değerler 31,0 ile 57,0 arasında, siklosporin tedavi grubunda 42,0 mg/dL olup, değerler 26 ile 66 arasında değişmektedir. Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi öncesi medyan HDL düzeyi 41 mg/dL olup değerler 26 ile 66 arasında değişmektedir. Kontrol grubunun medyan HDL düzeyi 46 mg/dL olup değerler 31 ile 218 arasında değişmektedir. Tüm olgular değerlendirildiğinde, hasta grubunun medyan HDL düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ( $p=0,014$ ), (Tablo 7).

**Tablo 7.** Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Serum Lipid düzeylerinin Kontrol Grubuyla Karşılaştırılması

| Değişkenler                     | Hasta Grubu<br>(n:46) | Kontrol Grubu<br>(n:46) | p-değeri      |
|---------------------------------|-----------------------|-------------------------|---------------|
| <b>Trigliserid</b> (mg/dL)      | 122 (38-408)          | 92 (46-329)             | <b>0,005¶</b> |
| <b>LDL kolesterol</b> (mg/dL)   | 121,8±27,1            | 110,3±27,9              | 0,062†        |
| <b>Total kolesterol</b> (mg/dL) | 191,5±35,4            | 178,0±33,8              | 0,078†        |
| <b>HDL kolesterol</b> (mg/dL)   | 41 (26-66)            | 46(31-218)              | <b>0,014¶</b> |

¶: Mann Whitney U testi, † Student's t testi

Hastalar PASI 75 değerlerine ulaştıklarındaki, tedavi sonrası ölçülen antropometrik ölçümler değerlendirildiğinde;

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası ortalama beden kitle indeksi 27,9±5,8 kg/m<sup>2</sup>; siklosporin tedavisi alan grupta 26,2±4,3 kg/m<sup>2</sup> olarak saptanmış olup, her iki grupta da tedavi öncesi (MTX: 27,8±5,8; CYC: 26,1±4,2 ) ve tedavi sonrası BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,374; p=0,797), (Tablo 8). Tüm hasta grubunda tedavi öncesi (26,8±5,0) ve tedavi sonrası (27,0±5,11) BKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,285), (Tablo 8). Tüm hasta grubu tedavi sonrası BKİ ortalaması ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,093).

Metotreksat alan grupta tedavi sonrası ortalama vücut ağırlığı 75,5±16,1 kg, siklosporin alan grupta 75,7±15,3 kg olarak ölçülmüş olup, her iki grupta da tedavi öncesi (MTX:75,1±16,1; CYC:75,5±15,0) ve tedavi sonrası ortalama vücut ağırlığı değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,368, p=0,699), (Tablo 8). Tüm hasta grubunda tedavi öncesi (75,3±14,8) ve

sonrası ( $75,4 \pm 15,0$ ) ortalama vücut ağırlığı değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ( $p=0,240$ ), (Tablo 8). Tüm hasta grubunun tedavi sonrası vücut ağırlığı kontrol grubuyla kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,250$ ).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası vücut yağ kitlesi medyan değeri 18,6 kg olup, değerler 4,1 ile 55,8 arasında, siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası vücut yağ kitlesi değerleri medyan değeri 16,6 kg olup, değerler 5,2 ve 34,0 arasında değişmektedir. Her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi (MTX medyan:18,4; CYC medyan:18,9) ve tedavi sonrası vücut yağ kitlesi medyan değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,455$ ;  $p=0,205$ ), (Tablo 8). Tüm hasta grubunda da tedavi öncesi (medyan:18,5) ve sonrası (medyan 17,3) vücut yağ kitlesi değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı değişim saptanmamıştır ( $p=0,735$ ), (Tablo 8). Tüm hasta grubunda tedavi sonrası vücut yağ kitlesi değerleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,18$ ).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası ortalama bel çevresi değeri  $96,0 \pm 14,2$  cm, siklosporin alan grupta  $92,1 \pm 11,4$  cm olarak saptanmış olup, her iki grupta da tedavi öncesi (MTX:  $96,4 \pm 14,0$ ; CYC:  $92,5 \pm 12,4$ ) ve tedavi sonrası ortalama bel çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,530$ ;  $p=0,699$ ), (Tablo 8). Tüm hasta grubunda tedavi öncesi ( $94,1 \pm 12,8$ ) ve sonrası ( $94,2 \pm 12,9$ ) ortalama bel çevresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,937$ ), (Tablo 8). Tüm hasta

grubunun tedavi sonrası ortalama bel çevresi değerleri ve kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,109$ ).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası ortalama kalça çevresi  $101,6\pm10,4$  cm, siklosporin tedavisi alan grupta  $102,9\pm8,7$  cm olarak saptanmış olup, her iki grupta da tedavi öncesi (MTX: $100,4\pm10,8$ ; CYC: $101,8\pm8,8$ ) ve tedavi sonrası kalça çevreleri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,058$ ;  $p=0,211$ ), (Tablo 8). Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi sonrası ölçülen kalça çevresi ortalama değeri ( $102,2\pm9,6$ ) tedavi öncesine ( $100,6\pm9,3$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0,200$ ), (Tablo 8). Tüm hasta grubunda tedavi sonrası ortalama kalça çevresi değeri kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,790$ ).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası bel/kalça çevresi değeri ortalaması  $0,94\pm0,06$  olarak saptanmış olup, tedavi öncesine ( $0,95\pm0,06$ ) göre istatistiksel anlamlı olarak düşük saptanmıştır ( $p=0,013$ ). Bu sonucun kalça çevresi değerlerindeki artışa bağlı olduğu belirlenmiştir. Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası bel/kalça çevresi değerleri ortalaması  $0,89\pm0,06$  olarak saptanmış olup tedavi öncesi ( $0,90\pm0,07$ ) ve tedavi sonrası bel/kalça çevresi oranı ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,129$ ), (Tablo 8). Tüm hasta grubunda tedavi sonrasında ortalama bel/kalça çevresi oranı değeri ( $0,90\pm0,07$ ) tedavi öncesine ( $0,91\pm0,06$ ) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır ( $p=0,005$ ), (Tablo 8). Tüm hasta grubunun

tedavi sonrası bel/kalça oranı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( p=0,093).

**Tablo 8.** Hasta grubu İçerisinde Tedavi Gruplarına Göre Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Antropometrik Ölçümleri

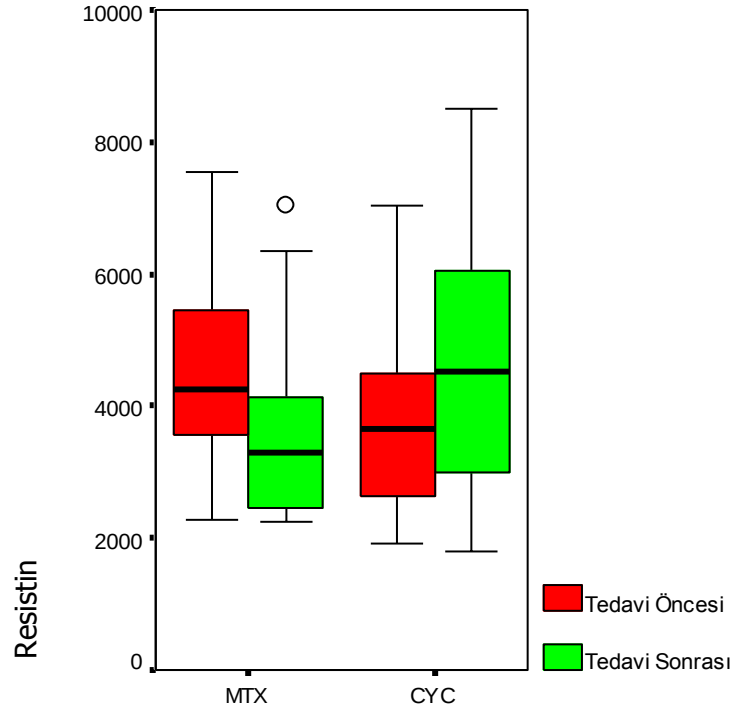
| Gruplar                          | Tedavi Öncesi   | Tedavi Sonrası  | p-değeri      |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|---------------|
| <b>Beden Kitle İndeksi (BKİ)</b> |                 |                 |               |
| MTX                              | 27,8±5,8        | 27,9±5,8        | 0,374#        |
| CYC                              | 26,1±4,2        | 26,2±4,3        | 0,797#        |
| MTX+CYC                          | 26,8±5,0        | 27,0±5,11       | 0,285#        |
| <b>Vücut Ağırlığı (kg)</b>       |                 |                 |               |
| MTX                              | 75,1±16,1       | 75,5±16,1       | 0,368#        |
| CYC                              | 75,5±15,0       | 75,7±15,3       | 0,699#        |
| MTX+CYC                          | 75,3±14,8       | 75,4±15,0       | 0,240#        |
| <b>Vücut yağ kitlesi (kg)</b>    |                 |                 |               |
| MTX                              | 18,4 (3,8-58,4) | 18,6 (4,1-55,8) | 0,455¶        |
| CYC                              | 18,9 (2,5-36,1) | 16,6 (5,2-34,0) | 0,205¶        |
| MTX+CYC                          | 18,5 (2,5-58,4) | 17,3 (4,1-55,8) | 0,735¶        |
| <b>Bel Çevresi (cm)</b>          |                 |                 |               |
| MTX                              | 96,4±14,0       | 96,0±14,2       | 0,530#        |
| CYC                              | 92,5±12,4       | 92,1±11,4       | 0,699#        |
| MTX+CYC                          | 94,1±12,8       | 94,2±12,9       | 0,937#        |
| <b>Kalça Çevresi (cm)</b>        |                 |                 |               |
| MTX                              | 100,4±10,8      | 101,6±10,4      | 0,058#        |
| CYC                              | 101,8±8,8       | 102,9±8,7       | 0,211#        |
| MTX+CYC                          | 100,6±9,3       | 102,2±9,6       | 0,200#        |
| <b>Bel/Kalça Çevresi Oranı</b>   |                 |                 |               |
| MTX                              | 0,95±0,06       | 0,94±0,06       | <b>0,013#</b> |
| CYC                              | 0,90±0,07       | 0,89±0,06       | 0,129#        |
| MTX+CYC                          | 0,91±0,06       | 0,90±0,07       | 0,005#        |

#: Bağımlı gruplar t testi, ¶ : Wilcoxon işaret testi

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası ölçülen median serum leptin düzeyi 7,4 ng/mL olup, değerler 0,0 ve 73,8 arasında, siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası ölçülen medyan leptin değeri 9,6 ng/mL olup, değerler 0,8 ile 29,3 arasında değişmektedir. Metotreksat ve siklosporin tedavi gruplarında

tedavi öncesi (MTX medyan:11; CYC medyan:10,4) ve tedavi sonrası medyan leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,476$ ;  $p=0,193$ ), (Tablo 9). Tüm hasta grubunun tedavi öncesi (medyan:10,7) ve sonrası (medyan:9,6) serum leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,860$ ), (Tablo 9). Tüm hastaların tedavi sonrası medyan serum leptin düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,512$ ).

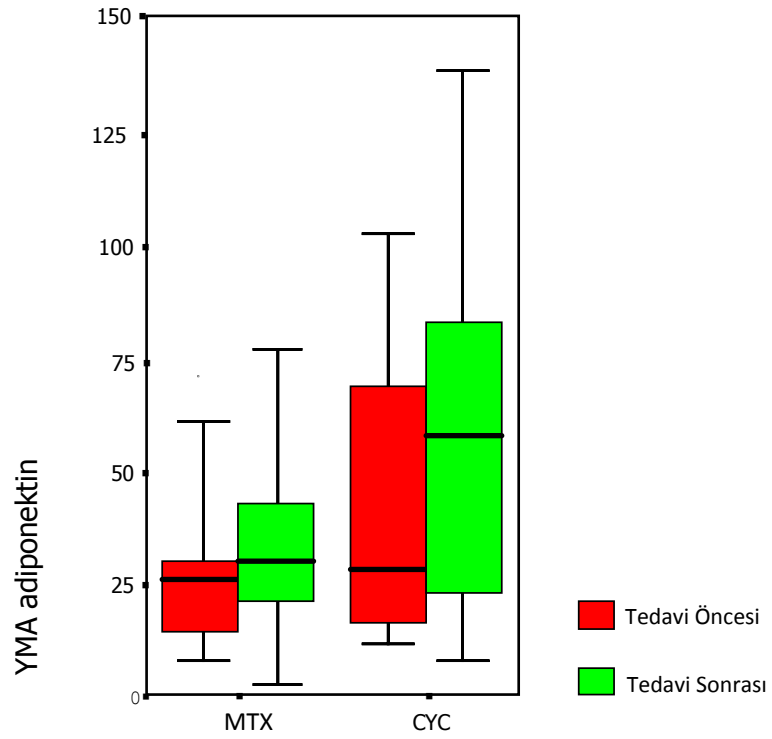
Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası serum resistin medyan değeri 3294 pg/mL olup, değerler 2253 ile 7037 arasında değişmektedir. Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası resistin değerleri tedavi öncesine (medyan:4655) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,039$ ). Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası resistin düzeyi 4509 pg/mL olarak saptanmış olup, değerler 1801 ile 8496 arasında değişmektedir. Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası resistin değerleri tedavi öncesine (medyan:3648) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,009$ ), (Tablo 9). Tüm hastaların tedavi öncesi (medyan: 4334) ve sonrası (medyan: 3588) resistin düzeyleri kıyaslandığında tedavi sonrası serum resistin düzeylerinde azalma olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,886$ ), (Tablo 9). Tüm hastaların tedavi sonrası medyan resistin düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,181$ ).



**Şekil 3.** Serum resistin düzeyinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

Metotreksat tedavisi alan hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen YMA adiponektin medyan düzeyi 29,1 ng/mL olup, değerler 2,5 ile 77,2 arasında değişmektedir. Metotreksat grubunda tedavi sonrası yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyleri tedavi öncesine (medyan:26,1) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0,034$ ). Siklosporin tedavisi alan grupta da tedavi sonrası serum yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyi medyan değeri 56,8 ng/mL olup, değerler 8,7 ile 139,6 arasında değişmektedir. Siklosporin grubunda da tedavi sonrası yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyleri tedavi öncesi değerlerden (medyan:25,0) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,028$ ), (Şekil 4, Tablo 9). Tüm hastaların tedavi öncesi (medyan:25,7) ve sonrası YMA adiponektin düzeyleri

(medyan:29,5) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup tedavi sonrası YMA adiponektin düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,021$ ), (Tablo 9). Tüm hastaların tedavi sonrası medyan YMA adiponektin düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,181$ ).



**Şekil 4.** Serum YMA adiponektin düzeyinin tedavi öncesi ve tedavi sonrası değişimi

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası HOMA-IR indeksi medyan değeri 1,7 olup, değerler 0,8 ile 5,1 arasında değişmektedir. Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi (medyan:1,5) ve tedavi sonrası HOMA-IR indeksi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,054$ ).

Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası HOMA-IR indeksi medyan değeri 1,7 olup, değerler 0,4 ile 4,7 arasında değişmektedir. Siklosporin tedavisi alan grupta da tedavi öncesi (medyan:1,5) ve sonrası HOMA-IR indeksi medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,478$ ), (Tablo 9). Tüm hasta grubunun tedavi sonrası HOMA-IR medyan değeri 1,68 olup 0,4 ile 5,1 arasında değişmektedir. Tüm hasta grubunun tedavi öncesi (medyan:1,5) ve sonrası (medyan:1,68) HOMA-IR değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,346$ ), (Tablo 9). Tüm hasta grubunda tedavi sonrası ölçülen HOMA-IR değerleri kontrol grubuyla kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,088$ ).

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası CRP medyan değeri 3,7 mg/L olup, değerler 1,0 ile 11,7 arasında değişmektedir. Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi (medyan:4,9) ve sonrası CRP medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,050$ ). Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası CRP medyan değeri 3,3 mg/L olup, değerler 1,1 ile 6,7 arasında değişmektedir. Siklosporin tedavisi alan grupta da tedavi öncesi (medyan:2,8) ve sonrası CRP medyan değeri değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,619$ ), (Tablo 9).

Çalışmamızda tüm hasta grubu değerlendirildiğinde tedavi sonrası PASI düzeyi azalma miktarı ile CRP düzeyi azalma miktarı korele bulunmuştur ( $r=0,335$  ve  $p=0,040$ ). Tüm hastalar değerlendirildiğinde tedavi öncesi (medyan: 4,0) ve sonrası (medyan:3,68) serum CRP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,067$ ), (Tablo 9). Tüm hasta

grubunun tedavi sonrası CRP değerleri ile kontrol grubu kıyaslandığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,561$ ).

Metotreksat grubunda 1 hasta ve siklosporin alan grupta 1 hastada tedavi sonrası serum TNF- $\alpha$  düzeyi ölçülebilmıştır. Diğer hastaların serum örneklerinde TNF- $\alpha$  düzeylerinin ELISA yöntemiyle ölçülebilir sınırların altında olduğu saptanmıştır. TNF- $\alpha$  düzeyi ölçülebilen olgu sayısı istatistiksel analiz için yeterli sayıda olmadığından dolayı gruplar içerisinde tedavi öncesi ve sonrası değerler açısından istatistiksel olarak karşılaştırma yapılamamıştır. Tüm hasta grubunda değerlendirildiğinde tedavi öncesi ve sonrası TNF- $\alpha$  ölçülebilen olgu sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,08$ ). Tüm hasta grubunda tedavi sonrası TNF- $\alpha$  ölçülebilen olgu sayısı kontrol grubu ile kıyaslandığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,250$ ).

**Tablo 9.** Hasta Grubu İçerisinde Tedavi Gruplarına Göre Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası PASI, Serum Leptin, Resistin, YMA Adiponektin, HOMA-IR İndeksi ve CRP Ölçümleri

| Gruplar                        | Tedavi Öncesi     | Tedavi Sonrası   | p değeri*        |
|--------------------------------|-------------------|------------------|------------------|
| <b>PASI</b>                    |                   |                  |                  |
| MTX                            | 11,2 (4,7-33,2)   | 2,0 (0,0-5,0)    | <b>&lt;0,001</b> |
| CYC                            | 9,9 (6,0-20,9)    | 2,0 (0,0-4,8)    | <b>&lt;0,001</b> |
| <b>Leptin (ng/mL)</b>          |                   |                  |                  |
| MTX                            | 11,0 (0,3-48,8)   | 7,4 (0,0-73,8)   | 0,476            |
| CYC                            | 10,4 (1,1-33,0)   | 9,6 (0,8-29,3)   | 0,193            |
| MTX+CYC                        | 10,7 (0,1-48,8)   | 9,6 (0,0-73,8)   | 0,860            |
| <b>Resistin (pg/mL)</b>        |                   |                  |                  |
| MTX                            | 4243 (2272-7543)  | 3294 (2253-7037) | <b>0,039</b>     |
| CYC                            | 4068 (1913-9858)  | 4509 (1801-8496) | <b>0,009</b>     |
| MTX+CYC                        | 4334 (1913-9858)  | 3588 (1801-8496) | 0,886            |
| <b>YMA Adiponektin (ng/mL)</b> |                   |                  |                  |
| MTX                            | 26,1 (8,9-61,8)   | 29,1 (2,5-77,2)  | <b>0,034</b>     |
| CYC                            | 25,0 (10,9-101,8) | 56,8 (8,7-139,6) | <b>0,028</b>     |
| MTX+CYC                        | 25,7 (8,9-101,8)  | 29,5 (2,5-139,6) | <b>0,021</b>     |
| <b>HOMA-IR</b>                 |                   |                  |                  |
| MTX                            | 1,5 (0,4-4,8)     | 1,7 (0,8-5,1)    | 0,054            |
| CYC                            | 1,5 (0,9-6,4)     | 1,7 (0,4-4,7)    | 0,478            |
| MTX+CYC                        | 1,5 (0,4-6,4)     | 1,68 (0,4-5,1)   | 0,346            |
| <b>CRP (mg/L)</b>              |                   |                  |                  |
| MTX                            | 4,9 (1,2-24,8)    | 3,7 (1,0-11,7)   | 0,050            |
| CYC                            | 2,8 (1,0-15,6)    | 3,3 (1,1-6,70)   | 0,619            |
| MTX+CYC                        | 4,0 (1,0-24,8)    | 3,68 (1,0-11,7)  | 0,067            |

\*: Wilcoxon işaret testi

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası medyan trigliserid düzeyi 124,0 mg/dL olup, değerler 32,0 ile 397,0 arasında değişmektedir. Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi (medyan:123) ve sonrası trigliserid düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,313). Siklosporin alan grupta tedavi sonrası medyan serum trigliserid düzeyi 136,0 mg/dL olup, değerler 51,0 ile 513,0 arasında değişmektedir. Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası medyan trigliserid düzeyleri tedavi öncesi değerlerden

(medyan:118) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,002$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubunun tedavi sonrası (medyan:130) serum trigliserid düzeyi tedavi öncesine (medyan:122) göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,005$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubunun tedavi sonrası medyan serum trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,007$ ).

Metotreksat grubunun tedavi sonrası total kolesterol düzeyi ortalaması  $194,7\pm43,0$  mg/dL olarak saptanmış olup, tedavi öncesi ( $197,2\pm40,1$ ) ve tedavi sonrası total kolesterol düzeyi ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,623$ ). Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası total kolesterol düzeyi ortalaması  $193,1\pm35,4$  mg/dL olarak saptanmış olup, tedavi öncesi ( $184,5\pm28,2$ ) ve tedavi sonrası total kolesterol düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,163$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubunun tedavi öncesi ( $191,5\pm35,4$ ) ve sonrası ( $185,43\pm37,10$ ) total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,540$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubunun tedavi sonrası total kolesterol düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,05$ ).

Metotreksat grubunun tedavi sonrası LDL değeri ortalaması  $120,5\pm33,0$  mg/dL olup, tedavi öncesi ( $125,1\pm30,9$ ) ve tedavi sonrası değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,289$ ). Siklosporin grubunda tedavi sonrası LDL değerleri ortalaması  $114,8\pm24,5$  mg/dL olup, tedavi öncesi ( $117,6\pm21,7$ ) ve tedavi sonrası değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmamıştır ( $p=0,582$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubunun tedavi öncesi ( $121,8\pm27,1$ ) ve tedavi sonrası ( $113,2\pm29,0$ ) LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,193$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubunun tedavi sonrası ortalama LDL düzeyi kontrol grubuyla kıyaslandığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,198$ ).

Metotreksat tedavisi alan grubun tedavi sonrası medyan HDL düzeyi 42,0 mg/dL olup, değerler 28,0 ile 62,0 arasında değişmektedir. Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi (medyan:41) ve sonrası medyan HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,064$ ). Siklosporin tedavisi alan grupta da tedavi sonrası medyan HDL düzeyi 42,0 mg/dL olup değerler 29,0 ile 56,0 arasında değişmektedir. Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi öncesi (medyan:42) ve tedavi sonrası medyan HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,758$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubu değerlendirildiğinde tedavi öncesi (medyan:41) ve tedavi sonrası (medyan:44) HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,35$ ), (Tablo 10). Tüm hasta grubunda tedavi sonrası medyan HDL düzeyi ile kontrol grubu değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,214$ ).

**Tablo 10.** Hasta Grubu İçerisinde Tedavi Gruplarına Göre Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası Serum Lipid Düzeyleri Ölçümleri

| Gruplar                   | Tedavi Öncesi | Tedavi Sonrası | p değeri      |
|---------------------------|---------------|----------------|---------------|
| <b>Trigliserid</b>        |               |                |               |
| (mg/dL)                   |               |                |               |
| MTX                       | 123 (40-362)  | 124 (32-397)   | 0,313*        |
| CYC                       | 118 (38-408)  | 136 (51-513)   | <b>0,002*</b> |
| MTX+CYC                   | 122 (38-408)  | 130 (32-513)   | <b>0,002*</b> |
| <b>Total</b>              |               |                |               |
| <b>Kolesterol (mg/dL)</b> |               |                |               |
| MTX                       | 197,2±40,1    | 194,7±43,0     | 0,623¶        |
| CYC                       | 184,5±28,2    | 193,1±35,4     | 0,163¶        |
| MTX+CYC                   | 191,5±35,4    | 185,43±37,1    | 0,540¶        |
| <b>LDL</b>                |               |                |               |
| <b>Kolesterol (mg/dL)</b> |               |                |               |
| MTX                       | 125,1±30,9    | 120,5±33,0     | 0,289¶        |
| CYC                       | 117,6±21,7    | 114,8±24,5     | 0,582¶        |
| MTX+CYC                   | 121,8±27,1    | 113,2±29,0     | 0,193¶        |
| <b>HDL</b>                |               |                |               |
| <b>Kolesterol (mg/dL)</b> |               |                |               |
| MTX                       | 41 (31-57)    | 42 (28-62)     | 0,064*        |
| CYC                       | 42 (26-66)    | 42 (29-56)     | 0,758*        |
| MTX+CYC                   | 41 (26-66)    | 44 (28-62)     | 0,350*        |

\*: Wilcoxon işaret testi, ¶: Bağımlı gruplar t testi

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis, toplumda görülme sıklığı %2-3 olan; obezite, diyabet ve dislipidemi gibi metabolik komorbiditelerin sık olarak eşlik ettiği immun bağımlı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (21,48). Her yaşta görülebilmekle birlikte 15-20 ve 55-60 yaşları arasında görülme sıklığı artış göstermektedir (27).

Çalışmamıza 25'i metotreksat ve 21'i siklosporin tedavisi başlanmış toplam 46 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş ortalaması  $37,4 \pm 11,5$  olarak saptanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması literatürle paralellik göstermektedir (151).

Çalışmaya alınan hastaların 17'si (%37) kadın, 29'u (%63) erkek olup kadın: erkek oranı:1:1,7 olarak saptanmıştır. Bazı çalışmalarda psoriasis kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülürken, çalışmamızda olduğu gibi erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda izlendiği çalışmalar da bulunmaktadır (152,153, 154,155). Metotreksat tedavisi alan hastaların 10'u (%40) kadın, 15'i (%60) erkek, siklosporin alan hastaların 7'si (%33,3) kadın 14'ü (%66,7) erkek iken kontrol grubuna 17 (%37) kadın 29 (%63) erkek gönüllü dahil edilmiştir. Gruplar arasında kadın ve erkeklerin dağılımı yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır ( $p=0,897$ ). Bu durum tedavi grupları ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden homojen olduğunu göstermektedir.

Gruplara göre hastalık süresi değerlendirildiğinde metotreksat tedavisi alan grubun medyan hastalık süresinin siklosporin alan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonucun randomizasyondan

kaynaklandığı düşünülmüştür. Metotreksat ve siklosporin tedavileri alan gruplar arasında medyan PASI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu sonuç da tedavi gruplarının hastalık şiddeti açısından benzer olduğunu göstermektedir.

Hasta grubunun %17,8'inde aile öyküsü saptanmıştır. Görgülü ve ark'nın 500 psoriasisli hastayla yaptığı çalışmada aile öyküsü yüzdesi %17,8, Balevi'nin 48 psoriasisli hastayla yaptığı çalışmada ise bu oran %16,6 olarak saptanmıştır (156,157). Çalışmamızda aile öyküsü pozitifliği oranı literatürle uyumludur.

Psoriasis, epidermal hiperproliferasyon, anormal keratinosit farklılaşması ve T hücreleri aracılı inflamasyonla karakterizedir (1,2). Obezite ile ilişkili olarak gelişen kronik inflamasyonun psoriasis riskini arttırdığı ve obezite ile ilişkili inflamasyonun kontrolünün psoriasisli hastalarının tedavisinde önemli bir basamak olduğu öne sürülmektedir (7). Düşük kalorili diyet ve gastrik by pass sonrası psoriasis lezyonlarında gerileme olması, obezite ve psoriasis patogenezinde ortak olan inflamatuvar ve hormonal yolları hedefleyen PPAR  $\gamma$  agonistleri ve  $\alpha$ -MSH hormonu gibi bazı ilaç ve hormonların kilolu psoriasis hastalarının tedavisinde faydalı olabileceğine dair kanıtların mevcut olması, araştırmaların obezite ve psoriasis etyopatogenetik mekanizmaları üzerinde yoğunlaşmasına neden olmuştur (48,49).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda yağ dokusunun sadece enerji depolayan bir organ olmadığı, aynı zamanda endokrinolojik ve immunolojik fonksiyonlarının da bulunduğu gösterilmiştir (6). Bu fonksiyonlar adipositler ve

yağ dokusunu infiltre eden inflamatuvar hücreler tarafından salınan adipositokinler tarafından gerçekleştirilmektedir (7,8). Obezitede, adipoz dokunun fizyolojik fonksiyonlarında bozulmalar ve salgılanan adipositokin düzeylerinde değişiklikler meydana geldiği gösterilmiştir (8,129). Zayıf kişilerde adipoz dokudan ağırlıklı olarak adiponektin, TGF- $\beta$ , IL-10, IL-4, IL-13, IL-RA ve apelin gibi antiinflamatuvar etkili sitokinler salınırken, obezitede TNF- $\alpha$ , IL-6, leptin, visfatin, resistin, anjiotensin 11 ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 gibi proinflamatuvar özellikteki sitokin salınımı baskındır ve antiinflamatuvar etkili adipokinlerin salınımında azalma görülmektedir (129).

Leptinin psoriasiste T hücre fonksiyonu ve inflamasyon basamağında rol oynadığı düşünülmektedir (135). Leptin reseptörünün uyarılmasıyla birlikte Th17 ve Th1 immun yanıtları tetiklenir ve Th2 yanıt baskılanır (23,136). Leptin salınımıyla monositler tarafından salınan TNF- $\alpha$ , IL-6, T lenfositler tarafından salınan IFN- $\gamma$  miktarı artar ve düzenleyici T hücrelerinin fonksiyonunda bozulma meydana gelir (136,137). Leptin ayrıca psoriatik deride otokrin keratinosit proliferasyonunu ile inflamatuvar hiperplaziyi uyaran amfiregulin ekspresyonunu, adezyon molekülü sentezini artırır ve angiogenezi tetikler (12,137).

Resistin, inflamasyon, immunité, obezite ve insulin direncinde görev almaktadır (141,144). Büyük oranda periferik kan hücreleri, makrofajlar ve kemik iliği hücrelerinden sentezlenen resistin az miktarda adipoz dokudan da salgılanmaktadır (23). İnflamatuvar süreçlerde de görev alan resistinin psoriasis etyopatogenezinde rol oynayan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve CXCL8, IL-12 gibi sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir (2,15,47,144).

Adiponektin; enerji metabolizması, insülin direnci, vasküler fizyoloji gibi bir çok süreçte rol almaktadır (8). Yüksek molekül ağırlıklı adiponektin en aktif adiponektin formu olup, insülin direnci ve metabolizmayı yansıtan en duyarlı belirteçtir (149). Adiponektin T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu engeller (6). NK hücrelerinin IL-2 ile ilişkili olarak gerçekleşen sitotoksik aktivitesini baskılar (6,7). TNF- $\alpha$ , IL-6, IFN-  $\gamma$  üretimini azaltır, monosit hücre adezyonunu, makrofaj fagositik aktivitesini azaltır (6). IL-10 ve IL-1RA gibi antiinflamatuvar mediatörlerin monositler, monosit kökenli makrofajlar ve dentritik hücreler tarafından salınımını artırır (6). Ayrıca endotelial hücrelerden IL-8, vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM -1) ve reaktif oksijen radikallerinin üretimini azaltır (23). Bu nedenle adiponektinin antiinflamatuvar etki göstererek psoriasis patogenezinde koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir (8).

Psoriasis vulgaris sık görülen kronik bir dermatolojik hastalıktır. Literatürde adipositokinlerin psoriasis vulgaris etyopatogenezinde ve insülin direnci gibi komorbiditelerle ilişkisindeki rolünü değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmamızda psoriasis vulgaris hastalarında, etyopatogeneizde rolü olduğu düşünülen leptin, resistin, yüksek molekül ağırlıklı adiponektin ve inflamasyon belirteçleri olan TNF- $\alpha$  ve CRP serum düzeyleri belirlenerek bu adipositokinlerin PASI, insülin direnci göstergesi HOMA-IR indeksi, beden kitle indeksi ile ilişkisi ve metotreksat ve siklosporin tedavisi ile değişimleri değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda tüm hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ortalama değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır

( $p=0,270$ ;  $p=0,093$ ). Psoriasis obezite ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda psoriasis hastalarının beden kitle indeksinin normal popülasyona göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (4,5,159,160). Çalışmamızda BKİ ve vücut ağırlığı değerleri açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark olmaması, kontrol grubunun vücut ağırlığı ve BKİ açısından hasta grubuna benzer olgulardan seçilmiş olmasından kaynaklandığını düşündürmektedir. Hasta ve kontrol grubunun beden kitle indeksi ortalamasının normal sınırların üstünde olması Türk popülasyonunda beden kitle indeksi ortalamasının yüksek olduğunu göstermekte olup literatürle paralellik göstermektedir (161,162). Çalışmamızda metotreksat ve siklosporin tedavi gruplarında tedavi öncesi ve sonrası vücut ağırlığı ve BKİ değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,368$ ,  $p=0,374$ ;  $p=0,699$ ,  $p=0,797$ ). Sonuçlarımız metotreksat ve siklosporin tedavilerinin vücut ağırlığı üzerine belirgin etkisi olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunda, BKİ ile PASI arasında korelasyon saptanmamıştır ( $p=0,528$ ). Zhang ve ark.'nın 4452 psoriasis hastasıyla yaptıkları çalışmalarında PASI ile beden kitle indeksinin korele olduğunu belirtmişlerdir (163). Duarte ve ark.'nın 296 psoriasis hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında da beden kitle indeksi ve PASI arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (164). Bizim çalışmamızda BKİ ile PASI arasında korelasyon saptanmaması olgu sayısının azlığından kaynaklanıyor olabilir.

Tüm hastalar değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında vücut yağ kitlesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,295$ ). Tedavi gruplarında da tedavi öncesi ve sonrası vücut yağ kitlesi değerlerinde

istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir ( $p=0,23$ ). Balcı ve ark.'nın çalışmasında psoriasisli hastaların abdominal yağ dokusu kitlesi sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (165). Mashayekhi-Goyonlo ve ark.'nın 79 psoriasis hastasını 83 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırdıkları bir çalışmada psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında vücut yağ oranı açısından anlamlı fark bulunmamış, ancak psoriasis hastalarının gövde yağ oranı kontrol grubundan anlamlı oranda yüksek bulunmuştur (166). Santral obezite olarak adlandırılan abdominal yağ dokusu artışının insulin direnci ve metabolik sendrom gelişimi açısından subkutanöz yağ dokusu artışına göre daha yüksek bir risk göstergesi olduğu bilinmektedir (167). Çalışmamızda abdominal yağ kitlesi     lmediğinden dolayı tek başına total vücut yağ kitlesi değerlerinin psoriasisli hastalarda metabolik riski belirlemede yetersiz kalmış olabileceği kanaatindeyiz. Vücut yağ kitlesinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark olmayışı metotreksat ve siklosporin tedavilerinin vücut yağ kitlesini etkilemediğini göstermektedir.

Çalışmamızda tüm hastalar ve kontrol grubunun bel ve kalça çevreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,090$ ;  $p=0,543$ ). Ancak hasta grubunun bel/ kalça çevresi oranı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır ( $p=0,015$ ). Literatürde bel çevresi ve bel/kalça çevresi oranı artışının tip 2 DM, koroner arter hastalığı ve mortalite riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu belirtilmektedir (168,169). Yusuf ve ark.'nın 12000 miyokard infarktüsü (MI)  yk s  olan hastayı 15000 sağlıklı kontrolle karşılaştırdıkları INTERHEART çalışmasında bel/kalça çevresi oranının, bel çevresine göre miyokard infarktüsü riskinin belirlenmesinde daha güvenli bir

kriter olduğu ortaya konmuştur (170). Psoriasis, diyabetes mellitus, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara içiciliğı ve artmış beden kitle indeksi gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin sık görüldüğü bir hastalıktır. Buna paralel olarak Gelfand ve ark.'nın çalışmasında psoriasisin bağımsız olarak MI riski artışıyla ilişkili olduğı gösterilmiştir (122). Çalışmamıza benzer şekilde Gerdes ve ark. 79 psoriasis hastasını 80 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırdığı çalışmada erkek hastaların bel/kalça çevresi oranının kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğunu raporlamıştır (171). Bulgularımız literatürle paralellik göstermekte olup psoriasisli hastalarda kardiyovasküler riskin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda siklosporin tedavi grubunda bel/kalça çevresi oranında tedavi sonrası herhangi bir değişim saptanmazken, metotreksat alan grupta bel/kalça çevresi oranı tedavi sonrası istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir ( $p=0,013$ ). Ancak elde ettiğimiz sonucun kalça çevresi değeriindeki artışa bağlı olduğı saptanmıştır.

Çalışmamızda siklosporin grubunun PASI 75 değerine metotreksat tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha kısa zamanda ulaştığı saptanmıştır ( $p=0,048$ ). Karn ve ark.'nın 33 metotreksat ve 31 siklosporin tedavisi başlanmış psoriasis hastalarıyla yaptıkları bir çalışmada PASI değeriinde meydana gelen azalma açısından tedavinin 1. ayında siklosporin grubundaki PASI düşüşü, metotreksat tedavisi alan gruba göre anlamlı oranda daha fazla gerçekleşmiş, ancak 2 ve 3. ayların sonunda her iki grupta meydana gelen PASI düşüşü benzer bulunmuştur (172). Çalışmamızda da siklosporin grubunun PASI 75 değerine metotreksat tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak daha kısa

zamanda ulaşması siklosporin tedavisinin metotreksat tedavisine göre etkisinin daha hızlı başladığını desteklemektedir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunun tedavi öncesi medyan leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,29$ ). Ayrıca tüm hasta grubu içerisinde leptin düzeyleri ile tedavi öncesi PASI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p=0,506$ ). Literatürde psoriasis vulgarisli hastalarda leptin düzeylerini değerlendiren çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir. Takahashi ve ark., Aly ve ark., Rajappa ve ark., Romani ve ark., Enany ve ark. çalışmalarında psoriasis vulgaris hastalarında serum leptin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (114,136, 173,174,175). Cerman ve ark.'nın 43 psoriasisli hastayı 20 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırdıkları çalışmalarında psoriasisli hastaların serum leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışmada ağır şiddetli psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyinin hafif-orta şiddetli psoriasis hastalarına ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu ve leptin düzeylerinin hastalık şiddetiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (12). Wang ve ark. 144 psoriasisli hasta ve 54 sağlıklı kontrolü karşılaştırdıkları bir çalışmada psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere göre leptin düzeyinin daha yüksek olduğunu, ancak hastalık şiddetiyle korelasyon göstermediğini bildirilmiştir (176). Johnston ve ark. 30 psoriasis hastasını beden kitle indeksi bakımından eşleştirdiği 29 sağlıklı kontrolle karşılaştırdıkları bir çalışmada, psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyinin sağlıklı kişilerden farklı

olmadığını ve hastalık şiddetiyle korelasyon göstermediğini bildirmişlerdir (47). Çalışmamızda hasta grubunda leptin düzeyinin kontrol grubuna göre yüksek olması, leptinin psoriasis patogenezinde rol oynayabildiğini desteklemekle birlikte, gruplar arasında değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmaması ve leptin ile PASI değerleri arasında korelasyon saptanmamasının hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamızda metotreksat ve siklosporin tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası serum leptin düzeyinde anlamlı fark saptanmamıştır. ( $p=0,476$ ;  $p=0,193$ ). Tüm hastaların tedavi sonrası serum leptin düzeyleri tedavi öncesi değerlere göre anlamlı değişim göstermemiştir ( $p=0,860$ ). Tüm hastaların tedavi sonrası serum leptin düzeyleri kontrol grubuyla karşılaştırıldığında da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,512$ ). Rajappa ve ark. metotreksat ve katran tedavisi alan psoriasisli hastaları karşılaştırdıkları çalışmada tedavi sonrasında serum leptin düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir (173). Özdemir ve ark.'nın yaptıkları çalışmada siklosporin tedavisinden sonra serum leptin düzeylerinde yükselme saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (177). Coimbra ve ark.'nın d-UVB, PUVA ve topikal tedavi alan psoriasisli hastalarıyla yaptığı bir çalışmada tedavi sonrasında leptin düzeylerinde anlamlı fark saptanmamıştır (20). Takahashi ve ark.'nın topikal glukokortikoid ile birlikte infliksimab, adalimumab, ustekinumab ve darbant UVB tedavileri alan hastaların serum leptin düzeyinde 12. haftada istatistiksel anlamlı değişim olmamasına rağmen 24. haftada belirgin azalma meydana geldiğini bildirmişlerdir (138). Çalışmamızda

tedavi gruplarında tedavi sonrasında leptin düzeylerinde anlamlı değişim olmamasının hastaların uzun süreli takibinin yapılmaması ve leptinin diyet alışkanlıkları, ekzersiz, anksiyete, depresif duygu durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür (178,179,180,181).

Çalışmamızda tedavi öncesi serum leptin düzeyleri ve beden kitle indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Johnston ve ark.'nın ve Wang ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda da psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin BKİ ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır (47,176). Coimbra ve ark.'nın 66 psoriasis hastasını 37 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları bir çalışmada BKİ 30'dan büyük olan hastaların serum leptin düzeylerinin BKİ 25-30 arasında ve 25'den az olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (20). Çalışmamızda da serum leptin düzeylerinin BKİ ile korele olması, leptin düzeyinin obeziteyle birlikte artış gösterdiğini desteklemektedir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunda tedavi öncesi HOMA-IR değerleri ve serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır ( $r=0,426$  ve  $p=0,003$ ). Leon-Cabrera ve ark. ve Zuo ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda HOMA-IR ve leptin düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (182,183). Literatürle de uyumlu olan bulgularımız serum leptin düzeyi artışıyla birlikte insulin direnci gelişim riskinde artış meydana geldiğini göstermektedir.

Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grubunun medyan resistin değerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak

anlamli düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır ( $p=0,002$ ). Tüm hasta grubu içerisinde resistin düzeyleri ile tedavi ncesi PASI lmleri arasında istatistiksel olarak anlamli korelasyon saptanmamıştır ( $p=0,726$ ). Çalışmamıza benzer şekilde, Coimbra ve ark., Corbetta ve ark. ve Kawashima ve ark.'nın yaptıkları çalışmalarda hasta grubunun resistin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamli derecede yüksek bulunmuştur (20,184,185). Takahashi ve ark. psoriasisli hastalarda serum resistin düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğunu ve hastalık şiddetiyle korele olduğunu bildirmişlerdir (145). Elde ettiğimiz sonuç resistinin psoriasis patogenezinde rol oynadığını, ancak hastalık şiddetiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Hasta sayısı azlığı da bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Çalışmamızda metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası resistin düzeylerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamli derecede azalma saptanmıştır ( $p=0,039$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Rajappa ve ark. metotreksat ve katran tedavileri alan 60 psoriasisli hastayı değerlendirdikleri çalışmada 12 haftalık metotreksat tedavisinden sonra serum resistin düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamli olarak azaldığını bildirmişlerdir (173). Kawashima ve ark. PUVA ve darbant UVB tedavisi alan 36 psoriasis hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi sonrası resistin düzeylerinin tedavi öncesine göre anlamli olarak azaldığını bildirmişlerdir (185). Coimbra ve ark.'nın 10 topikal tedavi, 17 d-UVB ve 17 PUVA tedavisi alan hastanın tedavi öncesi ve sonrası adipositokin düzeylerini değerlendirdiği çalışmasında tedavi sonrası serum resistin değerlerinde anlamli düzeyde azalma olduğu saptanmıştır (20). Corbetta ve ark. 10 psoriasis hastasını 10 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığı bir

çalışmada 1 aylık asitretin tedavisinden sonra serum resistin değerlerinde anlamlı düzeyde azalma saptanmıştır (184). Literatürle uyumlu olan sonucumuz resistin düzeyinin psoriasis şiddeti ve tedaviden etkilendiğini ve inflamasyonun gerilemesiyle birlikte serum düzeyinin azaldığını desteklemektedir. Çalışmamızda siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası ölçülen resistin değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,009$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Özdemir ve ark. siklosporin tedavisi alan 26 psoriasis hastasını değerlendirdikleri çalışmalarında tedavi sonrası serum resistin değerlerinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı yükselme olduğunu bildirmişler ve bu sonucu hastaların kilo almaları ve tedavi sırasında oluşan immunolojik değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir (177). Literatürde serum resistin düzeylerinin beden kitle indeksi, insulin direnci ve serum lipid düzeyleriyle ilişkili olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur. Çalışmamızda siklosporin tedavisi alan hastalarda belirgin bir kilo artışı olmamakla birlikte serum trigliserid düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır. Kopecký ve ark.'nın yaptıkları çalışmada 80 hastaya 24 saatlik i.v lipid infüzyonu sonrası serum resistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (186). Singh ve ark. ve Norata ve ark.'nın çalışmalarında serum resistin değerlerinin trigliserid değerleriyle korelasyon gösterdiği belirtilmiştir (187,188). Çalışmamızda siklosporin tedavi grubunda, metotreksat tedavi grubundan farklı olarak; serum trigliserid değerlerinin tedavi sonrasında artışının serum resistin düzeylerinde artışa neden olabileceğini düşündürmüştür. Bu sonuç serum resistin değerlerinin inflamasyon sürecinin yanı sıra, serum lipid düzeylerinden de

etkilenebildiğini göstermektedir. Çalışmamızda tüm hastaların tedavi sonrası serum resistin düzeylerinin tedavi öncesi değerlere göre azalma gösterdiği saptanmış olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,886$ ). Siklosporin tedavi grubundaki hastaların tedavi sonrası serum resistin düzeyinde meydana gelen artışın bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür. Tüm hastaların tedavi sonrası medyan resistin düzeyleri kontrol grubuyla kıyaslandığında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,181$ ).

Çalışmamızda tedavi öncesi serum resistin düzeyleri ve beden kitle indeksi değerlerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır ( $p=0,021$ ). Sadashiv ve ark. 34 obez ve 34 non obez postmenapozal kadın hastayla yaptığı çalışmada obez hastalarda serum resistin düzeyinin obez olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir (189). Qwecki ve ark. 136 obez ve 48 non obez hastayı karşılaştırdıkları çalışmalarında obez hastalarda resistin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek olduğu ve BKİ ile korele olduğunu bildirmişlerdir (190). Literatürle paralellik gösteren bulgularımız resistinin obezite ile ilişki olduğunu ve artan yağ dokusu ile resistin düzeyinde artış meydana geldiğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesi serum resistin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmamıştır ( $p>0,850$ ). Resistinin insulin direncindeki rolü tartışmalıdır. Literatürde resistinin insulin direnciyle bağlantısının araştırıldığı çalışmalarda değişken sonuçlar elde edilmiştir (17,141,142,143). Kawamoto ve ark.'nın yaptıkları çalışmada plazma resistin

düzeylerinin HOMA-IR indeksi ile korele olduğunu bildirilmiştir. (191). Bu J ve ark.'nın 32 diyabetik ve 37 normoglisemik hastayı karşılaştırdıkları çalışmada ise her iki grupta da HOMA-IR indeksi ile resistin düzeyi arasında korelasyon saptanmamıştır (192). Heilbron ve ark.'nın 38 non-obez ve 12 obez nondiyabetik hasta ile tip 2 diyabeti mevcut olan 22 obez hastayı karşılaştırdıkları çalışmasında gruplar arasında serum resistin değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (193). Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuç serum resistin düzeylerinin insulin direnci gelişimiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm hasta grubunun medyan serum YMA adiponektin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır ( $p=0,002$ ). Tüm hasta grubu içerisinde YMA adiponektin düzeyleri ile tedavi öncesi PASI ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ( $p=0,494$ ). Gerdes ve ark.'nın 79 psoriasisli hastanın 80 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada psoriasisli hastalarda serum YMA adiponektin düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (171). Çalışmamıza benzer şekilde Shibata ve ark.'nın 23 erkek psoriasis hastasını 22 sağlıklı kontrolle karşılaştırdığı bir çalışmada serum yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeylerinin hasta grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir (194). Nakajima ve ark. 30 psoriasis hastasını kilo ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 30 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırdıkları bir çalışmada psoriasisli hastalarda yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeylerinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğunu ve PASI

ile ters yönde korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (146). Psoriasis hastalarında IL-6 ve TNF- $\alpha$  yüksekliğinin adipoz doku tarafından salgılanan adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (8). Elde ettiğimiz sonuç antinflamatuar etkili YMA adiponektin düzeylerinin psoriasis etyopatogenezindeki inflammatuar sürece bağlı olarak azalmış olabileceğini düşündürmekte olup, literatürle paralellik göstermektedir. YMA adiponektin düzeyleri ile PASI arasında korelasyon saptanmaması YMA adiponektinin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Hasta sayısı azlığı da bu sonuçta etkili olmuş olabilir. Çalışmamızda metotreksat tedavisi alan hasta grubunda tedavi sonrası YMA adiponektin düzeyleri tedavi öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p=0,039$ ). Siklosporin tedavisi alan grupta da tedavi sonrasında yüksek molekül ağırlıklı adiponektin düzeyleri tedavi öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p=0,028$ ). Shibata ve ark.'nın çalışmasında anti-TNF ve darbant UVB tedavisi almış psoriasis hastalarını tedavi sonrasında tedavi öncesine göre total adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptanmıştır (194). Çalışmamızda tüm hasta grubunun tedavi sonrası YMA adiponektin değerleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı olarak artmış olup, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,021$ ;  $p=0,287$ ). Serum YMA adiponektin düzeyinin tedavi sonrasında tedavi öncesine göre anlamlı olarak yükselmesi, YMA adiponektinin hastalık şiddeti ve inflamasyonun azalmasıyla birlikte serum

düzeşinin artmış olabileceğini ve psoriasisde koruyucu rolü olabileceğini düşünörmektedir.

Tüm hasta grubu içerisinde tedavi öncesi HOMA-IR düzeyi ile YMA adiponektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönde korelasyon saptanmıştır ( $r=-0,393$  ve  $p<0,001$ ). Eglit ve ark. yaptıkları çalışmada YMA adiponektin düzeyi ve HOMA-IR indeksinin ters yönde korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (195). Literatürle uyumlu olan bulgularımız YMA adiponektinin insulin direncine karşı koruyucu rol oynuyor olabileceğini düşünörmektedir.

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda YMA adiponektin düzeyi ile beden kitle indeksi'nin ters yönlü korelasyon gösterdiğü saptanmıştır. Çalışmamıza benzer şekilde Kaser ve ark. ve Sulistýoningrum ve ark. YMA adiponektin düzeyinin BKİ ile ters korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir (196,197). Elde ettiğimiz sonuç antiinflamatuvar etkili YMA adiponektin düzeyinin diğér adipositokinlerden farklı olarak obezite durumunda azaldığını göstermekte olup, obezitede inflamatuvar sürecin baskın olduğunu düşünörmektedir.

Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grubunda medyan HOMA-IR indeksi değérlerinin normal sınırlarda olduğı saptanmıştır ve karşılaştırıldıklarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,430$ ). Günümüzde psoriasisin bağımsız olarak diyabetes mellitus riski ile ilişkili olduğı bilinmektedir (198). Karadağ ve ark.'nın 75 psoriasisli hastayı 50 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırdğı çalışmasında HOMA-IR indeksi psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (199). Karadağ ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak; bozulmuş açlık glukozu, OGTT bozukluğu

ve diyabeti olan hastaların çalışmamıza dahil edilmemesinin bu sonuçta etkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamıza benzer şekilde Pereira ve ark.'nın 77 psoriasis hastasını 92 sağlıklı gönüllüyle karşılaştırdıkları çalışmalarında oral glukoz tolerans testi normal olan non diyabetik psoriasis hastalarının sağlıklı kontrollere göre HOMA-IR indeksinde anlamlı fark saptanmamıştır ve normal glukoz homeostazı olan psoriasisli hastalarda ileri araştırmaların yapılması gerekebileceği vurgulanmıştır (200). İnsulin direnci ölçümünde hiperinsulinemik-öglisemik klemp testi ve intravenöz glukoz tolerans testi gibi HOMA-IR indeksine göre daha duyarlı metodlar da bulunmaktadır (201). Elde ettiğimiz sonuçta kullanılan insulin direnci ölçüm yönteminin duyarlılığının da etkili olabileceği düşünülmüştür. Psoriasis ve insulin direnci ilişkisinde TNF- $\alpha$ , IL-1 ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin oluşturduğu kronik inflamasyonun rol aldığı düşünülmektedir. Literatürde; psoriasis hastalarında sistemik tedaviyle birlikte insulin direncinin azaldığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır (174). Rajappa ve ark.'nın 60 psoriasis hastasını yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 60 kontrolle kıyasladığı çalışmasında HOMA-IR indeksi hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuş ve 12 haftalık metotreksat ve topikal katran tedavisi alan hasta gruplarından metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası HOMA-IR indekslerinde anlamlı oranda azalma izlenirken, topikal tedavi grubunda HOMA-IR değerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (174). Çalışmamızda metotreksat ve siklosporin tedavisi alan gruplarda tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA-IR indeksi değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,054$ ;  $p=0,478$ ). Bulgularımız psoriasis hastalarında

metotreksat ve siklosporin tedavileri sonucunda insulin duyarlılığında değişim olmadığını düşündürmektedir. İnsulin duyarlılığının diyet, stres, uzun süreli hareketsiz yaşam tarzı ve enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebildiği bilinmektedir (202,203). Ayrıca literatürde metotreksatın diyabeti tetikleyebildiği ve hastalık progresyonunu artırarak insulin ihtiyacında artışa neden olabileceği ve siklosporinin hiperglisemiye indükleyebileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (204). Bulgularımızın insulin duyarlılığının belirtilen faktörler ile metotreksat ve siklosporin tedavilerinden etkilenmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda metotreksat ve siklosporin tedavi gruplarının CRP düzeyinin kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0,001$  ve  $p=0,029$ ). Tüm hastaların medyan CRP değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ( $p<0,001$ ). Coimbra ve ark.'nın çalışmasında psoriasisli hastaların CRP düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmış ve topikal tedavi, darbant UVB ve PUVA tedavileri alan hastaların tedavi sonrası CRP düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede azalma saptanmıştır (205). Gisondi ve ark.'nın psoriasisli hastaları sağlıklı gönüllülerle karşılaştırdıkları çalışmalarında CRP düzeyinin psoriasisli hastalarda daha yüksek ve hastalık derecesiyle korele olduğu belirtilmiştir (206). Çalışmamızda hasta grubunda izlenen yüksek CRP düzeyi psoriasisteki inflamatuvar süreci desteklemekte ve hastalık şiddetinin artmasıyla birlikte gelişen inflamatuvar yanıt artışının CRP düzeyinde doğru orantılı bir artış meydana getirdiğini düşündürmektedir. Çalışmamızda metotreksat ve siklosporin

grubu içerisinde tedavi öncesi ve sonrası medyan CRP değerleri benzer bulunmuştur ( $p=0,050$ ;  $p=0,619$ ). Çalışmamızda tüm hasta grubu değerlendirildiğinde tedavi sonrası PASI düzeyi azalma oranı ile CRP düzeyi azalma oranları korele bulunmuştur ( $r=0,335$  ve  $p=0,040$ ). Çalışmamızda her iki tedavi grubunda tedavi sonrası CRP değerlerinde anlamlı azalma olmaması hastaların PASI değerlerinin fazla yüksek olmamasından dolayı inflamatuvar yanıtaki değişimin CRP değerini belirgin olarak etkilememesinden kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tedavi öncesi serum TNF- $\alpha$  düzeyi 5 hastada ELISA ile ölçülebilir sınırlarda bulunmuştur. Kontrol grubunda ise hiçbir olguda TNF- $\alpha$  ölçülecek düzeyde saptanmamıştır. Yapılan çalışmalar psoriatik hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla TNF- $\alpha$  düzeyinin serumda artmış olduğunu göstermektedir (70). Literatürdeki diğer çalışmalardan farklı olarak Coimbra ve ark. serum TNF- $\alpha$  düzeyinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek saptanmadığını belirtmişlerdir. Ayrıca TNF- $\alpha$ 'nın lokal olarak psoriasis lezyonlarında yüksek olabildiğini, ancak sistemik inflamatuvar cevap oluşturacak ölçüde dolaşımda yüksek saptanmadığına değinmişlerdir (207). Çalışmamızda hastaların büyük bölümünde ve kontrol grubunun tamamında serum TNF- $\alpha$  düzeyinin ölçülememesi, TNF- $\alpha$ 'nın ağırlıklı olarak lokal etki gösteren bir sitokin olduğunu ve psoriasisli hastalarda serumda ölçülemeyecek kadar düşük düzeylerde bulunabildiğini düşündürmektedir. Bu sonuçta hastaların PASI ortalamalarının yüksek olmaması da etkili olmuş olabilir. Tedavi öncesi ve sonrası her iki tedavi grubunda TNF- $\alpha$  ölçülen olgu sayısında istatistiksel olarak anlamlı fark

olmamasının olguların büyük bir kısmında serumda TNF- $\alpha$ 'nın ölçülememiş olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm hasta grubunun medyan trigliserid düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanmıştır ( $p=0,005$ ). Hasta grubunda LDL ve total kolesterol ortalamaları kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,062$ ;  $p=0,078$ ). Hasta grubunun tedavi öncesi medyan HDL serum düzeyi ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ( $p=0,014$ ). Taheri ve ark. 50 psoriasis hastasını 50 sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırdıkları çalışmada psoriasisli hastaların total kolesterol, VLDL, LDL ve trigliserid değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu, HDL değerinin ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (208). Çalışmamızdaki bulgular literatürle uyumlu olup LDL ve total kolesterol düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmamasının hasta sayısı azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür. Bulgularımız psoriasisli hastalarda dislipideminin sağlıklı kişilere göre daha sık görüldüğünü ve psoriasisteki kardiyovasküler risk artışında serumda aterojenik özellikteki lipid düzeyi yüksekliğinin ve koruyucu etkili HDL düzeyinin düşüklüğünün de rol oynayabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda metotreksat alan grupta tedavi öncesi ve sonrası medyan trigliserid düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,313$ ). Çalışmamıza benzer şekilde, Gisondi ve ark.'nın sistemik tedavi başlanmasıyla birlikte oluşan metabolik değişiklikleri araştırdıkları 10539 hastayı içeren çalışmalarında

metotreksat tedavisi alan hastalarda trigliserid düzeylerinin tedaviyle değişim göstermediği saptanmıştır (209). Siklosporin alan grupta tedavi sonrasında medyan trigliserid değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ( $p=0,002$ ). Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası medyan trigliserid düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ( $p=0,007$ ). Gisondi ve ark.'nın çalışmalarında 8. ve 16. haftalarda siklosporin tedavisi alan grupta serum trigliserid düzeyinde başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmıştır (209). Elde ettiğimiz sonuç siklosporin tedavisinin dislipidemi oluşturarak metabolik profili etkilediğini göstermekte olup literatürle paralellik göstermektedir.

Metotreksat tedavi grubunda tedavi öncesi ve sonrası medyan LDL ve total kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,289$ ;  $p=0,623$ ). Çalışmamıza benzer şekilde Gisondi ve ark.'nın çalışmalarında metotreksat tedavisinin 8 ve 16. haftalarda ölçülen LDL ve total kolesterol değerleri arasında başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (209). Literatürle paralellik gösteren sonucumuz metotreksat tedavisinin LDL ve total kolesterol düzeylerine belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir. Siklosporin grubunda tedavi öncesi ve sonrası medyan LDL ve total kolesterol düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,582$ ;  $p=0,163$ ). Gisondi ve ark.'nın çalışmasında siklosporin tedavisi alan grupta tedavi öncesine göre LDL ve total kolesterol düzeyinde anlamlı yükselme olduğu raporlanmıştır. (207). Çalışmamızda LDL ve total

kolesterol düzeyinde düzeyinde anlamlı artış saptanmamasının hasta sayısının azlığına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi öncesi ve tedavi sonrası HDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ( $p=0,064$ ). Literatürde metotreksat tedavisi alan psoriasisli ve romatoid artritli hastalarda almayanlara oranla vasküler hastalık riskinin belirgin şekilde azaldığı, dolayısıyla metotreksatın kardiyovasküler koruyucu etki gösterdiği belirtilmektedir (204). Çalışmamızda siklosporin tedavisi alan hastalarda da tedavi öncesi ve sonrası medyan HDL düzeyleri bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır ( $p=0,758$ ). Elde ettiğimiz sonuçlar metotreksat ve siklosporin tedavilerinin kardiyovasküler açıdan koruyucu özellik göstermediğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, araştırmamızda adipositokinlerin psoriasis etyopatogenezindeki olası rolü, hastalık şiddeti ve psoriasise sık eşlik eden komorbiditelerden biri olan insülin direnci ile olan ilişkisi ve iki farklı sistemik tedaviyle bu adipositokinlerin gösterdikleri değişim sınırlı bir hasta grubu üzerinde değerlendirilmiş olup, bu konuyla ilgili daha geniş hasta gruplarını içeren çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

## 6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza dahil edilen hasta grubundaki olguların %17,8'ünde literatürle benzer şekilde aile öyküsü saptanmıştır. Bu durum psoriasisin genetik faktörlerle ilişkisini desteklemektedir.
2. Çalışmamızda hasta grubu ve kontrol grubu arasında vücut ağırlığı ve BKİ ortalama değerleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ve BKİ açısından hasta grubuna benzer olgulardan seçilmesinin bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür.
3. Metotreksat ve siklosporin tedavileriyle BKİ ve vücut ağırlığında değişim olmaması, tedavilerin vücut ağırlığı ve BKİ üzerine belirgin bir etkisi olmadığını düşündürmektedir.
4. Çalışmamızda hasta grubunda BKİ ile PASI arasında korelasyon saptanmamıştır. Olgu sayısındaki azlığın bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür.
5. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu arasında vücut yağ kitlesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun vücut ağırlığı ve BKİ açısından hasta grubuna benzer olgulardan seçilmesinin bu sonuca neden olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca psoriasisli hastalarda metabolik riski belirlemek için total vücut yağ kitlesi değerinden ziyade abdominal yağ kitlesi değeri ölçümünün de yapılması gerektiği düşünülmüştür.

6. Vücut yağ kitlesinde tedavi öncesi ve sonrası anlamlı fark olmayışı metotreksat ve siklosporin tedavilerinin vücut yağ kitlesini belirgin olarak etkilemediğini düşündürmektedir.
7. Çalışmamızda tüm hastalar ve kontrol grubunun bel ve kalça çevreleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamakla birlikte bel/ kalça çevresi oranı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır. Bulgularımız literatürle paralellik göstermekte olup psoriasisli hastalarda kardiyovasküler riskin sağlıklı kontrollere göre artmış olduğunu desteklemektedir.
8. Çalışmamızda siklosporin tedavi grubunda bel/kalça çevresi oranında tedavi sonrası herhangi bir değişim saptanmazken, metotreksat alan grupta bel/kalça çevresi oranı tedavi sonrası kalça çevresi değeri artışına bağlı olarak istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir.
9. Çalışmamızda siklosporin tedavi grubunun PASI 75 değerine metotreksat tedavisi alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede kısa zamanda ulaşması, siklosporin tedavisinin metotreksat tedavisine göre etkisinin daha hızlı başladığını düşündürmektedir.
10. Leptinin psoriasisde T hücre fonksiyonu ve inflamasyon basamağında rol oynadığı düşünülmektedir. Leptin reseptörünün uyarılmasıyla birlikte Th17 ve Th1 immun yanıtları tetiklenir ve Th2 yanıtı baskılanır. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, medyan serum leptin düzeyinin hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanması leptinin psoriasis etyopatogenezinde rol oynuyor olabileceğini

düşündürmektedir. Elde ettiğimiz sonucun istatistiksel olarak anlamlı bulunmaması ve serum leptin düzeyi ile PASI değerleri arasında korelasyon saptanmamasının hasta sayısının azlığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür.

11. Her iki tedavi grubunda da tedavi sonrası serum leptin düzeyinde tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Çalışmamızda tedavi gruplarında tedavi sonrasında leptin düzeylerinde anlamlı değişim olmamasının hastaların uzun süreli takibinin yapılmaması ve leptinin diyet alışkanlıkları, ekzersiz, anksiyete, depresif duygu durumu gibi çeşitli faktörlerden etkilenmesinden kaynaklanıyor olabileceği düşünülmüştür
12. Serum leptin düzeyi ve BKİ'nin korelasyon göstermesi serum leptin düzeylerinin obeziteden etkilendiğini düşündürmektedir.
13. Serum leptin düzeyi ve HOMA-IR indeksinin korelasyon göstermesi serum leptin düzeylerinin insülin direnciyle bağlantılı olduğunu düşündürmektedir
14. Resistinin psoriasiste etyopatogenezinde rol oynayan TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 ve CXCL8, IL-12 gibi sitokinlerin salınımını artırdığı gösterilmiştir. Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında hasta grubunun medyan resistin değerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanması resistinin psoriasis patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir. Resistinin PASI ile korele olmaması, resistinin

hastalık şiddetiyle bağlantılı olmadığını düşündürmekle birlikte, hasta sayısı azlığı da bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

15. Metotreksat tedavisi alan grupta tedavi sonrası serum resistin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanması, serum resistin düzeyinin tedaviden etkilendiğini ve inflamasyonun gerilemesiyle birlikte serum düzeyinin azaldığını düşündürmektedir.
16. Siklosporin tedavisi alan grupta tedavi sonrası serum resistin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış olmasının serum trigliserid düzeyi artışına bağlı olduğu düşünülmüştür.
17. Çalışmamızda tedavi öncesi serum resistin düzeyleri ve BKİ değerlerinin korelasyon gösterdiğinin saptanması resistin düzeylerinin obeziteden etkilendiğini düşündürmektedir.
18. Çalışmamızda tedavi öncesi serum resistin düzeyleri ile HOMA-IR indeksi arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunmaması serum resistin düzeylerinin insulin direnci gelişimiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir.
19. Adiponektin  $TNF-\alpha$ , IL-6, IFN-  $\gamma$  üretimini, monosit hücre adezyonunu ve makrofaj fagositik aktivitesini azaltır (6). Adiponektinin antiinflamatuvar etki gösterdiği ve psoriatik hastalardaki IL-6 ve  $TNF-\alpha$  yüksekliğinin adipoz doku tarafından salgılanan adiponektin düzeylerinde azalmaya neden olduğu düşünülmektedir (8). Çalışmamızda da hasta grubunun medyan serum YMA adiponektin düzeyi kontrol grubundan istatistiksel olarak düşük saptanmış olup, YMA adiponektin düzeylerinin psoriasis

etyopatogenezindeki inflamatuvar sürece bağılı olarak azalmış olabileceğini düşündürmektedir. YMA adiponektin ile PASI arasında korelasyon saptanmaması YMA adiponektin düzeylerinin hastalık şiddetiyle ilişkili olmadığını düşündürmektedir. Hasta sayısı azlığı da bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

20. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tedavi sonrası YMA adiponektin düzeylerinin tedavi öncesi değerlerden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanması, YMA adiponektinin hastalık şiddeti ve inflamasyonun azalmasıyla birlikte serum düzeyinin artmış olabileceğini ve psoriasiste koruyucu rolü olabileceğini düşündürmektedir.
21. Tüm hasta grubu içerisinde tedavi öncesi HOMA-IR düzeyi ile YMA adiponektin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ters yönde korelasyon saptanmıştır. Literatürle uyumlu olan bulgularımız YMA adiponektinin insulin direncine karşı koruyucu rol oynayabileceğini düşündürmektedir.
22. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda YMA adiponektin düzeyi ile BKİ 'nin ters yönlü korelasyon gösterdiğinin saptanması YMA adiponektin düzeyinin diğer adipositokinlerden farklı olarak obezite durumunda azaldığını göstermekte olup obezitede inflamatuvar sürecin baskın olduğunu düşündürmektedir.
23. Çalışmamızda tüm hasta ve kontrol grubunda medyan HOMA-IR indeksi değerlerinin normal sınırlarda olduğu saptanmıştır ve hasta ile kontrol grubu karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark

bulunmamıştır. Bozulmuş açlık glukozu, OGTT bozukluğu ve diyabeti olan hastaların çalışmamıza dahil edilmemesi ve kullanılan ölçüm metodunun bu sonuçta etkili olabileceği düşünülmüştür.

24. Çalışmamızda her iki tedavi grubunda da tedavi öncesi ve tedavi sonrası HOMA-IR indeksi değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Bulgularımız psoriasis hastalarında metotreksat ve siklosporin tedavileri sonucunda insulin direncinde değişim olmadığını düşündürmektedir. İnsulin duyarlılığının diyet, stres, uzun süreli hareketsiz yaşam tarzı ve enfeksiyonlar gibi çeşitli faktörlerden etkilenebilmesi, metotreksatın diyabeti tetikleyebilmesi, insulin ihtiyacında artışa neden olabilmesi ve siklosporinin hiperglisemiye indukleyebilmesinin bu sonuçta etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür.

25. Çalışmamızda hastaların büyük bölümünde ve kontrol grubunun tamamında serum TNF- $\alpha$  düzeyinin ölçülememesi TNF- $\alpha$ 'nın ağırlıklı olarak lokal etki gösteren bir sitokin olduğunu ve psoriasisli hastalarda serumda ölçülemeyecek kadar düşük düzeylerde bulunabildiğini düşündürmektedir. Hasta grubunun PASI değerlerinin fazla yüksek olmaması da bu sonuçta etkili olmuş olabilir.

26. Çalışmamızda hasta grubunda izlenen yüksek CRP düzeyi psoriasisteki inflamatuvar süreci desteklemekte ve hastalık şiddetinin artmasıyla birlikte gelişen inflamatuvar yanıt artışının CRP düzeyinde doğru orantılı bir artış meydana getirdiğini düşündürmektedir. Her iki tedavi grubunda tedavi sonrası CRP değerlerinde anlamlı azalma olmamasının; hastaların PASI

değerlerinin fazla yüksek olmamasından dolayı inflamatuvar yanıtta ki değişimin CRP değerini belirgin olarak etkilememesinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

27. Çalışmamızda tüm hasta grubunun medyan trigliserid düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hasta grubunda LDL ve total kolesterol ortalamaları kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Hasta grubunun tedavi öncesi medyan HDL serum düzeyi ise kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Psoriasisli hastalarda dislipideminin sağlıklı kişilere göre daha sık görüldüğü ve psoriasisteki kardiyovasküler risk artışında serumda aterojenik özellikteki lipid düzeyi yüksekliğinin ve koruyucu etkili HDL düzeyi düşüklüğünün de rol oynayabileceği düşünülmektedir.
28. Metotreksat tedavisi alan grupta trigliserid, LDL, total kolesterol ve HDL düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemesi metotreksatın lipid profilini değiştirmedini göstermektedir.
29. Siklosporin tedavisi alan grupta LDL, total kolesterol ve HDL düzeyinde değişim olmamakla birlikte trigliserid düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış meydana gelmiştir. Bu sonuç siklosporin tedavisinin dislipidemi oluşturarak metabolik profili etkilediğini göstermekte olup literatürle paralellik göstermektedir.

## 7. KAYNAKLAR

- 1) Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. Ed. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ. 7th ed. New York, McGraw Hill 2008: pp. 169-93.
- 2) Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. Curr Opin Rheumatol 2008; 20: 416-22.
- 3) Marino MG, Carboni I, De Felice C, Maurici M, Maccari F, Franco E. Risk factors for psoriasis: a retrospective study on 501 outpatient clinical records. Ann Ig 2004; 16: 753-8.
- 4) Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Arch Dermatol 2005; 141: 1527-34.
- 5) 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: 68-73.
- 6) Guzik TJ, Mangalat D, Korbut R. Adipocytokines-novel link between inflammation and vascular function? J Physiol Pharmacol 2006; 57: 505-28.
- 7) Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. Med Hypotheses 2006; 67: 768-73.
- 8) Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. Exp Dermatol 2011; 20: 81-7.

- 9) Juge-Aubry CE, Meier CA. Immunomodulatory actions of leptin. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 194: 1-7.
- 10) Bouloumié A, Drexler HC, Lafontan M, Busse R. Leptin, the product of Ob gene, promotes angiogenesis. *Circ Res* 1998; 83: 1059-66.
- 11) Stallmeyer B, Kämpfer H, Podda M, Kaufmann R, Pfeilschifter J, Frank S. A novel keratinocyte mitogen: regulation of leptin and its functional receptor in skin repair. *J Invest Dermatol* 2001; 117: 98-105.
- 12) Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbaşı MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 820-6.
- 13) Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307-12.
- 14) Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 772-83.
- 15) Filková M, Haluzík M, Gay S, Senolt L. The role of resistin as a regulator of inflammation: Implications for various human pathologies. *Clin Immunol* 2009; 133: 157-70.
- 16) Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Sano S. Clear association between serum levels of adipokines and T-helper 17-related cytokines in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2013; 38: 66-70.
- 17) Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85-97.

- 18) Tilg H, Moschen AR. Role of adiponectin and PBEF/visfatin as regulators of inflammation: involvement in obesity-associated diseases. Clin Sci 2008; 114: 275-88.
- 19) Shibata S, Saeki H, Tada Y, Karakawa M, Komine M, Tamaki K. Serum high molecular weight adiponectin levels are decreased in psoriasis patients. J Dermatol Sci 2009; 55: 62-3.
- 20) Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. J Eur Acad Dermatol Venereol 2010; 24: 1386-94.
- 21) Gürer MA, Gökalp H. Psoriasis ve obezite. Türkderm 2012; 46: 3-6.
- 22) Koç E, Yeşil E. Epidemiyoloji. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s.1-2.
- 23) Gerkowicz A, Pietrzak A, Szepietowski JC, Radej S, Chodorowska G. Biochemical markers of psoriasis as a metabolic disease. Folia Histochem Cytobiol 2012; 50: 155-70.
- 24) Güneş AT, Altın D. Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin J Int Med Sci 2005; 1: 1-4.
- 25) Özdemir M. Tarihçe. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1.ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s.1-2.
- 26) Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol 2013; 133: 377-85.

- 27) Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL Dermatoloji 3. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008: s.745-56.
- 28) Monteleone G, Pallone F, MacDonald TT, Chimenti S, Costanzo A. Psoriasis: from pathogenesis to novel therapeutic approaches. Clin Sci 2011; 120: 1-11.
- 29) Türk BG. Psoriasis ve genetik. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 13-15.
- 30) Duffy DL, Spelman LS, Martin NG. Psoriasis in Australian twins. J Am Acad Dermatol 1993; 29: 428-34.
- 31) Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. Hautarzt 1982; 33: 214-7.
- 32) Tiilikainen A, Lassus A, Karvonen J, Vartiainen P, Julin M. Psoriasis and HLA-Cw6. Br J Dermatol 1980; 102: 179-84.
- 33) Peter CM van de Kerkhof and Joost Schalkwijk. Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Dermatology, first edition. Mosby Elsevier, Spain 2008: pp. 115-35.
- 34) Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. Br J Dermatol 2006; 154: 345-52.

- 35) Lee YH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Vitamin D receptor ApaI, TaqI, BsmI, and FokI polymorphisms and psoriasis susceptibility: a meta-analysis. *Mol Biol Rep* 2012; 39: 6471-8.
- 36) Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61-7.
- 37) Özdemir M, Koç E. Hastalığı provoke eden faktörler. Ed: Özdemir M ve Koç E. *Psoriasis güncel yaklaşımlar*. 1.ed Nobel Tıp Kitabevleri 2012: s. 25-8.
- 38) Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007; 25: 606-15.
- 39) Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P. Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ* 1990; 300: 780-3.
- 40) Cassano N, Vestita M, Apruzzi D, Vena GA. Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1323-31.
- 41) Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingård E, Ståhle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 492-7.
- 42) Sathyanarayana Rao TS, Basavaraj KH, Das K. Psychosomatic paradigms in psoriasis: Psoriasis, stress and mental health. *Indian J Psychiatry* 2013; 55: 313-5.

- 43) Al'Abadie MS, Kent GG, Gawkrödger DJ. The relationship between stress and the onset and exacerbation of psoriasis and other skin conditions. *Br J Dermatol* 1994; 130: 199-203.
- 44) Griffiths CE, Richards HL. Psychological influences in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 338-42.
- 45) Arias-Santiago S, Espiñeira-Carmona MJ, Aneiros-Fernández J. The Koebner phenomenon: psoriasis in tattoos. *CMAJ* 2013; 185: 585.
- 46) Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-14.
- 47) Johnston A, Arnadóttir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmaradóttir AA, Gunnarsson SI, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 342-50.
- 48) Rucevic I, Perl A, Barisic-Drusko V, Adam-Perl M. The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Coll Antropol* 2003; 27 (suppl 1): 41-8.
- 49) Higa-Sansone G, Szomstein S, Soto F, Brasecsco O, Cohen C, Rosenthal RJ. Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obes Surg* 2004; 14: 1132-4.
- 50) Guida B, Napoleone A, Trio R, Nastasi A, Balato N, Laccetti R, et al. Energy-restricted, n-3 polyunsaturated fatty acids-rich diet improves the clinical response to immuno-modulating drugs in obese patients with plaque-type psoriasis: a randomized control clinical trial. *Clin Nutr* 2014; 33: 399-405.

- 51) Nalluri R, Arun B, Rhodes LE. Photoaggravated hand and foot psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2010; 26: 261-2.
- 52) Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.
- 53) Ertuğrul E, Turgay M. Psoriasis immunopatogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 13-15.
- 54) Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol* 2012; 51: 389-95.
- 55) Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 257-70.
- 56) Wrone-Smith T, Nickoloff BJ. Dermal injection of immunocytes induces psoriasis. *J Clin Invest* 1996; 98: 1878-87.
- 57) Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M. The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8 + cells and CD11c + macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1992; 284: 375-9.
- 58) Fierlbeck G, Rassner G, Müller C. Psoriasis induced at the injection site of recombinant interferon gamma. Results of immunohistologic investigations. *Arch Dermatol* 1990; 126: 351-5.
- 59) Berth-Jones J. The use of ciclosporin in psoriasis. *J Dermatol Treat* 2005; 16: 258-77.

- 60) Snowden JA, Heaton DC. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *Br J Dermatol* 1997; 137: 130-2.
- 61) Bagel J, Garland WT, Breneman D, Holick M, Littlejohn TW, Crosby D, et al. Administration of DAB389IL-2 to patients with recalcitrant psoriasis: a double-blind, phase II multicenter trial. *J Am Acad Dermatol* 1998; 38: 938-44.
- 62) Özdemir M, Koç E. Etiyoloji ve patogenezi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1.ed Nobel Tıp Kitabevleri 2012: s. 13-6.
- 63) Lee MR, Cooper AJ. Immunopathogenesis of psoriasis. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 151-9.
- 64) Sweeney CM, Tobin AM, Kirby B. Innate immunity in the pathogenesis of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 691-705.
- 65) Lima Ede A, Lima Mde A. Reviewing concepts in the immunopathogenesis of psoriasis. *An Bras Dermatol* 2011; 86: 1151-8.
- 66) Zaba LC, James GK, Lowes MA. Resident and “Inflammatory” Dendritic Cells in Human Skin. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 302-8.
- 67) Wollenberg A, Wagner M, Günther S, Towarowski A, Tuma E, Moderer M, et al. Plasmacytoid dendritic cells: a new cutaneous dendritic cell subset with distinct role in inflammatory skin diseases. *J Invest Dermatol* 2002; 119: 1096-102.
- 68) Seino K, Taniguchi M. Functional roles of NKT cell in the immune system. *Front Biosci* 2004; 9: 2577-87.

- 69) Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta* 2008; 394: 7-21.
- 70) Wojas-Pelc A, Ciszek M, Kurnyta M, Marcinkiewicz J. Cytokine network in psoriasis. Cross-talk between keratinocytes and cells of the skin immune system. *Centr Eur J Immunol* 2006; 31: 111-6.
- 71) Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005; 2005: 273-9.
- 72) Jacob SE, Nassiri M, Kerdel FA, Vincek V. Simultaneous measurement of multiple Th1 and Th2 serum cytokines in psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2003; 12: 309-13.
- 73) Abanmi A, Al Harthi F, Al Agla R, Khan HA, Tariq M. Serum levels of proinflammatory cytokines in psoriasis patients from Saudi Arabia. *Int J Dermatol* 2005; 44: 82-3.
- 74) Lowes MA, Russell CB, Martin DA, Towne JE, Krueger JG. The IL-23/T17 pathogenic axis in psoriasis is amplified by keratinocyte responses. *Trends Immunol* 2013; 34: 174-81.
- 75) Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
- 76) Bilen N. Non-püstüler psoriasis. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 22-6.
- 77) Canpolat F. Psoriasis klinik özellikler. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 29-47.
- 78) Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clin Dermatol* 2011; 29: 231-6.

- 79) Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001; 18: 188-98.
- 80) Sehgal VN, Verma P, Sharma S, Srivastava G, Aggarwal AK, Rasool F, et al. Acrodermatitis continua of Hallopeau: evolution of treatment options. *Int J Dermatol* 2011; 50: 1195-211.
- 81) Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg* 2003; 7: 317-21.
- 82) Kleinert S, Feuchtenberger M, Kneitz C, Tony HP. Psoriatic arthritis: clinical spectrum and diagnostic procedures. *Clin Dermatol* 2007; 25: 519-23.
- 83) Gençoğlu G. Psoriasis ilişkili diğer tutulumlar. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 48-59.
- 84) Tuncer S. Psoriyatik Artrit. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 32-8.
- 85) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2665-73.
- 86) Anadolu R. Psoriasisste dermatopatolojik özellikler. *T Klin J Med Sci* 2005; 1: 16-21.
- 87) Karaca Ş. Tanı ve ayırıcı tanı. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 71-8.
- 88) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 643-59.

- 89) Albrecht L, Bourcier M, Ashkenas J, Papp K, Shear N, Toole J, et al. Topical psoriasis therapy in the age of biologics: evidence-based treatment recommendations. *J Cutan Med Surg* 2011; 15: 309-21.
- 90) Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CE. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 1-10.
- 91) Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.
- 92) Özgen Z, Seçkin D. Dermatolojik hastalıkların tedavisinde immunomodülasyon. *Turkderm* 2013; 47: 46-51.
- 93) Borlu M. Psoriasiste topikal tedaviler. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 111-8.
- 94) Şanlı H, Akay BN. Psoriasisde foto(kemo)terapi. *Turkderm* 2010; 44 (Özel sayı 2): 91-6.
- 95) Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 936-49.
- 96) Baron ED. Photodynamic therapy: current evidence and applications in dermatology. *Semin Cutan Med Surg* 2011; 30: 199-209.
- 97) Mevlitoğlu İ. Psoriasis ve klimaterapi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 267-8.
- 98) Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1-70.

- 99) Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. J Am Acad Dermatol 2009; 61: 451-85.
- 100) Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. J Am Acad Dermatol 2009; 60: 824-37.
- 101) Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philips S, Reich K. S3- guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Update 2011. J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9 (suppl 2): 1-104.
- 102) Mucida D, Park Y, Kim G, Turovskaya O, Scott I, Kronenberg M, et al. Reciprocal Th 17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. Science 2007; 317: 256-60.
- 103) Halasz CLG. Sulfasalazine as folic acid inhibitor in psoriasis. Arch Dermatol 1990; 126: 1516-7.
- 104) Boyd AS. Leflunomide in dermatology. J Am Acad Dermatol 2012; 66: 673-9.
- 105) Başkan EB. Psoriasisste biyolojik tedavi. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 176-201.
- 106) Özbilir Ö, Gülekon A. Psoriasisste biyolojik tedaviler. Turkderm 2005; 4: 233-40.
- 107) Adışen E, Gurer MA. Biyolojik ajanların yan etkileri. Dermatose 2006; 5: 174-80.

- 108) Hapa A. Eşlik eden morbiditeler ve mortalite. Ed: Özdemir M ve Koç E. Psoriasis güncel yaklaşımlar. 1. ed Nobel Tıp Kitapevleri 2012: s. 101-4.
- 109) Gladman DD. Psoriatic arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 350-63.
- 110) Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW. Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2644-50.
- 111) Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol* 2010; 37: 146-55.
- 112) Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, Kocatürk E, Can B, Sudoğan S, et al. Prevalance of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Scientific World Journal* 2012; 312463.doi:10.1100/22012/312463.
- 113) Reaven GM. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-83.
- 114) Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1207-8.
- 115) Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
- 116) Gottlieb A, Dann F. Comorbidities in Patients with Psoriasis. *Am J Med* 2009; 122: 1150 e1-9.

- 117) Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010; 23: 114-8.
- 118) Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in women: Nurses Health Study II. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1670-5.
- 119) Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol* 2012; 39: 212-8.
- 120) Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol* 1985; 40: 199-205.
- 121) Griffiths CEM, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 370: 263-71.
- 122) Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-41.
- 123) Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, Yu AP, Gupta S, Bao Y et al. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *Am J Med* 2010; 123: 350-7.
- 124) Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2411-8.
- 125) Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.

- 126) Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006; 126: 2194-201.
- 127) Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Arch Dermatol* 2001; 137: 280-4.
- 128) Rabin F, Bhuiyan SI, Islam T, Haque MA, Islam MA. Psychiatric and psychological comorbidities in patients with psoriasis - a review. *Mymensingh Med J* 2012; 21: 780-6.
- 129) Piya MK, McTernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin. *J Endocrinol* 2013; 216: T1-T15.
- 130) Stofkova A. Leptin and adiponectin: from energy and metabolic dysbalance to inflammation and autoimmunity. *Endocr Regul* 2009; 43: 157-68.
- 131) Matarese G, Leiter EH, La Cava A. Leptin in autoimmunity: many questions, some answers. *Tissue Antigens* 2007; 70: 87-95.
- 132) Nakata M. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. *Diabetes* 1999; 48: 426-9.
- 133) Beltowski J. Leptin and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2006; 189: 47-60.
- 134) Bouloumie A. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-8.
- 135) Aktan F, Rota S, Erdogan BŞ, Ergin Ş, Kaptanoğlu B, Bostancı M. A Role of leptin in psoriasis? *Turk J Med Sci* 2007; 37: 135-8.

- 136) Aly DG, Abdallah IY, Hanafy NS, Elsaie ML, Hafiz NA. Elevated serum leptin levels in nonobese patients with psoriasis. *J Drugs Dermatol* 2013; 12: e25-9.
- 137) Cook PW, Mattox PA, Keeble WW, Pittelkow MR, Plowman GD, Shoyab M. A heparin sulfate-regulated human keratinocyte autocrine factor is similar or identical to amphiregulin. *Mol Cell Biol* 1991; 11: 2547-57.
- 138) Takahashi H, Tsuji H, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Serum level of adiponectin increases and those of leptin and resistin decrease following the treatment of psoriasis. *J Dermatol* 2013; 40: 475-6.
- 139) Kaser S, Kaser A, Sandhofer A, Ebenbichler CF, Tilg H, Patsch JR. Resistin messenger-RNA expression is increased by proinflammatory cytokines in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 309: 286-90.
- 140) Patel L, Buckels AC, Kinghorn IJ, Murdock PR, Holbrook JD, Plumpton C, et al. Resistin is expressed in human macrophages and directly regulated by PPAR gamma activators. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 472-6.
- 141) Gerber M, Boettner A, Seidel B, Lammert A, Bar J, Schuster E. Serum resistin levels of obese and lean children and adolescents: biochemical analysis and clinical relevance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4503-9.
- 142) Mojiminiyi OA, Abdella NA. Associations of resistin with inflammation and insulin resistance in patients with type 2 diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67: 215-25.

- 143) Nieva-Vazquez A Serum resistin levels are associated with adiposity and insulin sensitivity in obese Hispanic subjects, *Metab Syndr Relat Disord* 2014; 12: 143-8.
- 144) Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol* 2005; 174: 5789-95.
- 145) Takahashi H, Tsuji H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 113-6.
- 146) Nakajima H, Nakajima K, Tarutani M, Morishige R, Sano S. Kinetics of circulating Th17 cytokines and adipokines in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2011; 303: 451-5.
- 147) Kizer JR. A tangled threesome: adiponectin, insulin sensitivity, and adiposity: can Mendelian randomization sort out causality? *Diabetes* 2013; 62: 1007-9.
- 148) Carbone F, La Rocca C, Matarese G. Immunological functions of leptin and adiponectin. *Biochimie* 2012; 94: 2082-8.
- 149) Hara K, Horikoshi M, Yamauchi T, Yago H, Miyazaki O, Ebinuma H. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 1357-62.
- 150) Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1364-7.

- 151) Veal CD, Clough RL, Barber RC, Mason S, Tillman D, Ferry B. Identification of a novel psoriasis susceptibility locus at 1p and evidence of epistasis between PSORS1 and candidate loci. J Med Genet 2001; 38: 7-13.
- 152) Aykol C, Mevlitoğlu İ. Özdemir M, Ünal M. Konya yöresindeki psoriasis hastalarının klinik ve sosyodemografik özelliklerinin değerlendirilmesi. Turk J Dermatol 2011; 5: 71-4.
- 153) Baysal V, Yıldırım M, Alan H. Göller bölgesinde en sık görülen deri hastalıkları. J Int Med Sci 1997; 7: 19-22.
- 154) Metin A, Güzeloğlu M, Subaşı Ş, Delice İ, Aracı M. Van ve Çevresinde Psoriasis. Van Tıp Dergisi 1999; 6: 22-6.
- 155) Turan H, Acer E, Aliagaoglu C, Uslu E, Albayrak H, Özşahin M. Psoriasisli Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. Turk J Dermatol 2013; 7: 76-80.
- 156) Görgülü A, Akgün N. Psoriasisde familial yansımalar. J Int Med Sci 1998; 8: 81-3.
- 157) Balevi Ş. Psoriasisde ailesel tutulum. Genel Tıp Derg 2000; 10: 127-8.
- 158) Tobin AM, Hackett CB, Rogers S, Collins P, Richards HL, O'Shea D, et al. Body mass index, waist circumference and HOMA-IR correlate with the Psoriasis Area and Severity Index in patients with psoriasis receiving phototherapy. Br J Dermatol 2014; 171: 436-8.
- 159) Krueger G, Papp K, Stough D, Loven KH, Gulliver WP, Ellis CN. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study evaluating

efficacy and tolerability of 2 courses of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 821-33.

- 160) Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-90.
- 161) Erem C, Arslan C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Topbas M, Ukinç K. Prevalence of Obesity and Associated Risk Factors in a Turkish Population (Trabzon City, Turkey). *Obes Res* 2004, 12: 1117-1127.
- 162) Sanisoglu SY, Oktenli C, Hasimi A, Yokusoglu M, Ugurlu M. Prevalence of metabolic syndrome-related disorders in a large adult population in Turkey. *BMC Public Health* 2006; 6: 92 doi:10.1186/1471-2458-6-92.
- 163) Zhang C, Zhu KJ, Zheng HF, Cui Y, Zhou FS, Chen YL, et al. The effect of overweight and obesity on psoriasis patients in Chinese Han population: a hospital-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 25: 87-91.
- 164) Duarte GV, Oliveira Mde F, Cardoso TM, Follador I, Silva TS, Cavaleiro CM, et al. Association between obesity measured by different parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol* 2013; 52: 177-81.
- 165) Balci A, Balci DD, Yonden Z, Korkmaz I, Yenin JZ, Celik E, et al. Increased amount of visceral fat in patients with psoriasis contributes to metabolic syndrome. *Dermatology* 2010; 220: 32-7.
- 166) Mashayekhi-Goyonlo V, Zilae M, Daghighi N, Nematy M, Salehi M. Assessment of Obesity in Chronic Plaque Psoriasis Patients in Comparison with the Control Group. *World Journal of Medical Sciences* 2014; 10: 379-383.

- 167) Mathew B, Francis L, Kayalar A, Cone J. Obesity: effects on cardiovascular disease and its diagnosis. *J Am Board Fam Med* 2008; 21: 562-8.
- 168) Heid IM, Jackson AU, Randall JC, Winkler TW, Qi L, Steinthorsdottir V. Meta-analysis identifies 13 new loci associated with waist-hip ratio and reveals sexual dimorphism in the genetic basis of fat distribution. *Nat Genet* 2010; 42: 949-60.
- 169) Singh R, Prakash M, Dubey R, Roy K, Kotwal A, Mahen A. Body composition parameters as correlates of coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2013; 138: 1016-9.
- 170) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, et al. Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: A case-control study. *Lancet* 2005; 366: 1640-9.
- 171) Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, Buhles N, Weichenthal M, Mrowietz U. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4- mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol* 2012; 21: 43-7.
- 172) Karn D, Amatya A, Khatri R. Comparative study of Methotrexate and Cyclosporine in the treatment of Psoriasis. *NJD LV* 2010; 9: 15-21.
- 173) Rajappa M, Rathika S, Munisamy M, Chandrashekar L, Thappa DM. Effect of treatment with methotrexate and coal tar on adipokine levels and indices of insulin resistance and sensitivity in patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 Mar 25 doi: 10. 1111/jdv.12451.

- 174) Romaní J, Caixàs A, Ceperuelo-Mallafré V, Carrascosa JM, Ribera M, Rigla M, Vendrell J, Luelmo J. Circulating levels of lipocalin-2 and retinol-binding protein-4 are increased in psoriatic patients and correlated with baseline PASI. *Arch Dermatol Res* 2013; 305: 105-12.
- 175) Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz* 2012; 37: 527-33.
- 176) Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1134-5.
- 177) Ozdemir M, Yüksel M, Gökbel H, Okudan N, Mevlitoğlu I. Serum leptin, adiponectin, resistin and ghrelin levels in psoriatic patients treated with cyclosporin. *J Dermatol* 2012; 39: 443-8.
- 178) Llanos AA, Krok JL, Peng J, Pennell ML, Olivo-Marston S, Vitolins MZ. Favorable effects of low-fat and low-carbohydrate dietary patterns on serum leptin, but not adiponectin, among overweight and obese premenopausal women: a randomized trial. *Springerplus* 2014; 3: 175. doi:10.1186/2193-1801-3-175.
- 179) Greco M, Chiefari E, Montalcini T, Accattato F, Costanzo FS, Pujia A. Early effects of a hypocaloric, Mediterranean diet on laboratory parameters in obese individuals. *Mediators Inflamm* 2014; 750860. doi: 10.1155/2014/750860.
- 180) Pham NM, Nanri A, Yasuda K, Kurotani K, Kuwahara K, Akter S. Habitual consumption of coffee and green tea in relation to serum adipokines: a

cross-sectional study. Eur J Nutr 2014 Apr 22. doi: 10.1007/s00394-014-0701-4.

- 181) Golbidi S, Laher I. Exercise induced adipokine changes and the metabolic syndrome. J Diabetes Res 2014; 726861. doi: 10.1155/2014/726861.
- 182) Leon-Cabrera S, Solís-Lozano L, Suárez-Álvarez K, González-Chávez A, Béjar YL, Robles-Díaz G, et al. Hyperleptinemia is associated with parameters of low-grade systemic inflammation and metabolic dysfunction in obese human beings. Front Integr Neurosci 2013; 7: 62.
- 183) Zuo H, Shi Z, Yuan B, Dai Y, Wu G, Hussain A. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. PLoS One 2013; 8: e54615.
- 184) Corbetta S, Angioni R, Cattaneo A, Beck-Peccoz P, Spada A. Effects of retinoid therapy on insulin sensitivity, lipid profile and circulating adipocytokines. Eur J Endocrinol 2006; 154: 83-6.
- 185) Kawashima K, Torii K, Furuhashi T, Saito C, Nishio E, Nishida E, et al. Phototherapy reduces serum resistin levels in psoriasis patients. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2011; 27: 152-5.
- 186) Kopecký J, Krusinová E, Klementová M, Kazdová L, Mlejnek P, Pravenec M, et al. Selected adipokines- plasma concentrations and adipose tissue expressions during 24-hour lipid infusion in healthy men. Physiol Res 2010; 59: 89-96.

- 187) Singh AK, Tiwari S, Gupta A, Natsu SM, Mittal B, Pant AB. Association of resistin with metabolic syndrome in Indian subjects. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 286-91.
- 188) Norata GD, Ongari M, Garlaschelli K, Raselli S, Grigore L, Catapano AL. Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 156: 279-84.
- 189) Sadashiv, Tiwari S, Paul BN, Kumar S, Chandra A, Dhananjai S, et al. Over expression of resistin in adipose tissue of the obese induces insulin resistance. *World J Diabetes* 2012; 3: 135-41.
- 190) Owecki M, Miczke A, Nikisch E, Pupek-Musialik D, Sowiński J. Serum resistin concentrations are higher in human obesity but independent from insulin resistance. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; 119: 117-21.
- 191) Kawamoto R, Tabara Y, Kohara K, Kusunoki T, Abe M, Miki T. Plasma resistin levels are associated with insulin resistance in older Japanese men from a rural village. *Metab Syndr Relat Disord* 2012; 10: 380-6.
- 192) Bu J, Feng Q, Ran J, Li Q, Mei G, Zhang Y. Visceral fat mass is always, but adipokines (adiponectin and resistin) are diversely associated with insulin resistance in Chinese type 2 diabetic and normoglycemic subjects. *Diabetes Res Clin Pract* 2012; 96: 163-9.
- 193) Heilbronn LK, Rood J, Janderova L, Albu JB, Kelley DE, Ravussin E, et al. Relationship between serum resistin concentrations and insulin resistance in nonobese, obese, and obese diabetic subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1844-8.

- 194) Shibata S, Tada Y, Hau C, Tatsuta A, Yamamoto M, Kamata M.  
Adiponectin as an anti-inflammatory factor in the pathogenesis of psoriasis:  
induction of elevated serum adiponectin levels following therapy. *Br J  
Dermatol* 2011; 164: 667-70.
- 195) Eglit T, Ringmets I, Lember M. Obesity, high-molecular-weight (HMW)  
adiponectin, and metabolic risk factors: prevalence and gender-specific  
associations in Estonia. *PLoS One* 2013; 8: e73273.
- 196) Kaser S, Tatarczyk T, Stadlmayr A, Ciardi C, Röss C, Tschoner A, et al.  
Effect of obesity and insulin sensitivity on adiponectin isoform distribution.  
*Eur J Clin Invest* 2008; 38: 827-34.
- 197) Sulistyoningrum DC, Gasevic D, Lear SA, Ho J, Mente A, Devlin AM.  
Total and high molecular weight adiponectin and ethnic-specific differences  
in adiposity and insulin resistance: a cross-sectional study. *Cardiovasc  
Diabetol* 2013; 12: 170. doi: 10.1186/1475-2840-12-170.
- 198) Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of  
diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Arch  
Dermatol* 2009; 145: 379-382.
- 199) Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G, Bilgili SG, Celik HT, Takci Z, et al.  
The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding  
protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled  
study. *Dermatology* 2013; 227: 103-8.
- 200) Pereira RR, Amladi ST, Varthakavi PK. A study of the prevalence of  
diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk

- factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol* 2011; 56: 520-6.
- 201) Trout KK, Homko C, Tkacs NC. Methods of measuring insulin sensitivity. *Biol Res Nurs* 2007; 8: 305-18.
- 202) Rezvani R, Cianflone K, McGahan JP, Berglund L, Bremer AA, Keim NL. Effects of sugar-sweetened beverages on plasma acylation stimulating protein, leptin and adiponectin: relationships with metabolic outcomes. *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21: 2471-80.
- 203) Bekkouche L, Bouchenak M, Malaisse WJ, Yahia DA. The Mediterranean diet adoption improves metabolic, oxidative, and inflammatory abnormalities in Algerian metabolic syndrome patients. *Horm Metab Res* 2014; 46: 274-82.
- 204) Mrowietz U, Elder JT, Barker J. The importance of disease associations and concomitant therapy for the long-term management of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 309-19.
- 205) Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 789-96.
- 206) Gisondi P, Malerba M, Malara G, Puglisi Guerra A, Sala R, Radaeli A et al. C-reactive protein and markers for thrombophilia in patients with chronic plaque psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 1195-202.
- 207) Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Interleukin (IL)-22, IL-17, IL-23, IL-8, vascular endothelial growth factor

and tumour necrosis factor- $\alpha$  levels in patients with psoriasis before, during and after psoralen-ultraviolet A and narrowband ultraviolet B therapy. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1282-90.

- 208) Taheri Sarvtin M, Hedayati MT, Shokohi T, Hajheydari Z. Serum lipids and lipoproteins in patients with psoriasis. *Arch Iran Med* 2014; 17: 343-6.
- 209) Gisondi P, Cazzaniga S, Chimenti S, Giannetti A, Maccarone M, Picardo M, et al. Psocare Study Group. Metabolic abnormalities associated with initiation of systemic treatment for psoriasis: evidence from the Italian Psocare Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013; 27: e30-41.

## 8. ÖZET

Psoriasis; hücresel immün mekanizmalarla ilişkili sistemik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Genel popülasyonun %1-3'ünde görülmektedir.

Psoriasisli hastalarda obezite sık olarak görülmektedir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda adipoz dokudan salınan adipositokinlerin psoriasis patogenezi ve eşlik eden komorbiditelerin gelişmesinde rol oynadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda; serum adipositokin düzeylerinin PASI, HOMA-IR, beden kitle indeksi ile ilişkisi ve sistemik tedaviyle değişimlerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmamıza psoriasis vulgaris tanısı ile kliniğimizde metotreksat tedavisi başlanmış 25 ve siklosporin tedavisi başlanmış 21 hasta olmak üzere toplam 46 hasta; kontrol grubuna ise hasta grubu ile yaş, cinsiyet ve BKİ açısından uyumlu 46 sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda tedavi öncesi resistin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, YMA adiponektin düzeylerinin ise istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Hasta grubunda tedavi öncesi leptin düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunurken, bu farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmüştür. Metotreksat grubunda tedavi sonrası resistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma, siklosporin alan grupta ise istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanırken, siklosporin grubunda resistin düzeyindeki yükselmenin trigliserid değerlerinin artışına bağlı olabileceği düşünülmüştür. Her iki tedavi

grubunda da tedavi sonrası YMA adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı derecede artış saptanırken tedavi sonrası leptin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı değişim görülmemiştir. Adipositokin düzeyleri ile PASI değerleri arasında ise korelasyon saptanmamıştır.

Çalışmamızda tedavi öncesi resistin düzeyleri BKİ ile korele iken, HOMA-IR ile korelasyon saptanmamıştır. Leptin düzeylerinin BKİ ve HOMA-IR ile korele, YMA adiponektin düzeyleri ise BKİ ve HOMA-IR ile ters yönde korele olduğu bulunmuştur.

Tüm bu sonuçlar adipositokinlerin psoriasis, obezite ve insulin direncindeki ortak etyopatogenetik yollarda rol aldığını; serum adipositokin düzeylerinin tedaviye bağlı inflamatuvar sürecin gerilemesi ve hiperlipidemi gibi tedavi yan etkilerine bağlı değişim gösterebildiğini düşündürmekle birlikte psoriasisde adipositokinlerin rolünü araştırmaya yönelik geniş serilerde yapılan çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, leptin, resistin, YMA adiponektin, beden kitle indeksi, insulin direnci

## 9. SUMMARY

Psoriasis is a chronic systemic inflammatory disease mediated by cellular immune mechanisms. The prevalence in general population varies between 1-3%.

Obesity is commonly seen in patients with psoriasis. In the recent studies it has been reported that adipocytokines secreted from adipose tissue are involved in the pathogenesis of psoriasis and the development of its comorbidities.

In our study, we aimed to evaluate the relationship between the serum adipocytokine levels and PASI, HOMA-IR, body mass index and the alterations of these parameters seen with systemic treatment.

A total of 46 patients followed up in our department, with the diagnosis of psoriasis vulgaris, of which 25 were on methotrexate and 21 on cyclosporine treatment were included in the study. 46 healthy age, sex and BMI matched healthy volunteers were also included as the control group.

In our study, in patients group pretreatment resistin levels were significantly higher and HMW adiponectin levels were significantly lower than the controls. Pretreatment leptin levels were higher than the controls but the difference was not statistically significant. In the methotrexate group there was a statistically significant decrease in serum resistin levels, while a significant increase was found in the cyclosporine group. The rise in the levels of resistin in the cyclosporine group was attributed to the increase in the serum triglyceride levels. A statistically significant increase in the serum levels of HMW adiponectin was seen in both of the treatment groups. No statistically significant

difference between pretreatment and posttreatment leptin values were determined in both groups. No correlation was detected between adipocytokine levels and PASI.

Serum resistin levels were correlated with BMI levels, while no significant correlation was detected between resistin levels and HOMA-IR. Serum leptin levels were correlated with BMI and HOMA-IR, while HMW adiponectin levels were inversely correlated with BMI and HOMA-IR.

All together our results point out that adipocytokines act in common pathways in psoriasis, obesity and insulin resistance; levels of adipocytokines can show alterations due to the regression of inflammatory process related to systemic treatment as well as hyperlipidemia developing as a side effect of the treatment. Further studies with larger series are required to examine and determine the relationship between adipocytokines and psoriasis.

Keywords: Adipocytokines, leptin, resistin, YMA adiponectin, body mass index, insulin resistance, systemic treatment