

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

**PSORİASİS'Lİ HASTALARDA METABOLİK
SİNDROM SIKLIĞI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA YAZICI

İZMİR 2009

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI

PSORİASİS'Lİ HASTALARDA METABOLİK SİNDROM SIKLIĞI

UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA YAZICI

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. OKTAY AVCI

TEŐEKKÜR

Tez danıőmanlıęını yapan ve tezimin her aőamasında yardımlarını ve desteğini esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Oktay Avcı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin GÜneş, Prof. Dr. őebnem ÖZkan, Prof. Dr. Emel FETİL, Prof. Dr. őebnem AKTAN, Doğ Dr. Turna İLKNUR'a, sayın uzmanlarım Uzm. Dr. Ergün KUŐUKU ve Uzm. Dr. Sevgi AKARSU'ya, dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma saygı ve teőekkürlerimi sunarım.

ŐUBAT 2009

İÇİNDEKİLER

TABLO LİSTESİ.....	i
KISALTMALAR.....	ii
ÖZET.....	1
SUMMARY.....	3
GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER.....	5
GEREÇ ve YÖNTEM.....	40
BULGULAR.....	43
TARTIŞMA.....	52
SONUÇ	59
KAYNAKLAR.....	61

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Psoriyazis'te tanımlanmış gen lokusları.....	7
Tablo 2. Olgu ve kontrol gruplarının cinsiyete göre dağılımı.....	43
Tablo 3. Olgu ve kontrol gruplarının antropometrik ve CRP ölçümlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarının yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi.....	44
Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarının lipid profilleri açısından karşılaştırılması.....	45
Tablo 6. Çalışma gruplarının metabolik sindrom risk faktörleri açısından karşılaştırılması.....	46
Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun metabolik sindrom varlığı açısından karşılaştırılması.....	47
Tablo 8. Metabolik sindrom varlığının olgu ve kontrollerde cinsiyete göre dağılımı.....	47
Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarında yaş gruplarına göre metabolik sindrom varlığı.....	48
Tablo 10. Olgu grubunda 40 yaş ve üzerinde metabolik sindrom görülme sıklığı.....	48
Tablo 11. Psoriyazislilerde metabolik sindrom varlığı ve etkileyen etmenlerin değerlendirilmesi sıklığı.....	49
Tablo 12. Psoriyazislielerde metabolik sindrom olan ve olmayanların ortalama kilo, BKİ, LDL, total kolesterol ve CRP değerlerinin karşılaştırılması.....	50
Tablo 13. Psoriyazisli kadın ve erkek hastalarda HDL, TK, TG, LDL, Bel çevresi, BMİ, AKŞ ve kan basıncı ortalama değerlerinin karşılaştırılması..	51

KISALTMALAR

TCR.....	T hücre reseptörü
NKR.....	Natural killer reseptörleri
NK.....	Natural killer
TNF.....	Tumor nekroz faktör
IFN.....	İnterferon
IL.....	İnterleukin
HIV-1.....	Human immunodeficiency virüs type 1
Ag.....	Antigen
APC.....	Antigen sunucu hücre
VEGF.....	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
TGF.....	Tansforme edici büyüme faktörü
KGF.....	Keratinosit büyüme faktörü
EGF.....	Epidermal büyüme faktörü
IGF.....	İnsulin benzeri büyüme faktörü
TLR.....	Toll benzeri reseptörler
HSP.....	Isı şok proteinleri
HBD.....	Beta defensin
WAT.....	Beyaz adipoz doku
MS.....	Metabolik sindrom
METSAR.....	Türkiye Metabolik Sindrom Sıklığı Araştırması
DM.....	Diabetes mellitus
PAI.....	Plazminojen aktivatör inhibitör
t-PA.....	Doku plazminojen aktivatoru
BKİ.....	Beden kitle indeksi
AKŞ.....	Açlık kan şekeri
HDL-K.....	HDL kolesterol
LDL-K.....	LDL kolesterol
TG.....	Trigliserid
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü
NCEP ATP III.....	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Paneli III
PAŞİ.....	Psoriyazis alan şiddet indeksi
Ark.....	Arkadaşları

ÖZET

Psoriasis'li Hastalarda Metabolik Sindrom Sıklığı

Dr. Mustafa YAZICI

Dermatoloji AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnciraltı/İZMİR

Psoriyazis, kronik ve rekürrent seyirli, özellikle saçlı deri ve ekstansor alanlara yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı eritemli, skuamlı papuler lezyonlarla kendini gösteren, genetik, inflamatif bir dermatozudur. Metabolik sindrom ise patogenezinde insulin direncinin merkezi rol oynadığı, birçok metabolik anormalliklerin aynı bireyde toplanması ile ortaya çıkan, kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili olan kompleks bir sendromdur.

Psoriyazis Th-1 hücrelerin rol oynadığı inflamatif bir hastalıktır. Benzer olarak, metabolik sendrom, obezite, diyabet, ateroskleroz ve miyokard infarktüsünün patogenezinde kronik Th-1 inflamasyonu önemlidir ve psoriyazisle ortak sitokin profili sergiler. Son yıllarda, psoriyazis ile metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan literatür verileri giderek artmaktadır.

Bu çalışmada psoriyazis hastalarında metabolik sindrom görülme sıklığını araştırmak amaçlanmıştır.

Çalışmaya 10 yaş üzeri, ailesel hiperlipidemi bulunmayan, diyabetes mellitus'u olmayan, lipid düşürücü ve/veya lipid profilini etkileyecek ilaç kullanmayan, kardiyovasküler hastalığı bulunmayan 120 psoriyazis ve benzer özellikler sergileyen, psoriyazisi olmayan 120 kontrol olgusu alınmıştır. Gruplar yaş ve cins kontrollü olarak oluşturulmuştur.

Her iki gruptaki bireylerde açlık kan şekeri (AKŞ), total kolesterol (TK), HDL, LDL kolesterol, trigliserid (TG), CRP düzeyleri, sistolik ve diyastolik kan

basınçları, bel ve kalça çevresi, boy ve kilosu ölçülerek beden kitle indeksi (BKİ) hesaplanmıştır. Bulgular istatistiksel olarak karşılaştırılmıştır. Metabolik sindrom tanısı için NCEP ATP III kriterleri kullanılmıştır.

Bu çalışmada psoriyazis hastalarında metabolik sindrom sıklığı % 16.7 oranında belirlenmiştir. Erkeklerde %12.5 ve kadınlarda % 21.4 oranında saptanmıştır. Metabolik sindromun 40'lı yaşlarda başladığı ve yaş arttıkça sindrom sıklığının arttığı gözlemlenmiştir. Psoriyazislilerde metabolik sindrom sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

Bu çalışma sonucunda, psoriyazis hastalarında metabolik hastalık varlığının ve diğer kardiyovaskular risk faktörlerinin dikkate alınarak değerlendirilmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Psoriyazis, metabolik sindrom, sitokinler, obezite, leptin, adiponektin.

SUMMARY

Prevalence of Metabolic Syndrome in patients with psoriasis

Mustafa YAZICI MD

Department of Dermatology, Universty of Dokuz Eylül, İnciraltı/İZMİR

Psoriasis is a genetic, inflammatory dermatosis that reveals a chronic and recurrent course presenting with sharp-lined erythematous, squamous papular lesions tending to localize particularly on hairy skin and extensor areas. On the other hand, metabolic syndrome is a complex syndrome closely associated with cardiovascular risk factors that occur due to accumulation of multiple metabolic anomalies in a single individual revealing a pathogenesis in which insulin resistance plays a central role.

Psoriasis is an inflammatory disease during which Th-1 cells have an active part. Similarly, chronic Th-1 inflammation is also important in the pathogenesis of metabolic syndrome, obesity, diabetes, atherosclerosis and myocardial infarction and exhibits a common cytokine profile with psoriasis. In recent years, literature findings demonstrating the relationship of psoriasis with metabolic syndrome and cardiovascular diseases progressively increase.

In the present study, the prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis was aimed to be investigated.

120 psoriasis patients and 120 similar non-psoriatic controls who were above 10 year-old, without familial hyperlipidemia, without diabetes mellitus, and who do not use lipid lowering medications and/or drugs which will not influence lipid profile were recruited for this case-control study. Groups were formed with age- and sex-matched controls.

Fasting blood sugar (FBS), total cholesterol (TC), HDL, LDL cholesterol, triglyceride (TG), CRP levels, systolic and diastolic blood pressures, and waist and hip circumference of the individuals in both groups were measured and body

mass index (BMI) was calculated. Findings were statistically compared. NCEP ATP III criteria were used for diagnosis of metabolic syndrome.

In this study, prevalence of metabolic syndrome was detected to be 16.7% in psoriatic patients with a rate of 12.5% in males and 21.4% in females. Metabolic syndrome was observed to begin at approximately 40s and increase with age. Prevalance of metabolic syndrome was detected to be significantly high in psoriasis patients compared to the control group.

As a result of the present study, it was concluded that the patients with psoriasis should be evaluated in terms of other cardiovascular risk factors and presence of metabolic disease.

Keywords: Psoriasis, metabolic syndrome, cytokines, obesity, leptin, adiponectin.

GİRİŞ ve GENEL BİLGİLER

Psoriyazis kronik ve rekürrent seyirli, özellikle saçlı deri ve ekstansor alanlara yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı eritemli skuamlı papuler lezyonlarla kendini gösteren, genetik, inflamatif bir dermatozdur (1).

Sayrılığın ilk yazarları “Hippocrates (M.Ö.416-377)” ve “Celsus (M.Ö.25-M.S.45)” sayrılık için özgül bir terim kullanmamışlardır. Sayrılıkla ilgili ilk tanımlama “Corpus Hippocraticum (Hipokrat Derlemi)” adlı yapıtta yer almaktadır. Hipokrat bu sayrılıktan bahsederken psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Celsus 5. kitabın 28. bölümünde geniş alanlara yayılan, yavaş ilerleyen, değişik konfigürasyonlarda, ataklarla seyreden deri değişikliklerini tanımlamış ve günümüzde “Auspitz fenomeni” olarak bilinen skuamaların kazınması sonucu ortaya çıkan kanamayı da tarif eden ilk yazar olmuştur. Bergamalı Galenos psoriyazis sözcüğünü ilk kez kullanan yazardır. “Robert Willan (1757-1812)” 1798’de “lepra graecorum” ve “psora leprosa” adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak psoriyazisin klinik betimlemesini yapmıştır. “Ferdinand von Hebra (1816-1880)” 1841’de sayrılığın tek bir antite olduğunu ortaya koymuş ve psoriyazis sözcüğünü bu sayrılığa veren ilk kişi olmuştur. Kaposi’nin dermatoloji ders kitabının ikinci basımında Koebner fenomeni ve Auspitz fenomenlerinden söz edilmiştir. 1870’li yıllarda Hebra impetigo herpetiformis’i, 1880’li yıllarda Crocker dermatitis repens’i, 1890’lı yıllarda da Hallopeau acrodermatitis continua gibi pustular formları tanımlamıştır (2).

Hastalığın prevalansı dünyanın çeşitli bölgelerinde % 2-3 arasında değişmektedir. Irklar arasında önemli oransal farklılıklar bulunmaktadır. Çin’de görülme oranı % 0.3 kadardır. Latin Amerika yerlilerinde ve Samoa’lılarda ise hastalık görülmemektedir. Yapılan bir ABD çalışmasında, her sene tedavi için ilk kez başvuran hastaların toplumda oranı 60/100000 olarak belirlenmiştir. Hastalık kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir ve cinsler arasında bir fenotipik farklılık göstermemektedir. Olgular dermatoloji polikliniğine başvuran hastaların % 6-8’ini oluşturmaktadırlar. Dermatoz sıklıkla 2.-4. dekadlar arasında başlamaktadır. Ancak bebekler ve yaşlılarda da hastalık başlangıcı

izlenebilmektedir. Önemli bir çalışmada hastalık başlama yaşının 16-22 yaş aralığı ve 57-60 aralığı olmak üzere 2 zaman aralığında yoğunlaştığı gösterilmiştir. Aile anamnezi varsa başlangıç erken olabilmektedir (1,3).

Psoriyazis halen çeşitli genlerin ve çevresel faktörlerin rol oynadığı multifaktoriyal bir hastalık olarak görülmektedir. Psoriyazis'in önemli bir genetik komponentinin bulunduğu açıktır. 10000'den fazla kişinin incelendiği Faroe Adaları'ndaki klasik çalışmada hastaların 1. ve 2. derece akrabalarında psoriyazis insidensinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. 1. derece akrabalarda bu oran % 7.8 olarak belirlenmiştir. Çocuklarda psoriyazis gelişim olasılığı, eğer bir ebeveynde mevcutsa % 14, iki ebeveynde de mevcutsa % 41, bir kardeşte varsa % 6 olarak hesaplanmıştır. Başlangıç yaşındaki bimodal yoğunlaşmanın hastalığın patogenetik olarak 2 farklı formunun bulunmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Tip 1 psoriyazisin herediter vasfının ağırlıklı olduğu, HLA (özellikle HLA-Cw6) beraberliğinin kuvvetli olduğu, erken başlangıçlı bu tipin daha şiddetli seyrettiği belirtilmiştir. Tip 2 psoriyazisin ise geç başlangıçlı, sporadik, hafif seyirli, HLA beraberliği göstermeyen form olduğu gözlenmiştir. Ancak çeşitli çalışmalar gerçek durumun daha karmaşık olabileceğine işaret etmektedir. Hastalık kalıtımının babadan olduğu durumda başlangıç yaşının daha erken olduğu saptanmıştır. Tüm çalışmalar en sık görülen kronik plak tip psoriyazis olgularında yapılmış olup diğer formların özellikleri fazla bilinmemektedir. Guttat psoriyazis değişmez biçimde HLA beraberliği göstermektedir ve Tip 1 plak psoriyazisi ile patogenetik bakımdan yakın ilişkili olduğu sanılmaktadır (1,4,5,6). Psoriyatik artrit HLA-B27 ile eritrodermik psoriyazis HLA-B13 ve HLA-B17 ile guttat psoriyazis HLA-Cw6 ile pustular psoriyazis HLA-B17 ve HLA-B27 ile daha sık birliktelik göstermektedir (7).

Çeşitli genetik istatistiksel yöntemler kullanılarak, genom taramaları sonucu, günümüze değin 9 gen lokusunun psoriyazis'le ilişkili olduğu belirlenmiştir (Tablo 1). Bunların içinde özellikle PSORS1 önemli olup 6. kromozomun kısa kolundaki bu lokus MHC bölgesi içinde yer almaktadır. MHC PSORS1 lokusundan elde edilen verilerlerde 3 gen öne çıkmaktadır: HLA-C, HCR geni ve "corneodesmosin" isimli proteini kodlayan bir non-HLA gendir. Olası aday genler corneodesmosin,

psoriasin ve CD1d gibi epidermal differansiasyon markerlerini kodlamaktadır. Önceleri corneodesmosin'in immunolojik işlevi bulunmadığı düşünülmüşse de 6p21' deki lokasyonu, vücudun primer immunolojik defans kalkanı olan stratum corneum' un oluşumundaki rolünü göstermektedir. Bu genetik yaklaşımlar yanında, doğal immunitenin adaptif immun yanıtları nasıl etkilediği konusunda ve prepsoriatik derinin aşırı yanıtılık halinin nedenleri konusunda ileri çalışmalara gereksinim bulunmaktadır. Fenotipik profillerle, uygun ligand/reseptör aracılı NKR+T hücre aktivasyonunun psoriatik ve psoriatik olmayan bireyler arasında karşılaştırılması gerekmektedir. İlgili molekül çiftleri; NKR'lerin etkileştiği class I MHC allelleri (örn. Cw6): CD158, MICA (NKG2D), CD1d' ye reaktif TCR/kostimülatör molekül CD161 ve CD94/NKG2 reseptörleriyle HLA-E' ye bağlı peptidleri içermektedir (1,6,8,9).

Tablo 1. Psoriyazis'te tanımlanmış gen lokusları

Tanım	Kromozomal lokus
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q25
PSORS3	4q
PSORS4	1q21
PSORS5	3q21
PSORS6	19p13.2
PSORS7	1p
PSORS8	16q
PSORS9	4q31-q34

Psoriyazis de klinik bulguların ortaya çıkmasına yol açan endogen veya ekzogen bir çok çevresel risk faktörü bulunmaktadır. Ekzogen faktörler arasında radyasyon (UV, x-ray), dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal ya da subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırıkları, yanıklar, kronik iritan dermatitler ve psoriyazis sağaltımında kullanılan bazı topikal ajanlar sayılabilir.

Endogen faktörler arasında infeksiyonlar ilk sırada yer alır. Sıklıkla streptokokal boğaz infeksiyonlarının psoriyazisi tetiklediği bilinmektedir (7).

Mekanik, fiziksel, allergik veya başka kaynaklı travmanın psoriyazis lezyonu oluşumundaki rolü ilk kez Koebner tarafından tanımlanmış ve “Koebner Fenomeni” olarak isimlendirilmiştir. Her tür kutan travma, iritasyon, dermatoz ve bazı tedavi yöntemleri olguların % 30-50’sinde Koebner yanıtı oluşturmaktadır. Fenomen, genellikle travmadan 10-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak reaksiyonun gelişimi için hem epidermal hem de dermal travma oluşması gerekmektedir (7,10).

Lityum, beta blokerler, antimalaryallar, ACE inhibitörleri ve steroid dışı antiinflamatifler gibi bazı ilaçların psoriyazisde presipitasyon, ekzaserbasyon ve tedavi direncine yol açtığı bildirilmiştir. Buna psoriyazisdeki cAMP, leukotrien, prostaglandin sentez değişiklikleri, bozulmuş lenfokin salınımı ve hipersensitivite reaksiyonlarının ya da endogen Koebner fenomeninin yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca psoriyazis tedavisinde kullanılan antralin, kömür katranı, ultraviole (UV) veya PUVA’ nın ekzaserbasyona yol açabildiği veya gerek sistemik gerekse topikal kortikosteroidlerin kullanımının bırakılmasının taşiflaksiye yol açtığı, bunun da eritrodermik ve generalize pustular psoriyazise dönüşen psoriyazis vakalarına yol açtığı gözlenmektedir. Lipooksigenaz inhibitörleri olan benoksaprofen ve lonapalen ile ise psoriyazis sağaltımında başarılı yakın sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (1,10,11).

Puberte ve menapozda insidens artmaktadır. Gebelikte iyiye gittiği gibi relaps gösteren olgular bildirilmiş, psoriasis pustulosa generalisata’nın gebelikte ve yüksek doz progesteron tedavisiyle provokasyonu gösterilmiştir. Hipokalseminin de uyarıcı etkisi bildirilmiştir. Ayrıca hastalık kış aylarında şiddetlenmekte, yazın güneş etkisi ile düzelebilmektedir (1). Bazı hastalarda ise güneş ışınları ile şiddetlenme bildirilmiştir. Psoriyazisli olgularda fotosensitivite prevalansının % 5.5 oranında olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların da % 40 kadarı polimorf ışık erupsiyonu öyküsü vermiştir. Bu olgularda da PUVA yararlı olabilmektedir (12).

Stresin rolü psoriyazisde yıllarca tartışılmıştır. Ancak uygun yöntemle yapılmış ve geçerli psikometrik enstrumanlarla sonuca ulaşılmış bir çalışma da bulunmamaktadır. Psikolojik stres içindeki olguların stressiz olgulara göre PUVA tedavisinden daha az fayda gördükleri gibi dolaylı verilerle stresin psoriyazis'deki rolü vurgulanmak istenmiştir (13). Sigara ve alkolün psoriyazis'deki olumsuz rolleri çeşitli çalışmalarda bildirilmiş, ancak başka araştırmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (1,14). Human immunodeficiency virüs type 1 (HIV-1) enfeksiyonunda psoriyazis ve psoriyatik artrit şiddetlenmektedir (1,15).

İnfeksiyonlar klinik bulguların ortaya çıkmasında sorumlu olabilecek çevresel risk faktörleri arasında bulunmaktadır. Artan bulgular hastalığın başlamasında ve yaygınlaşmasında bakterilerin önemli rolü olabileceğini göstermektedir. Staphylococcus ve streptococcus' larla kolonizasyon ve enfeksiyonun psoriyazisi şiddetlendirdiği saptanmıştır. Kronik plak tipi psoriyazis olgularının yarısından fazlasında deride Staphylococcus aureus bulunduğu gösterilmiştir. Stafilokokkal deri enfeksiyonlarının da psoriyazisi şiddetlendirdiği belirlenmiştir. Bakteriyal enfeksiyonla psoriyazis arasındaki en belirgin ilişki guttat (eruptif) psoriyazisde gözlenmektedir. Bakteriyal enfeksiyonlarla psoriyazis arasında belirlenen kuvvetli ilişki üzerine sonraki çalışmalar, bakterilerin psoriyazis patogenezinin hangi mekanizmalarla katkıda bulunduğunun araştırılmasına yoğunlaşmıştır. Streptokokkal pirojenik ekzotoksinler ve stafilokokkal enterotoksinlerin superantigen rolü oynadığı bilinmektedir. Bu bakteriler superantigenik özellikleriyle deride aktif T hücreleri ve monositler içeren inflamatif deri lezyonları meydana getirebilmektedir. Superantigen terimi, T hücreleri ve makrofajların kuvvetli uyarıcısı olan bir mikrobiyal protein ailesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Superantigenler MHC Class II moleküllerine bağlandıklarında T hücrelerini, özel T hücre reseptörü (TCR) V β gen segmentlerini eksprese etme yoluyla uyarmaktadırlar. Bu şekilde büyük miktarda T hücresi aktive etme yetenekleri yanında, superantigenlerin, T hücrelerinden bağımsız olarak, keratinositleri de içeren MHC class II eksprese eden hücrelerden sitokin üretimini uyardığı ve aktive ettiği gösterilmiştir. Superantigenlerle psoriyazis arasındaki ilişki yeni bildirilerle kuvvetlenmiştir. Bir çalışmada akut guttat psoriyazis olgularında farinkste streptokokkal pirojenik ekzotoksin serotip C (SPEC veya

kızıl-tip C) oluşturan A grubu streptokoklar izole edilmiş, bu olgularda lezyonlu deride artmış sayıda $V\beta 2$ eksprese eden T hücreleri saptanmıştır. 2 ayrı grubun yaptığı çalışmalarda ise, psoriyazisli olgularda normal alanlardan elde edilen deri greftlerinin immun yetmezlikli farelere transplantasyonu sonrasında bu farelere otolog superantigenle muamele edilmiş immunositler injekte edildiğinde, greftde psoriyazis benzeri tablo geliştiği belirlenmiştir. Bu bulgular, superantigen stimülasyonunun psoriyazisi başlatabildiğini düşündürmektedir. Yeni bir in vivo insan çalışmasında da keratinositlerdeki HLA-DR ekspresyonunun superantigenlere inflamatif deri yanıtlarını arttırdığı gösterilmiştir (16,17,18).

Derinin adaptif yanıtlarında doğal (innate) immunitenin rolü: Deri, diğer organların tersine çok sayıda yaşamı tehdit eden infeksiyöz ajanlarla karşılaştığından doğal ve edinsel immunitenin gibi koruyucu stratejilere sahiptir. Derideki temel antiinfeksiyöz koruyucu kalkan stratum korneum'dur. Stratum korneum terminal keratinosit farklılaşması gösteren nukleussuz hücrelerden meydana gelmektedir. Çapraz bağlı proteinöz hücre zarfları ve başlıca seramidler, serbest yağ asitleri ve kolesterolden oluşan ekstrasellüler lipid lamelleri göstermektedir. Bu biyolojik örtü, örneğin, deriye selofan bandlar yapıştırılıp kaldırılmak suretiyle uzaklaştırılacak olursa bariyer fonksiyonu bozulmakta, transepidermal su kaybı ve kalsiyum iyon dengesinde değişiklik ortaya çıkmaktadır. Bu hafif travma derinin bakterilere ve/veya bunların sekrete ettiği superantigen gibi ürünlere geçirgen hale geçmesine yol açmaktadır. Deride bariyer fonksiyonu bozulduğunda ilk koruyucu yanıt olarak lipid ve hidrolitik enzim içeren lamellar cisimcikler salınmakta, bununla birlikte tumor nekroz faktör- α (TNF- α) ve interleukin (IL)-1 gibi sitokinler sekrete olmaktadır. Erken yanıtlar, antimikrobiyal ajan sekrete eden nötrofillerin akımını, keratinositlerin antibakteriyal defansinleri üretmelerini ve stratum korneum'un ekfoliasyonundaki artışı içermektedir. Sağlıklı bireylerde bu doğal yanıtlar deri homeostazını kolayca restore etmektedir. Ancak psoriyazise genetik predispozisyon gösteren bireylerde yeni lezyonlar meydana gelmekte, bunlar on yıllarca sürebilmektedir. Oluşan psoriatik plakta stratum granulosum bulunmamasına, normal stratum korneum'un olmamasına rağmen, yani yapısal kalkanın değişmesine rağmen olgun psoriatik plak da infeksiyöz organizma istilasına direnç göstermektedir. Bu direnç için bir

olası açıklama, özellikle “natural killer” reseptörleri (NKR) eksprese eden T hücreleri olmak üzere hücrel immun sistem üyelerinin kompensatuar yanıtıdır. Psoriyazis patogeneğinde immunositlerin rol oynadığını düşünmek için 3 başlıca neden bulunmaktadır. İlk olarak, transgenik farelerde çeşitli tiplerde epidermal bariyer defekti oluşturulabilmesine karşın bu alanlarda psoriyatik plak oluşmamaktadır. Örneğin, keratin-10 “knockout” farelerde hayvan olgunlaşırken deride hiperkeratoz geliştiği halde stratum granulosum kaybı ya da rete uçlarının uzaması ve angiyogenik doku reaksiyonu gibi diğer psoriyazis stigmaları meydana gelmemektedir. Bundan dolayı, mevcut bilgiler, psoriyazisteki bariyer defektinin neden değil sonuç olduğunu, aktif immunositlerin infiltrasyonu ve bunların salgıladığı sitokinlerin epidermisdeki aberran differansiasyon programını tetiklediğini ortaya koymaktadır. İkincisi, selektif olarak aktif T hücrelerini hedefleyen bir çok ilaç etkin biçimde psoriyazis remisyonu sağlayabilmektedir. Üçüncüsü, üst solunum yolu infeksiyonu gibi primer deri infeksiyonu dışı olaylarda psoriyatik olgularda çok sayıda yeni deri lezyonu gelişebilmektedir. Bu, olasılıkla bakterial infeksiyona yanıt olarak oluşmuş aktif T hücrelerinin farinksten çıkarak Th-1 tipi sitokinleri oluşturacakları deriye göçlerine bağlı olarak oluşmaktadır. Benzer şekilde epidermiste sürekli interferon- γ (IFN- γ) oluşturan farelerde deride büyük bariyer defektleri oluşmaktadır. Genetik predispozisyon gösteren bireylerde intraepidermal IFN- γ enjeksiyonlarının psoriyatik lezyon oluşumunu tetikleyebildiği gösterilmiştir. Keratin-10 knockout farelerdeki bozulmuş bariyerde keratin profilinin değiştiği, psoriyatik plaklarda karakteristik olarak bulunan keratin-17 eksprese ettikleri görülmektedir. In-vivo ve in-vitro IFN- γ uygulamaları da keratin-17 ekspresyonunu uyarmaktadır (19).

Doğal (innate) immuniteye dayalı psoriyazis modeli: Patogen direnci gösteren birçok genetik anomali bulunmaktadır. Bu bakış açısıyla, psoriyazisin koruyucu mekanizmaların devreye girmesiyle oluştuğu düşünülebilir. Doğal immuniteye dayalı reaksiyonlar, daha önce bahsedilen keratinosit ve nötrofil temelli yanıtlardan farklı olarak bir back-up (destek) sistemini andırmaktadır. Deride, yüzey NKR’leri ve T hücre reseptörleri (TCR) eksprese eden ve daha önce gözden kaçırılmış bulunan özel bir T hücre alt grubu bulunduğu gösterilmiştir. Bu NK-T hücreleri olasılıkla, NKR’leri aracılığıyla doğal ve TCR’leri aracılığıyla da

edinsel immunité arasındaki bağı temsil etmektedirler. Natural killer (NK)-T hücreleri akut ve kronik psoriyatik plaklarda bulunmaları yanında, CD1d⁺ keratinositlerle kültüre edildiklerinde yüksek miktarda IFN- γ oluşturabilmektedirler. Ayrıca, α -galaktozilseramid gibi belli glikolipidlerin, CD1d ile ilişkili NK-T hücrelerinin IFN- γ üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bariyer bozulması ile bakteriyel superantigenler orta-alt epidermise ulaşmakta, stratum korneum orijinli birçok glikolipid alttaki sitokinle aktive olmuş keratinositlerle karışmaktadır. Olasılıkla, CD1d'ye sınırlı glikolipide yanıt veren NK-T hücrelerince üretilen IFN- γ , keratinosit kökenli TNF- α ile sinerji oluşturarak bir sitokin ağı meydana getirmekte, bu da epidermal bariyerden oluşan mikroorganizma istilasını elimine etmeyi kolaylaştırmaktadır. Ayrıca, lezyon oluşumu sırasında ortaya çıkan glikolipid antigenler NK-T hücrelerinin keratinositlerle etkileşimini artırarak bir kısır döngü yaratmaktadır (19).

Bu yeni psoriyazis modelinin temeli, NK-T hücrelerinin rol oynadığı kompensatuar immun yanıtla defektif bariyer fonksiyonunun ilişkilendirilmesidir. Derideki lokalize NK-T hücre yanıtı, lokal infeksiyon olmasa da değişen bariyere aşırı yanıtla eğilimli bir “erken uyarı” tipi destek sistemi olarak değerlendirilebilir. Bu aşırı deri reaktifliği, insan için antibiyotik öncesi çağlarda faydalı olsa da günümüzde bu durum ortadan kalkmıştır. Bu aşırı yanıt hali nedeniyle lokal olarak aktive olan NK-T'ler başlangıç alanından uzaklaşarak lezyonsuz alana yayılmakta, bu da psoriyatik lezyonları çoğaltmaktadır. Bakterial faringitisten sonra yeni psoriyatik deri lezyonlarının ortaya çıkması sadece superantigenlerin T hücrelerinde deriye yerleşme (skin homing) reseptörlerinin ekspresyonunu indüklemesi değil, aynı zamanda T hücrelerinde NKR ekspresyonunu uyarması da olabilir. NKR eksprese eden T hücreleri kanda belli bir kritik eğiğin üzerine çıktığında deriye girmekte, CD1d eksprese eden keratinositlerle temasları IFN- γ üretimini uyarmakta, bu sitokinin etkisiyle derideki aberran diferansiasyon proğramı tetiklenmektedir. Yeni psoriyatik lezyonun bu ters-yüz biçimde oluşumu stratum korneumun fiziksel olarak bozulması sonucu aynı sitokin şelalesinin işlemleriyle ilerlemektedir. Böylelikle, keratinositlerce oluşturulan defektif bariyer formasyonu ve şiddetlenmiş NK-T hücre yanıtı beraberce psoriyatik plak meydana getirerek infeksiyöz patojenlerin yayılması problemini çözmektedir.

İnfeksiyon direncine ilaveten, psoriyatik plaktaki keratinositler, bir bakış açısıyla, koruyucu kalkan olmanın özelliği olarak apoptoza da direnç göstermektedirler. Plaklar antralin, katran, UV, kronik immunsupresyon gibi uygulamalara rağmen transformasyon da göstermemektedir. Bunlar hücrel yaşlanma belirtilerini andırmaktadır (19).

Tam gelişmiş psoriyazis lezyonlarında doğal immun hücrelerle (notrofil, dentritik antijen sunan hücreler, NK hücreler), adaptif immun hücrelerin ve inflamasyon hücrelerinin karışımı vardır. Normal deride T hücrelerin çoğu damar içinde ve limf nodlarında bulunur, maturasyon için uyarılmamış (naive CD45RA+) T hücreleri temsil ederler. Dermis ve epidermiste nadir bulunan T hücreleri ise daha önce immun aktivasyondan kalma reziduel (hafıza CD45RO+) T hücreleridir. CD4+ T hücreler dermiste, CD8+ T hücreler ise çoğunlukla epidermis ve dermoepidermal bileşkede yerleşirler. İmmun cevabı takiben notrofiller ve diğer immun sistem hücreleri dermiste toplanabilirler. Psoriyaziste, hem T helper (CD4+) hem de sitotoksik/supresor (CD8+) hücreler önemli rol oynar (20,21).

T hücreleri tip 1 ve tip 2 sitokin üreten hücreler şeklinde iki grupta incelenebilir. INF- γ ve TNF- β tip 1, IL-4 ve IL-5 tip 2 hücrelerdir. IL-3 ve TNF- α her iki tip hücrede bulunmaktadır. Ayrım amacıyla INF- γ ve IL-4 kullanılmaktadır. Tip 1 hücreler intraselüler mikroorganizmaların ve tumor hücrelerinin, tip 2 hücreler ise ekstra selüler mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynamaktadır. Psoriyazisde deri lezyonlarında ve kanda tip 1 sitokin yapımı artmıştır (22).

Antigeni (Ag) yakalayan Langerhans ve dermal dendritik hücreler gibi antijen sunan hücreler (APC)'ler, deri ile ilgili drenajı sağlayan limf nodlarına göçerler. Limf nodlarında APC'ler işlemden geçmiş Ag'i naive (CD45RA+) T hücrelere sunarak, T hücre maturasyonu, aktivasyonu ve proliferasyonuna yol açarlar. Matur aktif T hücreleri (CD45RO+) cutaneous lymphocyte- associated antigen (CLA) bulundurlar. CLA dermisteki endotel hücrelerde bulunan adezyon molekülleri E- ve P-selektin'e bağlanmayı sağlar. Bu moleküler etkileşmeler sonucunda aktif T hücrelerin postkapiller venüller yoluyla dermise göçü sağlanır. Aktif T hücreleri INF- γ veya TNF- α gibi sitokinler salarak notrofilleri de içeren diğer immun efektor hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlarlar (23,24). Başlangıçta T hücre APC etkileşimi limf nodlarında gerçekleşirken,

sonrasında deride psoriyatik plakta gerçekleşir. Aktif T hücreleri INF- γ ve TNF- α gibi sitokinleri salarak epidermal, vasküler ve nadir olarak sinoviyal hücrelerin sekonder proliferasyonunu indukler (24).

INF- γ ve TNF- α , T hücre-keratinosit etkileşimini daha da kolaylaştırır. TNF- α aynı zamanda keratinositlerden vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini uyarır. VEGF, endotel hücre proliferasyonunu, ICAM/VCAM ekspresyonunu uyarır ve sonuç olarak aktif T hücrelerinin toplanmasına neden olur. Keratinositler IL-1 ve IL-6 gibi diğer proinflatif sitokinleri de üretirler. TNF- α , aynı zamanda keratinositlerden notrofiller için kemotaktik etkili olan IL-8 üretimini uyarır. T hücre aktivasyonu oluştuktan sonra IL-12 veya INF- γ uyarısı altında CD4+ T hücreleri Th1 fenotipine, CD8+ T hücreleri ise Tc1 fenotipine farklılaşarak TNF- α , IL-2 ve INF- γ salgırlar. Bu yanıt hücrel immunit ve psoriyazis ile ilişkilidir. Th1 sitokinler olan IL-12 ve TNF- α psoriyatik lezyonlarda baskındır. INF- γ hem CD4+ hem de CD8+ T hücreleri tarafından salgılanır ve psoriyaziste temel sitokin olarak düşünülür. INF- γ ve TNF- α keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18, TNF- α ve diğer sitokinler ile büyüme faktörlerinin üretimini başlatır. TGF- α , IL-20, INF- γ ve diğer sitokinler keratinositlerin aşırı proliferasyonuna neden olur (20,21,23,24).

Keratinositlerin psoriyaziste gözlenen artmış proliferasyonu yanında özellikle tip 1 keratinler olan K16 ve K17'yi içeren farklı keratinlerin ekspresyonunda belirgin değişimler gözlenir. K16 ve K17 keratinler normal epidermiste bulunmazlar. Psoriyaziste aktif CD4+ bellek T hücreleri dermiste, aktif CD8+ T hücreleri ise epidermiste yerleşir. Bu T hücrelerince inflamatif sitokinlerin üretimi keratinositlerin ICAM-1, CD40 ve MHC II bulundurmalarına ve böylece daha ileri keratinosit-T hücre etkileşimine neden olur. Keratinositler tarafından üretilen IL-7 ve IL-15'in CD8+ T hücreleri uyarıp proliferasyona yol açtığı belirlenmiştir. CD4+ T hücreler hastalık indüksiyonu ve devamı için gerekirken, CD8+ T hücreler temel role sahip hücrelerdir. T hücre infiltrasyonu keratinositlerin aşırı proliferasyonundan önce gelişir. CD4+ T hücreler gerekli tip1 sitokin ortamını sağlayarak CD8+ T hücrelerin aktivasyonuna yol açar ve psoriyatik olayı tetikler. Psoriyatik derideki keratinositler normal derideki keratinositlere oranla apoptosise daha direçlidirler (21). Psoriyatik keratinositlerin CD1d eksprese ettikleri ve bu şekilde natural killer (NK)-T hücrelerini lezyonlu deride aktive ettikleri saptanmıştır. Keratinositler tarafından üretilen hemen hemen bütün faktörlerin

yapımı T hücreleri tarafından üretilen INF- γ ve TNF- α yoluyla kontrol edilmekte ve bu da T hücrelerinin keratinosit fonksiyonlarını da kontrol edebildiklerini göstermektedir (25).

Mikroskopik olarak lezyonlu deride, parakeratoz, granüler tabakanın kaybı, akantoz, epidermal ve dermal yangısal infiltrasyon bulunmaktadır. Akantoz sonucu epidermis normalin 5 katı kadar kalınlaşmış olup papillomatoz mevcuttur. Suprapapillar alanlarda str. spinosum incelmış olup spongiform pustul formasyonu izlenmektedir. Parakeratotik katmanda ise nötrofillerden oluşan Munro mikroabseleri görülmektedir. Bunlar arasında spongiform pustul ve Munro mikroabseleri diagnostiktir. Papiller dermiste kapiller dilatasyon ve perivasküler histiosit, lenfosit, az oranda nötrofilleri içeren yangısal reaksiyon söz konusudur. Klinikman mevcut olan skuam epidermal hücre proliferasyon ve keratinizasyon bozukluğunun göstergesidir. Keratinizasyon anomalisi hiperproliferatif lezyonun karakteristik özelliğidir. Normal str. korneum gelişmemekte, nukleuslu keratinositler (parakeratosis) ve granuler katmanın kaybı izlenmektedir. Epidermal keratinosit maturasyonunda bozukluk söz konusudur. Bazal katmanda DNA sentezi artmıştır. 457 saat olan normal hücre siklus süresi psoriyazis' de 37.5 saate inmiştir. Mitotik aktivite normalin 30 katı artmış, normalde 27 gün olan epidermal transit zamanı 4 güne inmiştir. Lezyonal alan hücrelerinde azalmış bulunan cAMP aktivitesinin artmış mitozdan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür. Deneysel olarak keratinosit proliferasyonunu modüle ettiği bilinen birçok büyüme faktörünün lezyonlu deride bulunduğu gösterilmiştir. Keratinositlerin artmış proliferasyonunda transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , amfiregulin, keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insulin benzeri büyüme faktörü (IGF)-1 ve IL-20 gibi büyüme faktörlerinin ve bu büyüme faktörlerinin reseptörlerinin artmış rol oynadığı düşünülmektedir. Bunların içinde bulunan TGF- α 'nın bu olaylarda önemli otokrin medyatör olduğu görünmektedir. Lezyonlu deride vertikal dermal kapiller halkaların genişlediği, uzadığı ve büküldüğü görülmektedir. Yüzeysel dermal pleksus damarlarında endotel hücrelerin 4 kat artmış olduğu belirlenmiştir. Bu angiogenik aktivitede temel kaynak epidermal keratinositlerdir. Bu hücreler angiogenik aktivite gösteren birçok solubl medyatör salgılamaktadır. Bunlar IL-8, TNF- α , TGF- α , timidin fosforilaz, endotel hücre uyaran angiogenesis faktör ve en önemlisi vasküler endotelial

büyüme faktörüdür (VEGF). Deneysel hayvan çalışmalarında VEGF'nin yüzeysel pleksusda psoriyazide görülene benzer değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir. Dermal kapillerler ayrıca lezyonlu epidermis ve dermiste deriye yerleşen (skin homing) T lenfositlerinin birikimini sağlayan çeşitli medyatörlerin salınımına yol açan yüzey ekspresyon molekülleri salgılamaktadır. Dermal damarlarda E-selectin uyarılmakta, ICAM-1 regüle olmakta, bunlarda "skin homing" T hücrelerinin birikimine yol açmaktadır (1,9,19,26,27).

Keratinosit hiperplazisinde ileri sürülen bir başka mekanizma da yara onarım fenomeni olup keratinositler üzerindeki EGF, ILGF ve KGF gibi mitojenik sitokin reseptörler rejeneratif hiperplazide suçlanmakta ve bu yara onarım yanıtının uyarıcı bir kısmı olarak görülmektedir(28). Psoriyazisli hastaların nötrofilleri, normal keratinositlere göre daha fazla nötrofil migrasyonu sağlayan IL-8 (CXCR1/CXCR2) reseptörü bulundurmaktadır. İn vivo ve in vitro çalışmalar nötrofiller tarafından yapılan elastazın keratinosit proliferasyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Nötrofillerin lezyonlu deride IL-8 ve benzeri faktörler yardımıyla T hücreleri tarafından yönlendirilebileceklerini göstermektedir (29).

Bunlardan başka çeşitli metabolik faktörlerin de psoriyazis patogenezinde rolü olduğu ileri sürülmüştür. cAMP değişikliği dışında, hücre proliferasyonunu arttıran putresin, spermin ve spermidin gibi poliaminler lezyonlu deride artmış bulunmaktadır. Lezyonlarda artışı gösterilen bir başka medyatör grubu da proteazlardır. Plasminogen aktivatör ve katepsinler hücre proliferasyon ve diferansiasyonunda etki yapmaları yanında inflamasyon medyatörlerini de toplamaktadırlar. Yine, lezyonlarda araşidonik asit de artmış bulunmaktadır. Psoriyazisde araşidonik asidin lipoksigenaz yoluyla metabolize olduğu, ortaya çıkan PGE₂, 12-HETE ve LTB₄' ün inflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (1,28).

Son çalışmalar polimorfonükleer lokositler tarafından üretilen antimikrobiyal peptitlerin keratinositler tarafından da üretilebileceğini göstermiştir. Lezyonlu deride bu peptitlerin yapımının normal deriden farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Bu peptitler β -defensinler ve katherisidinler olmak üzere iki ana gruba ayrılmakta ve bakteriyel, viral, fungal patojenlere karşı ilk savunmada yer almaktadırlar. Keratinositlerin β -defensinlerden (HBD)-1, HBD-2, HBD-3 ve katherisidin LL-37

yapabildikleri bilinmektedir. Bu peptitler temelde antibakteriyal etkiye sahiptir. HBD-2, HBD-3 ve katelisinlerin psoriyatik deride arttığı gösterilmiştir. Bir çok defensinin dentritik hücreler ve T hücreler için kemotaktik özelliğe sahip olduğu saptanmış ve bu yolla adaptif immun yanıt üzerine etkili olduğu görülmüştür (30,31,32). Primer immun yanıtta rol oynayan IL-8 ve induklenmiş nitrik oksit sentaz (iNOS) gibi faktörlerinde lezyonlu deride arttığı bilinmektedir. Artmış IL-8 ve psoriasin deriye nötrofil kemotaksisini arttırabilir. Bunun yanında inflamasyonun başlangıcında primer spesifik immun yanıtta rol oynayan IL-1 ve TNF- α gibi sitokinler lokal olarak deride çok miktarda üretilebilmektedir (33). Erken mikrobiyal savunmada etkinlikleri bulunan Toll benzeri reseptörler (TLR) tanımlanmıştır. Bu reseptörler transkripsiyon faktörü NF- κ B yoluyla sinyal oluşturmakta ve bir çok inflamasyon genini aktive etmektedir. Son çalışmalarda bu reseptörlerden TLR1, TLR2 ve TLR5'in psoriyatik keratinositler tarafından üretildikleri gösterilmiştir. Bu reseptörlerin psoriyatik deride normal deriye göre farklı lokalizasyon ve miktarda üretildikleri görülmüştür (27,33,34). Bunun yanısıra psoriyazisli deride ısı şok proteinleri (HSP) 27, 60 ve 70'in ve CD 91 gibi HSP ligantlarının yapımının arttığı görülmüştür. Bu proteinleri ve ligantları immun sistemi NF- κ B'nin tetiklenmesi, dentritik hücrelerin aktive edilmesi ve dentritik hücrelerden IL-12 salınımının arttırılması gibi değişik yollardan aktive edilebilmektedir (35).

Psoriyazis patogeneğinde immunoloji ve inflamasyonu merkeze oturtan ve yeni "biyolojik tedavileri" geliştiren yaklaşımın hatalı olabileceği 2 çalışma ile gösterilmiş bulunmaktadır. Taş ve Avcı'nın psoriyazis tedavisinde cyclopamine etkinliğini araştırdıkları çalışmada cyclopamine 1 güne kadar kısalan olağanüstü etkinlikle psoriyatik lezyonları silerken en erken olaylardan biri inflamasyon hücrelerinin ortadan kalkışı olmuştur. Cyclopamine, hücre proliferasyonu ve diferansiasyonunu düzenleyen temel genleri içeren Hedgehog sinyal yolunun selektif blokeridir. Bu sinyal ileti yolu stem cell'lerin ve çeşitli hücrelerin yenilenmesini ve hayatiyetini sürdürmesinde temel rol oynamakta, T hücreleri de bu sinyali kullanmaktadır. Hedgehog/Smoothened sinyal inhibisyonu ile timusda CD4⁻/CD8⁻ hücreler CD4⁺/CD8⁺ hücrelere dönüşmektedir. Dolayısıyla bu sinyalin blokajının psoriyazisdeki inflamasyonu şiddetlendirmesi beklenirken keratinosit proliferasyonunun ve diferansiasyon bozukluğunun hızla ortadan kalkmasıyla

inflamasyonun da hızla kayboluşu, psoriyazis patogenezinde diferansiasyon bozukluğunun inflamasyona göre daha proksimal veya dominant olay olduğunu göstermiştir (36,37). Zenz ve ark. ise 2005 yılında yaptıkları çalışmada epidermal keratinosit değişikliklerinin hem psoriyatik deri değişikliklerini hem de psoriyatik artrit gelişimini başlatmak için yeterli olduğunu göstermişlerdir. JunB bir AP-1 transkripsiyon faktörü olup PSORS6 lokusunda (19p13.2) lokalizedir. Normal epidermiste, yoğun, psoriyatik epidermiste ise azalmış durumdaki bu faktör de çeşitli organlarda hücre proliferasyonu, diferansiasyonu, stres yanıtları ve sitokin ekspresyonunda rol oynamaktadır. c-Jun ise JunB'nin antagonistidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda psoriyazis ile idantik değişiklikler gösteren hayvan modelleri sağlanamamış, "benzer" değişiklikler gösteren hayvan modellerinde çalışılmıştır. Zenz ve ark JunB/c-Jun double-mutant farelerde ilk kez psoriyazis ile idantik değişiklikler geliştirebilmiş, T ve B hücrelerinin hastalık etyolojisinde minor rolleri olduğunu, psoriyazisteki kemokin/sitokin profilinin gelişmesinde T hücrelerinin gerekli olmadığını, psoriyatik artrit gelişimi için TNF- α sinyalinin gerekli olduğunu göstermişlerdir (38).

Psoriyazisin klinik özellikleri hastadan hastaya değişiklikler gösterir. Lezyonlar morfolojik özelliklerine göre değerlendirildiğinde psoriyazis vulgaris, guttat psoriyazis, pustular psoriyazis, eritrodermik psoriyazis, foliküler psoriyazis ve seboreik psoriyazis olarak sınıflandırılabilir. Yerleşim yerlerine göre bir ayırım yapılırsa saçlı deri psoriyazisi, palmoplantar psoriyazis, tırnak psoriyazisi, psoriyatik artrit, invers psoriyazis, genital ve perianal psoriyazis ve napkin psoriyazis olarak sınıflandırılabilir. Morfolojik olarak yeni tanımlanan rupoid ve eritema anulare sentrifigum benzeri psoriyazis tipleri de belirtilmektedir (39).

Psoriyazisin klasik tutulum alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, tırnaklar ve sakral bölgedir. Psoriyazis lezyonları genellikle simetrik olarak, dizler ve dirsekler gibi travmaya maruz kalan ekstansör alanlarda, intergluteal bölge ve saçlı deride yerleşmeye eğilimlidir(1,7). Keskin sınırlı, hiperemik, üzeri gümüşü renkte skuamla örtülü papular lezyonlarla karakterizedir. Psoriyazis tanısında lezyonların tipik görünümünün yanı sıra fenomenlerin tespit edilmesi de önemlidir. Skuamlar plağın çevresine doğru daha gevşek olmasına rağmen merkezinde daha yapışıktır, bu durum periferde skuamsız bir alanın görülmesine yol açar. Bu görünüm "yetersiz kapak belirtisi" olarak adlandırılmıştır. Skuamlar küretaj ile kaldırılacak olursa donmuş mum damlası kazındığındaki beyazlaşma ve

katmanlar halinde kalkışı andırdığı için buna "mum lekeli fenomeni" denmektedir. Küretaj devam ettirildiğinde skuamlar tamamen kalktıktan sonra dermal papillaların üstündeki epiderminin son katmanının zar şeklinde kalktığı görülmektedir. Bu fenomen, psoriyazis için tipik olan "son zar fenomeni"dir. Küretaj devam ettirilecek olursa dermal papilla uçlarının açılması ile bu bölgelere uyan kapiller damarların kanaması ile oluşan noktasal kanama odakları görülür ki buna da "Autspitz fenomeni" denmektedir (1,7,40).

Psoriyazis, lezyonların büyüklüklerine göre de adlandırılmaktadır. 1-5 mm çapında, nokta şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriyazis punktata", 5-10 mm çapında damla şeklinde lezyonların görüldüğü form "psoriyazis guttata" olarak adlandırılmaktadır. Psoriyazis guttata, genellikle çocuklarda streptokokkal infeksiyonları takiben görülür ve sıklıkla gövde üst kısmına ve ekstremitelerin proksimal kısımlarına yerleşir(1,7,40). Akut başlangıçlı, çok sayıda eritemli yağmur damlasına benzer kırmızı renkli skuamlı papulalar şeklinde görülürler. Sıklıkla HLA Cw6 ile birliktelik bildirilmiştir. Punktat lezyonlar gövdedeki follikular açıklıklara yerleşebilir, follikular psoriyazis olarak isimlendirilir (7).

Klinikte en sık karşılaşılan formlardan "psoriasis nummularis" 1-4 cm, madeni para büyüklüğünde; "psoriasis en plaque" ise 4-10 cm arasında olup el ayası büyüklüğündedir ve tüm yaş grupları arasında en sık bildirilen klinik formdur (39). Lezyonlar ortadan iyileşerek ya da bir kaç birleşerek halka şekli alırlarsa "psoriasis annularis", küçük lezyonlar birleşerek kenarları haritayı andıran tarzda girintili çıkıntılı plaklar oluştururlarsa "psoriasis geographica" adını almaktadır. Bazen lezyonlar tam bir halka oluşturamaz, dalgalı veya sirsine şekiller oluşturur ki bu durumda "psoriasis gyrata"dan söz edilir. Uzun, 1-2 cm genişliğinde kavisli plaklar "serpiginous psoriyazis" olarak isimlendirilmektedir. Bazı kronik olgularda skuamın kalın bir tabaka oluşturarak lezyonları örttüğü, lezyonların üzerinde fissura olduğu izlenir ki bu durum "psoriasis inveterata" olarak adlandırılır. Eskimiş lezyonlarda sert infiltrate plak üzerinde kalın koni biçiminde birikmiş skuamları olanlar istiridye kabuğuna benzer görünümünden dolayı "psoriasis rupeida" adını almaktadır (1,7,40).

Baş saçlı derisi, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, presternal ve interskapular bölgeler gibi seboreik alanların tutulmasıyla oluşan lezyonları tanımlamak için sebopsoriyazis terimi kullanılmaktadır. Psoriyazis saçlı deride

keskin sınırlı diffuz eritemli ve skuamlı plaklar şeklinde saçların bittiği çizgide sonlanır veya komşu deriye 1-2 cm kadar yayılım gösterbilir. Bazen seboreik dermatitle birlikte bulunabilir ve hastada sadece saçlı deri tutulumu varsa hem klinik hem de histopatolojik olarak ayrt etmek zordur. Alopesiye neden olup olmadığı açıklığa kavuşmamıştır. Ancak nadiren sikatrisyel alopesi gelişebileceği bildirilmiştir. Eritrodermik psoriyazis ve şiddetli pustular psoriyazis formlarında anagen effluvium, diğer psoriyazis formlarının alevlenme dönemlerini takiben telogen effluvium görülebilmektedir. Avuç içleri ve ayak tabanlarında kırmızı, simetrik, keskin sınırlı plaklar üzerinde sarı renkli skuamlar, ağrılı fissuralar izlenmektedir ve "palmoplantar psoriyazis" olarak adlandırılmaktadır. İnguinal bölge, aksilla, umblikus, inframammarian bölge, intergluteal bölge ve antekubital fossa gibi fleksural ve intertriginöz alanlar tutulduğunda "psoriasis inversa" adını almaktadır. Keskin sınırlı hafifçe nemli, az skuamlı eritemli plaklar şeklindedir. Bu eritemli plaklar infiltridir ve genellikle seboreik yapılı kimselerde daha sık görülmektedir. Lokal travmatik faktörlerle birlikte dermatofit veya Candida albicans infeksiyonlarının tetiklediği düşünülmektedir (1,7,40).

Penil psoriyazis nadir, daha az skuamlı ve parlak kırmızı yüzeyli infiltrate plak ile karakterizedir. Perianal bölge lezyonları, gluteal yarığa uzanım gösteren, kaşıntılı, keskin sınırlı gösteriler şeklindedir (7).

Psoriyatik olgularda oral tutulum %2'den daha azdır. Oral mukoza tutulumu nadir olmakla beraber, nadir olgularda dudaklarda pustular lezyonlar, ağız içinde ise yüzeysel pustulalarla birlikte beyaz-gri plaklar, geografik dil, bukkal mukozada annular para büyüklüğünde lezyonlar, mukozada diffüz eritem tanımlanmıştır (7,41).

Eritrodermik psoriyazis, tüm vücudu etkileyen generalize psoriyazis formu olup, psoriyazisli olguların yaklaşık %1-2'sinde görülmektedir. Çoğu kez psoriasis vulgaris üzerinden bir komplikasyon olarak gelişmekle birlikte doğrudan eritrodermi şeklinde de başlayabilmektedir. Nedenleri arasında kortikoid sağıaltımının birden kesilmesiyle rebound olarak, yerel irritan uygulamalar, aşırı UV radyasyon, viral ya da bakteriyel infeksiyonlar, hipokalsemi, ilaçlar sayılabilmektedir. Tüm vücut eritem ve skuamla kaplı olup arada sağlam deri adacıkları görülmektedir. Pruritus, genel durum bozukluğu, limfadenopati, ateş,

sıvı ve protein kaybına bağlı ödem, kardiyak yetmezlik, elektrolit dengesizliği görülebilmektedir (1,7,40).

Pustular psoriyazis terimi klinik olarak makroskobik pustulaların görüldüğü formdur ve psoriyazisin tüm tiplerinde histolojik olarak intraepidermal nötrofil birikimi görülmektedir. Pustular psoriyazis, lokalize ve generalize olarak iki grupta incelenmektedir. "Psoriasis pustulosa generalisata von Zumbusch" seyrek görülen akut veya subakut seyirli yaygın inflamatif eritem ve steril pustulalarla seyreden, şiddetli tırnak bulguları ve mukozal tutulumun izlendiği, üşüme, titreme, ateş, bulantı ve iştah kaybının eşlik ettiği bir psoriyazis formudur. HLA B27 sıklığı artmıştır. Gebelik, hipokalsemi, infeksiyonlar, ilaçlar ve kortikoid sağaltımının aniden kesilmesi olayı provake edebilmektedir. Gebelikte ortaya çıkan impetigo herpetiformis'in generalize pustular psoriyazisin bir formu olduğu düşünülmektedir. Sıklıkla fleksural bölgelerden başlayıp simetrik yerleşimli ve gruplaşmaya eğilimli nadir görülen bir sayrılıktır (1,7). Hastalarda poliartraljiler görülebilir. Sekonder infeksiyonlar, hipotermi veya anhidroz sonucu oluşan hipertermi ölüme neden olabilir. Bu dönem düzelerse başlangıçtan haftalar sonra eritrodermik veya vulgaris tipine dönüşebilir. Temel mekanizma nötrofillerin aktivasyonudur (42).

Lokalize pustular psoriyazis klinikte iki şekilde görülebilmektedir. "Psoriasis pustulosa palmaris et plantaris Barber-Königsbeck" palmar ve plantar bölgelerde simetrik, keskin sınırlı, eritemli skuamlı plaklar, çok sayıda 2-4 mm çapında, steril pustulalar içerir. Tipik özelliği sarı renkli pustular yeni lezyonlar bir taraftan oluşurken diğer yandan krustalı gerilemekte olan lezyonların aynı anda izlenebilmesidir. Pustular psoriyazisin lokalize formu "acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau" parmak uçlarında ve özellikle tırnak çevresinde tekrarlayıcı pustulalar ve deskuamasyonla birlikte distal falanksta osteolizis ve tırnak değişiklikleri ile karakterizedir (1,7,40).

Artropatik hastalarda daha sık olmakla beraber psoriyazisli olguların %30-50'sinde tırnak tutulumu görülmektedir. Tırnak tutulumu tanıda önemli ipucu oluşturmaktadır. Tırnak plağında noktasal çukurcuklar şeklinde izlenen "ungium punctata" (yüksük tırnak) en sık görülen tırnak değişikliğidir. Tırnak matriks tutulumunun göstergesidir. Tırnak yatağı tutulumu sonucu kahverengi-sarı renkli

birkaç milimetre çaplı renk değişikliği "Gottron belirtisi" veya "yağ lekesi belirtisi" ortaya çıkar. Şiddetli durumlarda tırnak yüzeyinde düzensizlik, derin transvers oluklar, subungual hiperkeratoz ve onikolizis tabloya eklenebilir. Eritrodermik psoriyaziste "Beau çizgileri" sıklıkla görülür, transvers çizgilerdir geçici matriks arrestini gösterir veya proksimal matristeki parakeratozik hücrelerin kümeleşmesi ve böylece çukurcukların bir araya gelmesi sonucu oluşur. Splinter hemorajiler lineer longitudinal kırmızı-kahverengi renkli çizgilerdir ve tırnağın distalinde lokalizedir, tırnak yatağı kapillerlerinin psoriyatik tutulumu sonucu ortaya çıkar (1,7,40).

Psoriyaziste deri lezyonlarına ek olarak eklem tutulumu da ortaya çıkabilmektedir. Asimetrik oligoartrit en sık görülen form olup tüm psoriyatik artritlerin içerisinde %70 oranında ortaya çıkmaktadır. Bunun dışında distal interfalangeal, simetrik, spondiloartropatik ve deformite bırakan artrit formları daha az sıklıkta görülmektedir. HLA-B27 ile ilişkili artropatiler grubunda sınıflandırılır (7). Patogenezinde T hücreleri ve proinflamatif sitokinlerin rolleri olduğu gösterilmiştir (43,44). Psoriyazisli hastaların derisinde ve artritli hastaların sinoviyumlarında TNF- α ve IL-1 gibi proinflamatif sitokinler tespit edilmiştir (45,46).

Psoriyazis tanısında klinik, hastalığa özgü fenomenlerin bakılması ve histopatoloji yararlanılacak yöntemlerdir. Tanıda özel bir laboratuvar yöntemi olmayıp yaygın lezyonu olanlarda hızlanmış epitelyum proliferasyonu sonucu nukleik asit parçalanmasında artışa bağlı olarak hiperürisemi görülebilir. Pustular psoriyazis ve eritrodermik psoriyazisli olgulara sistemik bulgular eşlik edebilir. Generalize pustular psoriyaziste kısa süreli ateş atakları, kilo kaybı, kas güçsüzlüğü, lökositoz, hipokalsemi ve sedimentasyon hızında artış izlenebilir. Eritrodermik ve pustular psoriyazis olgularında negatif nitrogen dengesi ve hipoproteinemi izlenir. C-reaktif protein (CRP) ve α 2-makroglobulin düzeylerinde artış hastalık aktivitesiyle ilişkili olabilmektedir (40).

Psoriyazis histopatolojisinde tipik değişiklikler epidermis ve üst dermiste ortaya çıkmaktadır. Erken lezyonlarda dermiste hafif yüzeysel perivaskular hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, ödem ve tek tek eritrosit ekstrasvazasyonu görülür. Bunların ardından epidermin alt hücre

katmanlarından fokal spongiyoz ve limfositik ekzositoz gelişir. Vaskular permeabilite artışı nedeniyle nötrofiller dermal kapillerler dışına çıkar ve hızla epidermise doğru çekilirler. Bunun sonucunda epidermis içinde yer yer Kogoj'un spongioform pustulaları şeklinde gözlenebildikleri gibi, daha çok olarak stratum korneum katmanında küçük parakeratozik kubbecikler ile birlikte piknotik nukleuslu nötrofilik debris biçiminde göze çarparlar. Yine başlangıç döneminde epidermal hiperplazi yeni gelişmekte olduğundan minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları gözlenmeyebilir. Tam gelişmiş lezyonlarda keskin sınırlı infiltrasyon ve canlı kırmızı renk yüzeysel dermiste yoğun limfositik infiltrasyon ve dermal papillalardaki ileri derecede dilate ve kıvrıntılı kapillerlere bağlıdır. Bu kapillerler, belirgin papillomatozis ve incelmış suprapapiller nedeniyle bazal keratinositlere adeta yapışık biçimde bulunur. Tanıda kullanılan Autzpitz fenomeni dermal papillalardaki bu değişiklikleri göstermektedir. Tam gelişen lezyonlarda stratum korneum tabakasının tamamı parakeratotiktir bu da klinikteki gümüşi renkli skuamlara işaret eder. Parakeratotik korneum içinde Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofil birikimleri oldukça tipik olup granuler tabaka incelmış yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi bu dönemde oldukça belirgin olarak gözlenmektedir. Kronik ve gerilemekte olan lezyonlarda patolojik değişiklikler geri dönüşüm sürecine girmektedir. Yüzeysel perivaskular limfositik infiltrasyon azalmakta, psoriyaziform hiperplazi ve papillomatozisin gerilediği gözlenmekte, kompakt ortokeratotik hiperkeratoz, akrosiringium ve kama tarzında hipergranuloz geliştiği dikkati çekmektedir (1,7,40).

Psoriyazis sağaltımında amaç mevcut lezyonların ortadan kaldırılması, yeni lezyon gelişiminin önlenmesi ve remisyon sürelerinin uzatılmasıdır. Seçilecek yöntem olgunun kliniğine uygun, kolay uygulanabilir, ilaca bağlı toksisite ve yan etkiler göz önüne alınıp güvenilir olmalıdır. Olgular aynı zamanda provokan faktörler konusunda bilgilendirilmelidir (7,40).

Sağaltımda ilk basamak mevcut skuamların uzaklaştırılması, yani dekapajdır. Bu işlem uygulanacak topikal sağaltımın penetrasyonunu arttırmakta ve etki göstermesini kolaylaştırmaktadır. Saçlı deri için liniment oleocalcaire, deri için % 5-40' lık salisilik asitli vazelin, yaygın formlarda banyolarla dekapaj uygulanır (7). Glikolik asit %15'lik gel plantar lezyonlarda kullanılmakta ve etkin olduğu belirtilmektedir. Saçlı deri için amonyaklı civanın da oldukça başarılı bir keratolitik olduğu gösterilmiştir (47).

Psoriyazis sağaltımında kullanılan topikal ajanlar kortikosteroidler, salisilik asit, katran, antralin gibi preparatlardır. Son yıllarda vitamin D türevleri (kalsipotriyol), topikal retinoidler (tazaroten), takrolimus ve pimekrolimus gibi kalsinorin inhibitörleri de kullanılmaya başlanmıştır (48).

Topikal kortikosteroidler psoriyazis sağaltımında en sık kullanılan preparatlardır. Antiinflamatif, antiproliferatif ve immunsupresif etkileri vardır. Glukokortikoidler IFN- γ , TNF- α , IL-6, IL-2, IL-1 genlerinin transkripsiyonunu ve T hücre proliferasyonunu inhibe ederler. Glukokortikoidler antiinflamatif etkilerini dermal ödem, kapiller dilatasyon ve deriye inflamasyon hücrelerinin göçünü önleyerek gösterirler. Ayrıca fibroblast, endotel hücresi, lökosit fonksiyonları ile vaskular geçirgenliği de baskırlar (49). Vitamin D3 analogları, tazaroten ve antralin ile kombine edilerek etkinlikleri artırılıp yan etkileri azaltılabilmektedir. Asitretin ile kombinasyonda da başarılı sonuçlar bildirilmektedir (50,51).

Topikal antralin epidermal hücrelerde DNA sentezi ve mitoz sayısını azaltarak etki yapmaktadır. Ayrıca, oksidasyon ürünleri immunosupresif etki ile lenfosit proliferasyonu, lökosit migrasyonu ve monosit aktivitesi üzerine inhibitör etki yapmaktadır. İrritasyon ve boyanma yapması nedeniyle kullanımı diğer topikal preparatların da kullanılmaya başlamasıyla oldukça azalmıştır. Antralin sistemik ve topikal diğer birçok ajanla kombine edilebilir (52).

Katran banyoları yaygın formlarda yıllardan beri kullanılmaktadır. “Goeckerman yöntemi” nde kömür katranı UV ile kombine edilmektedir. Katranın antimitotik etkisi bulunduğu sanılmaktadır. Saçlı deri psoriyazisi için % 5-20 konsantrasyonları şampuanların içinde kullanılır (50).

Vitamin D3' ün aktif metaboliti 1 α ,25-dihidroksivitamin D3 (kalsitriol) ve bunun sentetik analogları olan kalsipotriol, 1 α ,24-dihidroksivitamin D3 (takalsitol) ve 1 α ,25-dihidroksivitamin D3 (maksakalsitol)'ün psoriyaziste topikal olarak etkili olduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar nükleer reseptörlere bağlanarak hücre içi kalsiyum ve cGMP düzeylerini artırarak keratinositlerdeki diferansiyasyonu stimüle edip, DNA sentezi ve proliferasyonu inhibe ederler. Buna ek olarak immunmodölatör etkileri

de vardır. Çeşitli notrofil fonksiyonlarını baskılayıp monosit fonksiyonlarını da azalttıkları tespit edilmiştir. T hücre fonksiyonlarını, limfosit proliferasyonunu ve IL-6 üretimini inhibe etmektedirler (1). Son yıllarda yeni D vitamini analogları araştırılmaktadır. Kalsitriol, takalsitol, parikalsitol ve maksakalsitol bunlardan bazılarıdır (50).

Retinoidler, keratinosit diferansiasyonunu artıp proliferasyonunu azaltırlar. Retinoik asid reseptörlere selektif olan tazaroten 3. kuşak bir sentetik retinoiddir ve % 0,1 lik ve % 0.05 konsantrasyonlarda gel ve krem formları vardır. Plak kalınlığı ve deskuamasyonu azaltırken eritem üzerine etkisi azdır (53,54). Adapalenin dış kulak yolu psoriasisinde etkili olduğunu bildiren çalışmalarda vardır (47).

Kalsinörin inhibitörü topikal takrolimus ve pimekrolimus T hücre proliferasyonu ve proinflamatif sitokinlerin üretimini baskılamaktadır. Topikal takrolimusun kıvrım yerleri ve yüz lezyonlarında etkili, topikal kortikosteroidlere göre daha güvenli olduğu bildirilmektedir (55,56).

Hedgehog sinyal yolağı keratinosit diferansiyasyonunda önemli bir sinyal yolağıdır. Bu sinyal yolağı bitkisel kökenli alkaloid steroid yapısında bir ajan olan siklopamin tarafından inhibe edilir. Siklopaminin topikal formu Taş ve Avcı tarafından plak ve guttat psoriyazis lezyonlarında denenmiş, çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada lezyonların 1 güne kadar kısalan sürelerde gerileyip kayboldukları gözlenmiştir (36,37,57).

Ultraviöle psoriyazis sağaltımında sık kullanılan yöntemlerden biridir. Fotokemoterapi ve dar bant ultraviöle B'nin değişik formları monoterapi veya diğer ajanlarla kombine olarak orta ve şiddetli psoriyazis tedavisinde etkili olarak kullanılabilir (58,59).

Metotreksat, dihidrofolat reduktazı inhibe ederek DNA sentez inhibisyonuna yol açar ve psoriyatik deri lezyonlarındaki hiperproliferatif keratinositler üzerinde antiinflamatif ve immunmodulator etki gösterir (60,61,62).

Retinoidlerden ikinci kuşak etretinat ve onun metaboliti olan asitretil sistemik olarak kullanılabilir. Yarı ömrü daha kısa olan asitretil tercih edilen preparattır.

Retinoidler, epitel hücreleri üzerinde proliferasyon, keratinizasyon ve diferansiyasyon etkilerine sahiptir. Ayrıca hücrel ve humoral immunitiyi etkileyerek antiinflatif etki göstermektedir. Özellikle generalize pustular psoriyazis, plak tip psoriyazis, eritrodermik psoriyazis ve psoriyatik artrit kullanılmaktadır (63). PUVA ve UVB ile kombine edilebilir (61,64).

Siklosporin A, aktif T limfositlerden sitokin salınımını inhibe eder ve böylece antigen sunan hücrelerin ve polimorfonükleer lökositlerin fonksiyonlarının da inhibe olmasını sağlar (65).

Hidroksiüre monoterapi veya kombinasyon sağaltımları drençli palmoplantar psoriyazisde kullanılabilir (61).

Psoriyazisin patogeneğinde immünolojinin rolünün giderek daha iyi anlaşılması, psoriyazisin oluşumundaki moleküler mekanizmaları etkileyen yeni kuşak biyolojik tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır. Bugün için psoriyazis sağaltımında kullanılan klasik ilaçların tersine, biyolojik tedaviler genetik mühendisliği yöntemleri ile üretilen ve yaşayan hücrelerin yapı taşlarından oluşan proteinlerdir. Her biyolojik, vucutta doğal olarak oluşan maddelerin ya etkilerini bloke eder ya da görevlerini üstlenir. Günümüzde psoriyazis sağaltımında biyolojik ajanlar yalnızca parenteral olarak kullanılmaktadır (25,66,67). Yetişkinlerde siklosporin, metotreksat veya PUVA gibi sistemik sağaltımlara yanıt alınamayan, bu ilaçların kontrendike olduğu ya da bu sağaltımları tolere edemeyen hastalardaki orta ve şiddetli plak tip psoriyazis ve psoriyatik artrit sağaltımında kullanılmaktadırlar. *Etanercept*; insan TNF tip 2 reseptörü ve insan IgG1-Fc proteinin birleşmesinden elde edilen bir füzyon proteindir. TNF- α ile birleşerek inflamasyonu, hücre infiltrasyonu, keratinosit proliferasyonunu, osteoklast aktivasyonunu ve metalloproteinaz sentezini inhibe eder. TNF ile ilgili araştırmalar, TNF düzeyinin psoriyatik deride sağlıklı deriye oranla daha yüksek olduğunu, serum ve derideki TNF konsantrasyonunun psoriyazisin şiddeti ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini, psoriyazisin tedavi edilmesi sonrasında ise serum TNF konsantrasyonunun düştüğünü göstermektedir. İnsan kaynaklı TNF reseptörü olan etanercept ise, doğal olarak oluşan TNF reseptörlerinin işlevlerini üstlenir. Yükselmiş TNF düzeylerini azaltarak TNF nin doğal dengesinin yeniden düzenlenmesini sağlar. Doğal TNF dengesinin yeniden düzenlenmesi de

inflamasyonun azalmasına ve psoriasisde ve psoriyatik artritte iyileşmeye yol açar. Psoriasis sağaltımında önerilen doz haftada iki kez 25 mg dır. Tedavi süresi genellikle 12 haftadır. Bir diğer uygulama yöntemi 12 hafta süre ile haftada iki kez 50 mg uygulandıktan sonra, haftada iki kez 25 mg ile tedavinin sürdürülmesidir. Tuberkuloz açısından PPD ve akciğer grafisi incelemesi yapılmalıdır. Aktif infeksiyonlarda, kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalığı ve malignitesi olanlarda kullanılmamalıdır (68,69). *Alefacept*; lökosit fonksiyonu ile ilişkili antigen-3 'ün (LFA-3) dış bölgesi ve insan IgG'nin Fc bölgesini içeren füzyon proteindir. Psoriasisde önerilen doz haftada bir kez 7.5 mg IV uygulamadır. Önerilen toplam tedavi süresi 12 haftadır. En önemli yan etkileri malignite riskini arttırması, infeksiyon gelişimi, latent ya da kronik infeksiyonların aktivasyonudur (70). *Infliximab* ve *adalimumab*; TNF- α 'ya karşı geliştirilmiş monoklonal antikordlardır. Psoriyatik deride ve psoriyatik artritli hastaların sinovyal sıvılarında artmış oranda bulunan TNF ile birleşerek TNF reseptörlerinin aktivasyonunu önlemektedir. Infliximab her seferinde 5 mg/kg dozunda, 0, 2, 6. haftalarda intravenoz infüzyon şeklinde uygulanır ve bu uygulama 8 hafta aralıklarla sürdürülür. Infliximab tüberküloz, sepsis gibi şiddetli infeksiyonlarda ve infliximab'a ya da fare proteinlerine aşırıduyarlılık öyküsü olan hastalarda kontrendikedir. Tuberkuloz reaktivasyonuna neden olabilir ve konjestif kalp yetmezliğini alevlendirebilir. İnfüzyon sonrası göğüs ağrısı, dispne, ateş, flushing, bulantı kusma gibi yan etkiler gelişebilir. Adalimumab 40 mg dozda, 2 haftada bir kez ve subkutan olarak uygulanır. Nadiren tüberküloz, oportunistik infeksiyonlar ve maligniteler bildirilmiştir (66,71). *Efalizumab*; T hücre yüzeyindeki adezyon molekülü LFA-1'in bir alt zinciri olan CD11a'yı bağlayarak, LFA-1 ile ICAMP-1' in iletişimini ve T hücrelerinin Langerhans hücreleri, endotel hücreleri ve keratinositlerle etkileşimini bloke eder. Efaluzimab haftada bir kez subkutan injeksiyon ile uygulanır. Önerilen doz 0.7 mg/kg'lık ilk doz sonrasında 1 mg/kg/haftalık injeksiyonlardır. Tek injeksiyondaki maksimum dozun 200 mg'ı aşmaması gerekir. Eklem tutulumu olmayan, diğer biyolojik ajanların kullanılmadığı, demiyelinizan hastalık ve kalp yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir. En önemli yan etkileri şiddetli infeksiyonlar, malignite, trombositopeni ve psoriasisin alevlenmesi olarak sayılabilir (72,73,74).

Metabolik sindrom (MS); patofizyolojisinde insulin direncinin merkezi rol oynadığı, birçok metabolik anormalliklerin aynı bireyde toplanması ile ortaya çıkan kardiyovasküler risk faktörleriyle yakından ilişkili olan kompleks bir sendromdur. İlk kez 1988 yılında tanımlanan bu sendromu günümüze kadar birçok organizasyon farklı şekilde tanımlamıştır (75). İnsulin rezistans sendromu olarak da bilinen metabolik sindrom; abdominal obezite, yüksek trigliserid (TG) düzeyleri, dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve/veya insulin direnci ile kendini gösterir. Metabolik sindrom aynı zamanda artmış protrombotik ve proinflatif durumlarla ilişkilidir. Kilo alımı bireylerde obezite ve insulin direnci için predispozan rol oynar. Bu nedenle metabolik sindromun yüksek prevalansı obezitenin tüm dünyadaki hızla artan prevalansı ile yüksek oranda ilişkilidir (76).

Metabolik sindrom ABD'de populasyonun % 24'unu kapsamaktadır (76). ABD'de metabolik sindrom prevalansının artışı genç erişkinlerde obezitenin gittikçe artması, yüksek kalorili besin maddelerinin tüketiminin artışı gibi beslenme alışkanlıklarındaki değişimler ve sedanter yaşamın yaygınlaşması gibi faktörlerle ilişkilidir (77). Ülkemizde metabolik sindrom prevalansı ile ilgili yapılan iki çalışma; Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) ve Türkiye Metabolik Sindrom Sıklığı Araştırması (METSAR)'dır. TEK HARF çalışmasında metabolik sindrom sıklığı 30 yaş ve üstü erkeklerde % 28, kadınlarda ise % 45 olarak tespit edilmiştir (78). METSAR çalışmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sindrom sıklığı erkeklerde % 28.8, kadınlarda % 41.1 olarak saptanmıştır (79).

Metabolik sindrom patogenezinde genetik ve çevresel faktörler suçlanmaktadır. Metabolik sindromda ailesel geçiş Framingham Kalp Çalışması'nda gösterilmiştir. Metabolik sindrom ile ilişkili bazı genler saptanmış olmasına rağmen güvenilirliği hala sınırlıdır (80). Metabolik sindromun artan prevalansından, genetik faktörlerden çok çevresel faktörler sorumludur. Metabolik sindromda başlıca defektin kas dokusunda insulin aracılı glukoz tüketimine olan rezistans olduğu düşünülmektedir (81). Normal ağırlıklı, genç, diyabetik olmayan esansiyel hipertansiyonlu hastalarda da insulin direnci ve hiperinsulinemi belirlenmiştir (82).

İnsulin iskelet kası, karaciğer, yağ dokusu, böbrek, beyin, inflamasyon hücreleri gibi birçok organ ve doku üzerine etkili bir hormondur. İskelet kasına glukoz ve aminoasit alımını, karaciğerden glukoz çıkışını ve yağ dokusunda lipolizi düzenler. İnsulin cevabı kişiler arasında değişiklik göstermekle birlikte suboptimal olduğunda insulin direnci ifadesi kullanılır (83). İnsulin direnci, artmış plazma serbest yağ asidi, hiperinsulinemi ve abdominal obezite ile ilişkilidir (84).

İnsulin direnci, distal nefronda su ve sodyum tutulumuna yol açar, bu da dolaşım hacminin artmasıyla sonuçlanarak hipertansiyonla sonuçlanır (85). Tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişme sürecinde öncelikle dokularda insulin etkisine karşı direnç ortaya çıkar. Hiperglisemi daha sonra belirir. Dokuların insulin duyarlılıkları birbirinden farklı olduğundan, insulin direnci başladığında öncelikle kasta glukoz yıkımı azalır ve bu postprandial hiperglisemiyle sonuçlanır. Bu durumu belirgin bir insulin etkisizliği izler ve karaciğerden glukoz çıkışı artar. Böylece açlık hiperglisemisi ve tüm gün hiperglisemisi saptanır duruma gelir (86). İnsulin direnci preresseptör, reseptör ya da postreseptör düzeyde kas dokusu, karaciğer ve yağ dokusunda ortaya çıkar. Spesifik glukoz taşıyıcı sayısı azalmıştır. İnsulinin glukoz taşıyıcıları üzerindeki aktivasyon yapıcı etkisi bozulmuştur. Yaşlanma ve obezite gibi faktörler insulin direncini etkilemektedir. Yaşlanma ile insulinin uyardığı glukoz alımı azalmaktadır. Obezite ile serbest yağ asitlerinin portal dolaşıma gecen miktarının artması insulinin pankreatik salınımını azalmaktadır. Bu durum obez olgularda, pankreatik insulin üretiminde artmaya neden olur. Bu iki faktör obezitede hiperinsulineminin oluşmasından sorumludur. İnsulin direncinde yağ dokusunun etkileri son zamanlarda önem kazanmaya başlamıştır. Yağ dokusundan salınan serbest yağ asitlerinin, TNF- α , IL-6 gibi stokinlerin insulin direncini direkt veya indirekt etkilediği ortaya atılmıştır. Bu ilişkilerin sebep mi sonuç mu olduğu tam anlaşılamamıştır (87). Obezlerde kanda artan TNF- α hücre içi kalsiyum seviyesini artırarak GLUT-4 ekspresyonu inhibe ettiği belirlenmiştir. Dolayısıyla glukozun tutulması bozulur. Ayrıca TNF- α 'nın insulin reseptör fosforilasyon ile reseptör seviyesinde insulin etkisini inhibe ettiği gösterilmiştir. Fiziksel inaktivite de insulin etkisini azaltan en önemli yaşam tarzı etkenlerindedir. (87). Obezitede kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmakta olup adipoz dokunun sistemik ve lokal proinflamatif yanıtları rol oynamaktadır.

Beyaz adipoz doku (WAT) sitokinleri, kemokinleri ve hormon benzeri proteinleri salgılayan hayli aktif bir organdır. WAT, visseral ve subkutan depolanması yanında kan damarlarının yakın komşuluğunda da yer almakta (perivasküler adipöz doku) ve IL-1, TNF- α , proatherogenik kemokinler ve proangiogenik peptidleri salgılamaktadır. Bu faktörler, ateroskleroz ve kardiyovaskular komplikasyonların gelişimine doğrudan katkı sağlar görünmektedir (88).

Visseral yağ dokusunun fazla olması sentral obezite olarak tanımlanmaktadır. Trigliserid artışı kas, karaciğer ve visseral yağ ilave olarak anormal periferik yağ dokusu gelişmesine de neden olur. Metabolik sendromda görülen abdominal obezite, periferik obeziteden daha güçlü metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla ilişkilidir. Obez bireylerde tip 2 diyabet gelişme riski artmıştır. Visseral yağ dokusu glukoz ve lipid metabolizmasının yanı sıra koagülasyon, kan basıncı, inflamasyon ve iştahın düzenlenmesine de katkıda bulunduğu, endokrin fonksiyonları olduğu yapılan çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Visseral yağ dokusu tarafından salgılanan birçok hormon ve protein metabolik sendromun ortaya çıkışında rol oynar. Bunlar arasında plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1), kolesterol ester transferprotein (CETP), açılışu uyaran protein (ASP), tumor nekroz faktör- α (TNF- α), IL-6, retinol bağlayıcı protein (RBP), angiotensinojen, leptin ve östrojen sayılabilir (87) .

Yağ dokusundaki lipoliz insuline çok duyarlıdır. Tip 2 diyabet ve şişmanlıkta insulinin antilipolitik etkisine karşı direnç gelişmektedir (89). Erkek ve kadınlarda yağ dokusunun farklı dağılımı erkeklerde obezitenin daha atherogenik olmasını açıklamakta yardımcı olabilir. Erkeklerde daha sık gözlenen abdominal yağ birikiminin, kadınlarda daha sık gözlenen gluteofemoral yağ birikimine göre kardiyovasküler açıdan daha yüksek risk ile ilişkili olduğu bilinmektedir (90). Metabolik sendromda android tipte obezite mevcuttur. Obezlerde koroner kalp hastalığı riski, beden kitle indeksi (BKİ) ile ilişkilidir. BKİ 29-33 arası olanlarda normal bireylere göre koroner arter hastalığı görülme riski 3 misli fazladır (91).

Hipertansiyonlu (HT) hastaların yaklaşık % 50'sine insulin direnci ve hiperinsulinemi eşlik etmektedir (92,93). Hipertansif normoglisemik hastalarda insulin direnci ile ilişkili hiperinsulinemi 1966 yılında tanımlanmıştır (94). Arteriyel

hipertansiyon, diabetes mellitus ve dislipideminin birlikteliği uzun yıllardır bilinmesine karşın 1968 yılında Mehnert ve Kuhlmann ortak bir kökenden kaynaklanmış olabileceğini, yaklaşık 20 yıl sonra Ferrannini ve arkadaşları ise insulin direnci ve hiperinsulineminin arteriyel hipertansiyon patogenezinde rol aldığını belirtmişlerdir (82,95). İnsulin injeksiyonunun artmış santral sinir sistemi (SSS) aktivitesine neden olduğuna dair kanıtlar vardır. Hipertansiyonlu kişilerde kas dokusunda insulin direncine bağlı olarak kompensatuar hiperinsulinemi meydana gelir. Bu durum ve SSS'de aktivite artışı kalp hızını arttırarak hipertansiyon gelişimine zemin hazırlar. İnsulin infüzyonu hem normal hem de yüksek kan basıncı kişilerde renal sodyum tutulumunu arttırır. Fazla tuz alımına bağlı tuz ve su tutulumu, hiperinsulinemisi olan hipertansiyonlu hastalarda daha fazla artmıştır. Yüksek kan basıncı hastaların birinci derece akrabaları, ailede hipertansiyon öyküsü olmayan normotansif kişilere göre daha hiperinsulinemik olup insulin direnci daha fazladır. Prospektif çalışmalarda hiperinsulineminin hipertansiyon gelişiminin öncüsü olduğu saptanmıştır. Bununla beraber tüm insulin dirençli kişilerde Tip II diabetes mellitus gelişmediği gibi insulin dirençli kişilerin hepsinde hipertansiyon mevcut değildir. Obezitenin eşlik ettiği metabolik sindromda ortaya çıkan hipertansiyonun önemli bir nedeni de renin anjiotensin aldesteron sisteminin aktivitesindeki artıştır (87). Endotel fonksiyon bozuklukları ve nitrik oksit üretiminin ve salınımının azalması da metabolik sindromda hipertansiyon gelişimini etkileyen faktörlerdendir (96,97).

Dislipideminin yağ hücrelerinin insulin etkilerine direnç gelişimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir ve metabolik sindromda atherogenik lipid profili mevcuttur. Metabolik sindromlu hastalarda lipid metabolizmasındaki en önemli değişiklik hipertrigliseridemidir. Bu kişilerde plazma trigliserid (TG) artışı olmadan diğer anormallikler nadir görülür. İnsulin direnci ne kadar fazla ise hepatik VLDL-TG sentez ve sekresyonu, dolayısıyla plazma TG konsantrasyonu o kadar yüksektir. Metabolik sindromdaki hepatik VLDL-TG sekresyonu artışı kısmen kronik insulin konsantrasyonunun artışına bağlıdır (98,99).

Yağ dokusundaki yağ hücrelerinden dolaşıma salınan serbest yağ asitleri, karaciğer ve kas dokusuna gönderilir. Serbest yağ asitleri karaciğerde sınırlı miktarda oksidasyona uğrarken, çoğu trigliseridleri oluşturmak için reesterifiye

olur. Böylece yağ asitleri ve trigliseridler karaciğer ve yağ dokusu arasında sürekli taşınmaya başlar. Eğer adipoz dokuya doğru taşınma yeterli derecede değilse, o zaman trigliseridler karaciğerde birikir. Bu durum genel olarak yağlı karaciğer olarak bilinir. (95,100). İnsulin direncinin varlığında yağ dokusunda lipoliz artar, plazma serbest yağ asitlerinin miktarı artar, daha fazla serbest yağ asidi karaciğer ve kasa taşınır. Aynı zamanda insulin karaciğerde direkt olarak lipogeneze neden olur ve karaciğerde trigliserid sentezini artırır. Karaciğerde artan trigliserid düzeyi VLDL sekresyonunun artışında ana rolü oynar. TNF- α artışı ve adiponektin azalması da hepatik VLDL artışına ve periferel temizlenmesinin azalmasına neden olur (101).

Düşük HDL kolesterol (HDL-K) konsantrasyonları sıklıkla hipertrigliseridemi ile birlikte (98). VLDL havuz büyüklüğü ne kadar fazlaysa kolesterol esterlerinin HDL'den VLDL'ye transferi o kadar fazladır ve HDL kolesterol konsantrasyonu da o kadar düşüktür. Ayrıca HDL'nin major apoproteini olan apoprotein A-I'in katabolik hızı arttıkça HDL kolesterol konsantrasyonu düşer. Apoprotein A-I'in katabolik hızının insulin direnci ve kompensatuar hiperinsulinemi durumlarında arttığına dair kanıtlar vardır. Buna göre insulin direnci ve hiperinsulinemi direkt olarak apoA-I'in katabolik hızını arttırarak ve indirekt olarak VLDL havuz büyüklüğünü arttırarak düşük HDL konsantrasyonuna katkıda bulunmaktadır (98,102,103). Okside LDL kolesterol (LDL-K) endotel hücreleri için toksik olup nitrik oksit salınımında azalma, sitokin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunda değişikliklerle sonuçlanır. Bunlar vaskular inflamasyona yol açarlar. Arter duvarında oluşan inflamasyon ve hücrel proliferasyon atheroskleroz için başlangıçtır (84,104). MS'da HDL-K'nin konsantrasyonunun azalması ile makrofajlarda kolesterol birikimi, küçük ve yoğun LDL-K'nin oksidasyondan korunamaması, atherogenik endotelyal adezyon moleküllerinin ve sitokinlerin ekspresyonunun baskılanmasında azalma atherogenik zemini hazırlar ve kardiyovaskular hastalıkların gelişmesine neden olur (105).

Vaskular anormallikler: metabolik sindromdaki diğer risk faktörleri ile protrombik durum arasındaki ilişki tam olarak anlaşılacakla beraber insuline dirençli hastalarda karaciğerin lipid ile yüklenmesinin birçok koagülasyon faktörünün sentezini uyarmakta olduğu düşünülmektedir (106). Hem

hiperkoagubilitate hem de bozulmuş fibrinoliz ile insulin direnci ve hiperinsulinemi arasında bir ilişki mevcuttur. Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) konsantrasyonu hipertrigliseridemi, hipertansiyon, koroner arter hastalığı olan kişilerde yüksektir. PAI-1 artması ile insulin direnci arasında yakın bir birliktelik mevcuttur. İnsulin direnci durumunda doku plazminojen aktivatoru (t-PA) ve PAI-1 seviyelerinin artışı görülmektedir. t-PA endotelial hücrelerden salgılanır. TNF- α 'da t-PA seviyelerini artırır. Bu da endotel hasarına yol açmaktadır (107). Endotelial hücrelerin metabolik sindromda fonksiyonları bozulmuştur. Artmış serbest yağ asitleri NO biyosentezinin azalmasına bağlı olarak endotel-bağımlı vazodilatasyon azalır. Normal koşullarda endotel, damar düz kasını ve dolaşımdaki kan hücrelerini korumakta, vaskular tonusu sağlamakta ve büyümeyi etkileyen faktörler salgılamaktadır. Endotel fonksiyon kaybında bahsedilen yararlı etkiler ortaya çıkmaz ve atheroskleroz oluşumuna eğilim artar (108).

CRP artışı inflamasyonun önemli bir göstergesidir. Akut faz cevabının majör sitokin mediyatörü olan IL-6, makrofaj ve limfositlerden salgılanır. Bunun yanı sıra dolaşımdaki IL-6 düzeylerinin üçte biri yağ dokusundan kaynaklanır (87). Visseral yağ dokusunda IL-6 ekspresyonu subkutan yağ dokusundan daha fazladır. Metabolik sindromlu hastalarda IL-6 düzeylerinin artışı, karaciğerde CRP artışına neden olur (109). Metabolik sindromda IL-6'nın rolü tam olarak açıklanamamıştır. IL-6; Hipotalamo-adrenal aksı direkt uyararak (110), CRH sekresyonunu, ACTH ve kortizol üretimini (111), açlık kan glukoz ve plazma glukagon düzeylerini arttırarak (112), lipolizi indirekt olarak uyarması sonucu insulin direncini arttırarak metabolik sindroma katkıda bulunur (113).

Plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) fibrinolitik sistem ve trombüs oluşumunda düzenleyici role sahip olup, vaskular hastalıkların oluşumundan sorumludur (114,115). Karaciğer, yağ ve endotel hücrelerinden PAI-1 salınımı insulin artışı ile uyarılır. Doymamış yağ asitlerinin artışı da endotel hücrelerinden PAI-1 üretimini artırır. Anjiotensin 2 ve 4, ayrıca TNF- α , TGF- β 'da PAI-1'in ekspresyonunu arttırmaktadır (116). İnflamasyonun önemli sitokinlerinden olan TNF- α obez olgularda artmıştır. TNF- α da t-PA seviyelerini artırır. Bu da endotel disfonksiyonuyla sonuçlanmaktadır (106). Son zamanlarda okside LDL-K, homosistein ve leptin seviyelerinin metabolik sindromda arttığı gösterilmiştir (117).

Obezitede venoz tromboembolizm riski yaklaşık iki kat artmıştır. Bu protrombotik durum yağ birikimi, inflamatif aktivite artışı ve koagülasyon sistemindeki değişikliklerle ilişkilidir. Bu durum trombin yapımında artış, fibrinolizde azalma ve hiperkoagübilitele sonuçlanır (118). Metabolik sendrom ile PAI-1 düzeyleri arasındaki ilişki, hastalığın parametreleri ile genelde pozitif yöndedir (98).

Antiatherogenik özellik gösteren adiponektin, yağ dokusundan salgılanan kollajen ailesinden bir moleküldür. Adiponektin, endotele monosit adezyonunu ve makrofajların köpük hücrelere transformasyonunu inhibe eder (119). Düz kas hücre proliferasyonunu, lipid birikimini ve TNF- α salınımını engeller ve böylece atheroskleroz oluşumundan korur. İnsulin artışı ve glukokortikoidler adiponektini regüle eden gen üzerinde bozukluğa neden olur. Metabolik sendromlu bireylerde serum adiponektin düzeyi azalır (107).

TNF- α adiposit farklılaşması için önemli transkripsiyon faktörlerini down regülasyon ile inhibe eder (87,120). TNF- α ; lipoprotein lipaz, gliserol 3 fosfat dehidrogenaz ve GLUT4 içeren yağ dokusuna spesifik genleri inhibe ederek glukoz ve lipid metabolizmasını etkilemektedir. Metabolik sendromda TNF- α 'nın arttığı gösterilmiştir (121). TNF- α insulin sinyalini direkt etkileyerek insulin direncini de uyarır (122). Ayrıca indirekt olarak lipolizi uyararak, plazma serbest yağ asidi miktarını artırır (87,107). Artmış TNF- α üretimi obezite ile ilişkilidir. TNF- α mRNA'sı obez bireylerde fazla eksprese edilir. TNF- α yağ dokusunda insulin sinyalinde defekte neden olurken, iskelet kasında bunu yapmamaktadır. TNF- α 'nın insulin direncindeki rolü tam olarak bilinmemekle beraber hiçbir etkisinin olmadığını düşündüren çalışmalar da vardır. Yapılan çalışmalarda, hücre kültürlerinde TNF- α lipid ve glukoz metabolizmasını etkilerken, plazma düzeylerinin gerçek endokrin fonksiyonlarını göstermesi için düşük olduğu bulunmuştur. TNF- α düzeyleri HDL-K düzeyi ile negatif ilişkiyken, glukoz tolerans bozukluğu, hiperleptinemi, obezite, insulin direnci ve hipertrigliseridemi ile pozitif ilişkilidir (87).

Metabolik sendromun tanısı için çeşitli kuruluşlar basit kriterler geliştirme girişiminde bulunmuşlardır. İlk öneriyi 1999'da Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization) yapmıştır. WHO insulin direncinin altta yatan başlıca risk

faktörü olduğunu vurgulamış ve tanı için insülin direncini şart koştur. WHO kriterleri ile metabolik sindrom tanısı insülin direncine ilişkin bulgular ve buna ek iki risk faktörüyle konulmaktadır. Her ne kadar insülin direncini klinik koştullarda doğrudan ölçmek zor olsa da dolaylı kanıtlar ile (örneğin bozulmuş glukoz intoleransı, bozulmuş açlık glukozu, tip 2 DM ya da hiperinsülinemik aglisemik olgularda bozulmuş glukoz kullanımı) ölçüm yapılabilir. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, yüksek trigliseridler, azalmış HDL-K düzeyi ve mikroalbuminüri yer almıştır (123).

WHO'ya göre metabolik sindrom için önerilen tanı kriterleri;

Aşağıdakilerden en az biri:

- İnsülin direnci
- Bozulmuş glukoz toleransı
- Aşikar diabetes mellitus

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (TG>150 mg/dl veya HDL erkekte<35 mg/dl, kadında<39 mg/dl)
- Abdominal obezite (BKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte>0.90, kadında> 0.85)
- Mikroalbuminüri (İdrar albumin atılım > 20 mg/dk veya albumin/ kreatinin > 30 mg/g)' şeklindedir.

2001'de Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Programme) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) metabolik sindromun tanımlanması için alternatif klinik kriterler sunmuştur (124).

NCEP; ATP III- 2001'e göre metabolik sindrom tanısı için aşağıdaki 5 kriterden 3'unun olması yeterlidir.

- Abdominal obezite (bel cevresi)
Erkek için ≥ 102 cm
Kadın için ≥ 88 cm
- Serum trigliseridi ≥ 150 mg/dL
- HDL kolesterol

Erkek için < 40 mg/dL

Kadın için < 50 mg/dL

- Kan basıncı $\geq 130 / 85$ mmHg
- Açlık kan şekeri ≥ 110 mg/Dl

2005'de Uluslararası Diyabet vakfı (IDF, International Diabetes Foundation) ATP III tanımını değiştiren yeni kriterler yayınlamıştır (123).

IDF-2005 metabolik sindrom tanı kriterleri aşağıdaki gibidir;

- Santral obezite (Bel çevresi erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)

Ek olarak aşağıdaki 4 faktörden ikisi varlığı:

1. TG yüksekliği (150 mg/dl veya üzeri, veya TG düşürücü sağıaltım alıyor olmak)
2. HDL kolesterol düşüklüğü (erkekte 40 mg/dl, kadında 50 mg/dl altı veya HDL yükseltici özel sağıaltım alıyor olmak)
3. Kan basıncı yüksekliği (sistolik ≥ 130 mmHg veya diastolik ≥ 85 mmHg veya ilaç kullanıyor olmak)
4. AKŞ'nin ≥ 100 mg/dl olması veya önceden tip 2 diabetes mellitus tanısı almış olmak. (100 mg/dl üzeri kan şekerinde OGTT önemle önerilir, fakat sindrom tanısı için gerekli değildir.)

ATP III tanımlaması ile abdominal obezitenin insulın direnci ile çok iyi korelasyon gösterdiği ve bu nedenle zahmetli insulın direnci ölçümlerinin gerekli olmadığı belirtilmiştir. IDF tanımlaması abdominal obezite varlığını tanı için gerekli kılmaktadır. ATP III kriterlerinin klinik koşullarda kullanımı kolaydır. Ayrıca metabolik sindrom için ATP III kriterlerini değerlendirmek üzere çok sayıda çalışma yapılmıştır. Aksi yönde yeni kanıtlar olmadığından orijinal ATP III tanımı metabolik sindrom tanısı için geçerliliğini korumaktadır (124).

Psoriyazisli olgularda, erkek olgularda daha belirgin olmak üzere, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite oranı artmış olduğu ve genç psoriyazisli olgularda dahi miyokard enfarktüsü riskinin artmış olduğu belirlenmiş bulunmaktadır (125).

Psoriyazisde plazma lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve artmış oksidatif stresin kardiyovaskuler hastalıklar açısından risk oluşturduğu çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Rocha-Pereira ve arkadaşları psoriyazisli hastalarda total kolesterol (TK), LDL kolesterol (LDL-K), VLDL kolesterol (VLDL-K), trigliserid (TG), apolipoprotein B (apo B) ve lipooksidasyon ürünlerinin düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olarak saptamışlardır. Bu çalışmada HDL-K ve total antioksidan düzeylerinin azaldığı belirlenmiştir. Hastalığın ciddiyetindeki artış ile oksidatif stresin ve lipid profilindeki riskin artışı uyumlu bulunmuştur (126). Başka bir çalışmada psoriyazislilerde artmış plazma homosistein konsantrasyonları ile lipid konsantrasyonları ve LDL-K oksidasyonu, endotelial proteinlerde yarattığı değişikliklerin atherotombotik komplikasyon gelişiminde rolü olduğu ileri sürülmüştür (127). Bir başka epidemiyolojik çalışmada 28748 psoriyazisli olgunun kardiyovaskuler mortalite oranları genel nüfus ile karşılaştırılmış; erken yaşta hospitalizasyon öyküsü olan ve tekrarlayan hospitalizasyon gerektiren ciddi psoriyazis olgularının artmış kardiyovaskular ölüm riskine sahip oldukları belirlenmiştir (128).

Psoriyazisin lipid metabolizması bozuklukları ile seyretmesi nedeniyle, insulin salınımı ve diyabetes mellitus (DM) ile olası ilişkisi üzerine yapılan çalışmalarda psoriyazisli hastalarda HDL- K düzeyinde azalma saptanmış ancak insulin sekresyonu ve insulin hassasiyeti normal bulunmuştur (129). Avcı ve arkadaşlarının psoriyazisli hastalarda tip 2 DM gelişimi üzerine yaptıkları çalışmada; 141 psoriyazisli hastada oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonuçlarına göre tip 2 DM, bozulmuş glukoz tolerans testi bozukluğu olanlar ve glukoz tolerans testi normal olanlar şeklinde üçe ayırdıktan sonra ortalama eritem indeksleri ölçülmüş ve bu gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. Lezyonal eritemin tonunun olası glukoz toleras bozukluğu hakkında uyarıcı olabileceğini belirtilmiştir (130).

Psoriyazisde önemli bir sitokin olan TNF- α 'nın disregülasyonunun Crohn hastalığı, multipl skleroz, skleroderma, atopik dermatit, SLE, osteoporoz yanında psoriyazis, atheroskleroz ve miyokard infarktüsünde rolü bulunduğuna işaret edilmiştir (131). TNF- α blokajlarının kronik inflamatif hastalıkları olan bireylerde insülin rezistansını ve lipid profillerini düzelttiği gösterilmiştir (132,133).

Psoriyazisde periferik kan monositleri aktifleşmiş olup inflamatuvar aşırı sitokin salınımı göstermektedir. LDL-K fagosite etmiş makrofajlar aktive olmakta, fazla miktarda TNF- α ve IL-1 β sekrete etmektedirler. Monositlerdeki ve serumdaki kolesterol ester düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Ancak psoriyazis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ile kolesterol ester düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (134).

Atheroskleroz immun hücre infiltrasyonu gösteren kronik, inflamatif bir hastalıktır. Çeşitli sitokin ve kemokinlerin pro veya antiatherogenik faktörler olduğu gösterilmiş bulunmaktadır(135). IL-20 psoriyazis patogeneğinde rol oynamaktadır. Atherosklerozda makrofajlardan zengin alanlarda salındığı, hem IL-20 hem de IL-20R1/IL-20R2'nin endotel hücrelerinden eksprese olduğu, nonatherosklerotik arterlerdeki endotel hücrelerinden ise nadiren eksprese olduğu gösterilmiş olup, hipoksik monositlerde ve LDL-K ile muamele edilmiş monositlerde IL-20 transkriptleri artmış bulunmuştur (135). IL-20, IL-10 ailesine ait olup deri inflamasyonu ve hematopoetik hücre gelişiminde rol oynamaktadır (136). Monosit kemotaktik ve aktive edici faktör (MCAF/MCP1), beta kemokin ailesinin bir üyesi olup monositler için kemotaktik etki göstermektedir. Atheroskleroz ve psoriyazisde önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu kemokin monositlerde spontan olarak yapılmakta, kendi üretimini uyarmakta ve bu işlem IL-10 tarafından regüle edilmektedir. Lokal MCAF/MCP1 üretimi ile monositlerin inflamasyon alanına göçü, biyoaktif MCAF/MCP1 üretimi ve salınımı sonucunda monositlerin fokal birikimi daha da artmaktadır (137).

Angiotensin II vasküler tonusu düzenlemekte, proinflamatif sitokinlerin salınımını uyarmakta, NF-kappaB'yi aktive etmekte, oksidatif stresi arttırmakta, nitrik oksid sentezini baskılamakta ve böylelikle inflamatif bir molekül gibi işlev görmektedir. ACE birçok dokuda bulunduğundan, angiotensin II'nin atheroskleroz ve psoriyazis yanında ekzemalarda, inflamasyonun atyopatogenik faktör olduğu birçok hastalıkta rolü bulunduğu akla gelmektedir. Bu nedenle, ACE inhibitörlerinin ve/veya angiotensin II reseptör blokerlerinin bu hastalıklarda fayda sağlaması olasıdır (138).

Diyetsel omega-3 (n-3) yağ asitlerinin antiinflamatif ve immunoregülatör etkileri le atheroskleroz ve bunun klinik sonuçları arasında ilişki bulunmaktadır. N-

3 yağ asitleri en çok deniz ürünü kökenli yağlarda, başlıca eicosapentaenoic asit (EPA) ve docosahexaenoic acid (DHA) de bulunmaktadır. EPA ve DHA bulunan balık ve balık yağı ile beslenenlerde trigliseridler, HDL-K, trombosit fonksiyonları, endotel ve vasküler fonksiyonlar, oksidatif stres, kan basıncı, pro ve antiinflamatif sitokinler ve immün işlevler üzerine etkiler belirlenmiştir. N-3 yağ asitlerinin insanda romatoid artrit, psoriyazis, asthma ve inflamatif bağırsak hastalıklarında faydalı olabileceği düşünülmektedir (139).

Literatür verileri vaskular hasarın çocukluk çağında başladığı sistemik bir hastalık olan aterosklerozda (140) ortaya çıkan proinflamatif sitokinlerin en azından bazı psoriyazisli olgularda çocukluktan itibaren psoriyazisi tetikleyebileceği ve/veya aktif seyrettirebileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda, psoriyazisde serum lipid profillerinde bozukluk olduğu, psoriyazis ile obezite arasında ilişki bulunduğu, tip 2 diyabetin ve prediyabetin psoriyazisli olgularda populasyona oranla daha fazla görüldüğü ortaya çıkmış bulunmaktadır. Bu hastalıklar ve psoriyazisde ortak bir sitokin ekspresyon profili bulunduğu gözlenmektedir. Süreklilik arz eden proinflamatif sitokin ekspresyonunun psoriyazisdeki sürekli aktif seyir eğiliminin de rolünün olduğu düşünülebilir. Metabolik sendrom insülin direncinin merkez rol oynadığı; obezite, dislipidemi, yüksek kan basıncı, glukoz regülasyonunda bozuklukla seyreden kompleks bir hastalıktır. Bu sendromda proinflamatif sitokinlerin rolü önemlidir. Bu nedenlerle çeşitli yaş gruplarında metabolik sendrom sıklığı araştırılarak psoriyazis ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Temmuz 2007 ile Aralık 2008 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Polikliniği'ne başvuran 10 yaş üzeri 120'si olgu, 120'si kontrol olmak üzere toplam 240 kişi alındı.

Çalışma öncesinde ilgili etik kurulundan onay alındı. Hastalar yazılı ve sözlü olarak bilgilendirildi ve aydınlatılmış onam alındı. Çalışma olgu - kontrol çalışması şeklinde dizayn edildi.

Olgu grubu; ailesel hiperlipidemi bulunmayan, diabetes mellitus'u olmayan, lipid düşürücü ve/veya lipid profilini etkileyecek ilaç kullanmayan, özel diyet yapmayan, kardiyovaskular hastalığı bulunmayan psoriasis'li hastalardan seçildi. Kontrol grubu ise; yaş ve cins bakımından benzer, ailesel hiperlipidemi bulunmayan, diabetes mellitus'u olmayan, lipid düşürücü ve/veya lipid profilini etkileyecek ilaç kullanmayan, özel diyet yapmayan, kardiyovaskular hastalığı bulunmayan psoriyazisi olmayan poliklinik olguları arasından seçildi.

Çalışma başlangıcında tüm hastaların dermatolojik bakışı yapılarak, olguların klinik olarak değerlendirilmeleri "Psoriasis Alan Şiddet İndeksi" (PAŞİ) ile yapıldı. PAŞİ psoriasisli olgularda tutulan alan ile hastalığın klinik şiddetinin birlikte değerlendirilmesini sağlayan bir indekstir (141).

Denekler 1 gün öncesinden bilgilendirilerek, yazılı onayları alındıktan sonraki gün, 12 saatlik açlıktan sonra gelmeleri istendi. Her iki gruptaki bireylerde açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserid ve CRP düzeyleri ölçüldü.

Kan basıncı ölçümleri, ölçümler sırasında birey sırt destekli olarak dik otururken sağ koldan civalı aletle yapıldı. Ölçüm, 30 dakika öncesinde sigara ve kafeinli gıda veya içecek kullanmaması istenen deneklerde 5 dakika istirahat ettirilerek yapıldı.

Bel çevresi kişi ayakta iken, alt kaburga sınırından sonraki belin en ince yerinden sabit gerilimli mezura ile ve çıplak olarak ölçüldü. Kalça çevresi büyük

trokanter düzeyinden özel mezura ile ölçüldü. Deneklerde ayrıca boy ve kilo ölçümleri de yapılarak, beden kitle indeksi (BKİ), kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı.

Bulgular, kişilerin demografik özelliklerini ve alışkanlıkları (meslek, sigara, alkol kullanımı, fiziksel aktivite, diyet) gibi bilgileri de içeren aşağıdaki değerlendirme formuna araştırmacı tarafından kaydedildi.

DEĞERLENDİRME FORMU

Adı Soyadı :
Çalışma Protokol No :
Cinsiyet ve Yaş :
Meslek :
Adres :

Tarih :
Telefon :

Alışkanlıklar

Alkol tüketimi				Sigara tüketimi		
Hiç <input type="checkbox"/>	Az <input type="checkbox"/>	Orta <input type="checkbox"/>	Çok <input type="checkbox"/>	Evet <input type="checkbox"/>	Hayır <input type="checkbox"/>	Bırakmış <input type="checkbox"/>

Fiziksel aktivite

Oturgan <input type="checkbox"/>	<table border="1"><tr><td colspan="2">İş gereği aktivite</td></tr><tr><td>Evde <input type="checkbox"/></td><td>İşte <input type="checkbox"/></td></tr></table>	İş gereği aktivite		Evde <input type="checkbox"/>	İşte <input type="checkbox"/>	Günlük düzenli yürüyüş <input type="checkbox"/>	Spor <input type="checkbox"/>
İş gereği aktivite							
Evde <input type="checkbox"/>	İşte <input type="checkbox"/>						

Beslenme tarzı

Kırmızı et <input type="checkbox"/>	Beyaz et <input type="checkbox"/>	Katı yağ <input type="checkbox"/>	Sıvı yağ <input type="checkbox"/>
Özellik yok <input type="checkbox"/>		Özellik yok <input type="checkbox"/>	

Ölçümler

Boy (cm) :	Kan basıncı (sistolik/diyastolik) :
Kilo (kg) :	Açlık kan şekeri :
Bel çevresi (cm) :	Total kolesterol :
Kalça çevresi (cm) :	HDL :
Beden kitle indeksi :	LDL :
PAŞİ :	Trigliserid :
	CRP :

PAŞİ

	Tutulum	Eritem	Skuam	Papula	Skor
Baş					
Kol					
Gövde					
Bacak					

Metabolik sendrom tanısı için “Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, National Cholesterol Education Programme) Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III, Adult Treatment Panel III) 2001 kriterleri kullanıldı. Aşağıda belirtilen kriterlerden 3’ünün bulunması metabolik sendrom tanısı için yeterli sayıldı: Bel evresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm’den fazla olması, trigliserid düzeyinin 150 mg/dl’ye eşit veya üzerinde olması, HDL kolesterolün erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl’den düşük olması, kan basıncının 130/85 mmHg’ye eşit veya yüksek olması, açlık kan şekerinin (AKş) 110 mg/dl’ye eşit veya üzerinde olması.

İstatistiksel analizde sürekli değişkenler ortalama \pm SD ve kategorik değişkenler yüzde olarak gösterildi. Sürekli değişkenleri karşılaştırmak için parametrik koşullar sağlanmışsa t-testi, parametrik koşullar sağlanamadığında Mann-Whitney U testi ve kategorik değişkenleri karşılaştırmak için ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel analiz SPSS yazılımı (versiyon 15.0) kullanılarak yapıldı. $P < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya 10 yaş üzeri 120 psoriyazisli ve 120 kontrol olgusu olmak üzere toplam 240 kişi alındı. Olgu ve kontrol grublarında % 53.3 oranında erkek ve % 46.7 oranında kadın vardı (tablo 2). Olgu grubunda ortalama yaş 41.21 ± 13.73 , kontrol grubunda 41.22 ± 13.72 olarak saptandı. Yaş dağılımına göre olgu grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (t: -0.005, $p>0.05$).

Tablo 2. Olgu ve kontrol guplarının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Olgu	Kontrol	Toplam
Erkek	64 (%53.3)	64 (%53.3)	128 (%53.3)
Kadın	56 (%46.7)	56 (%46.7)	112 (%46.6)

Olgu grubunun ortalama boyları 165.61 ± 11.23 , kontrol grubunun ortalama boyları 168.21 ± 9.28 olarak saptandı. Olgu ve kontroller ortalama boy ölçümleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır (t: -1.95, p: 0.05, Tablo 3).

Olgu grubunun ortalama kilosu 75.71 ± 13.33 , kontrol grubunun ortalama kilosu 72.15 ± 13.21 olarak saptandı. Olgu ve kontroller kilo ölçümleri açısından karşılaştırıldığında olgu grubunun kilo ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (t: 2.08, p: 0.03, Tablo 3).

Olgu grubunun ortalama BKİ ölçümleri 27.50 ± 4.81 , kontrol grubunun ortalama BKİ ölçümü 25.60 ± 4.45 olarak saptandı. Olgu ve kontroller BKİ ölçümleri açısından karşılaştırıldığında olgu grubunun BKİ ölçümü kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (t: 3.15, p: 0.002, Tablo 3).

CRP ölçümleri açısından değerlendirildiğinde psoriasis grubunda ortalama CRP değerleri daha yüksek saptanmıştır ancak bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (t: 0.21, p: 0.82, Tablo 3)

Tablo 3. Olgu ve kontrol gruplarının antropometrik ve CRP ölçümlerinin karşılaştırılması

	Olgu	Kontrol	t değeri	p değeri
Boy	165.61 ± 11.23	168.21 ± 9.28	-1.95	0.05
Kilo	75.71 ± 13.33	72.15 ± 13.21	2.08	0.03
BKİ	27.50 ± 4.81	25.60 ± 4.45	3.15	0.002
CRP	5.29 ± 8.58	5.07 ± 7.30	0.21	0.82

Çalışma grupları yaşam alışkanlıkları açısından karşılaştırıldıklarında; sigara kullanımı açısından (ki-kare: 2.07, p:0.35), alkol kullanımı açısından (ki-kare: 0.04, p: 1.00), et tüketimi açısından (ki-kare: 2.4, p:0.48), yağ tüketimi açısından (ki-kare: 5.41, p:0.06) ve fiziksel aktivite (ekzersiz) açısından (ki-kare: 0.20, p: 0.67) anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4).

Tablo 4. Olgu ve kontrol gruplarının yaşam alışkanlıklarının değerlendirilmesi

		Olgu	Kontrol	ki-kare	p değeri
Sigara	Var	59 (%41.2)	48 (%40.0)	2.07	0.35
	Yok	45 (%37.5)	54 (%45.0)		
	Bırakmış	16 (%13.3)	18 (%15.0)		
Alkol	Var	13 (%10.8)	14 (%11.6)	0.04	1.00
	Yok	107 (%89.2)	106 (%88.4)		
Et tüketimi	Kırmızı	12 (%10.0)	18 (%15.0)	2.43	0.48
	Beyaz	39 (%32.5)	44 (%36.7)		
	Her ikisi	68 (%57.5)	58 (%48.39)		
Yağ tüketimi	Sıvı	97 (%80.8)	98 (%81.6)	5.41	0.06
	Katı	5 (%4.2)	0 (%0.0)		
	Her ikisi	18 (%15.0)	22 (%18.4)		
Ekzersiz	Var	92 (%76.6)	89 (%74.1)	0.20	0.67
	Yok	28 (%23.49)	31 (%25.9)		

Olgu ve kontrol grupları ortalama lipid profilleri açısından karşılaştırıldığında total kolesterol, LDL-K ve trigliseridler açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. HDL-K değeri olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük saptanmıştır (t:-2.83, p: 0.005, Tablo 5).

Tablo 5. Olgu ve kontrol gruplarının lipid profilleri açısından karşılaştırılması

	Olgu	Kontrol	t değeri	p değeri
T Kolesterol	195.03 ± 42.69	200.42 ± 40.72	- 0.99	0.31
LDL	122.74 ± 37.56	124.00 ± 33.39	- 0.27	0.78
HDL	45.61 ± 12.10	50.20 ± 12.88	- 2.83	0.005
Trigliserid	144.68 ± 105.63	130.53 ± 76.01	1.91	0.23

Çalışma grupları metabolik sindrom risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında; açlık kan şekeri (AKŞ) ölçümleri açısından olgu grubunda 27 (% 22.5) hastada, kontrol grubunda 37 (% 30.8) hastada riskli AKŞ değerleri saptanmış bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (ki-kare: 2.13, p:0.14). Trigliserid ölçümlerinde olgu grubunda 38 (% 31.7) hastada, kontrol grubunda 31 (% 25.8) hastada riskli trigliserid değerleri saptanmış ve bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (ki-kare: 0.99, p: 0.32). HDL ölçümleri açısından olgu grubunda 86 (% 71.6) hastada, kontrol grubunda 65 (%54.1) hastada riskli HDL-K değerleri saptanmış. HDL-K düşüklüğü olgu grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır (ki- kare: 7.87, p: 0.005). Bel çevresi ölçümleri açısından karşılaştırıldığında olgu grubunda 38 (% 31.6) hastada, kontrol grubunda 14 (% 11.6) hastada riskli bel çevresi ölçümleri saptanmış. Olgu grubunda kontrol grubuna göre bel çevresi ölçümleri anlamlı olarak daha geniş olarak saptanmıştır (ki-kare: 14.14, p: 0.001). Riskli diyastolik kan basıncı açısından karşılaştırıldığında olgu grubunda 15 (% 12.5) hastada, olgu grubunda 29 (% 24.2) hastada riskli diyastolik kan basıncı değerleri saptanmış, olgu grubunda daha az sayıda kişide diyastolik kan basıncı yüksekliği saptanmıştır (ki-kare: 5.45, p: 0.02). Sistolik kan basıncı ölçümleri açısından karşılaştırıldığında

olgu grubunda 13 (% 10.8) kişide kontrol grubunda 22 (% 18.3) kişide riskli sistolik kan basıncı değerleri saptanmış, bu fark anlamlı olarak değerlendirilmemiştir (ki-kare: 2.70, p: 0.10, Tablo 6).

Tablo 6. Çalışma gruplarınınin metabolik sindrom risk faktörleri açısından karşılaştırılması

		Olgu	Kontrol	ki-kare	p değeri
AKŞ	Normal	93 (%77.5)	83 (%69.2)	2.13	0.14
	Riskli	27 (%22.5)	37 (%30.8)		
TG	Normal	82 (%68.3)	89 (%74.2)	0.99	0.32
	Riskli	38 (%31.7)	31 (%25.8)		
HDL	Normal	34 (%28.4)	55 (%45.9)	7.87	0.005
	Riskli	86 (%71.6)	65 (%54.1)		
Bel çevresi	Normal	82 (%68.4)	106 (%88.4)	14.14	0.001
	Riskli	38 (%31.6)	14 (%11.6)		
Sistolik KB	Normal	107 (%89.2)	98 (%81.7)	2.70	0.10
	Riskli	13 (%10.8)	22 (%18.3)		
Diyastolik KB	Normal	105 (%87.5)	91 (%78.5)	5.45	0.02
	Riskli	15 (%12.5)	29 (%24.2)		

Olgu ve kontrol grupları metabolik sindrom varlığı açısından karşılaştırıldıklarında 20 (% 16.7) psoriyazis hastasında, 9 (% 7.5) kontrol grubu hastasında metabolik sindrom varlığı tespit edildi. Psoriyazislielerde metabolik sindrom sıklığı psoriyazis olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek oranda saptanmıştır (ki-kare: 4.75, p:0.02, Tablo 7)

Tablo 7. Olgu ve kontrol grubunun metabolik sindrom varlığı açısından karşılaştırılması

	Metabolik sindrom		ki- kare	p değeri
	Var	Yok		
Olgu	20 (% 4.7)	100 (%83.3)	4.75	0.02
Kontrol	9 (%7.5)	111 (%92.5)		

Olgu ve kontrol grubu cinsiyete göre metabolik sindrom sıklığı açısından değerlendirildiğinde, olgu grubundaki 64 erkek hastanın 8 (% 12.5)'inde, 56 kadın hastanın 12 (% 21.4)'sinde metabolik sindrom tespit edildi. Psoriyazis grubunda metabolik sindrom varlığı cinsiyet açısından değerlendirildiğinde kadın hastalarda daha yüksek oranda görülmesine rağmen, erkek ve kadın hastalar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (ki-kare: 1.71, p: 0.19, Tablo 8).

Tablo 8. Metabolik sindrom varlığının olgu ve kontrollerde cinsiyete göre dağılımı

Gruplar		Metabolik sindrom			ki-kare	p değeri
		Var	Yok	Toplam		
Olgu	Erkek	8 (%12.5)	56 (%87.5)	64	1.71	0.19
	Kadın	12 (%21.4)	44 (%78.6)	56		
	Toplam	20 (%16.7)	100 (%16.7)	120		
Kontrol	Erkek	4 (%6.3)	60 (%93.7)	64	0.30	0.73
	Kadın	5 (%8.9)	51 (%91.1)	56		
	Toplam	9 (%7.5)	111 (%92.5)	120		

Metabolik sindrom olgularda en sık 60'lı yaşlarda görülmektedir (% 37.5). 10'lu ve 20'li yaş gruplarında olgu grubunda metabolik sindrom saptanmamıştır. Kontrol grubunda ise en sık 50'li yaş grubunda metabolik sindrom saptanmıştır (% 37.5).

19.0). 10'lu, 20'li ve 30 lu yaş gruplarında metabolik sindrom görülmemiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Olgu ve kontrol gruplarında yaş gruplarına göre metabolik sindrom varlığı

		Metabolik sindrom		
		Var	Yok	Toplam
Olgu	10-19	0 (%0.0)	4 (%100)	4 (%100)
	20- 29	0 (%0.0)	27 (%100)	27 (%100)
	30- 39	1 (%5.6)	17 (%94.4)	18 (%100)
	40- 49	8 (20.5)	31 (%79.5)	39 (%100)
	50- 59	7 (33.2)	14 (%66.7)	21 (%100)
	60- 69	3 (%37.5)	5 (%62.5)	8 (%100)
	70 ve üzeri	1 (%33.3)	2 (%66.7)	3 (%100)
Kontrol	10- 19	0 (%0.0)	4 (%100)	4 (%100)
	20- 29	0 (%0.0)	27 (%100)	27 (%100)
	30- 39	0 (%0.0)	18 (%100)	18 (%100)
	40- 49	4 (%10.3)	35 (%89.7)	39 (%100)
	50- 59	4 (%19.0)	17 (%81.0)	21 (%100)
	60- 69	1 (%12.5)	7 (%87.5)	8 (%100)
	70 ve üzeri	0 (%0.0)	3 (%100)	3 (%100)

Psoriyazis grubunda 40 yaş ve üzerindeki hastalarda, 40 yaş altındaki hastalara göre anlamlı olarak yüksek oranda metabolik sindrom sıklığına rastlanmıştır (ki-kare: 12.75, p: 0.001, Tablo 10).

Tablo 10. Olgu grubunda 40 yaş ve üzerinde metabolik sindrom görülme sıklığı

		Metabolik sindrom		ki-kare	p değeri
		Var	Yok		
Olgu	40 Y altı	1 (%2.0)	48 (%98.0)	12.75	0.001
	40 Y ve üzeri	19 (%26.8)	52 (%73.2)		

Psoriyazis grubunda 16 (% 13.3) kişide PAŞİ ölçümü yapılmadı. PAŞİ ölçümü yapılan hastaların 89 (% 85.5)'unda metabolik sindrom saptanmadı ve bu grubun ortalama PAŞİ değerleri 8.51 olarak belirlendi. 15 (% 14.4) hastada metabolik sindrom saptandı ve ortalama PAŞİ değerleri 5.97 olarak belirlendi. Psoriyazis grubunda metabolik sindrom olan ve olmayanlar ortalama PAŞİ değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark saptanmamıştır (t: 2.02, p: 0.053).

Psoriyazis grubunda cinsiyet, fiziksel aktivite (ekzersiz), et tüketimi, yağ tüketimi, sigara kullanımı ve alkol kullanımı gibi etmenlerin metabolik sindrom varlığına etkileri açısından değerlendirilen olgularda, metabolik sindromlu ve metabolik sindrom göstermeyen psoriyazis hastaları arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Psoriyazislielerde metabolik sindrom varlığı ve etkileyen etmenlerin değerlendirilmesi

		Metabolik sindrom		ki-kare	p değeri
		Var	Yok		
Cinsiyet	Erkek	8 (%12.5)	56 (%87.5)	1.71	0.19
	Kadın	12 (%21.4)	44 (%78.6)		
Sigara	Var	8 (%17.8)	37 (%82.2)	0.64	0.80
	Yok	12 (%16.0)	63 (%84.0)		
Alkol	Var	16 (%15.0)	91 (%85.0)	2.08	0.22
	Yok	4 (%30.8)	9 (%69.2)		
Et tüketimi	Kırmızı	1 (%8.3)	11 (%91.7)	0.89	0.82
	Beyaz	7 (%17.9)	32 (%82.4)		
	Her ikisi	12 (%17.6)	56 (%83.5)		
Yağ tüketimi	Sıvı	16 (16.5)	81 (%83.5)	1.40	0.44
	Katı	0 (%0.0)	5 (%100)		
	Her ikisi	4 (%22.2)	14 (%77.8)		
Ekzersiz	Var	16 (%17.4)	76 (%82.6)	0.14	1.00
	Yok	4 (%14.3)	24 (%85.7)		

Psoriyazislielerde metabolik sindrom olan ve olmayanların ortalama ağırlıkları karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptanmış, metabolik sindromlular olmayanlara göre daha ağır bulunmuştur (z: 3.46, p: 0.001). Psoriyazislielerde metabolik sindrom olan ve olmayanlar ortalama BKİ değerleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı fark olduğu saptanmış, metabolik sindromlular olmayanlara göre BKİ daha yüksek bulunmuştur (z: 4.61, p: 0.001). Psoriyazislielerde metabolik sindrom olan ve olmayanların ortalama total kolesterol, LDL-K ve CRP değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmamıştır, (Tablo 12).

Tablo 12. Psoriyazislielerde metabolik sindrom olan ve olmayanların ortalama kilo, BKİ, LDL, total kolesterolo ve CRP değerlerinin karşılaştırılması.

	Metabolik sindrom		Mann-Whitney U z değeri	p değeri
	Var	Yok		
Kilo	86.00	73.66	3.45	0.001
BKİ	31.66	26.67	-4.61	0.001
T kolesterol	202.75	193.49	-1.13	0.73
LDL	124.05	122.48	-0.34	0.14
CRP	6.94	4.96	-1.46	0.25

Psoriyazisli 20 kişilik metabolik sindrom grubu metabolik sindrom risk faktörleri yönünden değerlendirildiğinde bu kişilerin 16'sında (% 80) trigliserid değerlerinin yüksek olduğu, 17'sinde (% 85) HDL-K değerlerinin düşük olduğu, 10'unda (% 50) AKŞ yüksekliği, 10'unda (% 50) kan basıncı yüksekliği ve 17'sinde (% 85) bel çevresi değerlerinin yüksek olduğu saptanmıştır.

Psoriyazisli erkek ve kadın olgular ortalama total kolesterol değerleri açısından karşılaştırıldığında erkek hastalarda ortalama kolesterol değerleri daha yüksek olarak saptanmış bu fark anlamlı olarak kabul edilmiştir (t: 2.45, p: 0.01).

Ortalama trigiserid değerleri açısından karşılaştırıldığında trigliserid değerleri erkeklerde anlamlı olarak ysek saptanmıştır (t: 3.22, p: 0.002). Ortalama BKİ değerleri açısından karşılaştırıldığında kadın hastaların ortalama BKİ değerleri anlamlı olarak ysek saptanmıştır (t: -2.40, p: 0.01, Tablo 13).

Tablo 13. Psoriyazisli kadın ve erkek hastalarda HDL, TK, TG, LDL, Bel evresi, BMİ, AKş ve kan basıncı ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	Erkek	Kadın	t değeri	p değeri
AKş	91.17 ± 14.51	93.07 ± 12.26	-6.76	0.44
T kolesterol	203.79 ± 47.30	185.01 ± 34.49	2.45	0.01
Trigliserid	172.67 ± 110.30	112.69 ± 52.88	3.22	0.002
LDL	128.28 ± 42.37	116.41 ± 30.30	1.74	0.08
HDL	41.51 ± 10.26	50.28 ± 12.57	-4.20	0.001
Bel evresi	91.65 ± 10.55	86.91 ± 13.02	2.20	0.02
BMİ	26.53 ± 3.57	28.61 ± 5.76	-2.40	0.01
Diyastolik KB	71.56 ± 10.21	74.19 ± 12.92	-1.24	0.21
Sistolik KB	111.02 ± 13.94	112.59 ± 17.78	-0.54	0.58

TARTIŞMA

Psoriyazis Th-1 hücrelerin patogeneizde rol oynadığı inflamatif bir hastalıktır. Benzer olarak, metabolik sendrom, obezite, diyabet, ateroskleroz ve miyokard infarktüsünün patofizyolojisinde kronik Th-1 inflamasyonu önemlidir. Th-1 sitokinlerin, ICAM-1 ve E-selektin gibi adhezyon moleküllerinin ve vaskular endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi angiogenik büyüme faktörlerinin dolaşımdaki düzeyleri psoriyazis, obezite ve koroner arter hastalığında artmıştır (142). Bu inflamasyon mediyatörleri angiogenez, insulin uyarılması, adipogenez, lipid metabolizması, immun hücrelerin hareketinde ve epidermal proliferasyon gibi farklı süreçlerde etkilidir. Bu yüzden, psoriyazisteki kronik Th-1 inflamasyonun, angiogenez ve epidermal hiperproliferasyon, diyabet, ateroskleroz ve tromboz gibi diğer durumları etkileme potansiyeli vardır. Ayrıca obezite, diyabet ve ateroskleroz gibi durumlarda üretilen inflamasyon molekülleri psoriyazis patogeneizini etkileyebilir veya psoriyazisin şiddetini arttırabilir (142).

Psoriyazis ve metabolik sendromda yaygın olan insulin rezistansı, TNF- α gibi inflamatif sitokinler aracılığı ile gelişmektedir. TNF- α bir antiinflamatif molekül olan adiponektin'in adipositlerden sekresyonunu baskılayarak insulin rezistansına yol açabilir. Psoriyazisteki kronik inflamasyon, psoriyazisli hastaların deri ve kanında artmış insulin-like growth faktör II (IGF-II) düzeylerine yol açar. IGF-II, epidermal proliferasyonu ve aterosklerozu uyarır. IGF-II farelerde vucut yağ kütlelerini ve lipid netabolizmasını düzenler. IGF-II'nin, hayvan ve insan modellerinde diyabet ve hiperlipidemiyle ilişkili olduğu belirlenmiştir (142).

Psoriyatik deride immünoisit ve keratinositler, angiogenezi ve endotelial hücre aktivasyonunu uyaran VEGF gibi angiogenik faktörleri üretmektedir. Psoriyazis plağında VEGF düzeyleri yükselmiş bulunmaktadır. Metabolik sindrom gibi hiperinsulinemik durumlarda adipositlerin primer kaynağı olduğu VEGF çoğunlukla yükselmiş bulunmaktadır. Bu yüzden, obezite ve metabolik sindrom gibi hiperinsulinemik durum sadece inflamasyonu değil psoriyazisi tetikleyebilir veya varolan psoriyazisi alevlendirebilir (142).

Psoriyazis ve metabolik bozukluklara yatkınlıkta genetik faktörler kritik rol oynar. Örneğin, psoriyazis yatkınlık bölgesi PSORS2, PSORS3, ve PSORS4

çoğunlukla metabolik sendrom, tip 2 diyabet, ailesel hiperlipidemi ve kardiyovaskular hastalığa yatkınlık bölgesi ile ilişkilidir (142).

Psoriyazis ve obezite arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Yakın zamanda yapılmış biyolojik tedavileri esas alan geniş klinik çalışmalar sonucunda hastaların normal popülasyondan daha kilolu olduğunu bildirilmiştir. Etanercept'i değerlendiren çalışmada 3700 hastanın % 46'sının obez (BMI > 30) olduğu gözlemlenmiştir. 10000 orta-şiddetli ve şiddetli psoriyazisli hastayı içeren biyolojik ajanlar üzerindeki faz 2 ve 3 klinik çalışmalar, obezite ve psoriyazis arasında daha ileri bağlantılar olduğunu göstermiştir (143).

Psoriyaz hastalarında BMI'nin artmış olduğu ve obez hastalarda psoriyazisin daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir. Psoriyazis hastalarının psoriyazis olmayanlara göre obez olma olasılığının daha yüksek olduğu ve şiddetli psoriyazis hastalarının daha obez olduğu gözlenmiştir (143).

Serum TNF- α düzeyi BMI artışı ile paralel olarak artmakta, insulin rezistansını uyarmakta ve monosit adheransı ile sonuçlanan, endotelial hücrelerden adhezyon moleküllerinin üretimine sebep olmaktadır. TNF- α insulin rezistansını daha da artıran yağ asitlerinin artışı indüklemekte ve bu süreç atherosklerozun erken döneminde önemli rol oynamaktadır. IL-6 benzer biçimde insulin direncini indükleyebilir, endotelial adezyon molekülleri artırabilir, fibrinojenin ve CRP'nin hepatik salınımını tetikleyebilir ve trombositlerde prokoagulan etkileri artırabilir. Bu süreçlerin tümü atheroskleroz ile sonuçlanır (143).

Adiponektin hem TNF- α hem de IL-6'ya karşıt olarak çalışır. Plazma adiponektin düzeyleri BMI ve bel kalça oranı ile negatif olarak koreledir. Kilo kaybı ile pozitif olarak korelasyon gösterir. Adiponektin TNF- α üretimini, monosit hücre adezyonunu, makrofajların fagositik aktivitesini ve makrofajların köpük hücrelerine dönüşümünü azaltır (143).

Hem psoriyazis hem de obezitenin TNF- α ve IL-6 gibi ortak mediyatörleri paylaştığı gösterilmiştir. Psoriyazis, obezite gibi yüksek sistemik ve lokal TNF- α

(deri ve eklem) düzeyi ile ilişkilidir. Bu durumun, psoriyazisi uyarması yanında bozulmuş glukoz regülasyonuna, dislipidemiye, endotelial disfonksiyona, hipertansiyon, ve kardiyovaskular hastalık riskinde artmaya yol açtığı belirtilmiştir. Ayrıca, adipositler yabancı patojenlere acil yanıt veren toll-like reseptör gibi davranır ve psoriyatik patogenezle ilgili ilişkili çeşitli immunregulator sitokinleri (TNF- α ve IL-6 gibi) salgılar (143).

Adiponektin sirkülasyonda bulunan, adiposit için spesifik bir sekretuar proteindir. Obezite, insülin direnci ve tip 2 diyabette plazma adiponektin düzeyleri azalmıştır. Hipoadiponektineminin metabolik sindromla da yakından ilişkili olduğu düşünülmektedir. Leptin de bir başka adiposite özgü spesifik sekretuar protein olup hipotalamustaki özgün reseptörleri aracılığıyla etki etmektedir. İştahı azaltmakta, enerji tüketimini arttırmakta ve serum leptin düzeyleri vücut yağ kütlesiyle ilişki göstermektedir. Adiponektinin TNF- α üretimini, TNF- α 'nın da adiponektin üretimini baskılayan antagonist etkiler oluşturduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada psoriyazisli hastalarda ortalama plazma adiponektin düzeyinin azalmış olduğu, plazma ortalama leptin düzeylerinin ise artmış olduğu gösterilmiştir. Bu olgularda plazma TNF- α düzeyleri ise yüksek bulunmuştur (144).

Leptin OB (Obese) geni ürünü olup, enerji homeostazını, hematopoezi, nöroendokrin işlevi ve immün yanıtları içeren geniş bir biyolojik yanıt yelpazesinde anahtar faktör olan adiposit kaynaklı bir hormondur. Leptin reseptörü başlıca hipotalamusta eksprese olmakla birlikte periferik mononükleer hücreler, endotel hücreleri ve fibroblastları içeren çeşitli başka dokularda da eksprese olmaktadır. Leptin T hücreleriyle ilişkili inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Monosit ve makrofajları aktive etmek yanında TNF- α , IL-6, IL-9 gibi proinflamatorik sitokinlerin üretimini uyarmakta ve T hücre diferansiyasyonunu Th1 fenotipi yönünde yönlendirmektedir. Leptin ayrıca keratinosit proliferasyonunu, adezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve angiyojenezi uyarmaktadır. Obezite psoriyazis gelişme riskini arttırmakta, tersine kilo kaybı psoriyazisde düzelmeye sağlayabilmektedir. Başta TNF- α olmak üzere bir proinflamatorik sitokin ailesinin hem obezite hem de psoriyazisde önemli rol oynadığı bilinmektedir. IL-6, TNF- α gibi proinflamatorik mediyatörlerin salınımını yardığından obez olgulardaki yüksek

leptin düzeylerinin psoriasis patogenezinde rolü olduğu sanılmaktadır. Serum leptin düzeylerinin psoriasisli olgularda yüksek olduğunun gösterildiği çalışmalar (144,145,146) bu görüşü desteklemektedir.

Psoriasis ve obezite hipertansiyon, dislipidemi ve insulin rezistansı gibi metabolik sendromun risk faktörlerini oluşturan bileşenlerin patogenezinde katkıda bulunan ortak sitokin profili sergiler (143). Psoriasisli olgularda, erkek olgularda daha belirgin olmak üzere, diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite oranının artmış olduğu ve genç psoriasisli olgularda dahi miyokard enfarktüsü riskinin artmış olduğu belirlenmiş bulunmaktadır (125). Psoriasisin kardiyovasküler risk profilini olumsuz yönde etkilediği belirtilmektedir (147). Metabolik sendrom diyabet, hipertansiyon, obezite ve hiperlipidemi kombinasyonudur ve patofizyolojisi insulin rezistansına bağlanmıştır. Metabolik sendromlu hastalarda gerçekleşen sistemik inflamasyonda TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin çoğunlukla yükseldiği belinmektedir. Psoriasisin patogenezinde de TNF- α temel rol oynayan sitokinlerdendir (148). TNF- α blokajlarının kronik inflamatif hastalıkları olan bireylerde insulin rezistansını ve lipid profillerini düzelttiği gösterilmiştir (132,133).

Yapılan çalışmalarda, tip 2 diyabetli obez hastalarda 4 hafta boyunca haftada 2 kez 25 mg etanercept tedavisinin CRP ve IL-6 gibi sistemik inflamatuvar sitokinleri belirgin olarak azalttığı fakat vaskular veya metabolik insulin duyarlılığı üzerine etkisi olmadığı görülmüştür. Metabolik sendromlu hastalarda haftada 1 kez 50 mg 4 hafta süreyle etanercept tedavisi plasebo alan hastalarla karşılaştırıldığında CRP ve fibrinojen düzeylerini azalttığı, adiponektin düzeylerini artırdığı, insulin duyarlılığı, BMİ ve bel-kalça oranı üzerine ise etkisi olmadığı belirlenmiştir. Zıt olarak, romatoid artritlilerdeki çalışmalarda TNF- α inhibisyonu genellikle lipid profili üzerine değişik etkilerle birlikte vaskular fonksiyonu ve insulin rezistansını düzeltmede etkili olduğu bildirilmiştir. Metotreksat (özellikle folat ilavesi verildiğinde) tedavisiyle hem psoriasis hem de romatoid artritli hastaların düşük kardiyovaskular hastalık riski gösterdiği bildirilmiştir (143).

Geleneksel psoriasis tedavi yöntemleri, hiperlipidemi, hipertansiyon ve hiperhomosisteinemi gibi kardiyovaskular risk faktörlerini daha da kötüleştirmektedir. Psoriatik artrit de kardiyovasküler risk faktörleri ile birlikte

olduğu tespit edilmiştir. Genetik yatkınlık, diyet, fiziksel aktivite, yaş, cins gibi faktörler de metabolik sindrom yaygınlığını etkilemektedir (147).

Metabolik sindrom prevalansı Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) ortalama % 24 oranında (76). Türkiyede METSAR çalışmasına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde % 33.9, erkeklerde % 28, kadınlarda % 39.6, Ege bölgesinde % 33.9 oranında saptanmıştır (79). Bu çalışmada psoriyazislielerde % 16.7, erkeklerde %12.5 ve kadınlarda % 21.4 oranında metabolik sindrom saptanmıştır.

Yapılan bir çalışmada psoriyazisli kadın ve erkekler birbirine kıyaslandığında metabolik sindrom sıklığı açısından bir fark gözlenmediği bildirilmiştir. Ancak hem olgularda hem de kontrollerde 40 yaşından sonra görülme sıklığında belirgin artış vardır. Hastalarda kontrollere oranla bel çevresi ve trigliserid değerleride belirgin yükseklik saptanırken, HDL-K düşüklüğü, hipertansiyon ve AKŞ yüksekliği açısından belirgin bir fark görülmediği bildirilmektedir (147). Bu çalışmada psoriyazislielerle kontrol grubu karşılaştırıldığında bel çevresi genişliğinde ve HDL-K düşüklüğünde anlamlı fark saptanırken, hipertansiyon, AKŞ ve trigliserid değerlerinde kontrollere oranla anlamlı fark saptanmamıştır. Ayrıca psoriyazis grubunun ortalama BKİ ve kilo değerlerinin kontrol grubuna oranla belirgin olarak yüksek olduğu belirlenmiştir.

340 psoriyazis hastasında yapılan bir çalışmada özellikle 50 yaş ve üzerinde psoriyazis ve metabolik sindrom arasında ilişki tespit edilmiş ve hastalar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında iskemik kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara içimi arasında artmış oranlarda bildirilmiştir (149). 581 hasta üzerinde yapılan başka bir çalışmada tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı arasında ilişki bulunduğu bildirilmektedir. Psoriyazis hastalarında sigara ve alkol kullanım oranlarında kontrollere göre daha yüksek oranda rastlandığı ve BKİ>30 kg/m² üzerindeki hastaların obez olarak kabul edildiği bildirilmiştir. Psoriyaziste metabolik sindrom için artmış olasılık oranlarının 40'lı yaşlarda başladığı ve ileri yaşlara kadar devam ettiği belirtilmiş ve yaş dekatları açısından erkek ve kadınlar arasında anlamlı fark olmadığını tespit edildiği bildirilmiştir (150). Bu çalışmada ise metabolik sindrom sıklığı psoriyazis hastalarında en sık 60'lı yaşlarda görülmüş, özellikle 40 yaşından sonra metabolik sindrom sıklığında belirgin artış belirlenmiştir. Bu çalışmada cinsiyet, sigara

kullanımı, alkol kullanımı, et tüketimi, yağ tüketimi, fizisel aktivite gibi metabolik sindrom oluşumunu etkileyebilecek etkenler açısından değerlendirilen psoriyazis hastalarında kontrollere göre anlamlı olabilecek farklılık saptanmamıştır. Bu çalışmada psoriyazis grubunun ortalama BKİ değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Olgu kontrol çalışması şeklinde gerçekleştirilen 338 hastanın alındığı metabolik sindrom tanısı için ATP III kriterlerinin kullanıldığı başka bir çalışmada metabolik sindrom oranları psoriyazislilerde % 30.1, kontrollerde % 20.6 olarak belirlenmiş ve bu farkın anlamlı olduğu belirtilmiştir. Bu hastalarda AKŞ, hipertansiyon, HDL-K düzeyleri arasında belirgin fark yokken, trigliserid yüksekliği ve bel çevresi genişliği (abdominal obezite), arasında kontrollere oranla anlamlı fark saptanmıştır (143). Bir başka çalışmada da iskemik kalp hastalığı, diyabet ve obezite oranı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriyazis hastalarında artmış olarak belirlenmiş ve trigliserid düzeylerinde yükseklik gözlenirken HDL-K düzeylerinde düşüklük saptandığı bildirilmiştir (148). Çalışmamızda ise psoriyazis grubunda % 16.7, kontrol grubunda % 7.5 olarak belirlenmiş ve bu farkın anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ise trigliserid, AKŞ, hipertansiyon, total kolesterol düzeyleri arasında kontrollere göre anlamlı fark saptanmazken, HDL-K düzeyleri anlamlı olarak düşük ve bel çevresi genişliği ise anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada 62 psoriyazis ve 55 sağlıklı kontrolden oluşan çalışma grubunda AKŞ, trigliserid, total kolesterol, LDL-K ve HDL-K düzeyleri ölçülmüş, psoriyazisli hastalarda total kolesterol, LDL-K ve trigliserid düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunurken, HDL kolesterol daha düşük olarak bulunduğu bildirilmiştir. Psoriyazis hastalarının bu lipid profili nedeniyle koroner kalp hastalığı açısından risk grubu görülmesi gerektiğini vurgulamışlardır (151). Bu çalışmada psoriyazis grubunda total kolesterol, LDL-K ve trigliserid düzeylerinde kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmazken, HDL-K düzeyinde ise anlamlı olarak düşük olarak saptanmıştır.

Son zamanlardaki çalışmalar obezitenin psoriyazis başlamadan önce olabileceğini ve hastalığın gelişmesi için risk faktörü olabileceğini göstermiştir.

İngiltere’de yapılan bir çalışmada 4000 psoriyazis olgusu psoriyazis gelişiminde obezitenin bağımsız risk faktörü olduğunu doğrulamıştır. Artmış BKİ’nin psoriyazis şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (142). Bu çalışmada ise psoriyazis hastalarının şiddeti PAŞİ skoruyla belirlenmiş ve metabolik sindrom olanlar ile olmayanlar arasında PAŞİ skoruna göre anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Hem psoriyazis hemde obezite bağımsız şekilde kardiyovaskular risk ortaya çıkarır. Aynı hastada bulunduğu mortalite riski artabilir (143). Obezite bir proinflamatif durumdur ve adipoz doku, adipositokin olarak bilinen inflamasyonu tetikleyen biyoaktif proteinleri salgılayan endokrin bir organ olarak işgörür. Bu adipositokinler, obezite, insulin direnci ve çeşitli inflamatif bozukluklara da aracılık ettiği düşünülen adiponektin, leptin, resistin ve visafatindir. Diğer adipoz doku ürünleri ise TNF- α , IL-6 ve PAİ-1’dir. Bunlar inflamasyon, metabolizma ve endotelial fonksiyonun düzenlenmesinde önemli rol oynar. Bu ürünlerin psoriasisın patogenezinde ve metabolik sindromun patogenezinde rolleri iyi bilinmektedir. Dolayısıyla obezite ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür (143,147). Bu çalışmada psoriyazis grubunun ortalama BMI ve bel çevresi ölçümleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir.

Yeme-içme alışkanlıkları, fiziksel aktivite, alkol alımı, stres gibi etkenler obeziteyi destekleyebilir. Çalışmamızda yaşam alışkanlıkları (sigara, alkol, et tüketimi, yağ tüketimi ve egzersiz yapma) kontrol grubu ile karşılaştırılan psoriyazis hastalarında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca psoriyazis grubunda metabolik sindrom varlığı belirlenenler ile metabolik sindrom olmayan hastaların bu alışkanlıklar açısından karşılaştırılmasında da anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Lipid profilleri açısından değerlendirilen psoriyazisli hastalarda LDL-K, trigliserid ve total kolesterol değerleri açısından anlamlı bir fark saptanmazken HDL-K değerlerinin anlamlı olarak düşük saptanması psoriyazisli olgularda ateroskleroza eğilimi arttırabilmektedir. METSAR çalışmasında Türk populasyonunda ortalama HDL-K değerleri tüm grupta 49 ± 16.7 , erkeklerde 46.3 ± 16.6 ve kadınlarda 52.0 ± 16.0 olarak bildirmiştir (79). Bizim çalışmamızda bu oranlar tüm grupta 45.61 ± 12.1 , erkeklerde 41.51 ± 10.26 kadınlarda 50.28 ± 12.57 olarak belirlenmiştir.

SONUÇ

Psoriyazis hastalarında metabolik sindrom görülme sıklığını amaçlayan bu çalışmada, psoriyazis hastalarında metabolik sindrom anlamlı olarak yüksek saptanmış ve % 16.7 oranında belirlenmiştir.

Yaş ve cinsiyet göre değerlendirilen hastalarda özellikle her iki cinsiyette de metabolik sindromun 40'lı yaşlarda başladığı ve yaş arttıkça sindrom sıklığında arttığı belirlenmiş. Erkeklerde %12.5 ve kadınlarda % 21.4 oranında belirlenen metabolik sindrom sıklığı, kadınlarda yüksek oranda tespit edilmesine rağmen cinsiyet açısından anlamlı farklılık göstermemiştir.

Metabolik sindrom risk faktörleri açısından değerlendirilen psoriyazis hastalarında AKŞ, trigliserid ve hipertansiyon açısından kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmazken, HDL-K düşüklüğü ve bel çevresi genişliği anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Ayrıca BKİ değerleri ve kilo ölçümleri, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanan psoriyazis hastalarının daha obez oldukları tespit edilmiştir. Total kolesterol ve LDL-K düzeyleri de değerlendirmeye alınan psoriyazis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Yaşam alışkanlıklarının (sigara kullanımı, alkol kullanımı, et tüketimi, yağ tüketimi ve fiziksel aktivite) metabolik sindroma etkileri açısından da değerlendirilen hastalarda psoriyazis hastalarıyla kontrol grubu benzer özellikler sergilemiş, psoriyazis hastalarında metabolik sindromun bu alışkanlıklardan bağımsız olarak gelişebileceği belirlenmiştir.

Bir inflamasyon belirteci olan CRP düzeyleri de ölçülen psoriyazis hastalarında anlamlı olabilecek bir fark saptanmamıştır.

Psoriyazis şiddeti PAŞİ skoruyla değerlendirilen hastalar, metabolik sindromlu psoriyazis hastalarıyla karşılaştırılmış, PAŞİ skorları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Metabolik sindromlularda ortalama PAŞİ değeri 5.97 olarak tespit edilmiştir.

Son yıllarda psoriyazis ile metabolik bozukluklar ve kardiyovaskular hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan literatür verileri giderek artmaktadır. Bizim çalışmamızda da literatür verileriyle paralel olarak psoriyazis hastalarında metabolik sendrom sıklığı anlamlı olarak yüksek oranda belirlenmiştir.

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, psoriyazis patogenezinde keratinositlerdeki proliferasyon ve diferansiasyon bozukluğunun inflamasyona göre daha proksimal veya dominant olay olduğu gösterilmiştir. Ancak, çocukluk çağından itibaren başlayan atherosclerosis gibi vaskular sistemde yaygın hasara yol açan hastalıkların, daha ileri yaşlarda gelişen obezitenin ve diğer metabolik sorunların kaotik ve sürekli proinflamatif sitokin ekspresyonlarına neden olarak bir kısır döngüye yol açtığı, bu sitokinlerin keratinosit proliferasyonunu ve hastalığı sürekli aktif evre de tuttuğu söylenebilir. Bu veriler, psoriyazisli olguların önemli bir kısmında multidisipliner ve metabolik sorunları düzeltmeye yönelik tedavi yaklaşımlarının önemli ve gerekli olduğunu, bu bağlamda topikal psoriyazis tedavilerinin yeniden değerlendirilmesinin gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Griffiths CEM. Psoriasis. In: Rook's Textbook of Dermatology (Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C). Vol II, Oxford: Blackwell Publishing, 7th ed. 2004; 35.1-36-69.
2. Güneş AT, Altiner D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005; 1: 1-4.
3. Bell LM, Sedlack R, Beard CM, Perry HO ve ark. Incidence of psoriasis in Rochester, Minn, 1980-1983. Arch Dermatol 1991;127: 1184-1187.
4. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J am Acad Dermatol 1985; 13: 450-456.
5. Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M ve ark. Genetics of psoriasis: paternal inheritance and a locus on chromosome 6p. J Invest Dermatol 1998;110: 958-960.
6. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J ve ark. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. J Invest Dermatol 2005; 124: 103-106.
7. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC: Dermatology 2. edition, Berlin: Springer-Verlag 2000: 585-607.
8. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol 2002; 118: 745-751.
9. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. Arch Dermatol 1999; 135: 1104-10.
10. Tagami H. Triggering factors. Clin Dermatol. 1997; 15: 677-685.
11. Tasankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. Clin Dermatol 1998; 16: 333-351.
12. Ros AM, Eklund G. Photosensitive psoriasis. An epidemiologic study. J Am Acad Dermatol 1987;17:752-8.
13. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, McEhone K ve ark. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. Arch Dermatol 2003;139: 752-756.
14. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000; 25: 107-110.

15. Lazar AP, Roenig HH. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) can exacerbate psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1998; 18: 144.
16. Travers JB, Hamid QA, Norris DA, Kuhn C ve ark. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. *J Clin Invest* 1999; 104: 1181-1189.
17. Boehncke WH, Dressel D, Zolner TM, Kaufmann R. Pulling the trigger on psoriasis. *Nature* 1996; 379: 777.
18. Boehncke WH. Graft persistence in animal models of psoriasis. *Nat Med* 1997; 3: 702-703.
19. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999;104: 1161-1164.
20. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 137-144.
21. Gudjonsson JE, Johnston A, Simundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004;135: 1-8.
22. Krueger JG, Bovvcock A. Psoriasis-pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 30-36.
23. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113: 1664-1675.
24. Walsh SRA, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agents: interrupting a T-AP dance. *CMAJ* 2004; 170: 1933-1941.
25. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:1-23.
26. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, Bennett GL ve ark. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science* 1989;243: 811-814.
27. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
28. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.

29. Rogalski C, Meyer-Hoffert U, Proksch E, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation in vitro and in vivo. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 49-54.
30. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I ve ark. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. *N Engl J Med* 2002; 347: 1151-1160.
31. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA ve ark. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. *J Immunol* 2003; 171: 3262-3269.
32. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, Stahle-Backdahl M ve ark. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide L-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997; 272: 15258-15263.
33. Bos JD, Rie MA, Teunissen MBM, Piksin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br Journal Dermatol* 2005;152:1098-1107.
34. Baker BS, Ovigne JM, Powles AV, Corcoran S, Fry L. Normal keratinocytes express Toll-like receptors (TLRs) 1, 2 and 5: modulation of TLR expression in chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2003; 148: 670-679.
35. Curry JL, Qin JZ, Bonish B et al. Innate immune-related receptors in normal and psoriatic skin. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 178-86.
36. Taş S, Avcı O. Rapid clearance of psoriatic skin lesions induced by topical cyclopamine. A preliminary proof of concept study. *Dermatology* 2004; 209: 126-31.
37. Kuenzli S, Sorg O, Saurat JH. Cyclopamine, hedgehog and psoriasis. *Dermatology* 2004; 209: 81-83.
38. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L ve ark. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 2005; 437: 369-375.
39. Guill CL, Hoang MP, Carder KR. Primary annular plaque-type psoriasis. *Pediatr Dermatol* 2005; 22: 15-18.
40. Christophers E, Mrowetz U. Psoriasis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (Eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th New York: McGraw-Hill 1999: 407-425.

41. Yamato T. Oral psoriasis in a patient hepatitis C virus infection. *Eur J Dermatol* 2002; 12: 75-76
42. Lizuka H, Takahashi H, Yamamoto AI. Pathophysiology of generalized pustular psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2003; 295: 55-59
43. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS ve ark. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 2878-2886.
44. Costello P, Bresnihan B, O'Farrelly C, Fitzgerald O. Predominance of CD8 T lymphocytes in psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 1999; 26: 1117-1124.
45. Olarinan AK, Baker BS, Paige DG, Garioch JJ ve ark. Cytokine expression in psoriatic skin lesions during PUVA therapy. *Arch Dermatol Res* 1996; 288: 421-425.
46. Partsch G, Steiner G, Leeb BF, Dunky A ve ark. Highly increased levels of tumor necrosis factor-alpha and other proinflammatory cytokines in psoriatic arthritis fluid. *J Rheumatol* 1997; 24: 518-523.
47. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: Unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000; 18: 159-169.
48. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 40-41.
49. Hughes M, Rustin M. Corticosteroids. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 715-721.
50. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-430.
51. Van de Kerkhof PC, Vissers WH. The topical treatment of psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003;16: 69-83.
52. Mahrle G. Dithranol. *Clin Dermatol* 1997; 15: 723-737.
53. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-498.
54. Ascroft DM, Li Won Po A, Griffiths CE. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25: 1-10.
55. Carroll CL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6 % salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2005; 141: 43-46.
56. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 331-342.

57. Meth MJ, Weinberg JM. Cycloamine: inhibiting hedgehog in the treatment of psoriasis. *Cutis* 2006; 78: 185-188
58. Neet S. Photoherapy. *Clin Dermatol* 1997; 15: 753-767.
59. Krutmann J. Therapeutic photomedicine: phototherapy. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsith LA, Katz SI, Fitzpatrick TB (Eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th New York: McGraw-Hill 1999: 2870-2872.
60. Said S, Jeffes EWB, Weingstein GD. Methotrexate. *Clin Dermatol* 1997; 15: 781-797.
61. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-661.
62. Boffa M. Methotrexate for psoriasis: Current European practice. A postal survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19: 196- 202.
63. Gollnick HPM, Dummler U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997; 15: 799-810.
64. Geilen CC, Orfanos CE. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 81-87.
65. De Rie MA, Bos JD. Cyclosporin immunoterapy. *Clin Dermatol*. 1997; 15: 811-821.
66. Nickoloff BJ, Stevens SR. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 143-151.
67. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis: The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002; 138: 657-663.
68. Goffe B, Cather JC. Etanercept: an overview. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 105-111.
69. Shear NH. Fulfilling an unmet need in psoriasis: do biologicals the key to improved tolerability? *Drug Safety* 2006; 29: 49-66.
70. Krueger GG. Clinical response to alefacept: result of a phase 3 study of intravenous administration of alefacept in patients with chronic plaque psoriasis. *JEADV* 2003; 17: 17-24.
71. Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT ve ark. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 534-542.

72. Werther WA, Gonzalez TN, O'Connor SJ, McCabe S ve ark. Humanization of an anti-lymphocyte function-associated antigen (LFA)-1 monoclonal antibody and reengineering of the humanized antibody binding the rhesus LFA-1. *J Immunol* 1996;157: 4986-4995.
73. Gottlieb AB, Miller B, Lowe N, Shapiro W ve ark. Subcutaneously administered efalizumab (anti-CD11a) improves signs and symptoms of moderate to severe plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg* 2003; 198-207.
74. Smith CH, Anstey AV, Barker JN, Burden AD ve ark. British Association of Dermatologists guidelines for use of biological interventions in psoriasis 2005. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-497.
75. Reavan GM. Banting lecture 1988: The role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595- 1607.
76. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalance of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287: 356-359.
77. Girman CJ, Rhodes T. The metabolic syndrome and risk of major coronary events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) and the Air Force/ Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *Am J Cardiol* 2004; 93: 136-141.
78. Onat A, Sansoy V. Halkımızda koroner hastalığın baş suçlusu metabolik sendrom: sıklığı, unsurları, koroner risk ile ilişkisi ve yuksek risk kriterleri. *Türk Kardiyoloji Derneği* 2002; 30: 8-15.
79. Kozan O, Oğuz A, Abacı A, Erol C ve ark. Prevalance of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nurt* 2007; 61: 548-553.
80. Corella D, Ordovas JM. The metabolic syndrome: A crossroad for genotype, phenotype associations in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 186-196.
81. Haffner SM, Alexander CM. Reduced coronary events in Simvastatin-treated patients with coronary heart disease and diabetes or impaired fasting glucose level: Subgroup analysis in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Arch Int Med* 1999; 159: 2661-2667.
82. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350-357.

83. Işıldak M, Güven GS, Gürlek A. Metabolik Sendrom ve İnsülin Direnci. Hacettepe Tıp Dergisi 2004; 35: 433-438.
84. Ayyobi FA, Brunzell JD. Lipoprotein Distribution in The Metabolic Syndrome, Type 2 Diabetes Mellitus, and Familial Combined Hyperlipidemia. Am J Cardiol 2003; 92: 273-333.
85. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obeseite, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis. Net J Med 1997; 50: 191-197.
86. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. Diabetes Reviews 1998; 5: 177-269.
87. Stears AJ, Byrne CD. Adipocyte metabolism and the metabolic syndrome. Diabetes Obes Metab 2001; 3: 129-142.
88. Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. Cardiovasc Res 2007; 75: 690-701.
89. Boden G. Fatty acids and insulin resistance. Diabetes Care 1996; 19: 391-395.
90. Grundy SM, Brewer HB et al. Definition of metabolic syndrome: Report on national heart, lung and blood Institute/American Heart Association Conference on scientific issues related to definition. Circulation 2004; 109: 433-438.
91. Chan JM, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ ve ark. Obesity fat distribution and weight as risk factors for clinical diabetes in man. Diabetes Care 1994; 17: 961-969.
92. Facchini FS, Donascimento C, Reaven GM, Yip JW ve ark. Blood pressure, sodium intake, insulin resistance and urinary nitrate excretion. Hypertension 1999; 33: 1008- 1012.
93. Zavaroni I, Bonini L, Gasparini P, Barili AL ve ark. Hyperinsulinemia in a normal population as a predictor of non-insulin-dependent diabetes mellitus, hypertension and coronary heart disease: the Barilla factory revisited. Metabolism 1999, 48: 989-994.
94. Saad MF, Rawers M, Selby J, Howard G ve ark. Insulin resistance and hypertension. The Insulin Resistance and Atherosclerosis Study (IRAS). Hypertension 2004; 43: 1324-1331.
95. Müller-Wieland D, Kotzka J, Knebel B, Krone W. Metabolic syndrome and hypertension: pathophysiology and molecular basis of insulin resistance. Basis Res Cardiol 1998; 93: 131-134.

96. Miranda PJ, DeFronzo RA, Califf RM, Guyton JR. Metabolic syndrome: definition, pathophysiology and mechanism. *Am Heart J* 2005;149: 33-45
97. Natali A, Ferrannini E. Hypertension, insulin resistance and the metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 417-429.
98. Reavan G M. Pathophysiology of insulin resistance in human disease. *Physiol Rev* 1995; 75: 473-486.
99. Reaven GM, Lerner RL, Stern MP, Farquar JW. Role of insulin in endogenous hypertriglyceridemia. *J Clin Invest* 1967; 46: 1756- 1767.
100. Tkac I. Metabolic syndrome in relationship to type 2 diabetes and atherosclerosis. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 6851: 2-9.
101. Krauss RM, Siri PW. Metabolic abnormalities: triglyceride and low-density lipoproteins. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 405-415.
102. Yeni-Komshian H, Abbasi F, Carantoni M, Reaven GM. Relationship between several surrogate estimates of insulin resistance and quantification of insulin-mediated glucose disposal in 490 healthy nondiabetic volunteer. *Diabetes Care* 2000; 23: 171-175.
103. Reaven GM. Insulin resistance, hyperinsulinemia, hypertriglyceridemia and hypertension: parallels between human disease and rodent models. *Diabetes Care* 1991; 14: 195-202.
104. Reusch JEB. Current concepts in insulin resistance, type 2 diabetes mellitus, and metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2002; 90: 19-26.
105. Barter P. Metabolic abnormalities: high-density lipoproteins. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2004; 33: 393-403.
106. Grundy MD. Hypertriglyceridemia, atherogenic dislipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81: 18-23.
107. Deveraj S, Rosenson RS, Jialal I. Metabolic syndrome: an appraisal of the pro- inflammatory and procoagulant status. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2004; 33: 431- 453.
108. Berberoğlu Z. Metabolik sendrom: endotel disfonksiyonu, subklinik inflamasyon ve hiperkoagülabilite. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci* 2006; 2: 60-70.
109. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Farba R ve ark. Acute-phase response of human hepatocytes: regulation of acute-phase protein synthesis by interleukin-6. *Hepatology* 1990; 12: 1179-1186.

110. Yudkin JS, Jumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V: Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209-214.
111. Mastorakos G, Chrousos GP, Weber JS: Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1690-1694.
112. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 4167-4170.
113. Van Snick J. Interleukin-6: an overview. *Ann Rev Immunol* 1990; 8: 253-278.
114. Matsuzawa Y, Funahashi T, Nakamura T. Molecular mechanism of vascular disease in metabolic syndrome X. *J Diabetes Complications* 2002; 16: 17-18.
115. Festa A, Agostino RD, Mykkanen L, Tracy R ve ark. Low-density lipoprotein particle size is inversely related to plasminogen activator inhibitor-1 levels. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 605-610.
116. Bastrad JP, Pieroni L, Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab Res Rev* 2000; 16: 192-201.
117. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F ve ark. Metabolic syndrome: epidemiology and more extensive phenotype description. Cross sectional data from the Bruneck Study. *Int J Obes Relat Metab* 2003; 27: 1283- 1289.
118. Nieuwdorp M, Stroes ES, Meijers JC, Büller H. Hypercoagulability in the metabolic syndrome. *Cur Opin Pharmacol* 2005; 5: 155- 159.
119. Hallux CM, Takahashi M, Delporte ML, Detry R, Funahashi T, Matsuzawa Y, Brichard SM. Secretion of adiponectin and regulation of apM1 gene expression in human visceral adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 288: 1102-1107.
120. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF- α in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10: 19-29.
121. Hube F, Hauner H. The role of TNF- α in human adipose tissue: prevention of weight gain at the expense of insulin resistance? *Horm Metab Res* 1999; 31: 626-631.

122. Hotamisligil GS, Budavari A, Murray D, Spiegelman BM. Reduced tyrosine kinase activity of the insulin receptor in obesity diabetes: central role of tumor necrosis factor alpha. *J Clin Invest* 1994; 94: 1543-1549.
123. Arslan M. Metabolik sendrom: tanımı, patogenezi, tanı kriterleri ve bileşenleri. *Türkiye Klinikleri J int Med Sci* 2006; 2: 1-7.
124. Expert Panel on Detection and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults, Excusive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP), Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2002; 285: 2486-2497.
125. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DM, Wang X ve ark. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296: 1735-1741.
126. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33-39.
127. Vanizor Kural B, Örem A, Çimsit G, Uydu HA, Yandı YE, Alver A. Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta* 2003; 332: 23-30.
128. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelof B, Ekbom A, Stahle-Backdahl M. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225-230.
129. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar-Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 882-885.
130. Avcı O, Çalışkan S, Çalışkan M. Erythema measurements may allow early diagnosis of diabetes mellitus in adult psoriatics. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17: 280-284.
131. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Jakson-Bernitsos D ve ark. TNF blockade: an inflammatory issue. *Emst Schering Res Found Workshop* 2006; 56: 161-186.
132. Popa C, Nateo MG, van Riel PL, van der Meer JW ve ark. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007; 48: 751-762.

133. Seriola B, Paolino S, Sulli A, Fasciolo D ve ark. Effects of anti-TNF-alpha treatment on lipid profile in patients with active rheumatoid arthritis. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1069: 414-419.
134. Takeda H, Okubo Y, Koga M, Aizawa K. Lipid analysis of peripheral blood monocytes in psoriatic patients using Fourier-transform infrared microspectroscopy. *J Dermatol* 2001; 28: 303-311.
135. Chen WY, Cheng BC, Jiong MJ, Chang MS ve ark. IL-20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 2090-2095.
136. Wei CC, Hsu YH, Li HH, Wong YL ve ark. IL-20: biological functions and clinical implications. *J Biomed Sci* 2006;13: 601-612.
137. Vestergaard C, Gesser B, Lohse N, Jensen SL ve ark. Monocyte chemoattractant and activating factor (MCAF/MCP-1) has an autoinductive effect in monocytes: a process regulated by IL-10. *J Dermatol Sci* 1997;15: 14-22.
138. Das UN. Angiotensin-II behaves as an endogenous pro-inflammatory molecule. *J Assoc Physicians India* 2005; 53: 472-476.
139. Mori TA, Beilin LJ. Omega -3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004; 6: 461-467.
140. Lewis SJ. Prevention and treatment of atherosclerosis: a practitioner's guide for 2008. *Am J Med* 2009; 122: 38-50.
141. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978;157: 238-244.
142. Azfar SR, Gelfant JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Cur Opin Rheumatol* 2008; 20: 416-22.
143. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157; 649-55.
144. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y ve ark. H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1207-1214.
145. Çerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A ve ark. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 820-826.

146. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY ve ark. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. Arch Dermatol 2008; 144: 1571-1575.
147. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S ve ark. Prevalance of metabolic syndrome in psoriasis: a hospital-based case-control study. Br J Dermatol 2007; 157; 68-73.
148. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA ve ark. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. Dermatology 2008; 216; 152-55.
149. Cohen AD, Gilutz H, Henhin Y, Zahger D ve ark. Psoriasis and the metabolic syndrome. Acta Derm Venerol 2007; 87: 506-509.
150. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E ve ark. Increased prevalance of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. Acta Dermatol Res 2006; 298: 321-328.
151. Güven A, Şaşmaz S, Büyükbeşe MA, Çetinkaya A ve ark. Psoriyazisli hastalarda serum lipid parametrelerinin değerlendirilmesi. Türkiye Klinikleri Dermatol 2003; 13: 91-94.