

T.C
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİMDALI

**SİKLOSPORİN TEDAVİSİ ALAN PSORİASİSLİ
HASTALARDA SERUM LEPTİN,
ADİPONEKTİN, RESİSTİN VE GHRELİN
DÜZEYLERİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
DR. MAVİŞE YÜKSEL

TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. MUSTAFA ÖZDEMİR

KONYA-2010

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmalarım sırasında benimle yakından ilgilenen tez danışmanı hocam değerli Doç.Dr. Mustafa ÖZDEMİR'e ,

Bilgi ve deneyimleri, sağladığı uyumlu, titiz ve bilimsel çalışma ortamıyla eğitimimde destek ve yardımlarını esirgemeyen, asistanlık eğitimi boyunca her türlü sıkıntıda hep yardımcı olan değerli hocalarım Prof.Dr. İnci MEVLİTOĞLU'na, Prof.Dr. Şükrü BALEVİ' ne, Yrd.Doç.Dr. Hüseyin TOL'a,

Tez çalışmam sırasında desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof.Dr.Hakkı GÖKBEL ve Doç.Dr.Nilsel OKUDAN'a ,

Berber çalıştığım asistan arkadaşlarıma,

Desteklerini ve sevgisini hep yanımda hissettiğim eşime , kızıma ve aileme ,

Kalbimin en özel yerinde olan canım kardeşim merhum Akın AKIŞ'a

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	III
TABLolar LİSTESİ	IV
GRAFİKLER LİSTESİ	V
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSORİASİS VULGARİS	3
2.1.1.PATOGENEZ	
2.1.2.TEDAVİ	14
3. MATERYAL VE METOD	27
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR	36
6. ÖZET	39
7. ABSRACT	40
8. KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR

AGRP	: Agouti-Related Peptid
BMI	: Vücut kitle indeksi
ELISA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
HLA	: İnsan lökosit antijeni
Irs	: İnsülin reseptör substrat
MHC	: Major Histocompatibility Complex
NAPSI	: Nail Psoriasis Severity Index
NPY	: Neuropeptid Y
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
PSORS 1	: Psoriasis Susceptibility1
RANK	: Receptor Activator of Nuclear Factor κ B
TCR	: T hücre reseptörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktör
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptit
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1 : Naldi tarafından uyarlanmış Psoriasis sınıflamaları

Tablo 2 :Psoriasis hasta grubu tedavi öncesi ile kontrol grubu arasında leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri

Tablo 3 :Psoriasis hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası serum leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri

Tablo 4 :Tedavi öncesi PASI ve leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri

Tablo 5 :Tedavi sonrası PASI ve leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri

Tablo 6 :Tedavi öncesi NAPSİ ile tedavi öncesi leptin, gherelin, adiponektin, resistin düzeyleri

Tablo 7 :Tedavi sonrası NAPSİ ile leptin, gherelin, adiponektin ve resistin düzeyleri

GRAFİKLER LİSTESİ

Grafik 1 :Tedavi öncesi ve sonrası adiponektin düzeyleri

Grafik 2 :Tedavi öncesi ve sonrası resistin düzeyleri

Grafik 3 :Tedavi öncesi NAPSI ile tedavi öncesi resistin

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli papül ve plaklar üzerine yerleşmiş parlak sedefi-beyaz skuamlarla karakterize kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis T hücre bağımlı bir hastalıktır. Patogeneizde T hücre aktivasyonu ve T hücrelerinden sitokin salınımı ana rol oynar (10).

Yağ dokusundan salgılanan çeşitli hormonlar sitokinlerin salınımını etkilerler. Leptin ve resistin inflamatuvar infiltratta sitokin salınımını artırarak psoriasis patogenezinde rol oynar. Leptin psoriasis patogenezinde genel olarak tip1 sitokin salınımını artırıp, tip 2 sitokin salınımını azaltarak etki gösterir. IL1 β , IL6, TNF α , IL12, CXCL8, IL1ra sitokinleri leptin tarafından indüklenirken, TNF α , CXCL8, IL1 β , IL12, IL6 resistin tarafından indüklenir (2,56). Yapılan bir çalışmada psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyinin normal popülasyona göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (2). Başka bir çalışmada leptin düzeyinin ciddi psoriasis hastalarında orta dereceli psoriasis ve normal kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu gösterdiler (46). Adiponektin TNF α üretimini bloke eder, TNF α da adiponektini inhibe eder. Adiponektin psoriasis ve obesitede azalır. Bir çalışmada plazma adiponektin düzeyinin psoriasisli hastalarda düştüğü tespit edildi (3). Kaur ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada psoriasis hasta grubunda ortalama adiponektin düzeyinin normal sağlıklı bireylerden anlamlı ölçüde yüksek olduğunu saptadılar. Aynı çalışmada adiponektin düzeyi ile PASİ arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Kaur ve arkadaşları psoriasis hasta grubunu obez (BMI>30) ve nonobez (BMI>25) olanlar olarak ikiye ayırmıştı. Obez psoriasis hastalarında serum adiponektin düzeyinin nonobez psoriasis hastalarına göre azaldığını kaydettiler. Nonobez hastalardaki adiponektin düzeyinin artışının nedeni olarak ta psoriatik ciltte ve kanda artan çeşitli sitokinlere karşı adiponektinin koruyucu mekanizması olduğu düşünüldü (58). Ghrelin iştahı artırarak kilo alımını sağlar, metabolizma hızını ve yağ katabolizmasını azaltır (1). Obez hastalarda ghrelin düzeyinin azaldığı biliniyor. Ghrelin

proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek inflamasyonu baskılar (1-36-37-38). Tüm bu bulgular psoriasis patogenezinde leptin, resistin, ghrelin, adiponektin rolünü düşündürmektedir.

Psoriasisde siklosporin T hücre stimülasyonunu başlangıç aşamasında birkaç yoldan inhibe eder. Siklosporin kalsiyuma bağımlı IL2 üretimini engelleyen siklik bir peptittir. Sitoplazmaya geçen siklosporin reseptörü olan siklofiline bağlanarak kalsinörin isimli enzimin aktivitesini ve bu yolla nükleer faktör (NF-ATC) aktivitesini engeller. Böylece başta IL2 olmak üzere IL4, İnterferon gama, Tümör Nekroz Faktör-alfa'nın gen transkripsiyonunu ve IL2 reseptör ekspresyonunu engeller. Bu sayede lenfosit proliferasyonu da engellenir (83, 87). Ancak siklosporin tedavisi kesildikten sonra genellikle 8.ile 28. haftalarda nüks görülür (86).

Biz bu çalışmada siklosporin tedavisi alan psoriasisli hastalarda tedavi sonrası leptin, adiponektin, ghrelin, düzeylerini irdeleyerek tedavi ile olan ilişkisine bakmayı amaçladık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS VULGARİS

Psoriasis derinin sık görülen, kronik, remisyon ve relapslarla seyreden inflamatuvar hastalığıdır. Deriyi, tırnakları ve eklemleri etkileyebilen bu hastalık klinik olarak canlı eritemli, sedefi kalın kepekli, keskin sınırlı plaklar ile karakterizedir (10).

Psoriasisle ilgili ilk tanım , Hipokrates'in (M.Ö. 460-377) Corpus Hippocraticum adlı eserinde kullanılmıştır. Hipokrates , psoriasis 'psora' ve 'lepra' terimleri ile tanımlamıştır. Hipokratın ölümünden 100 yıl sonra Aleksandria psoriasis ile ilgili yazmıştır. Sonra Celsus 40 değişik dermatoz arasından psorasisi tanımlamış. R Willan (1757-1812) psoriasiform antiteleri "Diskoid lepra graecorum" ve "polisiklik confluent psora leprosa"olarak ikiye ayırmıştır. Dermatolog Ferdinand von Hebra, aslında bu ikisinin aynı hastalık olduğunu ve boyutların farklılığının, yayılımlarının, lezyonlarının büyüklük ve seyrinin karışıklığı yol açacağını belirtilmiştir (7,23).

Psoriasis sıklığı genel olarak tüm dünyada %2-3 arasında değişmektedir. Kadın ve erkekler eşit sıklıkta etkilenirler. Psoriasis herhangi bir yaşta başlayabilir ancak epidemiyolojik çalışmalar ilk olarak 15 ila 25 yaş arasında görülebileceğini göstermiştir (4). Doğumda ve 108 yaşında ilk belirtilerin başladığını belirten veriler mevcuttur (23).

Psoriasis insidansı ırklara, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak farklılık gösterir (23). Örneğin Amerika'da %2, İsveç'de %2.3, Danimarka'da %1.7, İngiltere'de %1.6, Almanya'da %1.3 oranında görüldüğü bildirilmiştir. Hastalık Batı Afrika ve Kuzey Amerika zencilerinde nadirdir. Japon ve Eskimolarda da hastalık insidansı düşüktür. Kuzey Amerikalı kızılderililerde ise neredeyse hiç yoktur (23).

Psoriasis gelişiminde genetik ve çevresel faktörler bir arada rol oynar (24).

Psoriasisste genetik yatkınlık olduğunu destekleyen bulgular; psoriasisli hastaların akrabalarında artmış psoriasis insidansı, bir veya her iki ebeveynin hasta olması durumunda

çocuklarda psoriasis insidensinin artışı, bir tanesi hasta olan monozigotik ikizler arasında yüksek oranda psoriasis yatkınlık eğilimi ve beklenenden daha yüksek oranda MHC(major histokompatibilite kompleksi) genlerinin şüphelenilen kromozomlarda bulunmasıdır (23). Babada psoriasis varlığı çocuk için anneden daha fazla risk faktörüdür (25).

Birçok genetik linkaj çalışması psoriasisde en az 15 farklı kromozomda 19 aday lokus göstermiştir. Bunların arasında en güçlü etkiye sahip olan PSORS1(Psoriasis Susceptibility1) lokusudur. Bu lokus 300 kb'lık HLA-C ve en az 10 diğer genleri içeren major histokompatibilite kompleksinde yerleşmiş DNA segmentidir (11-12-22). Psoriasisde linkaj metodu ile şüpheli genler haritalanmıştır. Bunlar; 6p21.3 üzerinde PSORSS1, 17q üzerinde PSORS2, 4q üzerinde PSORS3, 1cen-q21 üzerinde PSORS4, 3q21 üzerinde PSORS5, 19p üzerinde PSORS6, 1p üzerinde PSORS7, 4q31 üzerinde PSORS olarak tespit edilmiştir (25).

PSORS1 çeşitli genleri içerir. Bunlar: HLA-C, HERV-K (Human Endogen Retrovirus K), HG27 (HLA-Complex Group27), PSORS1C3 (PSORS1 candidate 3), POU5F1 (POU domain,class 5, transcription factor 1), TCF 19 (transcription factor 19), CCHCR1, LMP (large multifonctional protease), SEEK1, SPR1 (small proline rich), STG,ve CDSN dir (49).

Lesueur ve arkadaşları daha önce astım ile ilgisi bilinen 20p13 de lokalize ADAM 33 geninin psoriasisle birlikteliğini ilk kez açıklamışlardır. Bu gen disintegrin ve metalloproteaz ailesine ait proteinleri kodlar (50).

HLACW6'nın erken başlangıçlı ve guttat tip psöriaziste sık birlikteliği söz konusudur (12).

1985 yılında Henseler ve Christophers psoriasis vulgarisi iki tip olarak tanımladı.

Tip I Psoriasis: Erken başlangıçlı (40 yaş öncesi), sık tekrarlayan, aile hikayesi olan ve yüksek oranda HLA –Cw6 ile birliktelik gösteren tiptir. Ayrıca HLADR7, B13, HLABW57 de bunlarda sıktır.

Tip II Psoriasis: Geç başlangıçlı (40 yaş sonrası), aile hikayesi genelde olmayan ve HLA –Cw6 ile birliktelik oranı çok nadir olan tipidir (22).

Psoriasisli hastalarda HLA I ve II önemli lde daha sık bulunur. Yapılan popülasyon ve aile çalışmaları psoriasisli hastalarda HLA antijen ve alleleri irksal farklılıklar gösterdiğini ortaya koydu. Hırvatlar ve Türklerde Tip I psoriasisde HLA-DR7 yüksek oranda görülürken, Almanlarda DRB1*0701 TİP I lerde daha yüksek sıklık gösterir (22).

Psoriasisde riskli ve presipitan faktörler vardır:

- 1- Fiziksel ve kimyasal travma
- 2- İnfeksiyonlar
- 3- İlaçlar
- 4- Stres
- 5- Hipokalsemi
- 6- İklim
- 7- Alkol
- 8- Sigara
- 9- Diyet
- 10-Obesite
- 11-Kardiyovasküler hastalık(17)

1877 de Heinrich Köbner psoriatik hastaların sağlam ciltlerinde psoriatik lezyonların oluştuğunu tanımladı. Epidermal yaralanma kebneri başlatsa da psoriatik lezyonun oluşabilmesi için sekonder olarak dermal yapının da olaya katılması gerekir. Bizzozero kebnerin oluşabilmesi için papiller dermisin etkilenmesi gerektiğini bildirmiştir. Genellikle travmadan sonra lezyon oluşumu 10 ile 20 gün arasında olarak bilinse de bu süre 3 gün kadar kısa ve 2 yıl kadar uzun olabilir (26, 27).

Köebner nedenleri arasında: Hayvan ısırıkları, yanıklar, ekskoriyasyon, donma, böcek ısırığı, cerrahi insizyon, basınç gibi travma nedenleri; BCG aşısı gibi alerjik irritasyonlar; tüberkülin testi, pozitif yama testi gibi ilaç reaksiyonları; lazer ve ultraviyole ışını gibi tedavi ajanları ve dermatitis herpetiformis, pitriyazis rozea, miliarya, herpes zoster gibi cilt hastalıkları yer almaktadır (26).

Cytokine basic fibroblast growth factor (b-FGF) travmatize keratinositlerden salgılanır, keratinosit endotelial proliferasyona yol açarak köebner gelişimine neden olur (26).

Ters köebnerizasyon psoriasis lezyonunun travmayı takiben gerilemesidir. İnfeksiyonlardan rubeola, akut tonsillit ve soğuk psoriasis köbüştürdüğü gibi iyileştirebileceği de bilinir (26).

Çok çeşitli mikroorganizmalar psoriasis provoke eder veya alevlendirir. Bunlar bakterilerden streptococcus pyogenes, staphylococcus aureus, mantarlardan malassezia ve candida albicans ve virüslerden papillomavirus, retrovirüs, endojen retrovirüsü içerir (16).

Başlangıçta guttat psoriasis Lancefield grup A streptokok (S.pyogenes) tetiklediği düşünülse de grup B ve G streptokoklar da guttat psoriasisli hastaların tonsillerinden izole edilmiştir (16).

Guttat psoriasis genellikle farenjiti takip eder ancak küçük bir hasta grubunda boğaz dışı streptokal enfeksiyonunun da psoriasis tetikleyebileceği gösterilmiştir. Ledoux ve arkadaşları 4 yaşında bir erkek çocukta ağırlı perianal streptokok enfeksiyonu sonrası guttat psoriasis geliştiğini göstermişlerdir (15).

HIV ile enfekte hastalarda psoriasis insidensi %1-3 arasında değişmektedir. Psoriasis hastalığının ilk klinik belirtisi olarak ortaya çıkabileceği gibi daha az oranda AIDS'e ilerleyen dönemlerinde de görülebilir (18).

Psoriasis tetikleyen veya alevlendiren en önemli ilaçlar lityum, β adrenerejik reseptör blokerleri, antimalaryeller, nonsteroid antiinflamatur ilaçlar, kortikosteroidler ve anjiyotensin

dönüştürücü enzim inhibitörlerini içermektedir.(14,16) Psoriasisın β blokerlerle alevlenmesi mekanizması siklik adenosin 3',5'-siklik monofosfat haberci sistemindeki blokaj ile ilgilidir. Bu blokaj hücre içi kalsiyum seviyesinde azalmaya bu da keratinosit ve polimorf nükleer lökosit sayısında artışa neden olur (13).

Sigara konjenital ve kazanılmış immun cevabta değişikliklere neden olur. Keratinositler üzerindeki nikotinik asetilkolin reseptörleri aracılığıyla kalsiyum akışını sitümüle edip hücre farklılaşmasını artırır (19).

Stres anormal immun ve nöroendokrin yanıtı neden olarak psoriasisı tetikleyebilir veya alevlendirebilir (19) Szepietowski'nin 2004 yılında yaptığı bir çalışmada psoriasisli hastaların %60'ının hastalık alevlenmeden en az 1 ay önce stresli bir olay yaşadığı tespit edilmiştir (20).

İn vitro çalışmalarda etanolün hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu , sitokin üretimi ve adezyon molekül salgılanımını düzenleyen protein kinaz C izoenzim düzeylerini değiştirdiği gözlenmiştir. Etanol ayrıca alfa 5 integrin, keratinosit büyüme faktör reseptörü, siklin D1 için gerekli transkripsiyon faktörlerinin aktivitesini artırır. Alfa 5 integrin artışı keratinosit hiperproliferasyonu ile sonuçlanır. Zheng 2004 yılında alkol ve sigara kullanımı ile HLA-DQA1*0201 alleli arasında ilişkiyi araştırmışlar ve bu alleli taşıyan alkol kullanan hastalarda psoriasis gelişme riskinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (20).

Psoriasis patogenezinde diyet belirlenmiş önemli bir faktördür. Psoriasisli hastalarda oksidatif stres ve serbest radikallerin arttığı bilinir. Bazı çalışmalar bu hastalarda selenyum , karoten ve tokoferol düzeyini azaltarak antioksidan etkiyi azaltan malonaldehit denilen bir lipid peroksidasyon ürününün arttığını göstermiştir. Kalori sınırlaması ve vejeteryan diyet araşidonik asit alımını ve dolayısıyla inflamasyonda rol oynayan eikozonoidlerin azalmasını sağlayarak semptomları azaltır. Balık yağı alımıyla ilgili literatürde tutarlı sonuçlar olmasa da hastalar omega 3 den zengin balık yağı takviyesinden fayda gördüklerini belirtirler. Kalsitriol ve selenyum antiproliferatif etkisi ile faydalıdır (21).

Psoriasisin tipik cilt bulguları keskin sınırlı, skuamlı, eritematöz plaklardır (34). Auspitz işareti(Mekanik olarak skuamları kaldırdıktan sonra saniyeler içinde küçük kan damlaları parlak eritemli yüzeyde oluşması) psoriasis için patognomoniktir (23).

Tablo I: Naldi tarafından uyarlanmış özelliklerine göre farklı psoriasis sınıflamaları (33).

Elementer lezyonların morfolojileri açısından	Püstüler, nonpüstüler, plak, guttat, girat, numuler vs
İnflamasyonun derecesine göre	Sıklıkla infilamatuar veya hiperkeratotik
Tutulum yeri	Ekstensör, seboreik, inverse, yaygın
Yaygınlık	Tek alan(saç, tırnak ,diğer deri alanları), birden çok bölge, generalize
Başlangıç zamanı	Erken veya geç
Yayıma hızı	Stabil, unstabil, erüptif

Plak psoriasis (psoriasis vulgaris) psoriasisin en sık görülen tipidir. Bu formda dirsek, diz, lumbosakral bölge, intergluteal yarı ve saçlı deride keskin sınırlı üzerinde gevşek yapışık sedefi beyaz renkte skuamlarla karakterize plaklar vardır. Plaklar gerilerken merkezden iyileşme görülür ve aktif kenar çizgisiyle beraber anüler veya polisiklik bir görünüm oluşur (23,33,34).

İnverse psoriasisde tutulum alanları intertrijnoz bölgelerdir ve buralardaki plaklarda skuam daha azdır (23,33).

Bazen psoriasis plakları saçlı deri ve yüz gibi seboreik bölgelerde ortaya çıkar ve seboreik dermatitten ayırımı güç olur ki bu tip sebopsöriazis olarak adlandırılır (33).

Guttat psoriasis ekstremite ve gövdede sayısız yuvarlak eritematöz üzerinde hafif skuamların bulunduğu papüller ile karakterizedir. Hastalık kendi kendini sınırlamakla beraber

bir kısmında plak psoriasisin kronik formlarına dönebilir. Genellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde streptokokal enfeksiyon ve stresli bir olay sonrası görülür (33,34).

Genel olarak püstüler psoriasis lokalize ve generalize olarak ikiye ayrılır. Plak psoriasisli hastalar genaralize püstüler psoriasis geliştirebilirler. Akut epizot plak psoriasisli hastaların irritasyon yapan topikal tedavilerle veya kortikostreoidlerin ani kesilmesi ile tetiklenir.

Akut generalize püstüler psoriasis(Von Zumbusch) atak sırasında cilt çok incelmış ve kırmızıdır. Beraberinde ateş ve iştahsızlık ve mide bulantısı gibi sistemik semptomlar olabilir. Saatler içinde eritematöz zeminde sayısız toplu iğne başı büyüklüğünde püstüller belirir. Püstüller birbirleriyle birleşebilir ve ardından püstüller kurur , cilt soyulur. Generalize püstüler psoriasisle poliarteritis ve kolestazis ile birlikteliği vardır. Generalize püstüler psoriasis nadir olarak gebelikte (sıklıkla 6 aydan önce) görülebilir ki buna impetigo herpetiformis adı verilir (33).

Lokalize püstüler psoriasis 2'ye ayrılır:

1. Akrodermatitis Kontinua Hallopeau , 2.Palmoplantar püstüloz

Akrodermatitis Kontinua el ve ayak parmaklarının distal falanklarında püstüler erüpsiyonla giden kronik nadir görülen formdur. Tırnak yatağı ve matriksteki püstülasyon onikodistrofi hatta anonişiye neden olabilir.

2. Palmoplantar püstüloz genellikle kadınlarda avuç içi ve ayak tabanında hiperkeratoz ve küme halinde püstüller ile karakterizedir (33,34).

Eritrodermik psoriasisiste generalize eritem, psoriasis klinik özelliklerinin kaybı, cilt bütünlüğünün kaybıyla beraber homeostatik fonksiyonların bozulmasına neden olur (33).

Cografik dil ve yarık dil prevalansı psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre yüksektir. Yarık dil psoriasisli hastalarda %47.5 , cografik dil psoriasisli hastalarda %12.5 oranında tespit edilmiştir (28). Yarık dil (skrotal dil) püstüler psoriasisiste plak psöriazisinden daha sık görülür. Benign migratuar glossit (cografik dil) sıklığı psoriasis şiddeti ile orantılı

olarak artar. Stomatitis areata migrans ve diffüz oral eritem literatürde bildirilmiş nadir olarak psoriasisde görülen oral mukoza tutulumlarıdır (29).

Psoriasisli hastaların %10-50 sinde tırnak tutulumu gelişir. Tırnak psoriasis psoriatik artiritli hastalarda daha yüksek insidense sahiptir. Psoriasisdeki tırnak değişiklikleri tipik tırnak matriks tutulumu (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatağı tutulumu (onikoliz, yağ damlaları veya salmon lekeleri, splinter hemoraji, hiperkeratoz) bulgularını içerir (30). Rich ve Scher tırnak hastalığını değerlendirmek için NAPSİ (Nail PSoriasis Severity Index) olarak adlandırılan bir derecelendirme sistemi önermişlerdir. Bu derecelendirme sisteminde her tırnak imgesel olarak yatay ve dikey çizgilerle kadranslara bölünür. Tırnağın her bir kadranı tırnak matrix hastalığı (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatak hastalığı (onikoliz, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz, salmon lekeleri) açısından ayrı ayrı değerlendirilir Matriks veya yatak hastalığının varlığı için 1, yokluğu için 0 puan verilir. Her tırnak 8 üzerinden bir NAPSİ puanı alır ve bunlar toplanınca total NAPSİ skoru elde edilir. 20 tırnak için total NAPSİ skoru 0-160 arasında değişir (30-52).

DeJong ve Colleagues tırnak tutulumunun hastaların %93 ünde önemli kozmetik sorun, %58 'inin işlerine engel, %52 sinin ağrıya neden olduğunu belirtti (31).

Psoriatik artirit ciddi eklem harabiyeti ile giden multigenik otoimmün bir hastalıktır. Psoriatik artiritli hastaların akrabalarında %15 oranında psoriatik artirit görülürken, %30-40 oranında psoriasis görülmesi kalıtımın önemini destekler. Psoriatik artirit genel olarak psoriasisli hastaların %15'inde görülen inflamatuvar seronegatif artirittir (32,74).

Ritchilin ve arkadaşları in vitro Psoriatik artiritte periferik kan mononükleer hücrelerinin osteoklatları kolayca oluşturduklarını gösterdiler. Ayrıca immunohistokimyasal olarak subkondral kemik ve sinovyumda receptor activator of nuclear factor-κB (RANK)-pozitif perivasküler mononükleer hücreler ve osteoklastlar görüldü. Tüm psoriatik artiritli hastalarda

kemik erozyonu çarpıcıdır. Burada periferik mononükleer hücrelerden TNF α nın etkisiyle oluşan osteoklastlar inflame sinovyum ve subkondral kemiğe göç edip bloke edilmeyen TNF α ve RANK ligandına maruz kalırlar bu da osteoklastogenezisi uyarır (74). Dört sınıfta incelenir: 1. Oligoartiküler ,2. Poliartiküler, 3.Spondilitik ve 4. Distal interfarengal (33). Tipik olarak distal interfalangial eklemler tutulur(poliartiritis;distal interfalengeal artiritis) ancak bazen büyük eklemler tutulabilir ki oligoartiritis denir. Psoriatik artiritli hastaların %40 'ında spondiloartiritis ve sakroilitis vardır. Psoriatik artiritte diğer bir tipik klinik bulgu tendon, ligaman ve eklem kapsülü tutulup entezit tablosu oluşmasıdır. En sık Achilles tendonu tutulur. Parmakların tendonu infiltratuar olarak tutulunca daktilitis meydana gelir. Hastaların %5 'inde Artiritis mutilans denilen hızlı eklem harabiyeti ile giden tablo oluşur (34). Genellikle eklem şikayetleri oluşmadan 10 yıl önce psoriatik cilt lezyonları vardır (35).

Bir çok çalışma psoriasis eşlik eden bir çok hastalığın varlığını göstermiştir. Bunlar psoriatik artirit, püstüler hastalıklar, Chron hastalığı, kardiyovasküler hastalıklar, maliniteler, kronik obstruktif akciğer hastalığı , depresyon, osteoporoz olarak sayılabilir.(43-44).

Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında psoriatik hastalarda 7 kat daha sık Chron hastalığı tespit edilmiştir (43).

İskemik kalp hastalıkları ve serebral enfarktüs gibi okluzif damar hastalıkları psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre daha yaygın bulunur. Diabet ,obesite, hipertansiyon ve metabolik sendrom gibi multiple kardiyovasküler risk faktörleri psoriasisli hastalarda önemli ölçüde birlikte bulunur.

Metabolik sendrom tanısı aşağıda yer alan beş risk faktöründen üç ve daha fazlasının varlığında konur.

1. Açlık serum glukoz düzeyi en az 100mg/dl üzerinde olması veya daha önce tipII diabet tanısı alması,

2. Kan basıncının en az 130/85 mmHg olması veya hipertansiyon için tedavi görüyor olması,
3. Serum Trigliserit düzeyinin en az 150 mg/dl üzerinde olması,
4. Serum HDL kolesterol düzeyinin bayanlarda en az 50 mg7dl, erkeklerde en az 40 mg/dl üzerinde olması,
5. Obesite varlığı (bel çevresinin erkeklerde 90 cm, bayanlarda 80 cm yi aşması) (41).

Dreihier ve arkadaşları popülasyon bazlı , vaka kontrollü çalışmalarında 12.502 psoriasis ve 24.287 kişiden oluşan kontrol grubunda KOAH araştırmışlar ve psoriasisli hastalarda KOAH riskinin arttığını tespit etmişlerdir (42).

Psoriasisli hastalarda lenfoma özellikle nonhodgin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski yüksek olarak bulunmuştur (45).

Psoriasisde mikroskopik değişiklikler hem epidermis, hem de dermiste görülür. Püstüler ve guttat psoriasisde inflamatuvar özellikler plak tip psoriasisden daha belirgindir.

Kronik plak psoriasisin histopatolojik özellikleri (23):

1-) Epidermal kalınlık üç-beş kat artmıştır. Dermal papilla üst kısımlarındaki epidermiste granular tabaka yoktur ve parakeratoz vardır. Rete çıkıntıları arasında kalın granüler tabaka görülür ve bu bölgenin üzerindeki keratinizasyon normaldir. Psoriatik epidermiste normal epidermise göre daha çok mitoz ve bazal tabakanın üstünde sıklıkla mitotik figürler görülmektedir. 2-) Dermiste ince, uzamış papillalar belirgindir. Bu papillalarda dilate, kıvrımlı kapillerler ödemli stroma içinde mevcuttur. 3-) Papiller dermisteki kan damarları etrafında lenfosit, makrofaj, nötrofil ve artmış sayıda mast hücresinden oluşan, orta yoğunlukta inflamatuvar infiltrat mevcuttur (4). Dermal papilla uçlarından epidermise de uzanabilen polimorfonükleer lökosit grupları mevcuttur ve epidermiste fokal spongiöz ile beraberdir. Bazen hücre nekrozu da bulunabilir. Epidermisteki bu değişiklikler munro mikroabselerini oluşturur.

Eruptif guttat psoriasis özellikle sadece birkaç günlük olduğunda kronik plak psoriasisden şu farklar ile ayrılır (23): 1-) Epidermal hiperplazi daha az belirgindir. Rete çıkıntıları normalden biraz daha uzundur. Dermal papilla uçlarının üst kısmındaki epidermiste spongiöz olabilir. Granüler tabaka fokal olarak yoktur. 2-) Papillanın uçlarından serum epidermise geçer ve nötrofiller birikir. Bu hücreler bazal membrandan geçerek bazen suprapapiller bölgelerde birikerek subkorneal püstüller yapar. Suprapapiller bölgenin üst kısımlarında damar dışına çıkmış eritrositler bulunabilir.

Tipik psoriatik lezyonlarda özellikler tanıyı koyacak kadar karakteristiktir. Psoriasisde eruptif, püstüler veya eritematöz fazlara değişim gibi hastalık aktivitesinin değişmesi ve diğer hastalıklar ile birlikte bulunması durumlarında tanıda zorluklar ortaya çıkabilir. Psoriasisin ayırıcı tanısında ekzema, pitiriyazis rubra pilaris, seboreik dermatit, pitiriyazis likenoides et varioliformis, kandidiyazis, tinea, sifiliz, kutanöz T hücreli lenfoma (mikozis fungoides), bowen hastalığı ve paget hastalığı gibi hastalıklar yer alır. Psoriasisin morfoloji ve yayılım özelliklerine göre kronik plak tip psoriasis ile numuler ekzema, plak evre mikozis fungoides, tinea korporis; guttat tip psoriasis ile pitiriyazis rozea, pitiriyazis likenoides et varioliformis, psoriasiform sifiliz, tinea korporis; eritrodermik tip psoriasis ile atopik dermatitis, Sezary sendromu, ilaç erupsiyonu, generalize kontakt dermatit; fleksural tip psoriasis ile kandidiyazis, kontakt dermatit, Darier hastalığı; tırnak psoriasis ile tinea unguium, hasara ikincil gelişen diskeratoz (travma, dermatit vb.); saçlı deri ve yüz psoriasis ile seboreik dermatit; genital bölge psoriasis ile de bowen hastalığı ayırıcı tanıya girer (23).

2.1.1.PATOGENEZ

Psoriasis T hücre bağımlı keratinosit hiperproliferasyonu, anjiogenez aktivasyonu, vazodilatasyon, dermis ve epidermiste inflamatuvar hücre infiltratını içeren bir hastalıktır (8).

Normal ciltte proliferatif / nonproliferatif keratinosit oranı yaklaşık %60 iken psoriasisli hastalarda bu oran %100 dür. Psoriatik lezyonlarda ortalama keratinosit hücre siklusunun süresi 311 saatten 36 saate inmiştir (5). Artmış turnover ve azalmış diferensiyasyondan başlangıçtaki cAMP ve cGMP oranındaki anormallik sorumlu tutulmuştur. Psoriatik keratinositlerdeki cAMP düşük orandadır. Bu da artmış mitotik aktiviteyi açıklar. Ayrıca Lökotrien B₄, 12 hidroksieikozotetrohidroikasit (HETE) ve IL8 artmıştır ve bunlar kemotaktik ajan olarak görev yaparlar.(7). Psoriasisde normal deride salınmayan tip1 keratinlerden K16 ve K 17 bulunur. Psoriatik lezyonlardaki keratinositler normal ciltteki keratinositlerle karşılaştırıldığında apoptozis indüksiyonunu sınırlayan bir kapasiteye sahip oldukları bilinir. TGF alfa ,IL 20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna , IFN- γ ve IL-15 keratinositlerin apoptotik direncinin artmasına neden olurlar (5).

Klinik bulgular psoriasisde etyolojik faktörün sinir sistem kaynaklı olabileceğini gösterir. Yüzlerce nörotransmitter özellikle asetilkolin, histamine, substance P, kalsitonin gen ilişkili peptid ve vazoaaktif intestinal peptid (VIP) psoriatik alanlardaki sinir liflerinde bulunur ve her biri psoriatik hasarın potansiyel bir tetikleyicisidir. VIP keratinositlerde hiperproliferasyona , anjiogenezise ve vazodilatasyona neden olur (8).

T hücrelerinin psoriasis patogenezindeki rolü ilk defa 1983 yılında ortaya atıldı (5). Ayrıca Psoriasisde etyolojisinde immun sistemin rolünü; Lezyonlarda çok sayıda aktive T hücrelerinin varlığı, kutane T hücre aktivasyon ve infiltrasyonunu azaltabilen tedavi modellerinin antipsoriatik etkileri, psoriatik keratinositlerde adezyon moleküllerinin artmış immun bağımlı ekspresyonu , atopik dermatit ve ürtiker gibi Th-2 bağımlı cilt hastalıklarının nisbi yokluğu, Th-1 güdümlü hastalığa işaret eden lenfokin profilinin varlığı açıklar (23).

CD4+ T hücresi enjekte edilen farelerde psoriatik plakların oluştuğu ancak CD8+ T hücrelerinin enjeksiyonu ile değişiklik görülmemesi psoriasis patogenezinde başlangıçta CD4 T hücrelerinin daha önemli olduğunu gösterdi (5). T hücrelerinin infiltrasyonu psoriatik plakların gelişiminde en erken bulgu (6).

Psoriasis 3 basamaklı bir hastalık olarak düşünülebilir:1) T hücre aktivasyonu, 2) T hücrelerinin lezyonel deriye göçü, 3) Aktive T hücrelerinden sitokin salınımı (10).

Dentritik hücreler ekzojen antijenleri veya onun peptid parçalarını tanıyıp, yakalayıp, işleyip antijen sunan protein kompleksi aracılığıyla T hücrelerine sununca primer sinyal meydana gelir. Antijen sunucu hücre (APC) yüzeyindeki bu protein kompleksleri, insan lökosit antijen (HLA) major doku uyuşma kompleks (MHC) moleküllerini içerir. ClassI ve ClassII MHC molekülleri peptid antijeni sırasıyla CD8+ ve CD4+ T hücre yüzeyindeki T hücre reseptörüne(TCR) sunar . TCR ler farklı T hücreleri için değişirler. TCR α/β veya γ/δ heterodimer zincirlerden oluşur. Her zincir farklı antijen spesifik bölge ve değişmez bir alan içerir (6).

CD4+T hücreleri tipik olarak APC üzerindeki MHC II moleküllerine bağlanarak antijeni tanırlar ve T hepler olarak bilinirler. CD8+ T hücreleri sitotoksik T lenfositlerdir ve APC üzerindeki MHC I molekülleri ile etkileşime girer. TCR ve MHC karşılıklı bağlandığında transkripsiyonel kaskad proliferasyon ve sitokin üretimini başlatır. Bir kere saf T hücreleri aktiflendiğinde bellek T hücrelerine dönüşür ve sirkülasyondan ekstra nodal dokuya geçişi kolaylaştıran spesifik adezyon molekülleri ve reseptörleri kazanırlar. Psoriatik lezyonda aktive T hücrelerinin birikimi vasküler endoteldeki değişik adezyon faktörleri (E-selektin, P-selektin, CCL 27) ve T hücre yüzeyindeki glikoprotein ligand_(CLA, ICAM-I, CCR 10) etkileşimi ile başlatılır. Psoriasisle lezyonel ve nonlezyonel deride bu adezyon molekülleri artmıştır (6). T hücreleri yüzeylerindeki artan LFA-1 ve VLA gibi integrin reseptörleriyle,

endotel hücre yüzeyindeki ICAM-1 ve VCAM-1 gibi integrinlere yüksek afiniteyle bağlanarak diapedezle damar içine alınır ve deriye ulaşır (10).

Psoriatik plakta Tip 1 sitokinler varken , IL4, IL5, IL10 gibi Tip2 sitokinler bulunmaz. T hücre sitokinleri keratinositler, dendiritik hücreler, endotel hücreler ve diğer lökositlerde de sitokin salınımına yol açarak ortaya kronik infiltrasyon çıkmaktadır (kronik ağ teorisi). Psoriatik plaktaki en önemli Tip 1 sitokinler ; IL1, IL8, TNF α , IF γ , IL12, IL23, IL15, IL17, IL18, IL20, IL23'tür (10,71).

IL1: Ana kaynağı keratinositler, monosit, makrofajlar, aktive endotel hücreleri , fibroblastlar ve langerhans hücreleridir. IL1 Nötrofil , monosit, eozinofil ve bazofilleri aktive edip , makrofajlardan TNF, IL6, IL8 üretimini sağlar (72).

IL8 : Bir çok çalışmada psoriasisde IL8'in ana kaynağı keratinositler olarak gösterilmiştir. IL8 nötrofillerin kemotaksisini ve degranülasyonu stimüle ederken, keratinositlerde HLA-DR ekspresyonunu, kemotaksis ve proliferasyonu artırır. (72)

IL15: Psoriatik ciltte arttığı tespit edilmiştir. Ana kaynağı monosit, makrofaj ve keratinositlerdir. Naturel Killer (NK) hücrelerinin aktivasyon, proliferasyonunda anahtar rol oynar. Aynı zamanda lökositler için güçlü kemotaktik faktördür. IL15 anjiogenezisi tetiklemekle beraber keratinosit, hepatosit, lenfositlerin apoptozisini güçlü şekilde bloke eder. T hücrelerinden IL17 ekspresyonunu artırır (72).

IL23: Tip1 T hücre immun yanıtından sorumludur ve bellek T hücrelerinden IFN γ üretimini stimüle eder (72).

Tümör Nekroz Faktör (TNF): TNF α en az 20 proteinden oluşan TNF ailesindedir. Schottelius ve arkadaşlarına göre terminoloji gözden geçirildiğinde TNF α TNFSF 2 (tumor necrosis factor super family number 2) nin kısaltımışı olarak ifade edilir. Biyolojik işlevlerini iki farklı yapıda reseptör kullanarak yapar. Bunlar: Type 1 (TNFR1) ve Type 2 (TNFR2) dir. Her iki reseptöe de amino terminal ucu sisteinden zengin transmembran glukoprotein

yapısındadır. TNF düzeyleri lezyonel psoriatik ciltte nonlezyonel ve normal deriye kıyasla artmış seviyelerde bulunur. Ana kaynağı keratinositler, epidermal langerhans hücreleri ve papiller dermisteki makrofajlardır. TNF IL-1, IL-6, GM-CSF, lökotrien B4 (LTB4), PGE2, ve bazı adezyon moleküllerinin (E-selektin, ICAM-1, VCAM-1)ekspresyonunu artırır (72,73).

Psoriatik plakta artmış olan önemli kemokinler; TARC (CCL7), MIG (CXCL19), IP10 (CXCL10), MDC (CCL22), RANTES (CCL5), CXCR2, CXCR3, CCR4, CCL27, CCR10, MIP3 α (CCL20), MIP3 β (CCL19) ve CCR6'dır (71).

Tipik eritem ve autpitz işaretindeki noktasal kanama alanları psoriatik ciltteki genişlemiş damarların varlığını gösterir. Kapiller ve postkapiller venüllerin hümorale faktörlerin kaçağına izin verecek şekilde geçirgenliği artmıştır. Uzamış retelerden dolayı normal cilde göre epidermis daha iyi kanlanır (7).

Birkaç çalışmada vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) artışının psoriasis patogeneğinde erken ve önemli bir basamak olduğu gösterildi. VEGF anjiogenesisi direkt ve indirekt olarak , endotelial hücrelerin proliferasyonunu ve endotel hücrelerinin permeabilite artışını stimüle eder (9).

2.1.2. TEDAVİ

Psoriasis tedavisinde tedavi seçenekleri üç grupta toplanabilir. 1- Topikal tedaviler, 2- Fototerapiler, 3- Sistemik tedaviler

Topikal tedaviler vücut yüzey alanının %10 undan daha az tutulumun olduğu hafif ve orta şiddetteki psoriasis tedavisinin temelini oluşturur. Şiddetli psoriasis hastalarında ise topikal tedaviler sistemik tedaviler ile kombine edilir (75). Psoriasisde kullanılan topikal tedaviler kortikosteroidler, katran, antralin, salisilik asit, vitaminD analogları, tazaroten ve kalsinörin inhibitörleridir (76).

Psoriasis tedavisinde kortikosteroidlerin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsüpresif özelliklerinden yararlanır. Böylece psoriatik plaklarda eritem, skuam ve

kaşıntıda azalma sağlanır (77). Kanıtlanmış etkilerine rağmen potansiyel yan etkileri nedeniyle topikal kortikosteroidlerin uzun süre ve aralıksız kullanımlarından kaçınılmalıdır. Kortikostreoidlerin olası yan etkileri arasında; deri atrofisi, telenjektazi, stria oluşumu, streoid aknesi, hipertrikoz, tedavi hızlı kesilmesi sonrası relaps gelişimi sayılabilir. Nadiren yaygın kullanımda hipotalamik –pituüeter adrenal aksta baskılanma ortaya çıkabilir (78).

Önceden beri psoriasis tedavisinde kullanılan katran ve antralin koku ve iritasyon yapmaları nedeniyle kullanımları kısıtlanmıştır. Kömür katranı psoriasis tedavisinde eskiden beri kullanılmaktadır. Kömür katranı içersindeki karbazolün anjiogenez ve interlökin 15 üretimini inhibe ederek antipsöriatik etki gösterdiği belirtilmiştir (79,80).

Psoriasisın topikal tedavisinde son zamanlarda topikal retinoid olarak geliştirilen tazarotenin %0,05 ve %0,1 lik jel ve krem formları kullanılmaktadır. Topikal retinoidler lokal iritasyon yapmakla beraber kortikosteroidlerin yaptığı atrofiyi geri çevirirler bu nedenle kortikostroidlerle genellikle kombine kullanılırlar(80).

Vitamin D analogları ikinci sıklıkta kullanılan topikallerdendir. Günde iki defa özellikle lokal steroidlerle kombine olarak kullanılır . En sık yan etkisi iritasyon yapmasıdır. Hiperkalsemi riskinden dolayı haftalık120 gr'ı geçmesi istenmez (80)

Fototerapinin çok çeşitli formları yıllardır psoriasisde kullanılmaktadır.1920 yılında ilk olarak William Goeckerman topikal katran ile UVB kombinasyonu uygulamıştır.

Psoriasisde darbant UVB, genişbant UVB ye göre daha etkili gibi görünmektedir. PUVA da darbant UVB tedavisinden daha etkili olmakla beraber cilt kanserlerine daha fazla eğiliminin artması dolayısıyla kullanımı kısıtlıdır (80).

Psoriasisın sistemik tedavilerini asitretin, metotreksat, siklosporin kullanımı ve biyolojik ajanlar kapsamaktadır.

Asitretinin psoriasisdeki etki mekanizması açık değildir. Hücre diferansiyasyonunu düzenler. Skuamlanma, eritem ve plakların kalınlığı azalır. Histolojik olarak stratum

korneumun incelendiği izlenir. Epidermis ve dermisteki infiltrasyon azalır. Etreinatın aktif metaboliti asitretindir. Etreinat uzun (120 gün) biyoyararlanımı nedeniyle kullanımdan kalkmıştır. Asitretin psoriasisın farklı formlarında etkili olmakla beraber en etkili olduğu klinik form püstüler psoriasisidir. Retinoidlerle görülen en önemli yan etkiler der ve mukozada kuruluk, serum lipidlerinde artış, karaciğer toksisitesi ve psödötümör serebri olarak bilinir. Kullanım sırasında ve ilacın kesiliminden 3 yıl sonrasına kadar doğum kontrolü gerekir(82)

Psoriasisdeki en eski sistemik tedavi metotreksat olup halen psoriasis ve psoriatik artirit için en etkilisidir. Metotreksatın iki kullanım şekli vardır. İlki haftalık doz tek seferde ağızdan veya kas içine verilir. Weinstein şeması olarak bilinen ikinci uygulama şeklinde ise doz 12 saatlik aralarla 3'e bölünür. Başlangıç test dozu 2,5-7,5 mg/hafta olmakla beraber haftada 15-30 mg'a çıkılabilir. Kısa dönemde kemik iliği toksisitesi, bulantı, aftöz stomatit, megaloblastik anemi gibi çeşitli toksik etkileri vardır. Uzun süre kullanımında en sık görülen yan etki hepatotoksisitedir. Gastrointestinal yan etkiler azaltmak için günde 1-5 mg folik asit verilir (80,81).

Siklosporin hidrofobik, lipofilik özellikte, funguslardan elde edilen 11 aminoasitten oluşmuş siklik bir polipeptittir. İlk olarak 1970 yılında izole edilmiştir. Siklosporin T hücre stimülasyonunu başlangıç aşamasında birkaç yoldan inhibe eder ancak bilinen en önemli etkisi kalsinörin inhibisyonudur. Özellikle IL2 yapımını baskılayarak T lenfosit çoğalmasını başlangıç aşamasında inhibe eder (83). Plazma pik süresi 1,3-4 saattir. Oral biyoyararlanımı %25-75 olan bu immunsupresif ilacın eliminasyon yar ömrü 6-12 saattir. Emilimi yiyeceklerle etkilenmez ve karaciğerde sitokrom P450 3A enzim sistemiyle 30 dan fazla metabolitine ayrılır. Sitokrom P450 3A enzim sistemini bloke edip kan düzeyini artıran ilaçlar; Tiazid, furosemid gibi diüretikler, simetidine, ranitidine gibi antihistaminikler, asiklovir, ergotamin, NSAİDler sayılabilir. Sitokrom P450 3A enzim sistemini indükleyip kan düzeyini azaltan ilaçlar ; Karbamazepin ve fenobarbital gibi antikonvülzanlar ve trimetoprim-

sulfometaksazol ,rifampisin, izoniazid gibi antibiyotiklerdir. Yan etkileri arasında nefrotoksisite, karaciğer enzimlerinde yükselme, hipertansiyon, hipomagnezemi, hipertrikoz, gingival hipertrofi, osteoporoz, baş ağrısı, bulantı kusma, lenfoma, melanoma, yassı hücreli kanser, bazal hücreli kanser gibi malinite riskinde artış sayılabilir (23).

Psoriasisde siklosporin A tedavisi 1) Aralıklı kısa devre tedavisi, 2) Uzun dönem devamlı tedavi, 3) Kriz müdahale, 4) Ardışık kombine tedaviler şeklinde uygulanabilir. Birçok açık prospektif çalışma psoriasisde siklosporin A tedavisinin kısa süreli etkinliğini göstermiştir (59). İdeal olarak siklosporinin 3-4 aylık kısa dönem tedavisi şeklinde uygulanmasıdır ki bu hastalığın kontrolünü mükemmel sağlar (60). Flyström ve arkadaşları 68 plak psöriasisli hastalaya 12 hafta boyunca metotreksat veya siklosporin verdiler. 12 hafta sonunda metotreksat kullanan hastaların ortalama PASI değerlerinden bazalden %58 değişirken, siklosporin kullanan grupta %72 oranında değişmesi kısa dönem tedavide siklosporinin metotreksata göre daha etkili olduğunu gösterdi (61).

Biyolojik ajanlar psoriasisde özellikle T lenfositlerinin aktivasyon ve fonksiyonlarında rol oynayan molekülleri ve inflamasyonda önemli rolü olan sitokinleri hedef alır. Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere onay alan 5 biyolojik ajan mevcuttur. Bunlardan tHücre aktivasyonu ve göçünü engelleyen alefacept ve efalizumab; tümör nekroze edici faktör alfa(TNF- α) inhibasyonu yapan etarnecept, infliximab ve adalimumab psoriasis ve psoriatik artirit tedavisinde kullanılır(84,85).

2.2. LEPTİN, ADİPONEKTİN, RESİSTİN, GHRELİN HORMONLARI

Leptin 16-kDA ağırlığında adipositlerden sentezlenen ve salgılanan bir peptid hormondur . İlk olarak 1994 yılında Zhang ve arkadaşları obez ob/ob farelerde obeziteye neden olan gen mutasyon ürünü olarak izole ettiler(2,68). Sekresyonunun pulsatil ve diurnal bir ritmi olduğu gösterilmiştir. Kanda en yüksek düzeylere gece saat 00:00-04:00 da ulaşır (63,64).

Leptin vücut ağırlığını , enerji harcanımını , kan basıncını, üreme , endokrin ve immunitiyi düzenleyerek birçok metabolik ve fizyolojik olayda etki gösterir. . Leptin vücut ağırlığını iştahı azaltarak ve enerji tüketimini artırarak düzenler. İştah merkezi hipotalamusun dorsomedial ve paraventriküler nükleuslarında bulunan arkuat nükleuslardır. Buradan salgılanan NPY (nöropeptid Y) gıda alımının en güçlü uyarıcısıdır. Leptin esas olarak NPY salınımını inhibe edip, iştahı azaltır ve enerji tüketimini artırır. Obesite genindeki bozukluğa bağlı leptin eksikliği olan farelerin hipotalamusunda NPY düzeylerinin çok arttığı ve bu farelere leptin verilmesiyle NPY düzeylerinin normale indiği farelerin zayıfladıkları gösterilmiştir (69-70).

NPY(neuropeptid Y) ile beraber, MCH(Melanin–concentrating hormone) ve AGRP (Agouti-related peptid) leptin tarafından miktarları azaltılan iştah açıcı nöropeptidlerdir. Leptin tarafından miktarları artırılan anoreksijenik nöropeptidler α -MSH(alpha-melanocystestimulating hormone), CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript) ve CRH (corticotropin releasing hormone) dir (47).

Leptin sempatik sistem aktivitesini kahverengi yağ dokusunda olduğu gibi, böbrek ve adrenak bezde de artırır. Bilinci açık hayvanların santral sinir sistemlerine leptin infüzyonu kan basıncında ve kalp hızında artışa neden olduğu gösterilmiştir. Leptin ayrıca natriürezis, insülin sensitizasyon, endotel bağımlı dilatasyon ve angiogenezis gibi sempatik sistem etkilerine karşı fonksiyonları da vardır. Bu nedenle kan basıncı üzerine leptinin etkisi net değildir. Son çalışmalarda leptin eksikliği olan ob/ob obez farelerde arteriyal kan basıncının zayıf normal leptin düzeyli kontrollerine göre düşük olduğunu göstermiştir. Bu bulgular leptinin arteriyal kan basıncını fizyolojik devamlılığın katkıda bulunduğunu göstermektedir (65).

Leptin her iki ciste de üreme sistemi hormonlarını (östrojen, progesteron, testesteron) stimüle eder. Pubertanın başlamasında en önemli sinyal proteindir (66).

İnsülin reseptör substratının(Irs) serin fosforilasyonu reseptör ile sustrat bağlantısını yok ederek insülinin periferik etkilerini inhibe eder. Serin 318 Hiperinsülinemi ile aktive edilen Irs'nin Protein kinaz C bağımlı fosforilasyon bölgesidir. Çeşitli hücre modellerinde, obezite ile ilişkili insülin direncinde mediatör olduğu düşünülen adipoz doku hormonu leptinin Irs 1 deki Ser 318 in bir janus kinaz 2 , Irs 2 ve PKC(protein kinaz C) bağımlı yolla fosforilasyonunda rol aldığı gösterilmiştir. Ser 318 in alanine mutasyonu leptinin insülinin indüklediği Irs 1 tirozin fosforilasyonu ve L6 miyoblastlardaki glikoz uptake i üzerindeki inhibitör etkisini ortadan kaldırır. C57B1/6 farelerde kas dokusunda Ser-318 fosforilasyonu zayıf hayvanlarda leptin ve insülin uygulanması ile artarken diyetle bağlı obesitede Ser-318 fosforilasyon seviyesi bazal duruma göre artmıştır ve stimülasyon azalmıştır. Benzer şekilde obez hipeleptinmik insanların lenfositlerinde bazal Ser-318 fosforilasyon seviyeleri zayıf kişilere göre artmıştır. Özetle bu veriler Irs 1 deki Ser-318 fosforilasyonunun obez kişilerde leptinin insülinin fonksyonu üzerindeki inhibitör etkisini yönettiğini destekler (67).

Leptin reseptörleri esas olarak hipotalamustan salgılanır. Altı isoformdan oluşur ;Ra,b,c,d,e,ve f. Leptinin reseptöre bağlanması Janus aktive kinazı(JAK) aktiveleştirir . Buda transkripsiyon sinyal yolunun(STAT) aktivasyonuna neden olur. Leptin reseptörleri ayrıca adiposit, endotel hücreleri, monosit, ve hasarlı keratinositlerden salgılanır. Hasarlı keratinositler STAT3 etkisiyle psoriasisdeki hiperproliferatif keratinositler gibi davranırlar (3-46).

Psoriasis bir T hücre bağımlı hastalıktır. Burada Tip1 sitokin salınımı önemlidir. Leptin Tip1 sitokin salınımını artırıp Tip2 sitokin salınımını baskılar. Bu nedenle leptin psoriasis patogenezinde rol oynadığı düşünülür. Serum leptin düzeyleri vücut yağ kitlesi ile orantılıdır. Psoriasis hastalarında serum leptin düzeyi normal popülasyondan yüksektir (2). Leptin TNF α , IL-6, IL-8 gibi proinfilamatuvar sitokinleri üreten monosit ve makrofajların aktivitesini artırırken, T hücrelerinin TH1'e dönüşümünü indükler. Ayrıca psoriasis patogenezinde

keratinosit proliferasyonunu stimüle ederek ve anjiogenezi artırarak rol alır. Cerman ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada leptinin psoriasis şiddetiyle ve süresiyle doğru orantılı olduğu tespit edilmiştir (46). Psoriasisde hiperleptinemi metabolik sendromun gelişmesine katkıda bulunur. Metabolik sendromun eşlik ettiği psoriasisde serum leptin düzeyleri metabolik sendromun olmadığı psörisisli hastaların serum leptin düzeylerine göre belirgin ölçüde yüksektir (41).

İnsan adiponektini komplemanın C1q faktör ailesine mensup 244 aminoasitten oluşmuş 28 kDA ağırlığında bir proteindir. Amino terminal ucunda diğer proteinlerle homoloji göstermeyen , nonhelikal kısa bir bölge, karboksi ucunda C1q subünitleri, tipVIII ve tip X kollajenler ile çok benzer derecede homoloji gösteren globüler bir baş içerir (53). Adiponektin metabolik etkilerini reseptörleri AdipoR1 ve AdipoR2 aracılığıyla yapar (54,58).

Adiponektinin insülin sensitize edici etkisi , antienflamatuvar ve antiaterosklerotik etkileri son zamanlarda dikkatleri üzerine çekmiştir. Adiponektin adipoz dokuda otokrin/parakrin etkiyle ve uzak dokularda ise endokrin etkiyle etki etmektedir. Adiponektinin adiposit diferansiyasyonunda rol alması onun otokrin etkilerini açıklar. Böylece adipositlerin insülin hassasiyetlerini artırır. Ayrıca adiponektin adipositlerden lipit ve insülin hassasiyetinde önemli olan IL6, IL8, makrofaj enflamatuvar protein -1 α / β ve monosit kemotaktik protein-1'in üretimini otokrin / parakrin etkiyle inhibe eder. Yüksek adiponektin düzeyleri hepatic lipaz aktivitesinde azalma yaparak HDL konsantrasyonunda artış , LDL seviyesinde azalma meydana getirir. Adiponektinin serum düzeyleri obesitede, insülin resistansında , Tip 2 dibette ve metabolik sendrom ile ilişkili hipoadiponektinemide azalır. Son çalışmalar adiponektinin TNF- α üretimini inhibe ettiğini ve TNF- α nın da adiponektin üretimini inhibe ettiğini göstermiştir.Yani adiponektin ve TNF- α birbirlerinin fonksiyonlarını antagonize ederler. Adiponektin psoriasisde azalır. Psoriasisli hastalarda adiponektin düzeyleri ve PASI arasında negatif bir korelasyon vardır (3).

Resistin ilk olarak 2001 yılında adiposit farklılaşması sırasında indüklenen ve matür adipositlerde antidiabetik bir ilaç olan thiazolidinediones (TZD) maruziyetiyle azalan ve araştırmacıların resistin (resistance to insüline anlamına gelen) üretimine yol açan bir genin araştırılması sırasında tanımlanmıştır (40). Resistin orijinal olarak fare adipositlerinde bulunur. İnsan adipositleri resistin üretmez. Resistin insanda adipoz dokunun stromal komponentindeki hücreler özellikle makrofajlar tarafından sentez edilirler (56).

İnsanlarda resistin sisteinden zengin 108 aminoasit içeren 12.5 kDa ağırlığında peptid hormondur. Farelerde resistin 114 aminoasitten oluşur. Resistin geni kromozom 19p13.3 de lokalizedir. Resistin beyaz ve kahverengi yağ dokusunda sentez edilmekle beraber hipotalamus, hipofiz ,adrenal bez, pankreas, gastrointestinal trakt, dalak ve beyaz kan hücrelerinde de üretilir. Büyüme hormonu, hiperglisemi, kortikosteroidler, gonadal hormonlar, nöropeptid Y resistin sentezini stimüle ederken, insülin, somatropin, tiroid hormonları, endotelin 1, nörotransmitterler resistin sentezini inhibe ederler. Resistinin insülin etkilerini antagonize ettiği bilinir (39).

Leptin ve resistin monositlerde CXCL8 , IL1B, IL6, IL12 ve TNF- α üretimini artırır. CXCL8 güçlü bir nötrofil kemoatraktandır ve keratinosit proliferasyonunu stimüle ettiği bilinir. Resistin ayrıca invitro olarak bazı anjiogenez stimüle eden faktörlerin salınımını artırır. Hastanede tedavi gören psoriasis hastaları önemli oranda obezdir. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom riski artmıştır. Johnston ve arkadaşlarının 30 psoriasis hastasını kapsayan çalışmalarında hastalığın şiddeti ile resistin düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur .Resistin ayrıca vasküler endotelyal growth factor reseptör -1,-2, metalloproteinaz -1,-2 proliferasyonunu uyarır ve anjiogenezisi sağlar (48).

Ghrelinin terminal ucunda 3.aminoasiti serine bağlı oktanil adı verilen bir yağ asidi içeren 28 aminoasitten oluşan, dolaşımdaki miktarının önemli kısmı midedeki endokrin hücreleri tarafından üretilen ve Growth Hormon(GH)-salgılatıcı peptit olarak bilinen hormondur.

İnsanlarda ghrelin geni 3p25-26 da lokalizedir. İnsan ghrelin reseptörleri 3q26-27 de lokalizedir (51). İntravenöz ghrelin uygulaması insanlarda iştahı artırır. Yemekten hemen önce ghrelin konsantrasyonu artar ve yemek sonrası ghrelin konsantrasyonu azalır. Bu nedenle BMI ları düşük bireylerde kompensasyon için ghrelin düzeyleri yükselir. Ghrelin proinfilamatuar sitokinlerin salgılanmasını inhibe ederek inflamasyonu baskılar (1-36-37-38).

Gherelinin fizyolojik fonksiyonları:

1. Growth hormon salgılatıcı etkisi

Ghrelin growth hormon sekreter reseptör (GHS-R) ile etkileşerek IP3(inositol trifosfat) yoluyla hücre içi Ca düzeyini artırarak büyüme hormon düzeyini artırır.

2. İştah düzenleyici etkisi:

Çoğunluğu mideden sentezlenen ghrelin esas olarak hipotalamustaki arkuat nükleusa etki ederek iştahı artırır.

İmmunohistokimyasal çalışmalar hipotalamusun arkuat nükleusunda ghrelin içeren nöronların bulunduğunu göstermiştir. Burada bulunan ghrelin hipotalamusta Nöropeptid Y(NPY) ve Agouti Related Peptid (AgRP) gibi iştah artırıcı peptidlerin mRNA düzeylerini artırır.

3. Gastrointestinal sistem üzerine etkisi:

Gastrik asit sekresyonu ve gastrik motiliteyi artırarak etki gösterir.

4. Kardiyovasküler sistem:

Grelın insanlarda kan basıncını düşürür, kardiyak indeksi ve atım gücünü artırır, sol ventrikül disfonksiyonlarını düzeltir.

5. Ghrelin ve İnsülin

Date ve arkadaşları yüksek glukoz varlığında ghrelinin insülin sekresyonunu artırdığını ancak bazal glukoz değerlerinde herhangi bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

Ghrelin sekresyonunun düzenlenmesinde en önemli mekanizma yemektir. Plazma ghrelin konsantrasyonu açlıkta artar ve hemen yemek alımı sonrası düşer. Midenin mekanik olarak gerilmesi veya su alımıyla oluşan mide distansiyonu ghrelin salgılanımını baskılamaz. Ghrelin düzeylerinin düşmesini sağlayan esas olay glukoz alımı ve yüksek yağlı diyetdir. Ghrelin düzeyleri gece uykusu sırasında artar. Anoreksia nevrosa, bulimia nevrozunda miktarı artarken , kısa barsak sendromu ve obezlerde düşük seviyelerde bulunur (51).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışma protokolü Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulunun 30.01.2009 tarih ve 2009/045 sayılı kararı ile onaylandı.

Çalışmaya 18.02.2009 -20.08.2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Psoriasis polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik tetkikler sonucunda psoriasis vulgaris tanısı alan PASI (Psoriasis Area Severity Index) değeri 10'un üstünde olan 26 hasta alındı. Hastaneye rutin kontrol için başvuran herhangi bir deri veya başka bir sistem hastalığı olmayan yaş, cinsiyet ve BMI ları hasta grubuyla eşleştirilmiş 26 sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya katılan her hastadan ve sağlıklı katılımcılardan bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Çalışmaya alınan psoriasis hastalarının tedavi öncesi ve sonrası yaş, cinsiyet, aile öyküsü, boy, kilo, BMI, PASI, NAPSI değerleri kaydedildi. PASI değerlendirilirken hastaların baş, üst ve alt ekstremiteler, gövdede yer alan lezyonların eritem, infiltrasyon ve deskuamasyonu göz önüne alındı. NAPSI hesaplanırken her tırnak imgesel olarak yatay ve dikey çizgilerle kadrantlara bölündü. Tırnağın her bir kadrantı tırnak matriks hastalığı (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı lekeler ve tırnak plağı çukurlaşması) ve tırnak yatak hastalığı (onikoliz, splinter hemoraji, subungual hiperkeratoz, salmon lekeleri) açısından ayrı ayrı değerlendirildi. Matriks veya yatak hastalığının varlığı için 1, yokluğu için 0 puan verildi. Her tırnak 8 üzerinden bir NAPSİ puanı aldı ve bunlar toplanınca total NAPSİ skoru elde edildi.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

PASI'sı 10 üzerinde olan 18 yaşından büyük, 60 yaşından küçük psoriasis hastaları çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri:

Bu çalışmaya 4 hafta içinde topikal veya sistemik antipsoriyatik tedavi alan hastalar, diyabet hastaları, iskemik kalp hastalığı olanlar, hipertansiyon hastaları, akut veya nörolojik hastalığı olanlar, tiroid hastalığı olanlar, kronik karaciğer ve böbrek hastaları, polikistik over sendromu ve amenoresi olanlar, gebeler, 18 yaş altı ve 60 yaş üstü hastalar dahil edilmedi.

PASI 10'un üzerinde olan 26 hastanın ilk başvurduklarında yaş, cinsiyet, boy, kilo, BMI, PASI, NAPSI, aile öyküsü kaydedildi. Bu hastalara 3 ay süresince 5 mg/kg/gün siklosporin tedavisi verildi. Tedavi sonrası hastaların, BMI, PASI, NAPSI, değerleri kaydedildi.

26 hastanın tedavi öncesi, sonrası ve 26 kontrol grubunun serumlarında alınan kan örneklerinde açlık leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeylerine bakıldı.

Kan Örneklerinin Toplanması

Serum leptin, resistin, adiponektin düzeyine bakmak için 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00-08.30 arasında vakumlu jelli tüpe 9 cc kan alınıp 30 dakika bekletilip 2500 rpm'de 10 dakika santirfuj edildi. Elde edilen serum 1.5 ml'lik ependorf tüpe konulup -70 derecede analiz zamanına kadar muhafaza edildi.

Plazma ghrelin düzeyine bakmak için, 12 saatlik açlık sonrası sabah saat 08.00-08.30 arasında vakumlu EDTA'lı tüpe 4 cc kan alınıp 3500 rpm'de 5 dakika santirfuj edildi. Elde edilen plazma 1.5 ml'lik ependorf tüpe konup -70 derecede analiz zamanına kadar saklandı.

Biyokimyasal analizler

1. Serum Leptin Düzeylerinin Ölçümü

Serum leptin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (AssayPro: AssayMax Human Leptin ELISA Kit, Cat No: EL2001-1) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

2. Serum Resistin Düzeylerinin Ölçümü

Serum resistin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (AssayPro: AssayMax Human Resistin ELISA Kit, Cat No: ER1001-1) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

3. Serum Adiponektin Düzeylerinin Ölçümü

Serum adiponektin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (AssayPro: AssayMax Human Adiponectin ELISA Kit, Cat No: EA2500-1) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar ng/ml olarak ifade edildi.

4. Plazma Ghrelin Düzeylerinin Ölçümü

Serum ghrelin düzeyleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemi kullanılarak (AssayPro: AssayMax Human Ghrelin ELISA Kit, Cat no:97751) üreticinin direktiflerine göre yapıldı. Serum örnekleri 450 nm dalga boyunda okundu ve sonuçlar mmol/l olarak ifade edildi.

İstatistiksel analiz:

Student T testi ile (bağımsız iki grubun ortalama değerlerinin karşılaştırılması) tedavi öncesi ve kontrol grubu arasında leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri karşılaştırıldı.

Wilcoxon Signed Ranks testi ile 26 psoriasis hastasının tedavi öncesi ve sonrası serum leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri karşılaştırıldı.

Paired Samples T testi (eşleşmiş gruplarda T testi) ile Psoriasis hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası PASI ve NAPSİ düzeyleri karşılaştırıldı.

Pearson korelasyon testi kullanılarak hasta grubunda tedavi öncesi PASI ve NAPSİ değerleri tedavi öncesi leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri ile, tedavi sonrası

PASI ve NAPSI değerleri tedavi sonrası leptin, ghrelin, adiponektin, resistin değerleri ile karşılaştırıldı. Burada korelasyon r değeri ile değerlendirildi.

Mann Whitney U (parametrik olmayan bir testtir) testi ile aile öyküsü ile serum leptin, ghrelin, adiponektin, resistin iliřkisi değerlendirildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya 26 psoriasis vulgarisli hasta alındı. Bu hastaların 14'ü erkek (%53,8), 12' si (%46,2) kadındı. Hastaların yaşları 21-53 yıl arasında değişiyordu. Olguların yaş ortalaması $38,04 \pm 10,22$ SD/yıl idi. Psoriasis hasta grubunun BMI'ları ortalama $28,181 \pm 4,53$ olarak hesaplandı. Hastalardan 10'unda psoriasis aile hikayesi mevcuttu.

Çalışmaya yaş, cinsiyet, BMI'ları eşleştirilmiş 26 sağlıklı kontrol grubu alındı. Tedavi öncesi psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo2).

Tablo 2: Psoriasis hasta grubu tedavi öncesi ile kontrol grubu arasında leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri

Hormonlar	Psoriasis Grubu Ortalama(min-mak)	Kontrol Grubu Ortalama(min-mak)	p değeri
Leptin	17,17(12,02-66,27)	13,63(13,023-29,61)	0,17
Ghrelin	20,27(7,95-91,99)	14,63(8,11-59,38)	0,28
Adiponektin	1168,12(251,96-9986,68)	547,89(258,11-1905,11)	0,13
Resistin	13,13(6,27-19,40)	14,39(7,38-21,18)	0,19

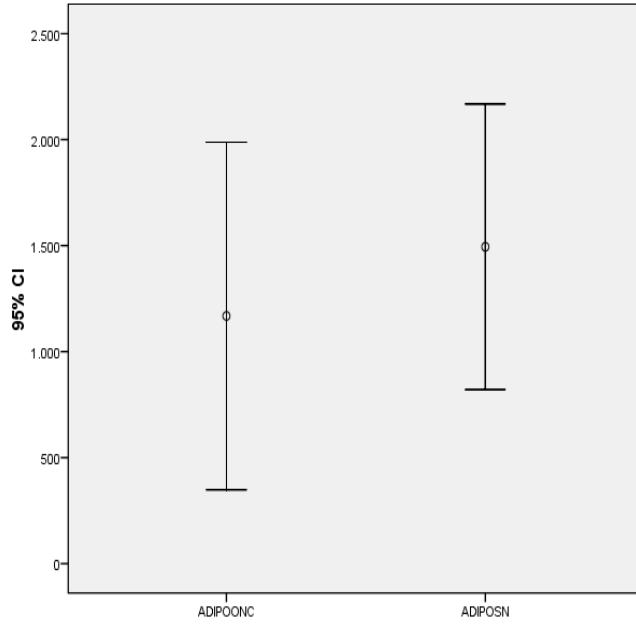
Psoriasis aile öyküsü ile leptin, ghrelin, adiponektin, resistin arasındaki ilişki irdelendi. Tedavi öncesi leptin düzeyleri ile aile öyküsü arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif bir ilişki vardı ($r=0,398$; $p=0,044$). Tedavi öncesi adiponektin düzeyleri ile aile öyküsü arasında anlamlı fark saptanmadı ($r=-0,167$; $p=0,416$). Tedavi öncesi resistin düzeyleri ve aile öyküsü arasında anlamlı fark saptanmadı ($r=0,056$; $p=0,784$). Tedavi öncesi ghrelin düzeyleri ile aile öyküsü arasında anlamlı fark yoktu ($r=0,082$; $p=0,690$).

Psoriasis hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası PASI ve NAPSI değerleri karşılaştırıldı. Tedavi öncesi PASI ortalama 15,35'den (min 10,2; maks 19,2) 5,25'e (min 0; maks 16,9) düştü ($p=0,001$). Tedavi öncesi NAPSI ortalama 13,92'den (min 0; maks 30) 12,88'e (min 0; maks 30) düştü ($p=0,001$).

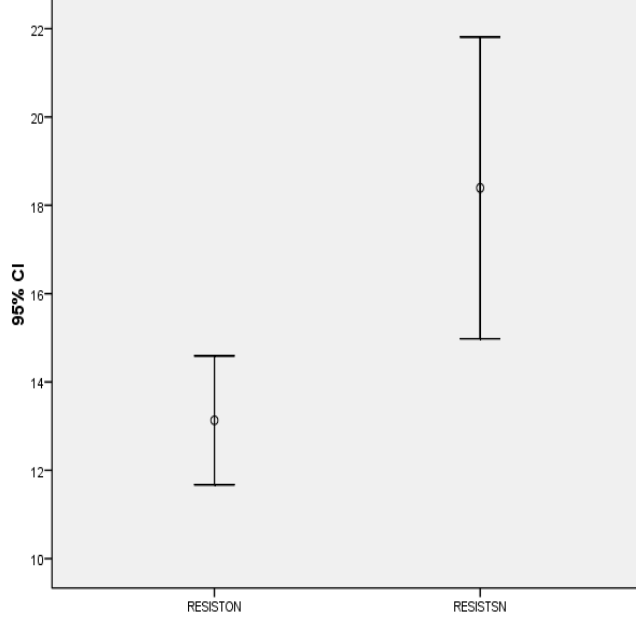
Psoriasisli hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri tablo 3 de gösterildi. Tedavi sonrası serum adiponektin ve resistin düzeyleri tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yükselmişti (Grafik 1,2).

Tablo 3: Hastalarda tedavi öncesi ve sonrası leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin düzeyleri

Hormonlar	Tedavi Öncesi Ortalama(min-mak)	Tedavi Sonrası Ortalama (min-mak)	p değeri
Leptin	17,17(12,02-66,27)	21,65(12,023-106,44)	0,39
Ghrelin	20,27(7,95-91,99)	15,41(8,87-100,25)	0,20
Adiponektin	1168,12(251,96-9986,98)	1494,54(251,96-7614,30)	0,02
Resistin	13,13(6,27-19,40)	18,39(0,69-45,27)	0,003



Grafik 1: Tedavi öncesi ve sonrası serum adiponektin düzeyleri



Grafik 2: Tedavi öncesi ve sonrası serum resistin düzeyleri

Psoriasis hasta grubunda tedavi öncesi PASI ile leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin değerleri irdelendi (Tablo 4). Tedavi öncesi PASI ile leptin, adiponektin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu. Tedavi öncesinde PASI ve ghrelin düzeyi arasında orta derecede negatif ilişki (PASI yüksek hastalarda ghrelin düzeyi düşük) saptandı ($p=0,001$).

Tablo 4: Tedavi öncesi PASI ve leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri

Hormonlar	Pearson korelasyon değerleri	PASI(tedavi öncesi)
Leptin(tedavi öncesi)	r p	0,22 0,26
Ghrelin(tedavi öncesi)	r p	-0,52 0,001
Adiponektin(tedavi öncesi)	r p	-0,23 0,23
Resistin(tedavi öncesi)	r p	0,16 0,41

Psoriasis hasta grubunda tedavi sonrası PASI ile leptin, adiponektin, ghrelin, resistin düzeyleri tablo 5’de gösterilmiştir. Tedavi sonrasında PASI ile leptin, ghrelin, adiponektin ve resistin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilemedi.

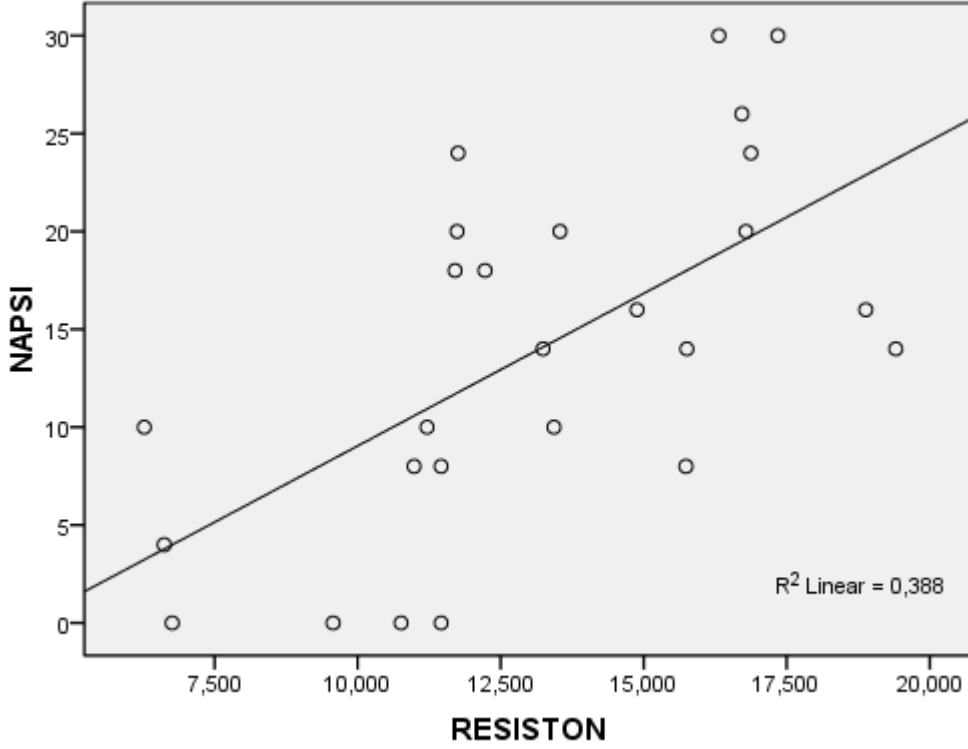
Tablo 5: Tedavi sonrası PASI ve leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri

Hormonlar	Pearson korelasyon değerleri	PASI(tedavi sonrası)
Leptin(tedavi sonrası)	r	0,05
	p	0,98
Ghrelin(tedavi sonrası)	r	0,04
	p	0,84
Adiponektin(tedavi sonrası)	r	0,29
	p	0,13
Resistin(tedavi sonrası)	r	-0,11
	p	0,56

Psoriasis hasta grubunda tedavi öncesi NAPSİ ile tedavi öncesi leptin, ghrelin adiponektin ve resistin düzeyleri tablo 6’da gösterilmiştir. Tedavi öncesinde NAPSİ ile leptin, ghrelin ve adiponektin düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Tedavi öncesinde NAPSİ ile resistin düzeyleri arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon vardı (Grafik 3).

Tablo 6: Tedavi öncesi NAPSİ ile tedavi öncesi leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri

Hormonlar	Pearson korelasyon değerleri	NAPSİ(tedavi öncesi)
Leptin(tedavi öncesi)	r	-0,17
	p	0,40
Ghrelin(tedavi öncesi)	r	-0,49
	p	0,81
Adiponektin(tedavi öncesi)	r	-0,04
	p	0,82
Resistin(tedavi öncesi)	r	0,62
	p	0,00



Grafik 3: Tedavi öncesi NAPSİ ile tedavi öncesi resistin düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu gösteren grafik.

Psoriasis hasta grubunda tedavi sonrası NAPSİ ile tedavi sonrası leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri tablo 7’de gösterildi. Hiçbirinde anlamlı ilişki tespit edilemedi.

Tablo 7: Tedavi sonrası NAPSİ ile leptin, gherelin, adiponektin ve resistin düzeyleri

Hormonlar	Pearson korelasyon değerleri	NAPSİ (tedavi sonrası)
Leptin(tedavi sonrası)	r	0,15
	p	0,44
Ghrelin(tedavi sonrası)	r	0,26
	p	0,19
Adiponektin(tedavi sonrası)	r	0,35
	p	0,07
Resistin(tedavi sonrası)	r	0,10
	p	0,62

5. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Obesite psoriasis için önemli bir risk faktörüdür ve hastaneye yatan psoriasis hastalarının önemli bir kısmı obezdir. Yapılan bir çalışmada ciddi şiddetli psoriasis hastalarında obesite oranının orta şiddetli psoriasis hastalarına göre daha yaygın olduğu ve bu obez psoriasis hastalarında metabolik sendrom riskinin artmış olduğu saptanmıştır (56,58). Kilo kaybının psoriasisde iyileşmeyi sağladığı bildirilmiştir (1). Siklosporin psoriasisde etkili sistemik bir ajandır. Yapılan bir çok çalışmada etkinliği gösterilmiştir. Başkan ve ark.larının 2004 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada 2 ile 36 ay boyunca siklosporin tedavisi alan 37 psoriasis hastasının PASI değerleri ortalama 20,7 den 3,58'e düşmüştü. Bu değer istatistiksel olarak anlamlı idi. Arıca ve ark.ları 8 psoriasis hastasına 8 hafta boyunca siklosporin verdiler ve bu sürenin sonunda 5 hastanın PASI skorunda %98,34'e varan düzelme saptadılar (88, 90).

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda 3 aylık siklosporin tedavisi sonrası PASI ve NAPSİ da istatistiksel olarak anlamlı düşme saptandı.

Çalışmamızda psoriasis vulgarisli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubu arasında leptin düzeyleri açısından anlamlı fark tespit edilmedi. Hastaların tedavi öncesi leptin düzeyleri ve üç aylık siklosporin tedavisi sonrası leptin düzeyleri arasında da anlamlı fark yoktu. Serum leptin düzeyi ve PASİ arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi. Sadece serum leptin düzeyleri ve aile öyküsü arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Literatürde psoriasis vulgarisli hastalarda serum leptin düzeyleri, yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar göstermiştir. Bir çalışmada kontrol grubuna göre serum leptin düzeyinde anlamlı bir fark saptanmadı. Aynı çalışmada PASI ile leptin düzeyi arasında korelasyon saptanmadı (56). Benzer şekilde Özdemir ve ark.larının yaptığı bir çalışmada psoriasis hastası ve kontrol grubunda serum leptin düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmamış ve leptin ve PASI arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (89). H.Takahashi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyleri artan PASI değerleri ile artmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır

(3). Farklı olarak, yapılan başka bir çalışmada psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyinin normal popülasyona göre yüksek olduğunu tespit etmişlerdir (2).

Resistin düzeyleri açısından çalışmamızda psoriasis hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Tedavi öncesi PASI ile resistin arasında da anlamlı fark yoktu. Tedavi öncesi NAPSI ile resistin düzeyleri arasında anlamlı güçlü pozitif korelasyon saptandı. Ayrıca üç aylık siklosporin tedavisi sonrası serum resistin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yükseldi. Yapılan bir çalışmada psoriasis vulgarisli hastalarda resistin düzeyleri ve PASI arasında anlamlı ilişki tespit ettiler (57). Farklı bir çalışmada psoriasisli hasta grubunda kontrol grubuna göre serum resistin düzeyleri anlamlı derecede yüksek bulundu. Aynı çalışmada resistin ile PASI arasında da pozitif korelasyon saptandı. Bu hastalar UVB tedavisine alındıktan sonra resistin düzeylerinde düşmeler oldu ancak istatistiksel olarak anlamsızdı (56). Resistin adipoz dokudaki makrofajlardan ve psoriasisdeki aktive T hücrelerinden TNF α ve IL6 salınımını artırarak inflamasyon katkıda bulunur. Siklosporin T hücre proliferasyonu ve sitokin salınımını engelleyerek lezyonları iyileştirmesine rağmen tedavi sonrasında resistin düzeyindeki artış nökslerden sorumlu olabilir.

Yapılan çalışmalarda psoriasis vulgarisli hastalarda adiponektin düzeyleri açısından farklı sonuçlar vardır. Bir çalışmada psoriasis vulgarisli hastalarda kontrol grubuna göre adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, başka bir çalışmada psoriasisli hastalarda serum adiponektin düzeyinin kontrol grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu tespit edildi(56, 3). Çalışmamızda psoriasis hasta grubu ve kontrol grubu arasında adiponektin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Tedavi sonrası adiponektin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükselme saptandı. Adiponektin TNF α üretimini bloke eder, TNF α da adiponektin üretimini engeller. Tedavi sonrası adiponektin düzeyindeki artış siklosporinin TNF α gen ekspresyonunu azaltmasından olabilir. Bu da adiponektin düzeylerinin siklosporin

düzeylerinden etkilendiğini gösterir. Tedavi sonrası adiponektin düzeylerinin yükselmesi siklosporin tedavisinin etkinliğinin sürmesine katkıda bulunabilir.

Çalışmamızda ghrelin düzeyleri açısından psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında fark bulunamadı. Fakat tedavi öncesi PASI ile ghrelin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon saptanması ghrelinin psoriasisite sitokin salınımını inhibe ederek koruyucu etki gösterdiği bulgusunu desteklemektedir. Ayrıca tedavi öncesi ghrelin düzeyleri ile tedavi sonrası arasında fark yoktu. Bu da siklosporin tedavisinin ghrelin düzeyleri üzerine etkilemediğini gösteriyor.

Sonuç olarak leptin ve ghrelin siklosporin tedavisiyle etkileşime girmezken, adiponektin ve resistin düzeylerinde siklosporin tedavisiyle artış saptandı. Olasılıkla adiponektin artışı tedavinin etkinliğine katkıda bulunurken resistin artışı nökslerden sorumlu olabilir.

6.ÖZET

Amaç: Psoriasis ve obesite arasındaki ilişki yapılan bir çok çalışmada gösterilmiştir. Leptin, ghrelin, adiponektin, resistin primer olarak yağ dokusundan salgılanırlar. Yağ hücre kökenli bu hormonlar proinfilamatuvar sitokinlerin oluşumunu etkileyerek çeşitli immunolojik yanıtlara neden olurlar. Çalışmamızdaki amaç bu hormonların psoriasis vulgaris patogenezindeki rolünü ve siklosporin tedavisi ile olan ilişkilerini saptamaktır.

Materyal ve Metod: PASI' sı 10'nun üzerinde olan 18 yaşının üzerinde 26 psoriasis hastası ve yaş, cinsiyet ve BMI'lar uyumlu 26 sağlıklı kontrol grubu çalışmaya alındı. Her bir hastanın yaş, cinsiyet, BMI, aile öyküsü , PASI, NAPSI değerleri kaydedildi. Hastalara 5mg/kg/gün dozunda üç ay süre ile siklosporin tedavisi verildi. Hormonlar ELİSA yöntemiyle çalışıldı.

Bulgular: Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında serum leptin, ghrelin, adiponektin, resistin düzeyleri açısından anlamlı fark yoktu. Üç aylık siklosporin tedavisi sonrası leptin ve ghrelin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmazken, adiponektin ve resistin düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı. Tedavi sonrası PASI ve NAPSI değerlerinde düşme görüldü. Aile öyküsü ile leptin düzeyi arasında pozitif bir korelasyon, NAPSI ile resistin düzeyi arasında güçlü pozitif bir korelasyon, PASI ile ghrelin düzeyi arasında negatif korelasyon saptandı.

Sonuç: Adiposit kökenli bu hormonların psoriasis patogenezinde rol almalarından dolayı psoriasis tedavisinde kullanılan ajanlarla da negatif veya pozitif yönde etkileşime giriyor olabilirler. Bu nedenle tedaviyle olan ilişkisini ortaya koyabilmek için diğer tedavi ajanlarını da içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, leptin, ghrelin, adiponektin , resistin, obezite, siklosporin

7. ABSTRACT

SERUM LEPTIN, ADIPONEKTIN, GHRELIN, RESISTIN LEVELS IN PSORIATIC PATIENTS TREATED WITH CYCLOSPORINE

Objectives: Many studies support the relationship between psoriasis and obesity. Leptin, ghrelin, adiponectin and resistin are secreted predominantly from adipose tissue. These adipocyte derived hormones cause immunologic response by effecting the production of inflammatory cytokines. The aim of our study is to show the role of these hormones in psoriasis pathogenesis and cyclosporine treatment.

Material and methods: Twenty-six patients with psoriasis with all Psoriasis Area and Severity Index (PASI) scores over 10 and 26 healthy control subjects those compatible with age, gender and Body Mass Index (BMI) were included to study. Age, gender, BMI, family history, Nail Psoriasis Severity Index (NAPSI) scores of each patient were recorded. Cyclosporin at a dose of 5 mg/kg/day was given to patients for a period of 3 months. Hormones were studied with ELISA.

Results: There was no statistically significant difference in leptin, ghrelin, adiponectin and resistin levels between patients and controls. After three-month cyclosporin therapy, no significant change in both leptin and ghrelin levels were determined. However, adiponectin and resistin levels significantly increased after therapy. Decline in PASI and NAPSI scores were also observed. There was a positive correlation between family history and leptin. A strong positive correlation between NAPSI score and resistin levels was also detected. PASI score and ghrelin was negatively correlated.

Conclusions: Since these adipocyte derived hormones have a part in pathogenesis of psoriasis, they could interact with the agents used in psoriasis therapy negatively or positively. Consequently, to prove the relationship between therapy and these hormones, studies including the other agents are needed.

Key words: Psoriasis, leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, obesity, cyclosporine

8. KAYNAKLAR

1. AJ, Neumann HA, Thio HB, Hamminga EA, van der Lely. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67(4):768-73. Epub 2006 Jun 15.
2. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol*. 2008 May;158(5):1134-5. Epub 2008 Feb 22.
3. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Plasma adiponectin and leptin levels in Japanese patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Nov;159(5):1207-8. Epub 2008 Sep 15.
4. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004 Jun;113(12):1664-75.
5. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol*. 2004 Jan;135(1):1-8.
6. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2003 May;17(3):257-70.
7. Braun Falco O, Plewing G, Wolf G, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous diseases. *Dermatology*. 2nd ed. Springer-Verlag Berlin 2000;572-647.
8. Ionov ID. Self-sustaining pathological processes in skin psoriasis. *Med Hypotheses*. 2009 Feb;72(2):171-3. Epub 2008 Oct 16.
9. Nofal A, Al-Makhzangy I, Attwa E, Nassar A, Abdalmoati A. Vascular endothelial growth factor in psoriasis: an indicator of disease severity and control. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009 Mar 6.
10. Erkek E. Psoriasis Etiyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol Special Topics* 2008;1(3):1-14.
11. Orrù S, Giurelli E, Carcassi C, Casula M, Contu L. Mapping of the major psoriasis-susceptibility locus (PSORS1) in a 70-Kb interval around the corneodesmosin gene (CDSN). *Am J Hum Genet*. 2005 Jan;76(1):164-71. Epub 2004 Nov 4.
12. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, Weichenthal M. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet*. 2006 May;78(5):827-51.
13. Waqar S, Sarkar PK. Exacerbation of psoriasis with beta-blocker therapy. *CMAJ*. 2009 Jul 7;181(1-2):60.
14. Abel EA, DiCicco LM, Orenberg EK, Fraki JE, Farber EM. Drugs in exacerbation of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1986 Nov;15(5 Pt 1):1007-22.
15. Ledoux M, Chazerain V, Saiag P, Mahé E. PMID: 19171228. *Ann Dermatol Venereol*. 2009 Jan;136(1):37-41. Epub 2008 Nov 28.
16. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):606-15.
17. Ümit T. Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatose*. 2007;6(4):195-214
18. Patel RV, Weinberg JM. Psoriasis in the patient with human immunodeficiency virus, Part 2: Review of treatment. *Cutis*. 2008 Sep;82(3):202-10.
19. Jankovic S, Raznatovic M, Marinkovic J, Jankovic J, Maksimovic N. Risk factors for psoriasis: A case-control study. *J Dermatol*. 2009 Jun;36(6):328-34. Epub 2009 Apr 28.
20. Dediol I, Buljan M, Buljan D, Bulat V, Zivković MV, Situm M. Association of psoriasis and alcoholism: psychodermatological issue. *Psychiatr Danub*. 2009 Mar;21(1):9-13.
21. Araujo ML, Burgos MG, Moura IS. [Nutritional influences in psoriasis]. *An Bras Dermatol*. 2009 Jan-Feb;84(1):90-2.
22. FF Cassia, SC Carneiro, MTQ Marques, LF Pontes, AL Filgueira, LCS Porto. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *JEADV* 2007,21,303-310.
23. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI ed. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 6th ed. New York: McGraw Hill Inc, 2003;407-427.

24. Fabienne Lesueur, Tiphaine Oudot, Simon Heath, Mario foglio, Mark Lathrop, Jean-François. ADAM33, a new Candidate for Psoriasis Susceptibility. *PloS ONE* September 2007 2(9):e906.
25. Rahman P, Elder JT. Genetic epidemiology of psoriasis and psoriatic arthritis. *Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2:ii37-9; discussion ii40-1
26. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2002 May;16(3):241-8.
27. Kalayciyan A, Aydemir EH, Kotogyan A. Experimental Koebner phenomenon in patients with psoriasis. *Dermatology.* 2007;215(2):114-7.
28. Hernández-Pérez F, Jaimes-Aveldañez A, Urquizo-Ruvalcaba Mde L, Díaz-Barcelot M, Irigoyen-Camacho ME, Vega-Memije ME, Mosqueda-Taylor A. Prevalence of oral lesions in patients with psoriasis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Nov 1;13(11):E703-8.
29. Daneshpazhooh M, Moslehi H, Akhyani M, Etesami M. Tongue lesions in psoriasis: a controlled study. *BMC Dermatol.* 2004 Nov 4;4(1):16.
30. Noiles K, Vender R. Nail psoriasis and biologics. *J Cutan Med Surg.* 2009 Jan-Feb;13(1):1-5.
31. de Berker D. Management of psoriatic nail disease. *Semin Cutan Med Surg.* 2009 Mar;28(1):39-43.
32. Griffiths CE, Iaccarino L, Naldi L, Olivieri I, Pipitone N, Salvarani C, Doria A. Psoriasis and psoriatic arthritis: immunological aspects and therapeutic guidelines. *Clin Exp Rheumatol.* 2006 Jan-Feb;24(1 Suppl 40):S72-8.
33. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):510-8.
34. Mrowietz U, Reich K. Psoriasis--new insights into pathogenesis and treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2009 Jan;106(1-2):11-8, quiz 19. Epub 2009 Jan 5.
35. Dominguez PL, Husni ME, Holt EW, Tyler S, Qureshi AA. Validity, reliability, and sensitivity-to-change properties of the psoriatic arthritis screening and evaluation questionnaire. *Arch Dermatol Res.* 2009 Jul 15.
36. Ashitani JI, Matsumoto N, Nakazato M. Ghrelin and its therapeutic potential for cachectic patients. *Peptides.* 2009 Jul 10. [Epub ahead of print].
37. Perić-Mataruga V, Mircić D, Vlahović M, Mrdaković M, Todorović D, Stevanović D, Milosević V. Effects of ghrelin on the feeding behavior of *Lymantria dispar* L. (Lymantriidae) Caterpillars. *Appetite.* 2009 Aug;53(1):147-50.
38. Blom WA, de Graaf C, Lluich A, Stafleu A, Schaafsma G, Hendriks HF. Postprandial ghrelin responses are associated with the intermeal interval in time-blinded normal weight men, but not in obese men. *Physiol Behav.* 2009 Jan 24.
39. Adeghate E. An update on the biology and physiology of resistin. *Cell Mol Life Sci.* 2004 Oct;61(19-20):2485-96.
40. Stephen E. Borst. Adipose Tissue and Insulin resistance. From Nutrition and Healty: ADipose Tissue and Adipokines in Healty and Disease Edited by : G Fantuzzi and T.Mazzonne. Humana Pres Inc. Totowa, NJ.
41. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, Chen CM. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol.* 2008 Dec;144(12):1571-5.
42. Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, Davidovici B, Cohen AD. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(4):956-60. Epub 2008 Jul 15.
43. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov-Dec;25(6):529-34.
44. Nijsten T, Wakkee M. Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *J Invest Dermatol.* 2009 Jul;129(7):1643-9.
45. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebwohl MG; National Psoriasis Foundation. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jun;58(6):1031-42.
46. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbaşı MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2008 Sep;159(4):820-6.
47. Jéquier E. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun;967:379-88.

48. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, Steinsson JT, Elder JT, Valdimarsson H. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):342-50.
49. Jullien D, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *JEADV* 2006;20:42-51.
50. Lesueur F, Oudot T, Heath S, Foglio M, Lathrop M, Prud'homme JF, Fischer J. ADAM33, a new candidate for psoriasis susceptibility. *PLoS One*. 2007 Sep 19;2(9):e906.
51. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: Structure and Function. *Physiol Rev* 2005;85:495-522.
52. Lawry M. Biological therapy and nail psoriasis. *Dermatol Ther*. 2007 Jan-Feb;20(1):60-7.
53. Whitehead JP, Richards AA, Hickman IJ, Macdonald GA, Prins JB. Adiponectin--a key adipokine in the metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab*. 2006 May;8(3):264-80.
54. Cristina Lara-Castro, Yuchang Fu, b.hong Chung ve W.Timoty Garvey. Adiponektin ve metabolik sendrom:metabolik ve kardiyovasküler hastalık riskine aracılık eden mekanizmalar.*Curr Opin Lipidol* 18:263-270
55. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE, Aphale A, Sigmarsdottir AA, Gunnarsson SI, Steinsson JT, Elder JT, Valdimarsson H. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):342-50.
56. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H, Ludwig RJ, Ackermann H, Badenhoop K, Boehncke WH. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. *Br J Dermatol*. 2007 Dec;157(6):1249-51.
57. Kaur S, Zilmer K, Kairane C, Kals M, Zilmer M. Clear differences in adiponectin level and glutathione redox status revealed in obese and normal-weight patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Dec;159(6):1364-7.
58. Salvarani C, Boiardi L, Macchioni P, Pipitone N, Catanoso M, Pigatto P. Multidisciplinary focus on cyclosporin a. *J Rheumatol Suppl*. 2009 Aug;83:52-5.
59. Warren RB, Griffiths CE. Systemic therapies for psoriasis: methotrexate, retinoids, and cyclosporine. *Clin Dermatol*. 2008 Sep-Oct;26(5):438-47.
60. Flytström I, Stenberg B, Svensson A, Bergbrant IM. Methotrexate vs. ciclosporin in psoriasis: effectiveness, quality of life and safety. A randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2008 Jan;158(1):116-21.
61. Boehncke WH, Sterry W. Psoriasis - a systemic inflammatory disorder: clinic, pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2009 Apr 1.
62. Wallace AM. Measurement of leptin and leptin binding in the human circulation. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 244-252.
63. Miell JP, Englaro P, Blum WF. Dexamethasone induces an acute and sustained rise in circulating leptin levels in normal human subjects. *Horm Metab Res* 1996; 28: 704-707
64. Haynes WG. Interaction between leptin and sympathetic nervous system in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2000 Jun;2(3):311-8.
65. Chehab FF, Mounzih K, Lu R, Lim ME. Early onset of reproductive function in normal female mice treated with leptin. *Science* 1997; 275:88-90.
66. Anita M, Hennige, Norbert Stefan, Katja Kapp, Rainer Lehmann, Cora Weigert, Alexander Beck, Klaus Moeschel, Joanne Mushack, Erwin Schleicher and Hans-Ulrich Häring1 . Leptin down-regulates insulin action through phosphorylation of serine-318 in insulin receptor substrate 1. *The FASEB Journal*. 2006;20:1206-1208.)
67. Ruth B. S. Harris, Jun Zhou, Stephen M. Redmann, Jr., Gennady N. Smagin, Steven R. Smith, Erin Rodgers and Jeffrey J. Zachwieja. A Leptin Dose-Response Study in Obese (ob/ob) and Lean (+/?) Mice. *Endocrinology* Vol. 139, No. 1 8-19
68. Baylor LS, Hackney AC. Resing thyroid and leptin hormone changes in women following intense, prolonged exercise training. *Eur J Appl Physiol* 2003; 88: 480-484.
69. Herzog H. Neuropeptide Y and energy homeostasis insights form Y receptor knockout models. *Eur J pharmacol* 2003; 480: 21-29.
70. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. 2006; 54:67-80.

72. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P, Osemlak P, Paszkowski T, Roliński JM. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta*. 2008 Aug;394(1-2):7-21. Epub 2008 Apr 12.
73. Schmitt J, Wozel G. Targeted treatment of psoriasis with adalimumab: a critical appraisal based on a systematic review of the literature. *Biologics*. 2009;3:303-18. Epub 2009 Jul 13.
74. Oliver FitzGerald¹ and Robert Winchester². Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis Res Ther*. 2009; 11(1): 214.
75. Felman SR, Gelfand JM, Stein Gold L, et al. The role of topical therapy for patients with extensive psoriasis. *Cutis* 2007;79:18-31
76. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005;352:899-912.
77. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. part.1. Topikal therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-498
78. Stern RS. Psoriasis: *Lancet* 1997;350—53
79. Arbiser JL, Govindarajan B, Battle TE, et al. Carbazole is a naturally occurring inhibitor of angiogenesis and inflammation isolated from antipsoriatic coal, tar. *J Invest Dermatol* 2006;126:1396-402.
80. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Ann Rheum Dis*. 2005 Mar;64 Suppl 2:ii83-6..
81. Kujpers ALA, Van de Kerkhof PC. Risk benefit assessment of methotrexate in the treatment of severe psoriasis. *J Am Clin Dermatol*. 2000;1:27-39.
82. Yamauchi PS, Rizk D, Lowe NJ. Retinoid therapy for psoriasis. *Dermatol. Clin* 2004;22:67-76
83. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeilli T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: Where are we now? *J Am Acad Dermatol* 2003;49:566-567
84. Menter A, Griffiths CEM. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-84.
85. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49:44-50.
86. Level NJ, Munro CS, Friedmann PS. Remission of ordinary psoriasis following a short clearance course of cyclosporin. *Acta Derm Venereol* 1995 Jan;75(1):65-9.
87. Taylor AL, Watson CJE, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanism of action and therapeutic efficacy. *Crit. Rev. Oncol. Hematol*. 2005;7:23-26.
88. Başkan EB, Semra Çıkman, Şükran Tunalı, Hayriye Sarıcaoğlu. Psoriasisli hastalarda siklosporin A tedavisinin klinik etkileri. *T. Klin. Dermatoloji* 2004, 14:123-127.
89. Özdemir M, Okudan N, Gümüşel M, Gökbel H, Mevlitoğlu İ. Serum Leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Türkiye Klinikleri J Dermatol*. 2006,16:98-101.
90. Arıca M, Aytakin S, Dericci M. Psoriasis tedavisinde oral siklosporin. *15. Ulusal Dermatoloji Bildiri Kitabı* 1996:510-4.