

**T.C
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA VE BEHÇET
HASTALARINDA PREPTİN VE AMİLİN DÜZEYLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Fatma BAŞKAYA DOĞAN**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Demet ÇİÇEK**

**ELAZIĞ
2012**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN.....

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM.....

Deri Ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Demet ÇİÇEK

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan, tezimin her aşamasında ve uzmanlık eğitimim boyunca yardımlarını ve desteğini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Demet Çiçek'e, uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Anabilim Dalı Başkanımız değerli hocam Prof. Dr. İbrahim Kökçam'a, Anabilim Dalı Öğretim Üyemiz Ydr. Doç.Dr. Selma Bakar Dertlioğlu'na, biyokimyasal analizlerin yapılmasında emeği geçen Doç. Dr. Süleyman Aydın'a, istatistiksel analizlerin yapılmasında emeği geçen Yrd. Doç. Dr. Nurhan Halisdemir'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Desteklerini esirgemeyen tüm Araştırma Görevlisi arkadaşlarıma ve tüm klinik çalışanlarına teşekkür ederim.

Behçet hastalarına ulaşmamda bana verdikleri destek için hastanemiz Romatoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ahmet Işık'a ve Öğretim üyesi Doç. Dr. Süleyman Serdar Koca'ya, bölümde görevli uzman doktorlara ve tüm klinik çalışanlarına teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca eğitimimde desteklerini esirgemeyen aileme ve eşime içtenlikle teşekkür ederim.

ÖZET

Psoriasis, kronik inflamatuvar hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Etyopatogenezinde birçok genetik ve çevresel faktör rol oynamaktadır. Behçet hastalığı kronik seyirli, tekrarlayıcı, sistemik bir vaskülitir. Hastalığın etyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir.

Psoriasis ve Behçet hastalarında görülen inflamasyonun insülin direncinde artışa ve metabolik sendrom bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir. Preptin ve amilin insülin direnci ile ilişkili peptidler olup pankreasın adacık hücrelerinde insülin ile birlikte salgılanırlar. Bu çalışmada preptin ve amilinin psoriasis, Behçet hastalığı ve metabolik sendrom ile olan ilişkisinin obeziteden bağımsız olarak araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmaya 30 psoriasisli hasta ile 30 Behçet hastası ve kontrol grubu olarak 30 sağlıklı kişi alındı. Tüm katılımcıların açlık kan şekeri, trigliserid, LDL, VLDL, HDL, total kolesterol, HbA1c, C-peptid, insülin, serum preptin ve amilin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hasta grupları ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı ve HOMA-IR değerleri hesaplandı.

Psoriasis ve Behçet hastalarında serum preptin düzeyi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.004$). Psoriasis ve Behçet hasta grubunda serum amilin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p = 0.004$ ve $p = 0.008$). Psoriasisli hastalarla Behçet hastaları arasında serum preptin ve amilin seviyeleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$). Psoriasis hasta grubunda serum insülin düzeyi ve HOMA-IR indeksi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak belirlendi (sırasıyla, $p = 0.02$, $p = 0.03$).

Psoriasisli hastaların 8'inde (%26.7), Behçet hastalarının 5'inde (%16.7) metabolik sendrom mevcuttu. Metabolik sendromu olan hastalarda metabolik sendromu olmayanlara oranla serum preptin düzeyi düşük olarak saptandı ($p = 0.01$).

Sonuç olarak biz bu çalışmada psoriasisli hastalarda ve Behçet hastalarında serum preptin ve amilin düzeylerinin sağlıklı kontrollere oranla düşük olduğunu saptadık. Preptin ve amilin düzeylerinin psoriasis ve Behçet hastalığı ile ilişkili olmadığını; fakat metabolik sendrom ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Behçet hastalığı, insülin direnci, preptin, amilin.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF PREPTIN AND AMYLIN LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIASIS VULGARIS AND BEHCET DISEASE

Psoriasis is the most frequent type in the chronic inflammatory diseases. Many genetic and environmental factors play a significant role in etiopathogenesis of psoriasis. Behcet disease is a chronic, recurrent, systemic vasculitis. The etiology and pathogenesis of Behcet disease is not known completely.

It is suggested that inflammation, which is seen in the diseases of psoriasis and Behcet, causes a rise in insulin resistance and metabolic syndrome disorder. Preptin and amylin are peptides related to insulin resistance, and they are released with insulin in islet-cells of pancreas. In this study, it was aimed to investigate the relation of preptin and amylin to the psoriasis, Behcet disease and metabolic syndrome, independently free from obesity.

Thirty patients with psoriasis and 30 patients with Behcet disease and 30 healthy people as control group were taken to this study. The levels of fasting blood glucose, triglycerid, LDL, VLDL, HDL, total cholesterol, HbA1c, C-peptid, insulin, serum preptin and amylin of all participants were measured. In addition, body mass index, waist circumference, blood pressure measurements of patient groups and control group were done and values of HOMA-IR were calculated.

The serum preptin level of psoriasis and Behcet patients was found as significantly lower than the level of the control group (respectively, $p < 0.001$, $p = 0.004$). The serum amylin levels of psoriasis and Behcet patients were found as significantly lower than the level of the control group (respectively, $p = 0.004$ and 0.008). There was no important difference in terms of level of serum preptin and amylin between the patients with Behcet and psoriasis ($p > 0.05$). The serum insulin level and HOMA-IR index of psoriasis patients group were found as significantly lower than control group (respectively, $p = 0.02$, $p = 0.03$).

Eight psoriasis patients (%26.7), five Behcet patients (%16.7) had metabolic syndrome. Serum preptin level of patients with metabolic syndrome was found as significantly lower than the non-metabolic syndrome patients.

In conclusion, in this study, we determined that serum preptin and amylin levels were lower in patients with psoriasis and Behcet compared to healthy controls.

We think that preptin and amylin levels are not associated with psoriasis and Behcet disease, but may be they are associated with metabolic syndrome.

Keywords: Psoriasis, Behçet disease, insulin resistance, preptin, amylin.

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|------------|
| BAŞLIK SAYFASI | i |
| DEKANLIK ONAYI | ii |
| TEŞEKKÜR | iii |
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT | v |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| TABLO LİSTESİ | xii |
| ŞEKİL LİSTESİ | xii |
| KISALTMALAR LİSTESİ | xiv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 1.1. Genel Bilgiler | 2 |
| 1.1.1. Psoriasis | 2 |
| 1.1.1.1. Tanım | 2 |
| 1.1.1.2. Tarihçe | 3 |
| 1.1.1.3. Epidemiyoloji | 3 |
| 1.1.1.4. Etiyoloji | 4 |
| 1.1.1.4.1. Genetik Yatkınlık | 4 |
| 1.1.1.4.1.1. Erken Başlangıçlı Tip (Tip I) | 5 |
| 1.1.1.4.1.2. Geç Başlangıçlı Tip (Tip II) | 5 |
| 1.1.1.4.2. Tetikleyici faktörler | 5 |
| 1.1.1.4.2.1. Fiziksel Travma | 5 |
| 1.1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar | 5 |
| 1.1.1.4.2.3. İlaçlar | 6 |
| 1.1.1.4.2.4. Güneş Işığı | 6 |
| 1.1.1.4.2.5. Alkol ve Sigara | 6 |
| 1.1.1.4.2.6. Stres | 7 |
| 1.1.1.4.2.7. Metabolik Faktörler | 7 |
| 1.1.1.5. Patogenez | 7 |
| 1.1.1.5.1. İmmün Sistemde T Hücre Aktivasyonu | 7 |
| 1.1.1.5.2. Keratinosit Hiperproliferasyonu | 10 |
| 1.1.1.5.3. Endotelial Aktivasyon | 11 |
| 1.1.1.6. Klinik | 12 |

| | |
|---|----|
| 1.1.1.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis) | 12 |
| 1.1.1.6.2. Guttat Psoriasis | 13 |
| 1.1.1.6.3. Foliküler Psoriasis | 13 |
| 1.1.1.6.4. Saçlı Deri Psoriasis | 13 |
| 1.1.1.6.5. İnvers Psoriasis | 14 |
| 1.1.1.6.6. Palmoplantar Psoriasis | 14 |
| 1.1.1.6.7. Püstüler Psoriasis: | 14 |
| 1.1.1.6.7.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch) | 14 |
| 1.1.1.6.7.2. İmpetigo Herpetiformis | 14 |
| 1.1.1.6.7.3. Annüler Püstüler Psoriasis | 15 |
| 1.1.1.6.7.4. Lokalize Püstüler Psoriasis | 15 |
| 1.1.1.6.7.4.1. Palmoplantar Püstüler Psoriasis | 15 |
| 1.1.1.6.7.4.2. Akrodermatitis Kontinua | 15 |
| 1.1.1.6.8. Eritrodermik Psoriasis | 15 |
| 1.1.1.6.9. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu | 16 |
| 1.1.1.6.10. Napkin Psoriasis | 16 |
| 1.1.1.6.11. Psoriasisde Tırnak Tutulumu | 16 |
| 1.1.1.6.12. Psoriatik Artrit | 16 |
| 1.1.1.6.13. Psoriasisde Mukoza Tutulumu | 17 |
| 1.1.1.7. Psoriasisde Eşlik Eden Komorbiditeler | 17 |
| 1.1.1.7.1. Psoriatik artrit | 17 |
| 1.1.1.7.2. Crohn hastalığı | 17 |
| 1.1.1.7.3. Metabolik sendrom | 17 |
| 1.1.1.7.4. Obezite | 18 |
| 1.1.1.7.5. Kardiyovasküler hastalıklar | 18 |
| 1.1.1.7.6. Maligniteler | 18 |
| 1.1.1.7.7. Otoimmün Bullöz Hastalıklar | 18 |
| 1.1.1.8. Histopatoloji | 19 |
| 1.1.1.9. Klinik skorlama | 19 |
| 1.1.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı | 20 |
| 1.1.1.11. Tedavi | 20 |
| 1.1.1.11.1. Psoriasisde Topikal Tedavisi | 21 |
| 1.1.1.11.1.1. Kortikosteroidler | 21 |
| 1.1.1.11.1.2. Kalsipotriol | 22 |

| | |
|---|----|
| 1.1.1.11.1.3. Salisilik Asit ve Diğer Keratolitikler | 22 |
| 1.1.1.11.1.4. Nemlendiriciler | 22 |
| 1.1.1.11.1.5. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri | 22 |
| 1.1.1.11.1.6. Topikal Antimetabolitler | 22 |
| 1.1.1.11.1.7. Katran | 22 |
| 1.1.1.11.1.8. Antralin | 23 |
| 1.1.1.11.1.9. Tazaroten | 23 |
| 1.1.1.11.2. Psoriasisin Sistemik Tedavisi | 23 |
| 1.1.1.11.2.1. Retinoidler | 23 |
| 1.1.1.11.2.2. Metotreksat | 24 |
| 1.1.1.11.2.3. Siklosporin | 24 |
| 1.1.1.11.2.4. Mikofenolat Mofetil | 25 |
| 1.1.1.11.2.5. Biyolojik Tedavi Ajanları | 25 |
| 1.1.1.11.3. Fototerapi | 26 |
| 1.1.2. Behçet Hastalığı | 26 |
| 1.1.2.1. Tanım | 26 |
| 1.1.2.2. Tarihçe | 26 |
| 1.1.2.3. Epidemiyoloji | 27 |
| 1.1.2.4. Etyopatogenez | 28 |
| 1.1.2.4.1. Genetik Faktörler | 28 |
| 1.1.2.4.2. İnfeksiyöz Ajanlar | 29 |
| 1.1.2.4.3. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein) | 30 |
| 1.1.2.4.4. Behçet Hastalığı İmmünolojisi | 30 |
| 1.1.2.4.4.1. Mannoza Bağlayıcı Lektin | 31 |
| 1.1.2.4.4.2. Toll-Like Reseptörler | 31 |
| 1.1.2.4.4.3. Hücresel immünite | 31 |
| 1.1.2.4.4.4. Sitokinler ve Diğer Mediatorlar | 31 |
| 1.1.2.4.4.5. Antijen Sunan Hücreler | 32 |
| 1.1.2.4.4.6. T Hücreleri | 32 |
| 1.1.2.4.4.7. Nötrofil ve Nötrofil Hiperaktivasyonu | 32 |
| 1.1.2.4.4.8. Monosit Fonksiyonları | 33 |
| 1.1.2.4.4.9. Humoral İmmünite | 33 |
| 1.1.2.4.5. Endotel Fonksiyon Bozukluğu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri | 33 |

| | |
|--|----|
| 1.1.2.4.6. Otoimmünite | 34 |
| 1.1.2.5. Klinik | 35 |
| 1.1.2.5.1. Oral Aftlar | 35 |
| 1.1.2.5.2. Genital Ülser | 36 |
| 1.1.2.5.3. Göz Bulguları | 36 |
| 1.1.2.5.4. Deri Bulguları | 36 |
| 1.1.2.5.4.1. Papülopüstüler Lezyonlar | 37 |
| 1.1.2.5.4.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar | 37 |
| 1.1.2.5.4.3. Yüzeysel Tromboflebit | 37 |
| 1.1.2.5.4.4. Ekstra Genital Ülserasyon | 38 |
| 1.1.2.5.4.5. Diğer Deri Bulguları | 38 |
| 1.1.2.5.5. Paterji Reaksiyonu | 38 |
| 1.1.2.5.6. Eklem Tutulumu | 39 |
| 1.1.2.5.7. Nörolojik Tutulum | 39 |
| 1.1.2.5.8. Gastrointestinal Tutulum | 39 |
| 1.1.2.5.9. Kardiyak Tutulum | 40 |
| 1.1.2.5.10. Vasküler Tutulum | 40 |
| 1.1.2.5.10.1. Arter Tutulumu | 40 |
| 1.1.2.5.10.2. Ven Tutulumu | 40 |
| 1.1.2.5.11. Pulmoner Tutulum | 41 |
| 1.1.2.5.12. Genitoüriner Sistem Tutulumu | 41 |
| 1.1.2.6. Gebelik ve Behçet Hastalığı | 41 |
| 1.1.2.7. Histopatoloji | 41 |
| 1.1.2.8. Laboratuvar Bulguları | 42 |
| 1.1.2.9. Tanı | 42 |
| 1.1.2.10. Ayırıcı Tanı | 42 |
| 1.1.2.9.11. Prognoz | 43 |
| 1.1.2.12. Tedavi | 43 |
| 1.1.2.12.1. Topikal Tedavi | 43 |
| 1.1.2.12.2. Sistemik Tedavi | 44 |
| 1.1.3. Preptin | 46 |
| 1.1.3.1. Tanımlama | 46 |
| 1.1.3.2. Sentezlenmesi ve Salınımı | 46 |
| 1.1.3.3. Preptinin Etkileri | 46 |

| | |
|--|-----------|
| 1.1.4. Amilin | 48 |
| 1.1.4.1. Tanımlama | 48 |
| 1.1.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı | 48 |
| 1.1.4.3. Amilin Reseptörleri | 49 |
| 1.1.4.4. Amilinin Vücuttaki Etkileri | 49 |
| 1.1.4.4.1. Gıda Alımı Üzerine Etkisi | 50 |
| 1.1.4.4.2. Amilinin Anorektik etkisi ve Gıdaların Mideden Bağırsaklara Salınımı Üzerine Etkisi | 51 |
| 1.1.4.4.3. Amilin ve Glukoz Homeostazisi | 52 |
| 1.1.4.4.4. Amilin ve İnsülin Direnci | 52 |
| 1.1.4.4.5. Glukagon Salınımı Üzerine Etkisi | 53 |
| 1.1.4.4.6. Amilinin Lipidler Üzerine Etkisi | 54 |
| 1.1.4.4.7. Amilinin Kemikler Üzerine Etkisi | 54 |
| 1.1.4.4.8. Amilinin Diğer Etkileri | 55 |
| 2. GEREÇ VE YÖNTEM | 56 |
| 2.1. Çalışma Planı | 56 |
| 2.2. Serum preptin ve Amilin Düzeylerinin Ölçümü | 58 |
| 2.3. İstatistiksel Analiz | 58 |
| 3. BULGULAR | 59 |
| 4. TARTIŞMA | 73 |
| 5. KAYNAKLAR | 82 |
| 6. ÖZGEÇMİŞ | 96 |

TABLO LİSTESİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1. PASİ skoru hesaplanması | 20 |
| Tablo 2. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri | 42 |
| Tablo 3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri | 57 |
| Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri. | 59 |
| Tablo 5. Psoriasisli hastaların klinik özellikleri. | 60 |
| Tablo 6. Behçet hastalarının klinik özellikleri. | 65 |
| Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri. | 66 |
| Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri. | 66 |

ŞEKİL LİSTESİ

| | | |
|------------------|---|----|
| Şekil 1. | Psoriasis immünpatogenezinin anahatları | 10 |
| Şekil 2. | Psoriasisli hastalarda PASİ skoru dağılımına göre DLQI değerleri. | 61 |
| Şekil 3. | Psoriasisli hastalarda PASİ skoruna göre yaş dağılımı | 61 |
| Şekil 4. | Psoriasisli hastalarda PASİ skoruna göre bel çevresi değerleri. | 62 |
| Şekil 5. | Psoriasis hastalarında PASİ skoruna göre VKİ değerleri. | 62 |
| Şekil 6. | Bel çevresi normal değerlerin üzerinde olan ve olmayanlarda ortalama serum preptin değerleri. | 67 |
| Şekil 7. | Bel çevresi normal değerlerin üzerinde olan ve olmayanlarda ortalama serum amilin değerleri. | 67 |
| Şekil 8. | Hasta ve kontrol grubunda serum trigliserid seviyeleri. | 68 |
| Şekil 9. | Metabolik sendromu olanlar ile olmayanlar arasında ortalama serum preptin değerleri. | 69 |
| Şekil 10. | Hasta ve kontrol grubunda serum insülin seviyeleri. | 70 |
| Şekil 11. | Hasta ve kontrol grubunda serum preptin seviyeleri. | 71 |
| Şekil 12. | Hasta ve kontrol grubunda serum amilin seviyeleri. | 71 |

KISALTMALAR LİSTESİ

| | |
|----------------|---|
| APC | : Antijen Sunan Hücreler |
| BH | : Behçet Hastalığı |
| CLA | : Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen |
| CGRP | : Kalsitonin-Gen İlişkili Peptid |
| DLQI | : Dermatology Life Quality Index |
| DM | : Diabetes Mellitus |
| ELISA | : Enzyme Linked Immuno Sorbant Assay |
| ENBL | : Eritema Nodosum Benzeri Lezyon |
| HDL | : High Density Lipoprotein |
| HSP | : Heat Shock Protein (Isı Şok Protein) |
| HLA | : İnsan Lökosit Antijeni |
| HOMA-IR | : Homeostasis Model Assesment of İnsülin Resistance |
| IAPP | : Adacık Amiloid Polipeptid |
| ICAM | : İnterselüler Adezyon Molekülü |
| IGF | : İnsulin Like Growth Factor |
| IGT | : Bozulmuş Glukoz Toleransı |
| IFN | : İnterferon |
| IL | : İnterlökin |
| LDL | : Low Density Lipoprotein |
| MBL | : Mannoza Bağlayıcı Lektin |
| MHC | : Major Histocompatibility Complex |
| PASİ | : Psoriasis Area and Severity Index |
| PCOS | : Polikistik Over Sendromu |
| PC | : Proprotein Convertase |
| RAMP | : Reseptör Aktivite Düzenleyici Protein |
| TNF | : Tümör Nekrozis Faktör |
| TGF | : Transforme Edici Büyüme Faktör |
| VCAM | : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü |
| VEGF | : Vasküler Endotelyal Growth Factor |
| VKİ | : Vücut Kitle İndeksi |
| VLDL | : Very Low Density Lipoprotein |

1. GİRİŞ

Psoriasis, karakteristik olarak eritemli, sedefi beyaz skuamli, kronik seyirli, keskin sınırlı papül ve plaklarla karakterize bir dermatozdur. Sıklıkla diz, dirsek, sakral bölge, saçlı deri ve eklemlerin dış kısmına yerleşmekle birlikte vücudun her yerinde görülebilir. Derinin yanı sıra deri eki olan tırnaklar, eklemlerde de tutulumu neden olabilir (1).

Dermatoloji polikliniklerine başvuran hastaların %6-8'inde psoriasise rastlanmaktadır. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok faktör suçlanmaktadır (2). Psoriasisin insan lökosit antijen (HLA) kompleksini etkileyen genleri de içeren genetik yatkınlık zemininde, inflamatuvar süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (3).

Behçet hastalığı (BH), ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik bir hastalıktır (4). Temel patolojisi vaskülit olan hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. Behçet hastalığı, tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir (5). Behçet hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın etiyolojisinde İnterlökin (IL)- 1, 6, 8 ve Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- α gibi proinflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmaktadır (6, 7).

Son yıllarda, psoriasise eşlik eden kronik inflamasyonun psoriasisli hastalarda metabolik ve vasküler bozuklukların gelişimine yol açtığı bildirilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip 2 diabetes mellitus (DM) gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir (8). Obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoproteininin düşük olduğu klinik ve metabolik bozukluklar, metabolik sendrom olarak tanımlanır (9). Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mortaliteye işaret eder. Bu sendrom özellikle şiddetli psoriasisli hastalarda belirlenmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada psoriasisli hastaların %8.2'sinde metabolik sendrom saptanmıştır (10).

Son yıllarda Behçet hastalarında da artmış insülin direnci olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (11-13). Yapılan bir çalışmada BH ile periferik insülin

direnci arasında anlamlı bir ilişki bulunduğu ve bu durumun BH'de gözlenen inflamasyon ve endotel disfonksiyondan kaynaklandığı bildirilmiştir (12).

Preptin, 34 aminoasitlik peptid yapılı yeni bir hormondur. Proinsülin benzeri büyüme faktörü II (pro IGF II) derivativesidir. Glukoza yanıt olarak, pankreasın beta hücrelerinden insülin ile birlikte sekrete olur. Preptinin, glukoz ile oluşan insülin sekresyonunun fizyolojik bir artırıcısı olduğu düşünülmektedir (14-16). Yapılan bir çalışmada açlık plazma preptin konsantrasyonunun tip 2 DM'li hasta grubunda, glukoz toleransı bozulmuş (IGT) hastalar ile sağlıklı kontrol grubuna kıyasla anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmanın sonucunda preptin ile glukoz-lipid metabolizması ve insülin rezistansı ile muhtemel bir bağlantı olduğu bildirilmiştir (17).

Amilin (adacık amiloid polipeptid) pankreas β hücrelerinde üretilen 37 amino asid içeren bir polipeptiddir. Gıda alımına cevap olarak insülin ile beraber sekrete edilir. Enerji homeostazı, kemik büyümesi ve beyin gelişiminde rol oynar (18-20). Amilin, insülin sekresyonunu inhibe ederken aynı zamanda pankreas β hücre ürünlerine direkt etki ile insülin aracılı glukoz alımını ve glukozun insülin sekresyonunu uyarmasını inhibe eder. Tip 2 DM'li hastalarda, insülin rezistansı olan obezlerde ve glukoz toleransı bozuk hastalarda amilin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (21).

Psoriasis ve Behçet hastalarında artmış metabolik sendrom ve insülin rezistansı olduğu bilinmekle birlikte literatürde psoriasis ve Behçet hastalığında preptin ve amilin düzeylerini inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, çalışmamızda insülin direnci ile ilişkili olan preptin ve amilin moleküllerinin psoriasis ve Behçet hastalarındaki serum düzeylerinin saptanması ve bunların hastalık şiddeti ile ilişkisinin ve patogenezdaki rollerinin araştırılması planlanmıştır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Psoriasis

1.1.1.1. Tanım

Psoriasis kronik ve rekürrent seyirli, özellikle saçlı deri ve ekstansör alanlara yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı eritemli skuamlı papuler lezyonlarla kendini gösteren, genetik, inflamatuvar bir dermatozdur (22).

1.1.1.2. Tarihçe

Psoriasis ile ilgili ilk tanımlamalar Hipokrat (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S.45) tarafından yapılmıştır, ancak hastalık için özgül bir terim kullanılmamıştır. Hipokrat, psoriasis olarak tanımlanabilecek durumlar için psora ve lepra terimlerini kullanmıştır. Daha sonra R. Willian (1757-1812), 1798'te lepra greacorum ve psora lepra adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ve psoriasis ayırmış ve psoriasisin klasik klinik betimlemesini yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve psoriasis sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur (23).

1.1.1.3. Epidemiyoloji

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların % 6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır (24). Dünyanın hemen her yerinde görülen hastalığın sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Psoriasis prevalansı epidemiyolojik çalışmalarda %0.2 ile %4.8 arasında, ortalama %2 oranında bildirilmektedir. En yüksek prevalans Norveç'tedir. Hastalığın prevalansı İngiltere'de %1.5-1.6, Amerika Birleşik Devletleri'nde %0.5-2.5 ve Çin'de %0.2'dir. Hemen hemen her ırkta tanımlanan hastalık zencilerde, Asyalılarda ve sarı ırkta nadirken, eskimolarda neredeyse hiç görülmemektedir (25). Türkiye'de yapılan bir çalışmada psoriasis prevalansı %1.3 olarak saptanmıştır. Ayrıca, hastalığın kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir. Aile öyküsü kadınlarda %25, erkeklerde %37 olarak tespit edilmiştir (26). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir çalışmada psoriasis görülme sıklığının son 30 yılda ikiye katlandığı ileri sürülmüştür (27).

Her iki cinsten eşit oranda ve doğumdan itibaren her yaşta görülebilen hastalık, aile öyküsü olanlarda daha erken yaşlarda başlama eğilimindedir. Bununla beraber psoriasis başlangıç yaşının 20-30'lu ve 50-60'lı yaşlarda iki kez pik yaptığı bilinmektedir. Hastaların yaklaşık %75'inde psoriasisin ilk ortaya çıkışı 40 yaşından öncedir. Kadınlarda başlangıç yaşı daha erken olmakla birlikte hastalığın seyri erkekler ile aynıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda hastaların %39'unda remisyon süresinin 1-54 yıl arasında değiştiği belirtilmiştir (28, 29). Çocukluk dönemi psoriasis %10 oranda 10 yaşından önce, %2 oranda da iki yaşından önce

başlamaktadır. Erken yaşta başlayan ve aile öyküsü bulunanlarda hastalık daha kötü seyirlidir (30).

1.1.1.4. Etiyoloji

1.1.1.4.1. Genetik Yatkınlık

Popülasyon çalışmaları, ailesel çalışmalar ve soyağacı analizlerinde psoriasis poligenik ve multifaktöryel bir kalıtımın bulunduğunu düşündüren bulgular saptanmıştır (25). Yaşam boyu psoriasis olma riski, anne ve babasında psoriasis olmayanlarda %2 iken ebeveynlerden birinde psoriasis varsa %14, her ikisinde varsa %41, bir kardeş etkilenmişse %6 olarak bulunmuştur. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda tek yumurta ikizlerinin %64'ünün aynı anda psoriasis olduğu, çift yumurta ikizlerinde bu oranın %15 olduğu gösterilmiştir (31).

Gen düzeyindeki çalışmalarda ilk olarak kromozom 6p lokusunda yerleşen bir psoriasis geni bulunarak Psoriasis Susceptibility I (PSORS1) adı verilmiştir. Bunu takiben farklı lokalizasyonlardaki diğer psoriasis genleri tanımlanmıştır. Psoriasis yatkınlığa neden olduğu düşünülen bu genlerdeki çeşitlilik, hastalığın poligenik ve multifaktöryel olduğu görüşünü desteklemektedir. Son çalışmalarda psoriasis ilişkili diğer genler PSORS1:6p21.3, PSORS2:17q25, PSORS3:4q, PSORS4:1q21, PSORS5:3q21, PSORS6:19p13-q13, PSORS7:1p34-35, PSORS8:16q12-q13, PSORS9:4q28-31 şeklinde dokuz farklı lokalizasyonda tespit edilmişlerdir (25).

İnsan Lökosit Antijen (HLA) sisteminin keşfi, psoriasis genetik zemininin tanımlanmasına yardımcı olmuştur. HLA tipleri ile psoriasis ilişkisi 30 yıldır bilinmektedir. Psoriasisli hastaların majör histokompabilite kompleksi (MHC), klas I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve klas II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir. Multifaktöryel bir hastalık olan psoriasis, etnik gruptan bağımsız olarak HLA CW6 alleli ile güçlü bir şekilde bağlantılıdır. HLA grupları ile ilişki erken başlangıçlı psoriasisde daha belirgin olarak tespit edilmektedir. HLA-Bw13 ve B13 pozitifliği hastalığın ailevi olduğunu göstermekle birlikte, oldukça yaygın deri tutulumu ve ilerleyici klinikle de ilişkilidir. Jeneralize püstüler psoriasisde HLA-Bw17, eritrodermik psoriasisde HLA-B13 ve B17 antijenleri birlikteliği bildirilmiştir. Poststreptokokal guttat psoriasisli hastalarda HLA-Cw6 insidansında artış daha belirginken, plak psoriasisde bu ilişki daha az tespit edilmektedir (25).

Başlangıç yaşı ve HLA tipine göre psoriasisde iki alt tip tanımlanmıştır:

1.1.1.4.1.1. Erken Başlangıçlı Tip (Tip I)

Kırk yaşından önce başlar, HLA–Cw 6, –B57 ve –DR7 genel popülasyondan daha sık saptanır. Ailesel kalıtım vardır. Hastalıktan sorumlu olan genler kromozom 4q6p, 16q, 17q ve 20q üzerinde yer alır.

1.1.1.4.1.2. Geç Başlangıçlı Tip (Tip II)

Kırk yaşın üzerinde başlar, HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel risk artışı yoktur. Eklem ve tırnak tutulumu daha belirgindir. En sık birliktelik HLA-Cw2 ile (2, 32).

1.1.1.4.2. Tetikleyici faktörler

1.1.1.4.2.1. Fiziksel Travma

Travma, psoriasis en önemli tetikleyici faktördür (2). Travma sonucu psoriatik hastaların sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması Koebner (izomorfik yanıt) fenomeni olarak tanımlanmıştır. Travma ile psoriatik lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre farklılık göstermekle birlikte genellikle 10-20 gün arasındadır (33).

Dermatit, furonkül, herpes zoster, liken planus, lenfanjit, miliyarya, fotosensitivite, pitriyazis rozea ve vitiligo psoriasis provake eden endojen faktörler arasında yer almaktadır (1). Abrazyonlar, akupunktur, kimyasal yanıklar, böcek ısırıkları, ekskoriyasyonlar, donma, laserasyon, radyasyon, basınç, sürtünme, kaşıma, traşlama, deri greftleri, yama testleri, cerrahi, tatuaj ve aşılama ise ekzojen faktörlerdendir (1, 34). Bazı hastalarda ise travma sonrası lezyon tamamen gerileyebilmektedir. Buna ters Koebner fenomeni adı verilir (35).

1.1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar

Çeşitli mikroorganizmaların psoriasisin ortaya çıkmasında veya alevlenmesinde etkili olduğu uzun süredir bilinmektedir. Bu mikroorganizmalar; bakteriler (*Streptokokus pyogenes*, *Stafilokokus aureus*), mantarlar (*Malassezia*, *Kandida albicans*) ve virüsler (*papilloma virüs*, *retrovirüs*, *endojen retrovirüsler*)' dir (36).

A grubu streptokokların (*Streptococcus pyogenes*) guttat psoriasis tetiklediği bilinmektedir. Grup C ve G streptokok türleri de psoriasis hastalarının tonsillerinden izole edilmiştir. Özellikle enfeksiyöz ajanlardan, β hemolitik streptokok enfeksiyonları guttat psoriasis gelişimine neden olabilmektedir (37). Sıklıkla akut

guttat psoriasisin akut streptokokal infeksiyonları izleyen 1–2 hafta içinde ortaya çıktığı bilinmektedir (38). Streptokokal M proteini keratin 16 ve keratin 17 ile yapısal olarak aynıdır. Guttat psoriasisde Streptokok spesifik T hücreleri tonsillerden deriye doğru göç eder ve keratinositlerden türeyen çapraz reaktif antijenleri tanıyarak inflamatuvar aktiviteyi oluştururlar (39). Human immunodeficiency virus (HIV) enfeksiyonu, diğer önemli tetikleyici enfeksiyonlardan biridir. Ani oluşan eritroderma, püstüler psoriasis, palmoplantar keratoderma, ani gelişen akut erüptif psoriasis, kronik stabil plak tipi psoriasisli bir hastanın aniden kötüleşmesinden, altta yatan HIV enfeksiyonu sorumlu olabilir (1).

1.1.1.4.2.3. İlaçlar

Psoriasisin alevlenmesine en sık sebep olan ilaçlar; β -blokerler, nonsteroidal inflamatuvar ilaçlar, antimalaryal ajanlar ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleridir. Daha nadir olarak klonidin, potasyum iyodür, olanzapin, amiodaron, digoksin, doksisisiklin, gemfibrozil, simetidin, imiquimod, interferon (IFN) α ve β penisilin, amoksisilin ve ampisilin gibi ilaçlarda psoriasisin tetiklenmesine sebep olabilir (36). Sistemik kortikosteroidler, psoriasisin hızla düzeltir, ancak tedavinin aniden kesilmesi, psoriasis lezyonlarının alevlenmesine hatta püstüler forma dönmesine neden olabilir (24, 29).

1.1.1.4.2.4. Güneş Işığı

Genelde güneş ışığı faydalı olmakla birlikte hastaların çok az bir kısmında psoriasis güçlü güneş ışığı ile tetiklenebilmektedir (31). Hastalık kış aylarında şiddetlenmekte, yazın güneş etkisi ile düzelebilmektedir (22). Yapılan bir çalışmada şiddetli fotosensitivitenin eşlik ettiği psoriasisin HLA-Cw6 ile ilişkili olduğu ve ağırlıklı olarak kadınları etkilediği, aile öyküsü olanlarda ultraviyolenin daha fazla etkili olduğu görülmüştür (40).

1.1.1.4.2.5. Alkol ve Sigara

Alkol önceden var olan psoriasisin tetikleyebilir ve hastalığı şiddetlendirebilir. Bunu hücrel immunitiyi baskılama, lenfositlerin proliferasyonunu artırma, proinflamatuvar sitokinleri artırma yoluyla yapmaktadır (41).

Sigara içmek psoriasisin değişik mekanizmalarla tetikleyebilir. Keratinositler nikotinik kolinerjik reseptörlere sahip olup, sigara içimiyle hücrelere kalsiyum girişi olmakta ve hücre turn-overı hızlanmaktadır. Buna ek olarak, sigara hücrelerde

oksidatif hasara yol açmaktadır. Psoriasis ile sigara arasındaki en belirgin ilişki palmoplantar püstülozis ile kurulmuştur (41).

1.1.1.4.2.6. Stres

Hastalığın başlangıcında veya alevlenmelerde ruhsal travmaların önemli bir rol oynadığı, psoriatic olguların genellikle içine kapanık, duygusal gereksinimlerini yansıtamayan, kendine güvensiz ve sosyal ilişkilerde başarısız kişilik yapılarına sahip olduğu bilinmekte, bu nedenle psoriasis psikosomatik hastalıklar içerisinde yer almaktadır (24). Stres, substans P ve vazoaktif intestinal peptid gibi nöropeptidler aracılığı ile keratinositleri uyarak etkili olmaktadır (42).

1.1.1.4.2.7. Metabolik Faktörler

Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psoriasis hastalığında iyileştirici etki göstermelerine rağmen anormal vitamin D3 seviyeleri hastalığı kötüleştirir (1). Psoriasis genel olarak gebelik döneminde düzelmeye, sonrasında ise kötüleşme görülmektedir (31). Bununla birlikte psoriasisin hamilelerde düşük, hipertansiyon veya sezeryanla doğuma yol açtığı gösterilmiştir (43).

1.1.1.5. Patogenez

Psoriasis, üzerinde en çok çalışılan hastalıklardan biri olmasına karşın, etyopatogenezi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Oluşumunda genetik bir yatkınlığın olduğu ve yaşamın herhangi bir döneminde tetikleyici faktörlerle ortaya çıktığı düşünülmektedir (1). Hastalığı tetikleyen faktör ne olursa olsun, keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve vasküler değişiklikler meydana gelmekte; bu değişiklikler hem doğal hem de kazanılmış immün sistem aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (44).

1.1.1.5.1. İmmün Sistemde T Hücre Aktivasyonu

Psoriasisin primer keratinosit hastalığı olmayıp, bir immün sistem hastalığı olduğunu destekleyen gözlem ve bulgular şunlardır:

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

2. Psoriasis olmayan bir vericiden alınan kemik iliğinin psoriasisli bir hastaya transplantasyonu sonrası psoriasisin iyileşmesi. Benzer şekilde psoriasis olan bir vericinin iliğinin, transplante edildiği kişide psoriasis oluşturması,

3. Ağır kombine immün yetmezliği olan farelere psoriatik hastaların nonlezyonel derisinin transplantasyonu ve otolog periferik beyaz kan hücrelerinin verilmesi sonrasında psoriasis gelişmesi,

4. Yüzeyinde IL-2 reseptörü taşıyan aktive T lenfositlerin apoptozla yok olmasına neden olan ve bir füzyon proteini olan DAB389IL-2 uygulaması sonrası psoriatik deride T lenfositlerin yok olmasına koşut olarak deri lezyonlarının da iyileşmesi,

5. İmmün sistemde özgün hedefleri olan biyolojik ajanlara iyi yanıt alınması,

6. İmmün sistemin hücre ve moleküllerinin manipülasyonu ile oluşturulan hayvan modellerinin oluşturulması (45).

Doğal ve kazanılmış immün sistemin fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller sitokin ve kemokinlerdir. Psoriasis lezyonlarında, aktive T lenfositler tarafından salınan ve tip 1 sitokinler olarak tanımlanan IL-1, 6, 8, 12, TNF- α , IFN- γ ve ayrıca IL-23, IL-17, IL-20, IL-18'in düzeyleri yüksektir (46). Bu sitokinlerin hastalıkta görülen keratinosit proliferasyonuna ve kronik inflamasyona neden olduğu bilinmektedir (45). Psoriasis hastalarının lezyonlu derisinde ve periferik kanda tip1 sitokin yapımının arttığı tespit edilmiştir. Normal deride T hücrelerin çoğu damar içinde ve lenf nodlarının derinlerinde bulunurlar ve 'saf' T hücrelerini (CD45RA+) temsil ederler. Dermis ve epidermiste nadir bulunan T hücreleri ise daha önceki immün aktivasyonlardan kalma 'hafıza' T hücreleridir (CD45RO+). T helper hücreler dermiste, T süpressör hücreler ise çoğunlukla epidermis veya dermoepidermal bileşkede yerleşirler (47).

Psoriatik lezyonlarda bol miktarda dentritik hücre (DH) varlığı saptanmıştır. Dentritik hücreler, hem psoriasisteki antijenin alınıp, işlemden geçirilip saf T-lenfositlerine sunumunu sağlar, hem de salgıladığı sitokinler aracılığıyla immün yanıtın ne yönde gelişeceğini yani T hücrelerinin hangi türe doğru polarize olacağını belirler. Bu nedenle dentritik hücreler, psoriasis patogeneğinde immün yanıtın gerçekleşip gerçekleşmeyeceğini, gerçekleşecek ise de ne yönde gelişeceğini belirleyen anahtar rolündeki hücrelerdir (45).

Birçok uyarana (ilaçlar, enfeksiyonlar, stres ve benzeri uyaranlar) yanıt veren plazmositoid dentritik hücreler, psoriasis patogeneğinde erken dönemde çok önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokin olan IFN- α 'yı diğer hücrelerden 1000 kat daha

fazla üretmektedir. Psoriasis lezyonlarında plazmositoid dentritik hücrelerin sayıca arttığı ve IFN- α yolağının aktive olduğu saptanmıştır (45, 48). Psoriasis oluşumundaki çok önemli diğer bir DH türü olan myeloid dentritik hücreler ise TNF- α üretmekte, saf T hücrelerinin Th1 ve Th17 polarizasyonunu sağlamaktadır (45).

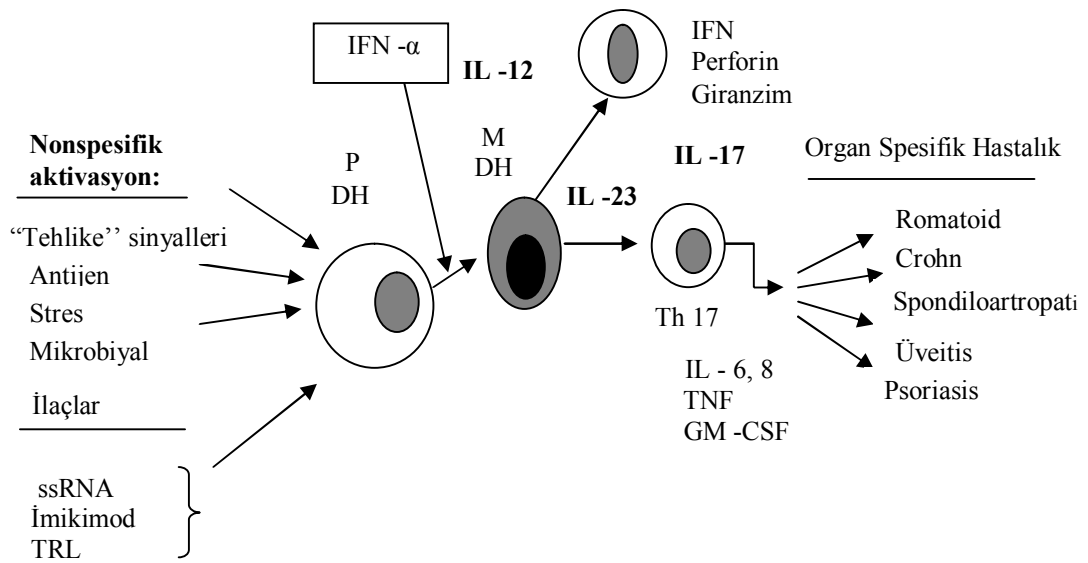
Antijen sunma kapasitesine sahip olan monosit ve makrofajlar psoriasisde erken infiltre olan hücreler arasındadır. Makrofaj infiltrasyonunun, epidermal sinyaller ve dentritik hücrelerden salınan sitokinler aracılığıyla olduğu düşünülmektedir. Monosit ve makrofajlar IL-12 ve TNF- α üreterek psoriasis patogeneziye katkıda bulunmaktadır (49, 45).

Nötrofillerin, erken lezyonlarda epidermis içerisinde ve özellikle de parakeratoz alanlarında yoğun olarak bulunmaları, buna karşın eski lezyonlarda sayılarının az olması hastalığın oluşumunda erken evrede önemli rolleri olabileceğini düşündürmektedir (45). Psoriatik nötrofiller HLA-DR gibi aktivasyon belirteçleri ekspere etmekte ve T hücrelerine süperantijen sunabilmektedir. Ayrıca nötrofil elastazının keratinosit proliferasyonunu artırıcı etkisi bulunmaktadır. Nötrofiller salgıladıkları inflamatuvar sitokinlerle (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α ve IFN- γ) psoriatik olaylar zincirine katkıda bulunmaktadır (45, 50).

Aktif T hücreleri (CD45RO+) 'kutanöz lenfosit ilişkili antijen' (CLA) eksprese ederler. CLA, dermisteki endotel hücre yüzeyinde bulunan adezyon moleküllerine (E-selektin ve P-selektin) bağlanmayı sağlar. Bu bağlanma bir taraftan T hücrelerini uyararak bu hücrelerin lenfosit fonksiyonu ile ilişkili antijen (LFA)-1 ve very late antijen (VLA)-4 eksprese etmelerine, diğer taraftan da endotel hücrelerini uyararak interselüler adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) eksprese etmelerine neden olur. Bu moleküllerin etkileşimi sonucu, aktif T hücrelerinin postkapiller venüller yolu ile dermise göçü sağlanır (51-55).

Aktif T hücreleri IFN- γ veya TNF- α gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. TNF- α aynı zamanda keratinositlerden 'vasküler endotel hücre büyüme faktörü' (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler (45). IFN- γ ve TNF- α , keratinositlerden IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ile büyüme faktörlerinin üretimini de sağlar. IL-18 ve IL-12

sinerjik olarak dentritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- γ üretimini artırır. Aktif T hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmak için IFN- γ ile sinerjik etki gösterir (51-53). TNF- α , IL-20, IFN- γ ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur. IFN- α ve IL-15, keratinositlerin apoptoza karşı dirençli olmasını sağlar. İnflamatuvar hücreler ve keratinositler tarafından üretilen kemokinler de psoriasisde lökositlerin toplanması, adezyonu ve trafiği için gereklidir (51-55). Psoriasisin immünoopatogenezi Şekil 1'de gösterilmiştir.



DH: Dendritik hücre, GM –CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör, MDH: Myeloid dendritik hücre, PDH: Plazmositoid Dendritik Hücre, TRL: Toll-like reseptör

Şekil 1. Psoriasis immünoopatogenezinin anahatları (45)

1.1.1.5.2. Keratinosit Hiperproliferasyonu

Psoriasisde tutulan bölgelerdeki derinin karakteristik özelliklerinden biri hiperproliferasyondur (1). Epidermal hücre döngüsü yaklaşık olarak sekiz kat kısalmıştır. Normal epidermal siklus 310 saat iken, psoriasisli hastalarda siklus süresi 36 saate kadar düşmüştür (1, 41, 52). Keratin heterodimerleri (K16/K6a ve K17/K6b) normal deride çoğunlukla bulunmazken, psoriatik lezyonlarda bunların ekspresyonu artmış olup ve bu abnormal keratin ekspresyonu T hücreleri için bir potansiyel antijenik hedef oluşturmaktadır (39).

Keratinositler çok sayıda sitokin üreterek derideki inflamatuvar reaksiyonu yönetebilmektedirler. Bu sitokinlerden transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α ,

psoriatik deride sergilenmesi artmış olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) artırır, anjiogenesisi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Ancak psoriasisdeki epidermal proliferasyonu uyaran en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerce üretilen IL-20 ve IL-22'dir. Bu sitokinlerden IL-22 keratinosit proliferasyonunun yanı sıra önemli antimikrobial peptidlerden β -defensinlerin yapımını da uyarır. Psoriatik deride normal bireylerde saptanmayan birtakım defensinlerin sergilendiği bilinmektedir. Psoriasisde antimikrobial peptidlerin de immün sistemi farklı basamaklarda aktive edebileceği ve derideki inflamasyonda rol oynayabileceğine ilişkin bulgular vardır (45).

Keratinositlerin artmış proliferasyonunda TGF, keratinosit büyüme faktör, epidermal büyüme faktör ve insülin benzeri büyüme faktör gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rolü olduğu düşünülmektedir (2).

1.1.1.5.3. Endotelial Aktivasyon

Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelial yarıklar gösterilmiştir (2). Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan interselüler adezyon molekülü (ICAM)- 1 ve E selektin ekspresyonunun olduğu saptanmıştır. Endotel hücreler için güçlü mitojen olan VEGF'nin endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve psoriasisde anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogeneziside kontrol edebildiği bildirilmiştir (41, 56).

Son yıllarda psoriasis patogeneğinde çeşitli metabolik faktörlerin rolü olduğu ileri sürülmüştür. Bunlar arasında hücre proliferasyonunu artıran putresin, spermin ve spermidin gibi poliaminler lezyonlu deride artmış olarak saptanmıştır. Yine lezyonlarda araşidonik asitin de arttığı gösterilmiştir (57).

Isı şok proteinlerinin de (HSP) psoriatik deride artışı gösterilmiştir. Bunlar anti-stres hücre içi proteinlerdir. Bunlar hücre içi ısı artışının yanı sıra travma ve stres gibi durumlarda oluşur ve normalde intraselüler lokalizasyonda hücre dışına çıkarlar. Toll-like reseptörleri tetikleyerek ve dentritik hücreleri uyararak immün yanıtı indüklerler. Psoriatik deride HSP 27, 60, 70 ve bunların ligandları olan CD91 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (41, 49).

1.1.1.6. Klinik

Psoriasisde deri, saçlı deri, eklem ve tırnaklar tutulabilmektedir. Derideki lezyonlar özellikle diz, dirsek, ekstremitte ekstansörlerine ve lumbosakral bölgeye yerleşir. Psoriasis, lezyonların morfolojilerine ve yerleşim yerlerine göre farklı klinik tiplere ayrılabilir (28).

Lezyonların morfolojik özelliklerine göre sınıflama:

- Psoriasis vulgaris
- Guttat psoriasis
- Püstüler psoriasis
- Eritrodermik psoriasis
- Foliküler psoriasis
- Seboreik psoriasis

Lezyonların yerleşim yerlerine göre sınıflama:

- Saçlı deri psoriasis
- Palmoplantar psoriasis
- İnvers psoriasis
- Tırnak psoriasis
- Psoriatik artrit
- Genital ve perianal psoriasis
- Napkin psoriasis

1.1.1.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)

Psoriasisin en sık görülen klinik formu olup, hastaların yaklaşık %90'nı oluşturur. Klinik olarak eritemli, keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı plaklar şeklinde izlenir. Lezyonlar simetrik dağılım gösterip; daha çok diz, dirsek, saçlı deri ve sakral bölgede yerleşir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travma ile açıklanmaktadır (1, 2).

Psoriasis plağının üstü künt bir bisturi ile kazınacak olursa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek mum lekesi fenomeni adını alır. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur. Psoriasis plağında skuamların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık ve nemli bir tabaka

kaldırılabilir. Bu, epiderminin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve son zar fenomeni olarak bilinir. Plakta kazımaya devam edilirse, skuamaların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına uymaktadır ve Auspitz belirtisi veya noktavi kanama belirtisi olarak bilinir. İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde hipopigmente bir zon gelişir. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanan bu belirti, Woronoff halkası olarak bilinmektedir (28, 58, 59).

1.1.1.6.2. Guttat Psoriasis

Özellikle çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülen bir psoriasis tipidir. Gövdede ve ekstremitelerde proksimallerinde genellikle streptokokkal enfeksiyonlardan sonra birden ortaya çıkan, küçük, damla şeklinde, daha az skuamlı psoriatik papüller şeklinde görülür. Psoriasisın bu formu en sık HLA-Cw6 geniyle ilişkilidir. Antistreptolizin titreleri çoğunlukla yükselmiştir. Enfeksiyonun gerilemesiyle lezyonlar genellikle kendiliğinden kaybolur (29).

1.1.1.6.3. Foliküler Psoriasis

Kıl folikülleri üzerinde yerleşen noktasal büyüklükteki lezyonlardır ve genellikle gövde yerleşimlidir. Küçük düz lezyonlar liken planus ile karışabilir (2).

1.1.1.6.4. Saçlı Deri Psoriasis

Psoriasisın en sık yerleştiği alanlardan biri saçlı deridir. Psoriasisli hastaların %50'sinde saçlı deri tutulumu görülmektedir. Diğer vücut bölgelerindeki psoriasis lezyonları ile birlikte görülebileceği gibi, deride hiçbir lezyon olmadan tek başına da ortaya çıkabilir (60). Saçlı deride diffüz eritem ve skuamla karakterize seboreik dermatit benzeri lezyonlar şeklindedir. Plaklar saçlı deri hizasına kadar uzanabilir veya saçlı deriyi aşabilir. Genellikle skuamalar saçların çıkışını engellemez ve saçlar skuamaları delerek çıkarlar. Baş, saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapuler bölge gibi seboreik bölgelere de yerleşim gösterir (28).

1.1.1.6.5. İnvers Psoriasis

Kasık, koltuk altı, meme altı, gluteal kıvrım, göbek, parmak araları ve retroaurikuler bölge gibi intertriginöz alanları tutan psoriasis lezyonlarıdır. Psoriasis vulgaris seyrinde herhangi bir dönemde bu alanlarda lezyon olabileceği gibi %5 olguda sadece invers bölgeler tutulur. Tipik olarak simetrik yerleşen, keskin sınırlı, canlı kırmızı renkli, infiltrate plaklar ile seyrederek. Psoriasis lezyonlarından farklı olarak skuam çok az veya yoktur (61).

1.1.1.6.6. Palmoplantar Psoriasis

Palmoplantar psoriasis ise, el içi ve ayak tabanında kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psoriasis eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir (62). Şiddetli seyrettiğinde el hareketlerini kısıtlayabilir. Bu formda fenomenler negatiftir (24).

1.1.1.6.7. Püstüler Psoriasis

1.1.1.6.7.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)

Psoriasisin nadir görülen ve steril püstüllerle seyreden bir formudur. Genelde sistemik steroid tedavisinin ani kesilmesi, araya giren tetikleyici faktörler, kalsiyum düşüklüğü veya irritan tedavilere bağlı olarak psoriasis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişebileceği gibi doğrudan da oluşabilir. Eritemli zeminde steril püstüller, yüksek ateş, halsizlik, poliartralji gibi genel semptomlar eşliğinde birden bire ortaya çıkar. Püstüller birkaç günde kurur, bunu yeni püstül atakları izler. Püstülün etrafındaki eritem genellikle yayılma eğiliminde olup eritrodermiye yol açabilir. Sedimantasyon artışı, lökositoz, lenfopeni, negatif azot dengesi görülebilir. Hızla tedavi edilmesi gereken bir tablodur. Yaygın formları tedavi edilmezse akut fazda fatal seyredebilir (29).

1.1.1.6.7.2. İmpetigo Herpetiformis

Nadir görülen bir hastalıktır. Gebeliğin generalize püstüler psoriasis olarak kabul edilir. Fleksural bölgelerden başlayıp, yayılan, gruplaşma eğilimli, simetrik yerleşimli, eritemli, üzeri püstüler lezyonlarla karakterizedir. Seyri sırasında mukoz membran tutulumu, subungual püstüllere bağlı onikoliz görülebilir. Kıvrım bölgelerinde vejetatif karakter kazanabilir. Genellikle hipokalsemi ile birliktelik

izlenir. Genellikle gebeliğin son trimesterinde, bazen de lohusalık döneminde görülebilir. Sonraki gebeliklerde sıklıkla nüks izlenir (1, 24).

1.1.1.6.7.3. Annüler Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasisın nadir bir formudur. Daha çok çocuklarda görülür. Keskin sınırlı eritem olarak başlayan lezyon daha sonra eritema sentrifuguma benzer şekilde çevreye doğru genişler. Aktif olarak ilerleyen lezyonların kenar kısımlarında püstüller oluşur ve bu püstüller kuruyarak skuam bırakırlar (24, 63).

1.1.1.6.7.4. Lokalize Püstüler Psoriasis

Generalize püstüler psoriasisden farklı olarak bu tipte sistemik semptomlar görülmez. Klinik olarak iki farklı alt tipi vardır (63).

1.1.1.6.7.4.1. Palmoplantar Püstüler Psoriasis

Kadınlarda ve aile öyküsü olanlarda daha sık görülen kronik, tekrarlayan, bir formdur. Klinik olarak palmo-plantar bölgede özellikle de tenar ve hipotenar bölgeye yerleşmiş, eritemli zeminde 2-4 mm'lik püstüller şeklinde izlenir. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte hastalarda altta yatan kontakt duyarlılık dikkat çekmektedir. Sigara içimi, tonsillit, nem ve yüksek sıcaklık hastalık aktivasyona neden olabilir (64). Hastalık remisyon ve relapslarla giden kronik bir seyir izler (1).

1.1.1.6.7.4.2. Akrodermatitis Continua

Psoriasisın bir varyantı olup olmadığı tartışmalıdır. El ve ayak parmakları tutan proksimale ilerleyen steril püstüler erüpsiyon olup, şiddetli seyreden durumlarda, tırnak ve distal falankların kaybına neden olan bir rahatsızlıktır. Püstüller birleşip, polisiklik pürülan gölcükler meydana getirir (64).

1.1.1.6.8. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasisın yüz, eller, ayaklar, tırnaklar, gövde ve ekstremiteler olmak üzere vücudun %90'dan fazlasını tutan yaygın formudur (1, 24). Psoriasisın tüm bulguları görülmesine karşın eritem en baskın özelliğidir. Psoriasis vulgarisli hastalarda, tetikleyici faktörlere veya tedaviye bağlı komplikasyon olarak gelişebileceği gibi, psoriasis vulgaris lezyonları gözlenmeden aniden de başlayabilir. Lenfadenopati, ateş, halsizlik olabileceği gibi vazodilatasyon nedeniyle aşırı sıvı-elektrolit kaybı ve hipotermi, deskuamasyon nedeniyle protein kaybı ve deri bariyerinin ortadan kalkmasıyla sepsis gibi sistemik komplikasyonlar görülebilir. Tedaviye dirençli, ölümcül seyredebilen, ağır bir klinik tablodur (1).

1.1.1.6.9. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu

Erkeklerde özellikle glans peniste psoriasis lezyonları görülebilir. Psoriasis nadiren kadınlarda vulvar bölgede yakınmalara neden olabildiği de bilinmektedir. Perianal bölgede orta hatta fissürle karakterize psoriatik lezyonlar görülebilmektedir (2).

1.1.1.6.10. Napkin Psoriasis

Genellikle 2-8 aylık bebeklerde arabezi bölgesinde izlenen psoriasis tanımlamak için kullanılan terimdir (28).

1.1.1.6.11. Psoriasisde Tırnak Tutulumu

Psoriasisli hastaların yaklaşık %50-56'sında tırnak tutulumu görülmektedir. Hastaların yaşam boyu izlenmesi halinde bu oranın %80-90'lara ulaştığı bildirilmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık tutulur. Hastanın yaşı, hastalık süresi, şiddeti ve psoriatik artrit varlığı ile orantılı olarak tırnak tutulumunun şiddetinde artış görülür (65).

Tırnak psoriasisinde görülen başlıca bulgular, renk değişiklikleri, lökonişi, toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), onkolizis, yüksük tırnak, tırnak plağında kalınlaşma, tırnak yatağında yağ damlası görünümü, transvers sırtlanmalar, Beau çizgileri, splinter hemorajiler, subungual hiperkeratoz ve psoriatik paronişidir (65).

1.1.1.6.12. Psoriatik Artrit

Psoriasis hastalarının %5-8'inde artrit geliştiği kabul edilmektedir. Her yaşta ortaya çıkabilir ancak erken başlangıçlı olgularda seyir daha hızlıdır. Psoriatik artritli hastaların %80'inde tırnak tutulumu gözlenmektedir. HLA-B27 doku grubuna sahip olan hastalarda psoriatik artrit sıklığı artmıştır. Artrit %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür, %10 olguda önce, %15 olguda ise deri tutulumu ile birliktelik gösterir. En sık distal interfalangeal eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. HLA-B27 ile birlikteliği olan hastalık aynı zamanda seronegatif spondiloartropati grubunda yer alır (66). Psoriatik artrit farklı klinik formlarda görülebilir. En sık kullanılan Moll ve Wright'ın tanımladığı sınıflandırmadır (67). Buna göre 5 klinik form vardır:

- 1) El ve ayak distal interfalangial eklemlerinin etkilendiği klasik form
- 2) Asimetrik oligoartiküler artrit

3) Simetrik poliartiküler form

4) Artritis mutilans

5) Spondilitik form

1.1.1.6.13. Psoriasiste Mukoza Tutulumu

Psoriasiste mukoza tutulumu çok seyrek görülmekte olup, genellikle püstüler ve akut eritrodermik formda ortaya çıkar. Tipik lezyonlar keskin sınırlı, anüler şekilli, gri, beyaz veya sarımsı plaklar şeklindedir. Özellikle dilde lezyonlar oluşabilir ve coğrafik dil görünümüne yol açar (61).

1.1.1.7. Psoriasis Eşlik Eden Komorbiditeler

Son yıllarda, psoriasis eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriasiste görülen kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip 2 DM gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir (68).

1.1.1.7.1. Psoriatik artrit

Psoriatik artritli olan hastalarda ankilozan spondilit ve HLA-B27 pozitif spondiloartropatiler normal popülasyona göre daha sık görülür (68).

1.1.1.7.2. Crohn hastalığı

Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında psoriatik hastalarda 7 kat daha sık Crohn hastalığı saptanmıştır (68).

1.1.1.7.3. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom, obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein düşük olduğu klinik ve metabolik bozuklukların genel ismidir. Metabolik sendrom durumunda kardiyovasküler hastalık, DM ve inme riskinin arttığı gösterilmiştir (68). Sommer ve ark. (69) yaptıkları çalışmada plak psoriasisli 581 hastanın verilerini 1044 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıklarında; psoriasisli hastalarda DM sıklığının 2.48 kat, hipertansiyonu 3.27 kat, koroner kalp hastalığını 1.95 kat ve hiperlipidemi de 2.09 kat daha fazla olarak saptamışlardır.

1.1.1.7.4. Obezite

Psoriasisli hastalarda obezite prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. Obezite, psoriasisle ilişkili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. Vücut kitle indeksi (VKİ), psoriasisli hastalarda özellikle de kadınlarda normal popülasyondan daha yüksektir. Bu nedenle de VKİ'nin 30'dan büyük olmasının psoriasis gelişme riskini arttırdığı öne sürülmektedir. Obezlerde psoriasisin daha şiddetli seyrettiği görülmüştür (68).

1.1.1.7.5. Kardiyovasküler hastalıklar

Psoriasis patogeneğinde yer alan antijen sunumundaki artış, T hücre aktivasyonu, salınan sitokinler ve C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinin neden olduğu sistemik inflamasyon bu hastalarda kalp hastalıklarının daha sık görülmesini açıklamaktadır (70).

Rocha ve ark. (71) yaptığı çalışmada; total kolesterol, trigliserid, low density lipoprotein (LDL), very low density lipoprotein (VLDL), lipoprotein a, apolipoprotein A1, apolipoprotein B düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek, high density lipoprotein (HDL) düzeyi ise düşük bulunmuştur. Psoriasisli hastaların kardiyovasküler hastalıklar için risk grubunda oldukları ve düzenli aralıklarla kontrol edilmeleri gerektiği, vitamin A ve E gibi antioksidan vitaminlerden zengin beslenmeleri gerektiği bildirilmiştir. Psoriasisde artmış olan TNF- α , IFN- γ ve IL-2 gibi inflamatuvar sitokinlerin de kardiyovasküler hastalıkların gelişimine katkıda bulunduğu gösterilmiştir (72).

1.1.1.7.6. Maligniteler

Psoriasisde immünolojik bir aktivasyon olduğu için lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür. Özellikle Non-Hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski normal popülasyondan daha yüksek bulunmuştur (68).

1.1.1.7.7. Otoimmün Büllöz Hastalıklar

Birçok otoimmün büllöz hastalıkların psoriasis tedavisi sırasında ortaya çıktığı bilinmektedir. En sık rapor edilen birliktelik büllöz pemfigoid ile olup; diğer otoimmün büllöz hastalıklar ile birliktelik gösteren olgular da mevcuttur. Psoriasis tedavisinde kullanılan psoralen+UVA (PUVA) ve ultraviyole B (UVB) gibi tedavi yöntemlerinin, salisilik asit, ditranol gibi topikal iritan maddelerin büllöz hastalıkların gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (73).

1.1.1.8. Histopatoloji

Psoriasis tanısında dermatopatolojik inceleme dışında rutin kullanılan başka bir laboratuvar yöntemi bulunmamaktadır (59). Lezyonun süresi ve lokalizasyonuna göre histopatoloji değişkenlik gösterir. Aktif bir lezyonda karakteristik değişiklikler epidermisteyken, kronik plak tipi lezyonlarda ise hem epidermis hem de dermiste görülür (24).

Psoriasisın erken döneminde; dermiste hafif, yüzeysel perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon, ödem ve eritrosit ekstravasyonu izlenir. Bunları takiben, epidermiste alt katmanlarda fokal spongiöz ve hafif lenfosit infiltrasyonu gözlenir. Epidermiste nötrofil infiltrasyonu ve nötrofillerin stratum spinosum içindeki birikimine Kogoj'un spongiöform mikropüstülleri denir. Psoriasisın başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi minimaldir, papillomatoz ve uzamış rete çıkıntıları da izlenmeyebilir (1, 2, 74).

İleri evre lezyonlarda ise yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillalar da dilatasyon ve kıvrımlı kapillerler izlenir. Epidermal hiperplazi ve korneum tabakasında parakeratoz oldukça belirgin olarak görülür. Parakeratotik korneum içinde Munro mikroapseleri olarak adlandırılan nötrofilik birikimleri oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış hatta yer yer kaybolmuştur (1, 2).

Eritrodermik psoriasisite tipik bir psoriasis bulgusu yoktur. Parakeratoz, hücre içi ve dışı ödem, akantoz, üst dermis ve epidermiste iltihabi hücre infiltrasyonu ile birlikte subakut dermatit görüntüsü vardır. Püstüler psoriasisite ise epidermiste dev spongiöform apseler oluşur. Bu apseler epidermise göç eden nötrofiller tarafından oluşturulur. Diğer bulgular psoriasis vulgarise benzerdir (75).

1.1.1.9. Klinik skorlama

Psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psoriasis alan şiddet indeksi (PASİ)'dir. PASİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır.

Psoriasis alan şiddet indeksi: $0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times A_b + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times A_g + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times A_a$. Formülde 'A' için verilecek değer psoriasis lezyonlarının yaygınlığı %10'un altında ise 1, %10-29 ise 2, %30-49 ise 3, %50-69 ise 4, %70-89 ise 5, %90-100 ise 6 olarak

belirlenir. E, I ve D için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir (76) (Tablo 1).

Tablo 1. PASİ skoru hesaplanması

| Etkilenen yüzey alanı (A) | | Eritem (E), İndürasyon (I), Deskuamasyon (D) | |
|---|------------|--|-----------------|
| 0: yok | 4: %50-69 | 0: yok | 3: belirgin |
| 1: <%10 | 5: %70-89 | 1: hafif | 4: çok belirgin |
| 2: %10-29 | 6: %90-100 | 2: orta | |
| 3: %30-49 | | | |
| Baş (b), Üst ekstremiteler (ü), Gövde (g), Alt ekstremiteler (a) | | | |
| $0.1xA_b(E_b+I_b+D_b)+0.2xA_ü(E_ü+I_ü+D_ü)+0.3xA_g(E_g+I_g+D_g)+0.4xA_a(E_a+I_a+D_a)$ | | | |

1.1.1.10. Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psoriasisın tanısında; detaylı anamnez, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenler ve histopatolojik inceleme yararlanılacak yöntemler arasındadır (1).

Kronik plak tip psoriasis ayırıcı tanısında; liken simpleks kronikus, pitriazis rubra pilaris, hipertrofik liken planus, numuler ekzema düşünülmelidir. Guttat psoriasis; pitriazis rozea, guttat parapsoriasis, numüler dermatit, seboreik dermatit, pitriazis likenoides kronika, sifiliz II. devir papülleri, dissemine diskoid lupus eritematozus, subakut kutanöz lupus eritematozus yer almalıdır. Palmoplantar psoriasis; mikozis fungoides, sifiliz, edinsel keratodermalar, Reiter hastalığı, pitriazis rubra pilaris, liken simpleks kronikus ile yapılmalıdır. İnvers psoriasisın ayırıcı tanısı; seboreik dermatit, kandidiyazis, bakteriyel intertrigo ile yapılmalıdır. Saçlı deri psoriasisinde; seboreik dermatit, tinea kapitis süperfisiyalis, pitriazis rubra pilaris, pemfigus foliaceus düşünülmelidir (59).

Eritrodermik psoriasisın ayırıcı tanısında; ilaca bağlı eritrodermiler, mikozis fungoides/Sezary sendromu, pitriazis rubra pilaris, norveç uyuzu düşünülmelidir. Palmoplantar püstüler psoriasisın ayırıcı tanısında; bakteriyel palmoplantar püstüloz, id reaksiyonu, dizhidrotik ekzema, tinea pedis, kontakt dermatit, akrodermatitis kontinua'nın ayırıcı tanısında; bakteriyel, viral, kandidal, sifilitik paronişi. Generalize püstüler psoriasisın ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erüpsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus, psoriatik artropatinin ayırıcı tanısında ise; romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı ve gut düşünülmelidir (1, 59).

1.1.1.11. Tedavi

Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasisın yaygınlığı, süresi ve tipi, daha önce uygulanan tedaviler, sosyoekonomik ve psikolojik durum, eşlik eden hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Tedavide temel amaç

DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal yenilenme zamanını normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamaktır (24).

Psoriasisde klinik alevlenmelerin önlenmesi ve tedaviye destek açısından düzenli egzersiz yapılması, alkol ve sigara kullanılmaması, sağlıklı beslenme, travmadan ve kaşınmadan kaçınılması, stresin azaltılması, başta β hemolitik streptokoklar olmak üzere infeksiyonlardan ve antimalaryal ilaçlar, lityum, interferon gibi psoriasis tetikleyen ilaçlardan kaçınılması gerekir (77).

1.1.1.11.1. Psoriasisın Topikal Tedavisi

Topikal tedaviler, eskiden beri hafif ve orta şiddette psoriasis tedavisinin temelini oluşturur. Hastalığın şiddetli olduğu durumlarda ise sistemik tedavilerle kombine olarak kullanılmaktadırlar. Topikal ajanları inceleyecek olursak;

1.1.1.11.1.1. Kortikosteroidler

Dünyada psoriasis tedavisinde en sık reçete edilen topikal ilaçlardır. Tedavide kortikosteroidlerin anti-inflamatuvar, anti-proliferatif ve immünsüpresif özelliklerinden faydalanılır (78). Sıklıkla hafif, orta dereceli psoriasisde ve diğer topikal tedavilerin irritasyona sebep olduğu fleksural alanlarda kullanılır. Krem, merhem, losyon, jel ve köpük formları vardır (29). Vazokonstriksiyon geliştirme güçlerine göre 4 gruba ayrılırlar. Psoriasisde genellikle potent ve süperpotent olanlar tercih edilir. Süperpotent kortikosteroidlerin fazla miktarlarda kullanımının generalize püstüler psoriasis tetiklediği bildirilmiştir (79).

Kortikosteroidler, antralin, vitamin D3 analogları ve tazaroten ile kombine olarak da kullanılabilir. Bu şekilde hem kortikosteroidlerin kullanılan miktarı azaltılabilir, kullanım süreleri kısaltılabilir hem de ortaya çıkabilecek sinerjiden yararlanılır. Ayrıca keratolitik bir ajanla kombine edilebilir veya oklüzyon altında uygulanabilir (80).

Güçlü kortikosteroidler 2 haftadan fazla kullanılmamalı ve kullanılan miktar haftada 50 mg'ı aşmamalıdır (81). Deride atrofi, telenjektazi gelişimi, stria, steroid aknesi, hipertrikoz, tedavi sonrası hızlı yineleme, tedavi süresince etkinin azalması yanında özellikle çocuklarda geniş alanlara uzun süreli kullanımda sistemik etki ile hipotalamik-pituiter-adrenal aksta baskılanma topikal kortikosteroidlerin muhtemel yan etkileri arasındadır (80).

1.1.1.11.1.2. Kalsipotriol

Vitamin D3 analogları etkisini epidermal proliferasyonu inhibe ederek, kornifikasyonu uyararak ve inflamasyonu baskılayarak gösterir. Hafif ve orta şiddette psoriaisisi olan, toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu olgularda endikedir. En sık görülen yan etki lezyonel ve perilezyonel irritasyondur. Hiperkalsemi ve renal yetmezlik durumlarında kullanılmamalıdır (80). Kortikosteroidlerle kombine kullanımı (hafta sonu kortikosteroid, diğer günler kalsipotriol gibi) etkinliği artırırken, kortikosteroidlerin yan etkilerini de azaltır (81).

1.1.1.11.1.3. Salisilik Asit ve Diğer Keratolitikler

Psoriatik lezyonların skuamalarını gidermede ve bu yolla diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırmada etkilidirler. Bu amaçla sıklıkla salisilik asit (% 2-6), üre içeren nemlendiriciler (%10-40) ve glikolik asit kullanılır. Bu ialışlar yüksek konsantrasyonlarda uygulandığında irritasyona neden olabilir. Geniş alanlara uygulandığında ve salisilik asitin 3 gr'ı geçmesi durumunda salisilat toksisitesine sebep olabileceği unutulmamalıdır (82).

1.1.1.11.1.4. Nemlendiriciler

Hafif psoriasis vakaları sadece nemlendiriciler ile tedavi edilebilir. Nemlendiricilerin tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek relaps gelişmesini geciktirir (2).

1.1.1.11.1.5. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus nonsteroidal immün modülatör makrolaktamlar olup, kalsinörin enzimini inhibe eder ve IL-2 üretimi ile T hücre aktivasyonu ve proliferasyonunu bloke ederek etki gösterirler. Topikal steroidlerin uzun süreli kullanımında yan etkilerinin görüldüğü yüz, fleksural alanlar ve anogenital bölge gibi yerlerde psoriasis için etkili, güvenli ve iyi tolere edilebilen ilaçlardır (83, 84).

1.1.1.11.1.6. Topikal Antimetabolitler

En sık kullanılan topikal 5-florourasil'dir. Tırnak psoriasisinde %5'lik krem formunun haftada bir kez oklüzyonla 2-3 defa uygulanması 5-florourasil pulse tedavisi olarak da tanımlanmıştır (85).

1.1.1.11.1.7. Katran

Kömür katranı psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biridir. Anti-inflamatuar, anti-bakteriyel, anti-pruritik ve anti-mitotik etkilere sahiptir.

Katran özellikle kalın skuamlı plaklarda oldukça etkili olup %5-10 oranında katran içeren şampuanlar saçlı deri psoriasis tedavisinde tercih edilmektedir (78). Kötü kokusu, giysileri boyaması ve irritasyon riskinin yüksek olması nedeniyle kullanımı sınırlıdır (82).

1.1.1.11.1.8. Antralin

Psoriasis tedavisinde etkili ancak kullanım zorlukları olan bir topikal ajandır. Serbest radikaller oluşturarak gösterdiği antipsoriyatik ve antimitotik etkinin DNA sentez inhibisyonuna bağlı olduğu düşünülmektedir. 5-10 dakika süre ile % 0.1-1'lik konsantrasyonda sağlam deriye bulaştırmadan lezyonlara uygulanır, genellikle gınaşırı olarak ve her seansta 5 dakika arttırılarak tedaviye devam edilir. Yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerine irritasyon riski nedeniyle, püstüler psoriasis ve stabil olmayan psoriasisde alevlenmeye neden olabileceğinden kullanılması uygun değildir (80).

1.1.1.11.1.9. Tazaroten

Tazaroten, topikal bir retinoid olup etkisini keratinosit diferansiyasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltarak gösterir. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan vakalarda kullanılır (79). Günde bir kez geceleri kullanılan %0,05 ve %0,1'lik jel ve krem formları mevcuttur (80). Topikal kortikosteroidler ile birlikte kombine kullanımı irritasyon etkisini azaltır. Kullanımda dikkat edilecek en önemli nokta vücut yüzeyinin %20'sinden fazlasına uygulanmamasıdır. Güneşten korunmaya da özen gösterilmelidir. Gebelik sırasında asla kullanılmamalıdır (81).

1.1.1.11.2. Psoriasisın Sistemik Tedavisi

Sistemik tedavi endikasyonları; topikal tedavilere yanıt alınamayan durumlar, PASİ değerinin 10 ve üzerinde olması, psoriyatik artrit, dermatolojik yaşam kalite indeksinin (DLQI) anlamlı derecede etkilenmesi, yüz tutulumu, genital tutulum, tırnak tutulumu ve fototerapinin kontrendike durumlarıdır (86).

1.1.1.11.2.1. Retinoidler

Retinoidler, 1980 yılından beri psoriasis tedavisinde keratinosit proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu düzenlemeleri, antiinflamatuvar etkileri ve apoptozu indüklemeleri nedeniyle kullanılmaktadırlar. Başta generalize püstüler psoriasis olmak üzere psoriasisin tüm formlarında tek başına veya kombine olarak

kullanılabilir. Retinoidler, düşük dozda metotreksat ile kombine kullanılabileceği gibi PUVA ile kombine edilebilirler (80).

Baş ağrısı, halsizlik, keilit, psödötümör serebri, anoreksiya, hepatotoksisite, göz kuruluğu, palmar ve plantar bölgede deskuamasyon, eklem ağrıları, lipidlerde yükselme en iyi bilinen yan etkileridir. İlaç teratojen olup bırakıldıktan 3 yıl sonrasına kadar gebe kalınmamalıdır (86).

1.1.1.11.2.2. Metotreksat

Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar. Folik asit antagonistidir (2). Orta ve şiddetli plak psoriasisde, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis yanında psoriatik artrit tedavisinde endikedir. Başlangıç dozu 5-15 mg/hafta olup iyi tolere edilirse doz yükseltilebilir. İlaç haftada bir gün 15-25 mg parenteral olarak veya 24-36 saatlik sürede bölünmüş dozlarda oral olarak verilebilir (80).

Hepatotoksite, böbrek hasarı ve kemik iliği süpresyonu açısından dikkatli olunmalıdır. Bulantı, kusma, ülseratif stomatit, fototoksisite, akciğer fibrozisi, gibi yan etkileri görülebilir (81). Uzun süreli metotreksat tedavisinde en önemli yan etki hepatotoksisite olup 1,5 gramlık total kullanım sonrası tedaviye devam edilmek istenirse karaciğer biyopsisi yapmak gerekir (80). Son zamanlarda, serum prokollagen 3'ün tedavi süresince her üç ayda bir ölçümünün karaciğer biyopsisine alternatif olabileceği belirtilmektedir (87).

1.1.1.11.2.3. Siklosporin

1980 yılından beri psoriasis tedavisinde kullanılan en etkili geleneksel ajandır. İmmüsupresif etkisini yardımcı ve regulatuar T lenfositler, Natural Killer (NK) hücreleri, monositler ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu engelleyerek yapar (80).

Siklosporin özellikle yaygın, şiddetli inflamatuvar veya eritrodermik psoriasisde yararlıdır. 2-5 mg/kg/gün dozlarında kullanılmaktadır. En önemli ve en sık görülen yan etkisi nefrotoksisitedir. Siklosporinin nefrotoksisitesi çoğunlukla geri dönüşümsüz olduğu için böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya hipertansiyon tespit edildiğinde tedavi kesilmelidir (1).

1.1.1.11.2.4. Mikofenolat Mofetil

Mikofenolik asit içermekte olup, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilidir. Psoriasis tedavisinde 2g/gün dozunda önerilir. Aktif enfeksiyon durumlarında ve malignensili hastalarda kullanımı kontrendikedir. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma, diare, lökopeni ve malignite riskinin artmasıdır (88).

1.1.1.11.2.5. Biyolojik Tedavi Ajanları

Biyolojik ajanlar canlı hücrelerden rekombinan teknoloji ile elde edile farmakolojik aktiviteye sahip protein tabiatında maddelerdir. Psoriasis etyopatogenezinde etkili olan T hücrelerinin etyopatogenezdeki yolları ve inflamatuvar sitokinlerin aktivasyonunu inhibe ederek etki eder. Günümüzde psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanları üç ana gruba ayırabiliriz:

1. T hücre inhibitörleri (Efalizumab, Alefasept)
2. Tümör Nekrozis Faktör- α inhibitörleri (Etanercept, İnfliksimab, Adalimumab)
3. IL-12-23 yolu inhibitörleri (Ustekinumab)

Efalizumabın kullanımı tüm dünyada askıya alınmış olup, alefasept ve ustekinumab ise ülkemizde onaylı değildir (80).

Etanercept, 2004 yılında kronik orta- şiddetli psoriasis tedavisinde FDA onayı almıştır. Ayrıca romatoid artrit, psoriyatik artrit, juvenil romatoid artrit (4 yaş üzerinde) ve ankilozan spondilit tedavisinde de onaylanmıştır (89). İlk 12 hafta haftada 2 kez 50 mg subkutan ve takiben 50 mg/haftadır. Yapılan bir çalışmada haftada iki kez 50 mg s.c. dozda etanerceptin jeneralize püstüler psoriasis tedavisinde hızlı ve etkili bir tedavi olduğunu ileri sürmektedir (90).

İnfliksimab, kronik orta şiddetli plak psoriasis tedavisinde FDA onayını 2006 yılında almıştır. Eritrodermik ve püstüler psoriasis gibi hızlı kontrol gerektiren durumlarda öncelikle tercih edilir. Eşlik eden psoriyatik artrit üzerinde de olumlu etkisi vardır. 0,2,6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır (91).

Adalimumab, tam insan anti TNF- α monoklonal antikoru olup TNF- α ile etkileşip onun biyolojik fonksiyonlarını nötralize eder. İlk doz 80 mg, birinci haftada 40 mg, daha sonra 2 haftada bir 40 mg dozunda subkutan olarak uygulanır (80).

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ü hedef alan, tam insan monoklonal antikordur. Psoriasis patogeneğinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17'nin etkisini engellemektedir. Yapılan bir faz 3 çalışmasında, 76 haftaya kadar hastalık şiddetinde belirgin gerileme olduğu gözlemlenmiştir (92).

1.1.1.11.3. Fototerapi

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu olgularda ve vücudunun %20'sinden fazlası tutulan vakalarda fototerapi ilk seçenek olmalıdır. Fototerapide UVB, dar band UVB (db-UVB) ve PUVA kullanılabilir (93).

Psoralen+UVA (PUVA), DNA sentezini ve mitotik aktiviteyi inhibe ederek keratinosit proliferasyonunu azaltır, antijen sunucu hücre fonksiyonlarını baskılar. Oral olarak 0,6-0,8 mg/kg 8- metoksipsorolenin alımından sonra 1-3 saat içinde düşük dozdan başlanarak giderek artan dozun artırılması ile UVA uygulaması yapılır. PUVA tedavisi psoralenin topikal veya banyo şeklinde uygulamasıyla da yapılmaktadır. Haftada 2-3 seans şeklinde uygulanır (80).

Ultraviyole B, T hücre çoğalması ve aktivasyonunu baskılar, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını etkiler, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptoza neden olur (24). Psoralene bağlı yan etkilerin olmaması, tedavi sonunda göz korunması gerektirmemesi, çocuk ve gebelerde güvenli olması ve maliyetinin daha düşük olması gibi nedenlerle dar band UVB, PUVA'dan daha avantajlıdır (93).

1.1.2. Behçet Hastalığı

1.1.2.1. Tanım

Behçet hastalığı ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik bir hastalıktır. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir. Behçet hastalığı tarihi 'İpek Yolu' üzerindeki ülkelerde daha sık olmakla birlikte hemen hemen tüm dünyada görülmektedir (94).

1.1.2.2. Tarihçe

Yaklaşık 2400 yıl önce Hipokrat'ın BH'ye benzer klinik tabloları kendi yazılarında bildirdiği bilinmektedir. Hulusi Behçet'in tanımladığı üçlü semptom kompleksine uyan (ağızda ve genital bölgede tekrarlayan aftlar, hipopiyonlu iridosiklit) en gerçekçi örnekler 1908'de Bluthé, 1923'de Planner ve Remenovskiy,

1924'de Shigeta, 1931'de Adamantiadis ve 1934'de Whitwell tarafından gözlenmişse de, tüm bu otörler olgularında bu semptomların rastlantısal olarak bir arada olduğunu tüberküloz, sifiliz gibi enfeksiyonlarla ilişkili olabileceği görüşünü taşımaktaydılar (95).

Ord. Prof. Dr. Hulusi Behçet bu tabloyu ayrı bir hastalık olarak tanıtan ve dünyaya kabul ettiren ilk hekimdir. Bu hastalık hakkındaki ilk görüşlerini *Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi* dergisinde yayınlanmış ve 1937'de "*Dermatologische Wochenschrift*" isimli dergide dünyaya duyurmuştur. 1947 yılında Cenevre'de yapılan uluslararası dermatoloji kongresinde üçlü semptom kompleksi "Morbus Behçet" BH olarak kabul edilmiştir. Zamanla BH'nın bu üçlü semptom kompleksinden ibaret olmadığı; kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem, sinir sistemi, eklemler, akciğerler, böbrekler ile daha başka deri bulgularının eşlik edebileceği multisistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu anlaşılmıştır. Dr. Hulusi Behçet'in hastalığı tanımlamasından sonra, diğer araştırmacıların katkıları ile Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu oluşturularak tanı kriterleri belirlenmiştir (95).

1.1.2.3. Epidemiyoloji

Dünyada en sık ülkemizde görülen BH ile ilgili epidemiyolojik çalışmalar sınırlı sayıdadır. Başta Akdeniz ülkeleri, Orta Asya, Uzak Doğu ülkelerinde görülen hastalık dünyanın her yerinde bildirilmiş olmakla birlikte, tarihi İpek Yolu'nu takip eden belirgin bir coğrafik dağılım göstermektedir (96, 97). Ülkemizde farklı bölgelerde yapılan çalışmalarda BH prevalansı, 1981'de 8/10 bin (Silivri), 1988'de 37/10 bin (Fatsa, Ordu), 2002'de 11/10 bin (Ankara), 2003'te 42/10 bin (İstanbul) ve 2004'de 2/10 bin (Havsa, Edirne) olarak bildirilmiştir (98, 99). Diğer endemik bölgelerle kıyaslandığında Türkiye en sık (8-37/10000) prevalansa sahiptir. Hastalığın sıklığı İran'da 1,67/10000, Irak'da 1,7/10000, S. Arabistan'da 2/10000, Çin'de 1,4/10000, Japonya'da ise 2,2/10000 oranında bildirilmektedir (96).

Bölgesel ve etnik faktörler hastalığın tanı süresini etkilemekte ve genellikle BH prevalansının düşük olduğu bölgelerde hastalığın tanısı geç dönemde konulmaktadır (98). BH ile ilgili çalışmalar hastalığın ortalama 28 yaş civarında genç erişkinlerde görüldüğünü göstermektedir. Türk hastalarda ortalama başlangıç yaşı 23,3, Almanya'da 26 ve Japonya'da ise 35,7 olarak bildirilmektedir (99).

Kadın erkek dağılımı ile ilgili sonuçlar değişkendir. Akdeniz ülkelerinde erkek olgularda daha sık olduğu bildirilmekle birlikte erkek oran aynı olan bildiriler de bulunmaktadır (96). Türkiye’den yapılan bir çalışmada erkek/kadın oranı 1,03 olarak bulunmuştur (100). Cinsiyet BH’nin klinik bulgularını ve prognozunu da etkiler. Hastalık ile ilişkili mortalite ve morbidite, genç erkeklerde belirgin olarak artmıştır (101).

Behçet hastalığının çocukluk çağında ortaya çıkması nadirdir (102). Çocukluk çağında BH’nin sıklığı ile ilgili veriler oldukça azdır, bazı yayınlarda hastaların %1-2’sini çocukların oluşturduğu bildirilmekle birlikte, prevalansın yüksek olduğu ülkelerde bu oran %5.1 ile %7.6’ya kadar çıkmaktadır. Erkek/kız dağılımı hemen hemen birbirine yakın orandadır. Hastalığın başlangıcı ortalama 7 yaş olup, tanı kriterlerini tamamlama yaşı ortalama 11-13 yaşlar arasında bildirilmiştir (103).

1.1.2.4. Etyopatogenezi

Behçet hastalığının etyoloji ve patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın, genetik yatkınlığı olan bireylerde infeksiyöz veya çevresel faktörlerin tetiklemesiyle ortaya çıkan immünoinflamatuvar bir yanıt olduğu üzerinde durulmaktadır (104, 105).

Behçet hastalığının ortaya çıkmasında sorumlu tutulan başlıca mekanizmalar arasında; HLA’yı içeren genetik etkiler, insan peptidleri ile reaksiyona giren bakteriyel antijenler, değişime uğramış hematopoetik hücreler ve bunlarla ilişkili sitokinler, immün kompleksler ve otoantikörler, vasküler endotelial aktivasyon ve hiperkoagulabilite bulunmaktadır (106).

1.1.2.4.1. Genetik Faktörler

Behçet hastalığının özel bir coğrafi dağılım göstermesi, sınıf I HLA antijeni ile birlikteliği ve ailesel birikimin olması patogeneziinde genetik faktörlerin rol oynadığı hipotezini desteklemektedir (102). Birçok BH vakası sporadik olmasına rağmen, bazı toplumlarda ailesel vakalar da bildirilmiştir; ancak hastalık Mendel kalıtım özelliği göstermez (101). Hastalıkta aile öyküsü sıklığı Kore’de %15.4, Japonya’da %2.2-2.6, Arap ülkeleri, İsrail ve Türkiye’de %2.0-18.2 ve Avrupa’da %0.3-4.5 şeklinde bildirilmiştir (107, 108).

Bugüne kadar yapılan değişik çalışmalarda bildirilen en güçlü genetik yatkınlık faktörü HLA-B51 antijenidir. HLA-B51’in hastalığın daha şiddetli klinik

formları ve göz tutulumu ile sık birliktelik gösterdiği bildirilmiştir. HLA-B51 Behçet hastalarının yaklaşık %60'ında pozitif olarak saptanmaktadır. HLA-B51 Türk ve Japon Behçet hastalarında sıklıkla görülürken İngiliz hastalarda bu oran düşmektedir (105). Gül ve ark. (109) HLA-B bölgesi ile BH arasındaki bağlantıyı araştırdıkları çalışmalarında bölgenin hastalığa olan yatkınlıktaki rolünün %12-19 dolayında olduğunu saptamışlardır.

Son yıllarda BH için çok sayıda gen polimorfizmi değerlendirilmiştir. Bu genler içerisinde HLA B51'e yakın komşuluk gösterenlerden özellikle TNF ve MIC ("MHC class I chain-related gene") genleri ile ilgili polimorfizmler üzerinde daha yoğun olarak durulmuştur. MIC-A geninin hastalık için aday gen olabileceği fikri üzerinde çokça durulmuştur (110, 111).

1.1.2.4.2. İnfeksiyöz Ajanlar

Son yıllarda hastalığın tetiklenme ve gelişmesinde de çevresel faktör olarak infeksiyöz ajanların etkili olduğuna ilişkin görüşler yoğunluk kazanmıştır. Tetikleyici olduğu düşünülen infeksiyöz ajanların başında *herpes simplex virüs (HSV) tip I*, bazı streptokok suşları (*S. pyogenes*, *S. oralis*, *S. sanguis*, *S. faecalis*, *S. salivarius*), *hepatit A, B, C, E virüsleri*, *helikobakter pilori*, *parvovirüs B19*, *borrelia burgdorferi*, mikobakteriler) gelmektedir. Bu infeksiyöz ajanların ortak özelliği antijenik yapılarının benzerliğidir (111).

Behçet hastalarının serum anti-HSV-1 antikorları kontrollere göre yüksek düzeylerde tespit edilmiş ve HSV-1 ile birlikte dolaşan immünkompleksler bildirilmiştir. Ayrıca Behçet hastalarının genital ve intestinal ülser lezyonlarında sık HSV DNA varlığı gösterilmiştir. HSV inoküle edilen farelerde BH benzeri bulguların ortaya çıktığı gözlenmiştir (106).

Behçet hastalığı ile ilişkisi en çok araştırılan mikroorganizma streptokoklardır. Behçet hastalarının oral florasında bazı atipik streptokok türlerinin baskın olduğu gösterilmiştir. Ayrıca BH'da kutanöz streptokok antijenlerine karşı hipersensitivite olduğu saptanmıştır (106). Behçet hastalığında streptokokkal antijenlerin nötrofil aktivasyonuna neden olarak hastalık aktivasyonuna yol açabilecekleri düşünülmektedir. Behçet hastalarında *S. sanguis*'le oral mukoza antijenleri arasında çapraz reaksiyon gösterilmiştir (112).

İnfeksiyöz ajanların BH'nin patogenezinde rol aldığı histopatolojik ve istatistiksel olarak gösterilmesine rağmen bu infeksiyöz ajanlardan hiçbiri hastalığın nedeni olarak izole edilememiş ve hastalık ile ilişkisi kanıtlanmamıştır (111).

1.1.2.4.3. Isı Şok Proteinleri (Heat Shock Protein)

Isı şoku proteinleri, ökaryotik hücrelerde çeşitli stres durumlarında sentezlenen moleküllerdir. HSP'nin çöpçü rolleri vardır ve enfeksiyon, hipoksi, travma ve toksik ilaçlar gibi proteinlerin parçalanmasına neden olan durumlarda açığa çıkan artıkların temizlenmesinde rol oynarlar (113). Bu proteinlerin çok sayıda işlevi olmasının yanısıra antijen taklitçiliği üzerinden otoimmünite oluşmasında da rol oynadığı düşünülmektedir. 65 kilodalton HSP başlıca mikobakterilerde gösterilmiş olmakla birlikte Gram(-) ve Gram(+) bakterilerde ortak olarak bulunmaktadır (114). Mikobakteriyal kaynaklı HSP65'in insandaki karşılığı HSP60'dur. HSP60'ın Behçet hastalarının eritema nodozum ve mukokutan ülserler gibi aktif deri lezyonlarında epidermal bölgede yoğun bir şekilde üretildiği gösterilmiştir (113).

Behçet hastalığı etyopatogenezinde suçlanan 4 Streptokok suşunda da 65 kDa'luk HSP'nin bulunduğu gösterilmiştir. Behçet hastalarının serumlarında bu HSP'ye karşı IgA ve IgG alt tiplerinde antikolar immüno blotting ve radioassay yöntemlerle saptanmıştır. Ayrıca ELISA yöntemiyle hasta serumlarında, hem mikrobiyal hem insan HSP sekanslarına karşılık gelen 4B hücre epitopu belirlenebilmiştir (105).

$\alpha\beta$ -kristalin, omurgalılarda beyin, lens, çizgili kas ve böbrek gibi çeşitli dokularda salgılanan küçük bir stres proteindir. Yapılan araştırmalarda parankimal tipte beyin tutulumu olan Behçet hastalarında serum ve beyin omurilik sıvısında anti- $\alpha\beta$ -kristalin antikoları yüksek saptanmıştır (115). Beyin omurilik sıvısında HSP ve $\alpha\beta$ -kristaline karşı oluşan immün yanıtın paralellik göstermesi her ikisinin ortak mekanizmalar ile etkili olduğunu düşündürmektedir (116).

1.1.2.4.4. Behçet Hastalığı İmmünolojisi

Son yıllarda özellikle moleküler biyolojideki gelişmeler sonucunda, immün sistem elemanlarının yapı ve görevleri hakkında elde edilen yeni bilgiler, immün sistemin hastalığın başlangıcında ya da seyrinde önemli bir rol üstlendiğine işaret etmektedir (105).

1.1.2.4.4.1. MannoZ Bağlayıcı Lektin

MannoZ Bağlayıcı Lektin (MBL), doğal immün sistemin bir parçasıdır ve mikroorganizmalardaki karbonhidrat yapılarına bağlandıktan sonra kompleman kaskadını harekete geçirir. Bazı enfeksiyonların artmasıyla BH ile ilişkisi gösterildiğinden beri, MBL eksikliklerinin mikroorganizmalara karşı yetersiz immün yanıtı neden olarak BH'nın immün aktivasyonuna neden olabileceği ileri sürölmektedir (117).

1.1.2.4.4.2. Toll-Like Reseptörler

Toll-like reseptörler, lenfositler ve bazı solid organ hücrelerinde patojen mikroorganizmalara karşı yönetilen ve doğal immün sistemin bir parçası olan reseptörlerdir. Behçet hastalarında Toll-like reseptörlerde değişiklikler tarif edilmiştir (118).

1.1.2.4.4.3. HücreSEL immünite

Hastalığın immünopatogenezinde hem doğal hem de kazanılmış immünitenin varlığını göstermek açısından paterji reaksiyonu önemli bir bulgudur. Erken paterji reaksiyonu ilk 4 saat içinde oluşur ve iğnenin neden olduğu travma bölgesinde vaskülit olmaksızın hızlı nötrofil birikimi gözlenir, 48 saat sonra ise dermiste yoğun T hücre ve monosit/makrofaj infiltrasyonu meydana gelir. Bu, artmış nötrofil kemotaksisinin reaksiyonun başlamasına neden olduğunu gösterir. Reaksiyonun devamında ise aktif T lenfositler gerekmektedir (119).

1.1.2.4.4.4. Sitokinler ve Diğer Mediatörler

Çok sayıda proinflatuar sitokin, kemokin ve özellikle T helper 1 tipindeki sitokinlerin hastalık aktivitesi ile alakalı olduğu gösterilmiştir. TNF- α , IFN- γ , IL-1, IL-8, IL-12, IL-18, soluble IL-2 Reseptörü (sIL-2R) ve 75 kDa TNF Reseptörü (TNFR-75) BH'da yükselmiş olarak bulunmuştur (112). Streptokokkal antijenler ve lipopolisakkaritle uyarılma sonucunda IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, interferon- γ ve TNF- α başta olmak üzere özellikle inflamasyonun gelişiminde önemli olan sitokinler artmaktadır (105).

Behçet hastalarında serum IL-4, IL-10 ve IL-13 gibi T helper 2 sitokinlerin arttığını rapor eden çalışmalar vardır; ancak bu artış Th1 polarizasyonunu engelleme çabaları olarak yorumlanmıştır. Yapılan bir çalışmada Th1 polarizasyonunda rol oynayan IL-18 düzeyinin BH'da yüksek olduğu ve klinik bulgularla korele olduğu

bulunmuştur. Behçet hastalarının eritema nodozum benzeri lezyonlarında IL-23 mRNA ekspresyonu artışı gösterilmiştir (106).

1.1.2.4.4.5. Antijen Sunan Hücreler

Behçet hastalığı ile ilgili yapılan çalışmalar antijen sunan hücrelerin (APC) patogeneizde yer alabileceğini göstermiştir. IL-12 başlıca APC'lerden salgılanan ve Th1 cevabını yönlendiren bir sitokindir. Aynı şekilde IL-18'de APC'den eksprese edilmekte ve özellikle IL-12 varlığında Th1 polarizasyonuna neden olmaktadır. Behçet hastalarında Th1 polarizasyonuna IL-12'nin eşlik etmesi, IL-18'in düzeyinde artış olması ve IL-1 ve IL-18 genlerinde polimorfizm saptanması APC'lerin de patogeneizde önemli olabileceğini düşündürmektedir (120).

1.1.2.4.4.6. T Hücreleri

Behçet hastalarının T hücrelerinde çok sayıda anormallik bildirilmiştir. Birçok araştırmacı CD4+ T hücrelerinde azalma ve CD8+ T hücrelerinde artışa bağlı CD4+/CD8+ T hücre oranını düşüklük olarak saptamışlardır. Behçet hastalarında $\gamma\delta$ T lenfositlerinin oranının arttığı, CD25, CD69 ve CD29 gibi aktivasyon marker'larını eksprese ettikleri, IFN- γ , TNF- α ve IL-8 sitokin ve kemokinleri salgıladıkları gösterilmiştir (106).

Behçet hastalarında T hücrelerinin çeşitli antijenlere aşırı duyarlı oldukları ve primer anormalliğin çok sayıda antijene karşı aktivasyon eşiğinin düşmesi ile sonuçlanan, T hücre sinyal iletimindeki bozukluğun olduğu gösterilmiştir. İn vitro ve in vivo kanıtlar aktif Behçet hastalarından alınan lenfositlerin kendiliğinden TNF- α , IL-6 ve IL-8 salgıladıklarını göstermiş ve nötrofil fonksiyonunu aktive ettiği bilinen bu proinflamatuvar sitokinlerin düzeylerine uygun olarak aktif Behçet hastalarının serumlarında artmış olduğu bulunmuştur (120, 121).

Natural killer ve NK-T hücreleri apoptozis yolu ile hedef hücrelerin öldürülmesinin yanısıra inflamasyonun erken dönemlerinde INF- γ ve IL-4 gibi çeşitli sitokinler salgılayarak immün yanıtın polarizasyonda etkili olmaktadır (122). NK hücreleri ile yapılan çalışmalarda, dolaşımda doğal öldürücü hücre sayısının arttığı ancak fonksiyonlarında belirgin azalma olduğu görülmektedir (123).

1.1.2.4.4.7. Nötrofil ve Nötrofil Hiperaktivasyonu

Nötrofiller duyarlanmadan önceki immun sistemin önemli elemanlarıdır ve BH'da başrol oynayan hücreler arasındadır. TNF- α , granulosit-monosit koloni

stimule edici faktör ve IL-8 gibi sitokinler nötrofillerin çeşitli sitokinlere karşı daha duyarlı hale gelmelerine neden olurlar. Nötrofil hiperaktivitesi artmış kemotaksis, fagositoz, süperoksit yapımı ve hücre yüzeylerinde CD11a,CD 10a ve CD 14'ün artmış oranda eksprese edilmesi ile gösterilmiştir (124).

Behçet hastalarının serumlarında myeloperoksidaz ve süperoksit gibi aktive nötrofillerden salınan faktörler ve TNF- α , IL-1 β ve IL-8 gibi nötrofilleri uyaran çeşitli sitokinlerin arttığı saptanmıştır. Kontrollü bir çalışmada, Behçet hastalarında aktif lenfositlerin, nötrofilleri daha güçlü bir şekilde uyardığı, nötrofil kemotaksisinin daha yoğun olduğu bulunmuştur (106).

1.1.2.4.4.8. Monosit Fonksiyonları

Spontan olarak TNF- α , IL-6 ve IL-8'in hastaların monositleri tarafından aşırı üretilmesi hastalığın aktivitesi ile direk olarak ilişkili gibi görünmektedir. Çalışmalarda monositlerin hastalığın seyrinde aktif bir rol oynadığı ve CD14 ekspresyonunun ve 25F9 ve G16/1 antijenlerinin arttığı saptanmıştır (105).

1.1.2.4.4.9. Humoral İmmünite

Behçet hastalarında genellikle poliklonal olarak immunoglobulin düzeyinde artış saptanmaktadır. Kompleman düzeyleri ise normal olarak kalmaktadır. Behçet hastalarının %44-%60'ında IgG, IgA, IgM tipinde immün kompleksler bulunmaktadır; fakat spesifik antijene karşı değil, heterojen yapıdadırlar. Behçet hastalığı klasik otoantikor bağımlı hastalıklardan farklıdır, otoantikor üreten CD5+, CD19+B hücrelerinde artış yoktur. Genel olarak B hücre sayısında değişiklik saptanmazken aktif hastalarda CD13+,CD33+,CD80+ B hücrelerinde artış tespit edilmektedir (123).

1.1.2.4.5. Endotel Fonksiyon Bozukluğu, Koagülasyon ve Fibrinolitik Sistem Anormallikleri

Behçet hastalığında görülen tüm patolojilerden vaskülit sorumlu tutulmaktadır. Tromboz evresi öncesinde vaskülite bağlı gelişen endotel hücre hasarı vasküler tutulumda en önemli faktördür. Bir çalışmada BH'da endotelial progenitör hücrelerin giderek azaldığı ileri sürülmüş ve bunun vasküler hasarın başlatılması ve devamında önemli bir faktör olduğuna dikkat çekilmiştir (125). Bazı çalışmalarda Behçet hastalarında antivasküler endotel hücre antikorları %17-50 arasında değişen oranlarda pozitif bulunmuştur (112).

Çalışmalarda endotel aktivasyonunu gösteren endotel kaynaklı von Willebrand faktör, endotel hücre hasarını yansıtan çözümlü trombomodulin düzeyleri ve aktive endotel hücrelerinden eksprese edilen adezyon molekülü E-selectinin serum düzeylerinde artış saptanmıştır (104). Plazma Endotelin-1 direkt olarak hasarlanmış vasküler endotelden salgılanır. Plazma Endotelin-1 seviyesi, aktif Behçet hastalarında artmıştır ve hastalığın aktivitesi ile koroledir (126).

Behçet hastalarında koagülasyon yolağının aktivasyonunu gösteren faktörlerden trombin-antitrombin III kompleks ve protrombin fragmanları düzeylerinin de yüksek bulunması Behçet hastalarında intravasküler trombin yapımının arttığını gösterir. Yapılan bazı çalışmalarda protein C, protein S, antrombin-III yetersizlikleri, Faktör V ve protrombin II mutasyonları ve hiperhomosisteinemi gibi kalıtsal ve kazanılmış prokoagulan durumların BH'de gözlenen tromboz eğilimine katkısı olduğu bildirilmiştir (120).

Behçet hastalarında plasmin- α 2-antiplasmin kompleks gibi fibrinolitik sistem aktivasyonunu gösteren mediatörler de yüksek saptanmıştır. Hastalığıdaki hiperkoagülabileden trombofilik faktörlerin sorumlu olmadığı, plazminojen aktivatör faktörün eksik salgılanmasından dolayı fibrinoliziste bir bozukluk olduğu düşünülmektedir (127).

Nitrikoksit, endotel hücrelerinde oluşan damar düz kaslarına etki ederek vazodilatasyona neden olan uyarıcı bir moleküldür. Aktif Behçet hastalarında nitrikoksit seviyesinin yüksek bulunması, nitrikoksitin BH'deki vaskülit patogenezinde rol oynadığını düşündürmektedir (128).

Leptin inflamasyon ve endotel hasarında kritik rol oynar ve endotel hücrelerinde eksprese edilir. Leptin direkt olarak nitrikoksitin endotel hücresinden salınımına yol açmaktadır ve düzeyleri Behçet hastalarında artmıştır (123).

1.1.2.4.6. Otoimmünite

Behçet hastalığı birçok yönü ile otoimmün bir hastalık olarak değerlendirilebilir. Hastaların bir bölümünde damar duvarında depolanan immun komplekslerin yanısıra dolaşan antikorların saptanması bu teorinin geliştirilmesinde önemli rol oynamıştır. Son yıllarda alfa-tropomyozin, alfa-enolaz, kinektin gibi çok sayıda otoantijene karşı gelişen antikor yanıtı saptanmıştır (105).

Hastalığın otoimmün kökenli olduğuna ilişkin bir diğer önemli kanıt ise azatiopürin ve siklosporin gibi immunsupresif ilaçların bu hastalıkta başarı ile kullanılıyor olmasıdır. Diğer yandan diğer otoimmün hastalıklarla birliktelik göstermemesi, bu grup hastalıklarla birliktelik gösteren HLA haplotiplerinin (HLA-A1, -B8, -DR3) sık rastlanmaması, kadın hakimiyetinin olmaması ve antinükleer antikor gibi sık görülen otoantikorların bulunmaması nedeniyle otoimmün bir hastalık olarak tanımlanamayacağı da ileri sürülmüştür. BH otoimmün veya otoinflamatuar hastalıklarla benzerlikler taşımaktadır, ancak hiçbir hastalık grubuna tam olarak uymamaktadır (129).

1.1.2.5. Klinik

Behçet hastalığı ataklar ile beraber kronik seyir gösteren, mukoza ve deri lezyonları, oküler, vasküler, artiküler, gastrointestinal, nörolojik, ürogenital, pulmoner ve kardiyak tutulum ile karakterize sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır (130).

1.1.2.5.1. Oral Aftlar

Behçet hastalığının en sık görülen ve tanı için en kesin gerekli olan klinik bulgusu tekrarlayan ağrılı oral ülserlerdir. Oral ülserler keratinize olmayan oral mukozada, sıklıkla dudak, bukkal mukoza, ağız tabanı, yumuşak damak ve dilde lokalize olurlar. Eritemli halo ile çevrili, yuvarlak veya oval üstü sarı-beyaz psödomembran ile kaplı yüzeysel ülserlerdir. Minör, major ve herpetiform ülserler olmak üzere 3 değişik şekilde gözlenirler. Minör ülserler çapları 1 cm'nin altında olup oral ülserlerin %80-85'ni oluştururlar. 5-10 gün içinde skarsız iyileşirler. Major ülserler çapları 1 cm'in üstünde olup %15 oranında görülür. Herpetiform ülserler 1-2 mm çapında sayıları 10 ile 100 arasında değişen, %5 oranında görülen oral ülserlerdir (130).

Oral aftlar olguların %75-90'ında hastalığın ilk bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır. Çeşitli çalışmalarda oral aftlar başladıktan sonra hastalığın tanısının konulmasını sağlayacak ek belirtilerin gelişmesi için ortalama 4-8 yıl arasında bir süre geçtiği gösterilmiştir (131). Aftöz ülserlerde, oral mukozaya yapılan travmalar, emosyonel stres, hormonal değişiklikler, viral enfeksiyonlar, beslenme bozuklukları, bakteriyel enfeksiyonlar gibi etkenler nükslere neden olmaktadır (132).

1.1.2.5.2. Genital Ülser

Behçet hastalığının başlıca bulgularından olan genital ülseler olguların %60-90'ında gözlenir (100). Oral aftlardan sonra Behçet hastalığında en sık görülen ikinci bulgudur. Oval veya yuvarlak, zemini nekrotik veya sarımtırak bir membranla kaplı ağrılı ülseler şeklinde ortaya çıkarlar. Bir veya birden fazla sayıda olabilirler. Erkeklerde en sık skrotumda yerleşirler. Perianal bölge ve penis lokalizasyonu çok nadir görülür. Kadınlarda ise sıklıkla labium major ve minörlerde yerleşirler. İç genital mukozada yerleşerek akıntı, ağrı, dispareniye neden olabilirler. Oral aftlara göre daha az sıklıkla tekrarlayan genital ülseler oral aftlardan daha derindirler ve skatris bırakarak iyileşirler. Bu nedenle BH'nın tanısında aktif lezyonlar kadar skatrislerinde araştırılması gerekmektedir (131). Mat ve ark. (133)'ün genital ülselerde skatris sıklığını araştırdıkları çalışmalarında büyük ülselerde %89 oranında, küçük ülselerde %49 oranında skatrisle iyileşme saptanmıştır. Bu çalışmada labium minus ve vestibülde yerleşen ülselerin skatris bırakmadan iyileşebildiği gözlenmiştir.

1.1.2.5.3. Göz Bulguları

Behçet hastalığı sürecinde en sık tutulan organ (%90'a kadar ulaşabilen sıklıkta) göz olup, yaklaşık %20 olguda ilk bulgu olarak karşımıza çıkar. Oküler Behçet hastalığı, akut ve relapslarla seyreden üveitlerin bir prototipi olup, kronik ve sessiz seyreden olgular ile de karşılaşılabilir. Hastalık başlangıçta unilateral ve ön segment alevlenmeleri ile karakterizedir. Takip eden ataklarda bilateral tutulum ile birlikte enflamasyon arka segmenti de tutar ve vitreoretinal bulgular eşlik eder. Arka segment tutulumları arasında vitreit, retinit, vaskülit, retinal eksüdasyon, maküler ödem, hemoraji ve koryoretinit yer alabilir. Kronik, tekrarlayıcı ve inatçı ataklar sonucu ciddi ve kalıcı görme kaybı gelişebilir. Kadınlarda ön üveit, erkeklerde ise panüveit daha sık görülür (134).

1.1.2.5.4. Deri Bulguları

Behçet hastalığında görülen deri belirtileri başlıca papülopüstüler lezyonlar, eritema nodosum benzeri lezyonlar, yüzeysel tromboflebit, ekstragenital ülserasyon, Sweet sendromu benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, purpura, subungal infarkt, hemorahik bül ve fronküldür (130). Uluslararası Behçet Çalışma Grubuna göre tanı kriterleri arasında bulunan deri

bulguları; eritema nodosum benzeri lezyonlar, psödofollikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform nodüller ve paterji pozitifliğidir (135).

1.1.2.5.4.1. Papülopüstüler Lezyonlar

Behçet hastalığının tanı kriterlerinden biri olan papülopüstüler lezyonlar hastalığın en sık (%55.4-96) deri bulgularındandır. Erkeklerde kadınlara göre daha sık görülür (130). İki tip papülopüstüler lezyon görülmektedir. Birinci tip, yüzde, saçlı deride, göğüs ve interskapuler bölgelerde görülen, akne lezyonlarına benzeyen 0,5–1 cm çapında üzerinde püstül olmayan papüller şeklindedir. İkinci tip lezyonlar genellikle ekstremitelerde yerleşen eritemli zeminde follikülit veya akne benzeri lezyonlarla karakterize olup, papül halinde başlayan lezyonlar 24-48 saatte steril püstüle dönüşürler. Papüller iyileşirken hafif bir pigmentasyon bırakabilirler (132).

1.1.2.5.4.2. Eritema Nodosum Benzeri Lezyonlar

Eritema nodosum benzeri lezyonlar (ENBL) hastaların %15-%78'inde izlenir. Papülopüstüler lezyonlardan sonra Behçet hastalarında ikinci sıklıkta görülür. Kadınlarda prevalansı erkeklere göre daha fazladır (130). En sık alt ekstremitelere yerleşmekle birlikte, gluteal bölge, üst ekstremiteler, yüz, boyun gibi diğer vücut bölgelerine de yerleşebilirler. Ülserasyon eğilimi göstermeyen eritemli ağrılı nodüller lezyonlar olarak izlenirler ve 10-20 gün içinde skatris bırakmadan bazı olgularda ise hiperpigmentasyonla gerilerler (131). Klinik olarak klasik eritema nodozumdan ayırt edilemeyen bu lezyonlarda histopatolojik olarak nötrofilik vasküler bir reaksiyon veya vaskülit izlenir. Vaskülite ek olarak septal veya lobüler pannikülit, yağ nekrozu ve mikroapse oluşumu gibi ikincil bulgular da bildirilmiştir (136).

1.1.2.5.4.3. Yüzeysel Tromboflebit

Behçet hastalarında yüzeysel tromboflebit görülme sıklığı hasta popülasyonlarına göre farklılık göstermekle beraber %7.7-60 oranında değişmektedir. Türkiye'de yapılan çalışmalarda hastaların %10.6' sında yüzeysel tromboflebit saptanmıştır (100, 137). Erkek olgularda daha sık ortaya çıkar. Sıklıkla alt ekstremitelerde ven trasesi boyunca lineer uzanan eritemli ağrılı bir endurasyon şeklinde izlenir. Palpasyonla ven içinde trombus hissedilir. En sık vena sifana magna etkilenir (138).

1.1.2.5.4.4. Ekstra Genital Ülserasyon

Deri aftları olarak da tanımlanan ekstragenital ülserler BH'nın oldukça karakterisitik bulgularındandır. Kalçada, genital bölge çevresinde sık gözlenmekle beraber perianal bölge, uyluk, gövde, aksilla ve memede de görülebilmektedir. Ağrılı, keskin sınırlı, sarı nekrotizan ülser şekilde gözlenir, genellikle skar bırakarak iyileşir (139).

1.1.2.5.4.5. Diğer Deri Bulguları

Behçet hastalığında görülebilen diğer deri bulguları; Sweet sendromu benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, eritema multiforme benzeri lezyonlar, fronküloz, apseler, piyodermiler, impetigo, selülit, subungual infarktlar, hemorajik büller ve purpuralardır (140).

1.1.2.5.5. Paterji Reaksiyonu

Paterji reaksiyonu ilk olarak 1937 yılında Blobner tarafından tanımlanmıştır. Deriye intradermal pikür yapılmasından 24-48 saat sonra, enjeksiyon bölgesinde etrafı eritemli bir papül veya püstülün gelişmesi şeklinde kendini gösteren bu reaksiyon derinin hiperreaktivitesini gösteren bir test olup, hastalığın tanısında yardımcı bir test olarak kullanılmaktadır. Paterji testi pozitifliği genellikle hastalığın aktif döneminde artış göstermektedir (141). Behçet hastalarında paterji pozitiflik oranlarında belirgin etnik farklılık gözlenmektedir. Japonya, Türkiye ve Doğu Akdeniz ülkelerinde %50-88 oranlarında daha sık olarak pozitif bulunurken, İngiltere ve Amerika'da pozitiflik oranları %20'nin altına düşmekte ve bu ülkelerde testin tanısız önemi azalmaktadır (131). Kullanılan iğne kalınlığı, iğne ucunun sivri veya küt olması, pikür sayısı, uygulama şekli, test bölgesinin antiseptikle temizlenmiş olup olmaması gibi faktörler paterji testi pozitiflik oranlarını etkilemektedir (141). Paterji testinin sensitivitesi %60, spesifitesi ise %87'dir (139).

Paterji reaksiyonu; sağlıklı kişilerde, nadiren spondiloartropatilerde, piyoderma ganrenozum ve Sweet sendromu gibi nötrofilik dermatozlarda, IFN- α ile tedavi edilen kronik miyeloid lösemili hastaların bir kısmında da pozitif olabildiğinden BH için patognomonik değildir (142).

Paterji reaksiyonunun dermatopatolojik incelemesinde 24-48 saatte en üst düzeye ulaşan polimorfonükleer hücre ve lenfosit infiltrasyonu saptanırken vaskülit bulguları gözlenmemiştir. İnjektion bölgesindeki hızlı polimorfonükleer hücre

infiltrasyonunun nötrofil kemotaksisindeki artış nedeniyle gelişebileceği ileri sürülmüştür (143).

1.1.2.5.6. Eklem Tutulumu

Behçet hastalığında artrit ya da artralji şeklinde eklem sorunları her ne kadar Uluslararası Çalışma Grubu kriterleri içinde yer almasa da, hastaların yaklaşık yarısında görülen ana bir bulgudur. Prospektif çalışmalarda artrit sıklığı %40-70 arasında değişmektedir. İlk semptom olarak %9 oranında bulunur. Erkeklerde sıktır, genellikle monoartiküler (%68) ya da oligoartiküler tutulum görülmekte ancak simetrik seyir de olabilmektedir. Dizler en sık tutulan eklem olmakla birlikte el ve ayak bilekleri, kalça ve dirsek eklemleri de tutulur. Poliartrit şekli daha çok periferik küçük eklemleri tutmaktadır (144). Artrit günler ve haftalar içinde iyileşmekle birlikte nadir de olsa aylar boyunca sürebilir. Romatoid faktör genellikle negatiftir. Sinovyal sıvı incelemesinde nötrofiller başta olmak üzere akut inflamatuvar değişiklikler gözlenmektedir (145).

1.1.2.5.7. Nörolojik Tutulum

Behçet hastalığında nörolojik tutulum oranı %2,5-49 arasında bildirilmesine rağmen bu oranın ülkemiz için yaklaşık %5 ve erkek/kadın oranının ise 3,4/3,82 olduğu belirtilmiştir (146). Tutulumun klinik özellikleri iki ana gruba ayrılabilir. İlki santral sinir sisteminin parankimal tutulumudur ve özellikle beyin sapı, bazal gangliyonlar, diensafalik yapılar ve internal kapsülü etkileyerek, piramidal veya motor bulgular, kognitif değişiklikler, ataksi ve sfinkter kusurlarına neden olmaktadır. İkinci tip tutulum ise parankim dışı veya vaskülo-Behçet olarak da adlandırılan, parankimal hasarın büyük venler ve ender olarak arterlerdeki patolojiye sekonder geliştiği klinik tablodur. Baş ağrısı, papilla ödemi, bulantı, kusma sık görülür ve altıncı sinir felci eşlik edebilir. BH'de parankim dışı tutulum sıklığı yaklaşık %11-35 oranındadır ve başlangıç bulgusu olarak nadir görülmektedir (146).

1.1.2.5.8. Gastrointestinal Tutulum

Gastrointestinal sistem tutulumu ülkeler arasında farklılıklar göstermektedir. Japonya ve Kore'de %15-45 prevalansı ile Türkiye ve İsrail'deki (%0-5) prevalanstan daha yüksektir. Türkiye'de yapılan bir çalışmada tutulum %1.4 olarak bulunmuş ve cinsiyet bakımından farklılık saptanmamıştır (100).

Mukoza ülserasyonlar ilioçekal bölgede en sık görünmekle beraber ağızdan anüse kadar gastrointestinal sistemin herhangi bir yerinde görülebilirler. Yüzeysel veya derin olabilen bu ülserasyonlardan spontan perforasyonlar bildirilmiştir. Karın ağrısı, ishal, pirozis, retrosternal yanma ve perianal fistül gibi klinik yakınmalara yol açabilir. Gastrointestinal tutulum barsak duvarının küçük damarlarında, sıklıkla da venlerinde vaskülit oluşumu nedeniyle gelişir. En sık tutulum yeri terminal ileum ve çekumdur. Özofagus ve daha nadiren mide tutulumu da görülebilir (147).

1.1.2.5.9. Kardiyak Tutulum

Behçet hastalığında hasta sayısındaki azlık nedeni ile olgu raporlarından elde edilen kardiyovasküler tutulum oranı yaklaşık olarak %7 ile %46 arasında bildirilmiştir (148). Kardiyak tutulum nadir olmakla birlikte granümatöz karakterde endokardit, miyokardit, kalp yetmezliği, perikardit, tekrarlayan ventriküler aritmiler ve koroner arterlerin tutulumuna bağlı olarak miyokard enfarktüsü gelişebileceği bildirilmiştir (145).

1.1.2.5.10. Vasküler Tutulum

Vasküler tutulum BH'nın ağır tutulumlarından biridir. Behçet hastalarında kümülatif prevalans olarak bakıldığında %25 kadar hastada başlangıçta veya zaman içinde vasküler tutulum geliştiği görülmektedir. BH'nın vücuttaki damarların hemen hepsini etkileme potansiyeli vardır. Ven tutulumu arter tutulumuna göre daha sıktır. Aynı bireyde arter ve ven tutulumu birlikte olabilir (149). Damar tutulumu olan hastalarda paterji pozitifliği, yüzeysel tromboflebit, eritema nodosum, nörolojik ve gastrointestinal sistem tutulum daha fazladır. Üveitli hastalarda daha az damar tutulumu olmaktadır (144).

1.1.2.5.10.1. Arter Tutulumu

Arter tutulumu tüm vasküler tutulumlu olguların yaklaşık %15'ini oluşturur. Arter duvarındaki inflamasyon daralma, tıkanma, anevrizma veya yırtılma ile sonuçlanabilir. Anevrizma gelişimi tıkanmaya göre daha sıktır. En sık anevrizma yerleri abdominal aorta, pulmoner arterler, femoral, popliteal ve karorit arterlerdir (149).

1.1.2.5.10.2. Ven Tutulumu

Venöz tromboz BH'nın en sık vasküler komplikasyonudur. Tüm vasküler lezyonların %85 kadarı venöz lezyonlardır. Erkeklerde daha sıktır ve arter

lezyonlarına göre daha genç yaşta görülür (149). Venöz tutulum biçimi, yüzeysel tromboflebit şeklinde olan küçük ven tutulumu ya da alt ekstremiteler ile karın ve göğüs içindeki büyük venlerin tutulumu (derin ven trombozu) şeklinde olabilir. Alt ekstremitte venleri (femoral, popliteal) en sık tutulan venlerdir. Büyük ven tutulumları inferior ve superior vena kavalarda tıkanmalara yol açarak isimleriyle adlandırılan sendromlara yol açar (150).

1.1.2.5.11. Pulmoner Tutulum

Behçet hastalığında pulmoner tutulum sıklığı %1-7,7 arasında değişmektedir. Pulmoner arter anevrizmaları, arteriyel ve venöz tromboz, pulmoner infarkt, tekrarlayan pnömoni, bronşiolitis obliterans, organize pnömoni ve plörezi pulmoner tutulumun temel özellikleridir (151). Anevrizmalar büyük ve orta çaplı pulmoner arterlerde izlenirken tıkanmalar, distalde parankim içinde daha sıktır. Tutulum hemen hepsi erkeklerde olmak üzere en sık 31 yaş civarında ve hastalığın yaklaşık 5. yılında izlenir. Pulmoner anevrizma rüptürü BH'deki en önemli mortalite nedenidir (149).

1.1.2.5.12. Genitoüriner Sistem Tutulumu

Behçet hastalığı böbreği Glomerülonefrit, amiloidoz, renovasküler tutulum, interstisyel nefrit, ilaç yan etkileri olarak 5 şekilde etkileyebilir (150). Böbrek tutulumunun en sık görülen şekli asemptomatik hematüri ve proteinüri ile amiloidozdur. Glomerüler lezyonlar en sık görülen böbrek tutulum şeklidir. İnterstisyel nefrit ve böbrek damar tutulumu ise daha seyrek görülür ve genellikle hafif seyredir. Orşit, epididimit ve uretrit ise seyrek olarak rastlanır (132, 150).

1.1.2.6. Gebelik ve Behçet Hastalığı

Gebelikte remisyona giren hastaların sayısı, alevlenme gösteren hastaların sayısından daha fazladır. Bu durum gebelikte meydana gelen immunolojik ve/veya hormonal değişikliklerin etkisi ile açıklanabilir. Her ne kadar BH gebelikte remisyona girme eğilimde ise de gebeliğin hastalığın klinik seyrine olan etkisi hastadan hastaya hatta aynı hastanın bir gebeliğinde diğer gebeliğine göre farklılıklar gösterebilmektedir. Gebeliğin BH'nin klinik seyrine etkisi konusunda kesin bir hükme varacak yeterli veriler henüz mevcut değildir (152).

1.1.2.7. Histopatoloji

Histopatolojik incelemelerde değişik çapta, tipte ve lokalizasyonda arter ve venlerin etkilendiği bir vaskülit tablosu gözlenmektedir. Lezyondan alınan biyopsi

örneklerinde erken dönemde sıklıkla nötrofiller hakimken, geç dönemde lenfosit hakimiyeti göze çarpar. Örneğin paterji reaksiyonunda ilk 6-8 saat içinde test bölgesinde baskın hücre tipi nötrofiller iken, 24 saat sonra monosit ve mast hücreleri ortama göç etmektedir. Mukokutanöz lezyonlarda ise tam tersi olup erken dönemde lenfosit ve monosit hakimiyeti mevcutken eski lezyonlarda nötrofiller egemendir (145, 153).

1.1.2.8. Laboratuvar Bulguları

Hastalığın aktif döneminde eritrosit sedimentasyon hızında artış, CRP seviyesinde yükselme, C3, C4, C9 ve faktör B gibi plazma komplemanlarında yükselme olabilir (126, 132). Kronik hastalıklarda görülen orta derece anemi olabilir. Birçok sitokinin serum düzeyleri; TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6 ve IL-8 de artabilir. Otoantikolar, antinükleer antikorlar ve romatoid faktör genellikle negatiftir (121).

1.1.2.9. Tanı

Spesifik laboratuvar bulgusu olmayan BH'nin tanısı uygun alınan hikaye ve tipik klinik bulgular ile konur. Tanı ve sınıflandırma amacıyla günümüzde en sık olarak Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu'nun 1990'da belirlediği kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterlere göre hastalığın tanısını koymak için tekrarlayan oral aftöz ülserasyonlara ek olarak diğer kriterlerden en az ikisinin olması gereklidir (135) (Tablo 2).

Tablo 2. Behçet Hastalığı Uluslararası Çalışma Grubu Tanı Kriterleri (1990)

1. Tekrarlayan ağız ülserleri: Minör, majör, herpetiform, hasta veya doktorun tanımladığı senede en az 3 kez tekrarlayan.
2. Tekrarlayan genital ülser: Hasta veya doktorun tanımladığı aftöz ülser veya skatris.
3. Göz lezyonları: Anterior üveit, posterior üveit veya biyomikroskopik muayenede vitreusta hücre veya doktorun tespit ettiği retinal vaskülit.
4. Deri lezyonları: Hasta veya doktorun tanımladığı eritema nodozum, doktorun tespit ettiği psödofollikülit veya papülopüstüler lezyonlar veya steroid tedavisinde olmayan erişkin hastalarda akneiform nodüller.
5. Pozitif paterji testi: 24-48 saatte doktorun gözlediği.

* Bulgular diğer klinik hastalıklarla açıklanmadığında uygulanır.

1.1.2.10. Ayırıcı Tanı

Behçet hastalığının oral ülserleri, travmaya sekonder olarak, rekürren aftöz stomatitte, viral enfeksiyonların (primer herpetik gingivostomatit, rekürren intraoral herpes simpleks enfeksiyonu, varisella, herpes zoster, enfeksiyöz mononükleozis,

herpangina, el-ayak-ağız hastalığı) seyri sırasında, sifiliz ve akut nekrotizan gingivostomatit gibi bakteriyal hastalıklara bağlı olarak, siklik nötrojeni ve fiks ilaç reaksiyonu, Steven Johnson sendromu gibi ilaçreaksiyonları nedeniyle ortaya çıkabilir. Oral eroziv liken planus, pemfigus, skatrisyel pemfigoid ve skuamöz hücreli karsinom başta olmak üzere malign ülserasyonlar başlangıç döneminde oral aft izlenimi verebilir (154).

Genital ülserin ayırıcı tanısında öncelikle genital herpes sonra sifiliz, yumuşak şankr ve büllöz fiks ilaç reaksiyonu düşünülmelidir. Genital bölgede erozyon ve ülser yapan hastalıklar arasında Steven Johnson sendromu, eroziv liken planus, otoimmün büllöz dermatozlar da yer alır (154).

Çok spesifik görünümü veya dermatopatolojik bulgusu olmayan papülopüstüler lezyonların bakteriyal folikülit ve akne vulgarise benzerlik gösterebileceği unutulmamalıdır. Eritema nodozum benzeri lezyonların ayırıcı tanısında nodüler vaskülit düşünülmelidir. Sistemik tutulumu olan hastalarda ayırıcı tanıda inflamatuvar bağırsak hastalıkları, seronegatif artropatiler, sarkoidoz, multipl skleroz ve diğer sistemik vaskülitler yer almaktadır (154).

1.1.2.9.11. Prognoz

Behçet hastalığında erkek cinsiyet, erken başlayan sistemik bir bulgunun olması ve HLA-B51 pozitifliği kötü prognostik faktörler olarak belirtilmekte ve mortalitenin erkeklerde (%14) kadınlara (%2) göre fazla olduğu, bu hastalarda daha fazla göz, büyük damar ve nörolojik tutulum olduğu vurgulanmaktadır. Ayrıca başlıca ölüm sebeplerinin ise büyük damar tutulumu (%40) ve parankimal nörolojik tutulum (%12) olduğu da bildirilmiştir. Ayrıca uzun süreli ilaç kullanımına bağlı ortaya çıkan ilaç yan etkileri de prognozu önemli ölçüde etkilemektedir (111).

1.1.2.12. Tedavi

Behçet hastalığının tedavisi var olan lezyonların özelliğine ve yerleşim yerine göre belirlenmektedir. Tedavide temel amaç geri dönüşümsüz organ hasarını engellemek olmalıdır (155).

1.1.2.12.1. Topikal Tedavi

Topikal kortikosteroidler, gerek oral ülserler gerekse de genital ülserler için tüm dünyada yaygın olarak kullanılan en etkili seçenektir. Oral ülserler için plastibaz içinde veya sprey olarak triamsinolon asetonid sık tercih edilen bir seçenektir. Güçlü

topikal kortikosteroidler genital ülser tedavisinde tek başına ya da antiseptiklerle kombine edilerek kullanılabilir. Antimikrobiyal ajanlar (antiseptikler ve antibiyotikler) BH etiyolojisinde suçlanan mikroorganizmaları önlemek için kullanılırlar. Özellikle tetrasikilinler uzun yıllardır oral ülser tedavisinde kullanılmaktadır. Sefaleksim ve penisilin G etkinliği gösterilmiş diğer ajanlardır. Sukralfat tedavisi oral ülserlerin sıklık, iyileşme süresi ve ağrı yakınmalarını, genital ülserlerin iyileşme süresi ve ağrı yakınmalarını tedavi öncesi döneme göre belirgin derecede azaltmıştır (155).

Anti-inflamatuarlar ajanlar (benzidamin, diklofenak), amleksanoks, anestezipler ve gümüş nitrat deri ve mukoza belirtilerinin tedavisinde kullanılabilecek diğer seçeneklerdir. Son yıllarda koloni uyarıcı faktörlerin topikal uygulandığında oral aft ve genital ülserin iyileşmesini hızlandırdığı ve ağrıyı giderdiği bildirilmiştir. Pimekrolimus genital ülserlerde etkili ve güvenilir bulunmuş, ülserlerin iyileşme süresini kısaltırken, ağrı süresini azaltmıştır (155).

1.1.2.12.2. Sistemik Tedavi

Şiddetli mukokütanöz belirtileri olanlarda ve sistemik bulguları olan olgularda sistemik ilaçlar kullanılır (132).

Kortikosteroidler, özellikle deri ve mukoza belirtileri, akut üveit ve nörolojik tutulumda etkili bulunmuştur. Tek başına veya kolşisin, IFN- α , siklosporin veya azatiopürin ile kombine edilerek kullanılır (155).

Kolşisin, Behçet hastalığının deri ve mukoza belirtilerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Nötrofil kemotaksisini inhibe ederek etki gösterir. Özellikle oral ve genital ülserasyon ve eritema nodosum gibi mukokütanöz belirtilerin tedavisinde etkilidir (132).

Siklosporin A, hızlı etki eder ve özellikle retinal vaskülit, progresif üveit ve görme keskinliğinin azaldığı durumlarda kullanılır, mukokütanöz lezyonlarda da etkilidir. 5-10 mg/kg/gün dozunda görme keskinliğini artırır; mukokütanöz lezyonlarda etkilidir (156).

Siklofosfamid, özellikle şiddetli göz ve sinir sistemi tutulumunda kullanılmaktadır. Merkezi sinir sistemi vaskülitinde en etkili ilacın siklofosfomid olduğu görüşü yaygındır. Ciddi yan etkileri kullanımını sınırlar (132).

Azotioprin, antiinflamatuvar etkisini hem hümoral hem de hücrel immüneyi baskılayarak gösterir. Hastalığın prognozunu değiştirebildiği gösterilmiş önemli bir ilaçtır. Yeni göz yakınmalarının gelişimini önlediği için şiddetli deri, mukoza belirtileri ile başlayan genç erkek hastalarda uygun bir seçenek olabileceği belirtilmiştir (155).

Talidomid, seçici olarak monositlerden TNF- α sentezini inhibe eder. Oral, genital ülser ve papülopüstüler lezyonlarda etkilidir. Periferik nöropati, merkezi sinir sistemi bulguları (uyku hali, baş ağrısı), kserostomi ve kabızlık sık görülen yan etkileridir. Teratojenitesi nedeniyle hamilelik kontrendikedir (155).

Dapson, oral ve genital belirtilerin ve deri belirtilerinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Tedavi sırasında hemoliz, methemoglobinemi ve agranülositoz gibi yan etkiler gözlendiği için, hastaların düzenli takibi gereklidir (156).

Metotreksat, şiddetli deri ve mukaza belirtilerinin yanı sıra nörolojik ve göz tutulumunda haftalık 7.5-20 mg dozda yararlı bulunmuştur (155).

İnterferon- α , antiviral ve immünmodülatör etkileri ile BH'da etkili olduğu düşünölen bir ilaçtır. Tedavi süresince oral ülserin süre ve ağrı şikayetinde, genital ülser ve papülopüstüler lezyonların sıklığında belirgin azalma gözlenmiş, ayrıca eritema nodozum ve tromboflebitte yararlı bulunmuştur (155).

Tümör Nekrozis Faktör- α antagonistlerinin, çok sayıda çalışmada diğer tedavilere dirençli deri ve mukoza belirtilerinde, göz, gastrointestinal sistem tutulumlarında, artrit ve serebral vaskülitte etkili olduğu gösterilmiştir. BH'da kullanılan üç TNF- α antagonisiti (infliksımab, adalimumab ve etanersept) de etkili bulunmuştur (155).

Antibiyotiklerden benzatin penisilin, azitromisin mukokutanoz lezyonları azaltmada çok etkili bulunmamakta, minosiklin oral ülser, eritema nodozum ve papülopüstüler lezyonlarda etkili bulunmuştur (156).

Levamisol, takrolimus, salazoprin, pentoksifilin, intravenöz immunoglobulin, antikoagölan ve fibrinolitik tedaviler BH'de kullanılan diğer sistemik tedavilerdir (121, 132).

1.1.3. Preptin

1.1.3.1. Tanımlama

Preptin, son zamanlarda izole edilen 34 amino asit içeren (3890 Da) peptid yapılı bir hormondur. Preptin ilk olarak 2001 yılında Buchanan ve arkadaşları tarafından saflaştırılmış ve fareden kültürü yapılarak β TC6-F7 β -hücrelerinden izole edilmiştir (16).

1.1.3.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

Preptin, pankreasın adacık β -hücre granüllerinde bulunur ve glukoza yanıt olarak insülin ve amilin ile birlikte salgılanır. Preptin, proinsülin benzeri büyüme faktörü IIE peptidin derivesi olup insülin sekresyonunu artırmaktadır. ProIGF-IIE preptin prekürsörüdür. ProIGF-II'den ayrıca insülin benzeri büyüme faktörü II (IGF-II) de üretilir. IGF-II hücre büyümesi, farklılaşması ve metabolizmasını düzenleyen insülin ailesinin bir üyesini oluşturmaktadır. Preptin, IGF-II'yi oluşturan proIGF-II'den elde edildiğinden, preptin biyolojik aktivitesini belirlemek için çalışmalar yapılmıştır. Sentetik preptin, pankreasın β TC6-F7 hücrelerinden konsantrasyon bağımlı ve doyurulabilir şekilde glikoz ile uyarılan insülin salgısını artırmaktadır. Bu nedenle önce preptinin β TC6-F7 hücrelerinden insülin sekresyonu üzerine olan etkileri araştırılmıştır (16).

1.1.3.3. Preptinin Etkileri

Yapılan çalışmalarda preptinin ratlarda insülin sekresyonunu arttırdığı ve insanlarda preptin ve insülin direnci arasındaki olası bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. Preptin, glukoz aracılı insülin sekresyonunun fizyolojik amplifikatörü olarak rol oynar (16, 17).

Buchanan ve ark. (16)'nın yaptığı bir çalışmada izole edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu ile glukoz aracılı insülin sekresyonunun ikinci fazında %30 oranında bir artış olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak bu deneysel çalışmada anti-preptin-antikorlarının infüzyonu ile insülin sekresyonu birinci ve ikinci fazında sırasıyla %29 ve %26'lık bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgular, preptinin ratlarda insülin sekresyonunu in vitro arttırdığını desteklemiştir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade artırdığı bildirilmiştir (16).

Hem in vitro hücre sekresyon deneyleri ve ex vivo perfüze pankreas deneyleri preptinin glukoz ile uyarılan insülin sekresyonunun fizyolojik kolaylaştırıcısı

olabileceği ve β -hücrelerini feed-forward otokrin döngü yoluyla etkilediğini düşündürmektedir (16).

Yapılan bir çalışmada plazma preptin seviyeleri tip 2 DM ve IGT olan hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada açlık plazma preptin seviyesi ile homeostasis model assesment of insülin resistance (HOMA-IR) indeksi pozitif korelasyon gösterirken, insülin ile bu ilişki saptanamamıştır. Bu sonuçlar preptinin insülin direnci patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (17).

Bugüne kadar, preptinin insanlardaki önemi üzerinde duran, yayımlanmış az sayıda çalışma vardır. Çelik ve ark. (157) insülin rezistansı ve DM riskinin arttığı polikistik over sendromu (PCOS) hastalarında, benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kontrol grubuna göre plazma preptin konsantrasyonunun anlamlı şekilde yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada PCOS'lu hastalarda açlık plazma preptin seviyelerinin plazma insülin, HOMA-IR indeksi ve M-Ferriman-Gallwey skoru ile korele olduğu; ancak VKİ ile korele olmadığı tespit edilerek preptinin PCOS patogenezinde yer alabileceği bildirilmiştir.

Bu ve ark. (158) PCOS'lu hastalarda preptin düzeylerini ve PCOS ile glukoz toleransı durumu ve preptin düzeyi arasındaki net ilişkiyi inceleyen bir çalışma yapmışlardır. IGT olan PCOS hastaları, glukoz toleransı normal olan PCOS'lu hastalar ile karşılaştırıldığında preptin seviyeleri IGT olan grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Benzer şekilde, serum preptin düzeyleri PCOS'u olmayan hastalarda IGT olan hastalarda glukoz toleransı normal olanlara oranla daha yüksek bulunmuştur.

Baykuş ve ark. (159) yaptıkları bir çalışmada gestasyonel DM'si olan 20 ve gestasyonel DM'si olmayan 20 gebeden oluşan katılımcılarda serum preptin seviyelerini incelemişlerdir. Gestasyonel DM'si olanlarda sağlıklı gebelere oranla serum preptin düzeyini düşük bulmuşlardır. Ancak gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Gestasyonel DM'li hastalarda gebelik sırasında preptin seviyelerindeki azalmanın yüksek glukoz varlığında preptin konsantrasyonunun inhibe olmasına bağlı olabileceği bildirmişlerdir.

Aslan ve ark. (160)'nın gestasyonel DM'si olan gebeler ve gestasyonel DM'si olmayan gebelerin oluşturduğu kontrol grubu ile fetuslarının kord kanında preptin

seviyelerini araştırdıkları çalışmalarında maternal serum ve kord kanında preptin seviyelerini incelemişlerdir. Gestasyonel DM'si olan grupta kontrol grubundaki gebelerle karşılaştırıldığında, maternal serum ve kord kanında preptin seviyelerini daha yüksek saptamışlardır.

Cornish ve ark. (161) preptinin kemik için anabolik bir peptid hormon olduğunu göstermişlerdir. Preptin, pankreasın β - hücrelerinin diğer hormonları olan insülin ve amilin gibi, osteoblast proliferasyonunu uyarmaktadır. *In vitro* olarak osteoblast benzeri hücreler gibi kemik proliferasyonu ve farklılaşmasında rol oynaktadır. Bununla birlikte preptinin osteoklastogenez ya da olgun osteoklast aktivitesi üzerine etkisi bulunmamaktadır. Mevcut sonuçlar preptinin iskelet metabolizmasıyla hem fizyolojik hem de patofizyolojik ilişkisinin var olabileceğini düşündürmektedir.

1.1.4. Amilin

1.1.4.1. Tanımlama

Amilin, molekül ağırlığı 3905 Dalton olan, 37 aminoasitten oluşmuş, doğal polipeptid olup 1987 yılında izole edilmiştir. Tip 2 (insülin bağımlı olmayan) DM olan birçok hastada pankreas adacık hücrelerinde bulunan ekstraselüler amiloidin major bileşeni olarak tanımlanmıştır. Cooper GJS, 1988 yılında adacık amiloid polipeptide "amilin" adını vermiştir (162).

Amilin veya adacık amiloid polipeptid (IAPP) terimleri birbirinin yerine kullanılabilir. Bu polipeptid pankreasın adacık β - hücrelerinde polimerize, kümelenmiş amiloidin monomerik formudur (162). Adacık amiloid, ilk olarak "adacık hiyalinizasyonu" adıyla iki bağımsız araştırmacı tarafından 1901 yılında tanımlanmıştır. Peptid daha sonra inslinomadan ve insan adacık amiloidten saflaştırılmış ve kedi kaynaklı olan peptidin 37-amino asitlik kalıntı peptid olduğu kanıtlanmıştır. Peptid başlangıçta inslinomadan "amiloid peptid", daha sonra "diyabet ile ilişkili peptid" ve son olarak da "adacık amiloid polipeptid" ya da "amilin" olarak adlandırılmıştır (163).

1.1.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı

Amilin geni 12. kromozomun kısa kolunda yer almaktadır ve amilin nc peptidten oluşmaktadır. Proprotein convertaz (PC1, PC2, PC3) insülin ve amilin gibi prehormonların aktif hormonlara dönüşmesinden sorumludur (162). Amilin ilk

olarak 89 aminoasitli preproamilin olarak kopya edilmekte, sonra 67 aminoasitli proamiline dönüşmektedir. Bu daha sonra pankreasın β - hücrelerinde PC2 ve PC3 enzimleri ile olgun forma çevrilip, insülin ve C-peptid ile aynı granüllerde depolanmaktadır (164).

Amilin, Golgi cisimciğinde sentezlenir ve paketlenir. Plazma glukozunun yükselmesine yanıt olarak adacık β - hücrelerinin sekretuar granüllerden insülin ile eş zamanlı salgılanır (162). Çok az miktarlarda akciğer, mide barsak kanalı ve hipotalamustan da salgılanır. Bağırsakta pankreastan %1 oranında daha az bulunur. İnsülinoma, osteoblastoma, pankreatik tümörler gibi tümörlerde de amilin salınımı olabilir. Buna ek olarak midede antrum ve fundus bölgelerinde somatostatinle birlikte lokalize olmuştur ve burada amilin için spesifik bağlanma yerleri bulunmaktadır. Bu bilgilere dayanarak amilinin gastrik fonksiyonlarda otokrin veya parakrin hormon olarak rol aldığı da söylenmiştir. Beyin haricinde; kemik yapısında, osteoblast ve osteoklastların yüzeyinde ve böbrek korteksinde amilin reseptörleri bulunmaktadır (164).

1.1.4.3. Amilin Reseptörleri

Amilin, fonksiyonlarını membran bağımlı reseptör aracılığı ile oluşturur. Bu reseptörlerin çoğu amilinin fonksiyonları için primer alan olduğu düşünülen beyinde bulunan area postremada yer alır (165). Amilin reseptörü, tip-a ve tip-b kalsitonin reseptörü ve reseptör aktivite düzenleyici proteinin (RAMP) bir heterodimeridir. Amilin reseptörleri, tipik olarak kalsitonin reseptörü ile RAMP1 veya RAMP3'ün eş zamanlı ekspresyonundan elde edilmektedir. RAMP kalsitonin reseptörlerinin amiline spesifitesini kalsitoninin amilin ile yer değiştirmesiyle sağlar. RAMP'lar esas reseptörün hücre yüzeyine taşınmasını ve bunların glikozilasyonu düzenler ve bu nedenle bağlanma spesifitesini etkiler. Amilin, area postremaya güçlü bir şekilde bağlanır. Kalsitonin reseptörü, RAMP1 ve RAMP3 area postremada yoğun bir şekilde eksprese edilir (18).

1.1.4.4. Amilinin Vücuttaki Etkileri

Amilinin vücutta çok çeşitli yaklaşık 60 farklı nöroendokrin rolü olduğu düşünülmüyor. Bunlardan en önemlilerini şöyle sıralayabiliriz:

- Glukoz homeostazisinin sağlanmasında önemli bir role sahiptir.

- Amilin, glikojen fosforilazı aktive ederek, kas glikojen sentaz aktivitesini ve glukoz alımını inhibe eder.
- İskelet kasında insülinin fonksiyonel ve nonkompetitif antagonisti olarak rol alır.
- Amilin yemek sonrası glukagon konsantrasyonunu baskılar. Karaciğerden kana glukoz akışını hafifletir.
- Dolaşımdan çıkan glukoz oranını yükseltip dolaşıma giren glukoz oranını azaltarak plazma glukozunu kontrol eder.
- Mideden ince barsaklara gastrik boşalma oranını düzenler.
- Gıda alımını düşürür ve böylece vücut kilosunun düzenlenmesine katkıda bulunur. Bu etkisi ile obezitenin tedavisinde önemli bir hormondur.
- İskelet kasında insülin duyarlılığını azaltır.
- Kan basıncını düzenler.
- Kalsitonin benzeri bir yapısı olduğu için vazodilatasyona ve hipokalsemiye neden olur.
- Gastrik asit sekresyonunu da inhibe ettiği için gastrik ülserlerin tedavisinde kullanılabilir.
- Plazma renin aktivitesinde akut artışlar yapar.
- Proksimal tubulden Na ve su emilimini uyararak sodyum homeostazisinde rol oynar ve kan basıncını artırabilir.
- Mitojenik faktör olarak da rol alır. Böbrekte proksimal tübüllerin epitel hücrelerinde primer kültürlerin proliferasyonuna yol açar. Mitojenik etkisini umbilikal orijinli endotel hücrelerde ve osteoblastlarda da gösterir.
- Membranlarda hiperpolarizasyona yol açabilir.
- Esterleşmemiş yağ asitlerinin plazma konsantrasyonunu artırırken, kalsiyum ve fosfatın plazma konsantrasyonlarının azalmasına neden olur (164).

1.1.4.4.1. Gıda Alımı Üzerine Etkisi

Bazı yazarlar amilinin gıda alımını inhibe edici bir etkisi olduğunu bildirmişlerdir. Bu etki periferal tokluk ajanı olan kolesistokinin etkisi kadardır. Amilin ve kolesistokinin kombine edildiklerinde gıda alımını inhibe edici etkileri, ayrı ayrı kullanıldıkları zaman oluşturdukları etkiden yaklaşık yirmi kat daha fazladır (166).

Amilinin en fazla araştırılmış fonksiyonu doyma üzerindeki rolüdür. Yemenin kontrol edilmesi karmaşık bir sistem olup, amilinin yemek miktarını fizyolojik olarak kontrol ettiğine inanılmaktadır. İnsanlar, fareler ve diğer türlerde ilk olarak, yemek başlangıcından birkaç dakika sonra plazma amilin konsantrasyonunda belirgin ve hızlı bir artış olmaktadır. Bu artış yemek miktarı ile ilişkilidir. İkinci olarak, fonksiyonel amilin reseptörleri, kalsitonin reseptörü ve RAMP reseptörleri gibi heterodimerler, area postrema ekprese olmaktadır. Amilinin doyma üzerine etkisi için area postrema gereklidir. Üçüncü olarak düşük, fizyolojik doza yakın ekzojen amilin, postprandiyal seviyelerle karşılaştırıldığında sadece iki kat artışa neden olmakta ve yemeyi inhibe etmektedir. Amilinin yemeyi kontrol eden diğer etkenler ile birçok etkileşimi olduğu ve böylece yemeyi inhibe edici etkisinin arttığı düşünülmektedir. Dördüncü olarak, amilin-eksikliği olan farelerde yapılan çalışmada, bu farelerde beklenen fenotipik değişikliklerin olduğu (aşırı yemek yeme ve yağ dokularında artış gibi) görülmüştür. Beşinci olarak, AC187 gibi amilin antagonistleri periferal veya merkezi olarak uygulandığı zaman yemeyi ve yemek miktarını arttırmaktadırlar. AC187 area postremaya etki ederek periferal amilinin anorektik etkisini bloke etmekte ve oral alınan yemek miktarında artışa neden olmaktadır (18).

1.1.4.4.2. Amilinin Anorektik etkisi ve Gıdaların Mideden Bağırsaklara Salınımı Üzerine Etkisi

Amilinin yeme üzerine olan inhibitör etkileri insan ve hayvan deneylerinde kanıtlanmıştır. Amilinin beyinde çeşitli yerlerde (*nukleus akumbens* ve *area postrema* dahil) bağlanma alanları bulunmuştur. Başlangıçta amilinin serebral üretiminin olmadığı belirtilmiş ve daha sonra çeşitli çalışmalarda hipotalamus ve bazal ganglionlarda amilin immün reaktivitesi gösterilmiştir (163). Sağlıklı erkekler üzerinde yapılan bir çalışmada pramlintidin (insan amilin analogu) hem kalori alımını hem de yeme süresini azalttığı gösterilmiştir (167).

Gastrik boşalmanın tip 1 DM'de patolojik olarak hızlı olduğu ve bu hastalıkta postprandial hiperglisemiye katkıda bulunan bir neden olduğu kabul edilmektedir. Tip 1 DM'de, adacık amilin üretiminin eksikliğinin gastrik açıdan patolojik öneminin olabileceği düşünülmektedir (168).

Fizyolojik konsantrasyonlarda amilin, doza bağılı olarak gıdaların mideden bağırsaklara boşalmasını (özellikle *area postrema*daki reseptörler aracılığıyla) yavaşlatmaktadır. Böylece midenin vagal inervasyonu ile gıda boşalımı azaltılmaktadır. İnsülinle birlikte pankreastan salgılandıktan sonra beynin merkezi bölgesindeki multipl reseptörlere bir sinyal yollamakta ve bu sinyal daha sonra beynin çeşitli bölgelerine ve mide, pankreas gibi amilinin etkisini göstereceği bölgelere ulaştırılmaktadır. Amilin vagus siniri aracılığıyla dolaşıma giren ve dolaşımdan çıkıp kas ve yağ hücrelerine taşınan glukozu insülinle birlikte dengelemeye çalışarak gıda salınımı üzerine etkisini gerçekleştirmektedir. Amilin periferik ve merkezi olarak verildiğinde gastrik asit sekresyonu üzerine önemli bir inhibitör etki göstermektedir. Amilin memelilerde bugüne kadar tanımlanmış mide boşalmasının en kuvvetli inhibitörüdür (164).

1.1.4.4.3. Amilin ve Glukoz Homeostazisi

Amilinin iki farklı mekanizma ile glukoz metabolizması üzerine etki edebileceği düşünülmektedir. Bunlardan birincisinde glikojen üzerine cAMP (cyclic adenosine monophosphate) aracılığı ile diğerinde ise cAMP aracılığı olmadan glikolizin inhibisyonuna neden olarak ve glukoz-6-fosfatı artırarak etki ettiği ortaya koyulmuştur. Amilin glukoz alımını inhibe eder ve kan laktat düzeylerini artırır. Kasa glukoz alımını da azaltır. Bunu glikojen sentezini inhibe ederek ve glikojenolizisi uyararak 3'-5'cAMP aracılığı ile yapar. Bu durum hücre içi glukoz-6-fosfat düzeylerini artırarak glukoz alımını sınırlayabilir. Artan glukoz-6-fosfat glukozun fosforilasyonu ve taşınan glukozun net retansiyonunun düşürerek heksokinazın inhibisyonuna neden olur (164).

1.1.4.4.4. Amilin ve İnsülin Direnci

Tip 2 DM, periferik insülin direnci ve adacık β hücrelerinin kaybı ile ilişkili olup insülin salgılanmasında azalma ile karakterizedir. Tip 2 DM'de adacık amiloid birikimi ve hiperglisemiden β hücrelerinin ilerleyici kaybı sorumlu tutulmuştur. Adacık amiloid oluşumu amilin birikiminden kaynaklanmaktadır. Proteinazlar tarafından hidrolize edilemeyen aşırı amilin adacık amiloidi olarak β hücrelerinde birikmektedir. Amiloidin hücrelerde apoptozisi arttırarak DM oluşumuna neden olduğu rapor edilmiştir. Adacık amiloid ile indüklenen oksidatif stres ve endoplazmik retikulum stresi β -hücrelerinde apoptozise neden olmaktadır (169).

Amilinin sekretuar veziküllerde insülin ile depolanması glukoz metabolizmasının düzenlenmesinde rolü olduğunu düşündürmüştür. Amilin bulunmasından kısa süre sonra izole ve inkübe edilmiş rat iskelet kasında, bu peptidin insülin ile uyarılan glikoz alımını ve glikojen sentezini inhibe ettiği bulunmuştur. Bu inhibisyon çeşitli enzimlerin etkilerinin aracılığı ile olmaktadır. Amilinin aynı zamanda in vitro olarak insülin ile uyarılan glukoz transportunu post-insülin-reseptör etkisi ile inhibe ettiği gösterilmiştir. Başlangıçta amilin keşfedilmesi ile tip 2 DM'de insülin direncinin altta yatan mekanizmasının bulunmuş olduğu umut edilmiş ve insülin direncinin amilin infüzyonu ile in vivo indüklenebileceği gösterilmiştir. Ayrıca, bu etkiler fizyolojik olan miktarlardan çok daha yüksek konsantrasyonda da elde edilmiştir. Böbrek yetmezliği ile ilişkili plazma amilin miktarındaki artışlar insülin sekresyonunu etkilememektedir (163).

Amilinin çok yüksek plazma konsantrasyonunun insanlarda in vivo olarak glukoz alımına bağlı insülin cevabını etkilediği bildirilmiştir. Bu çok yüksek plazma konsantrasyonlarının insülin cevabının hem birinci hem de ikinci fazını baskılamıştır (163). Akkerson ve ark. (170) amilinin bazal insülin sekresyonunu uyararak ve insülin sekresyonunu arttıran durumlarda ise baskılayarak iki şekilde etkileyebildiğini bulmuşlardır. Amilin düzeylerinde yükselme obez çocuklarda ve bozulmuş glukoz toleransı veya tip 2 DM olan obez erişkinlerde, PCOS'u olan kadınlarda ve gıda intoleransı olan preterm bebeklerde gözlenmiştir (171). 2001 yılında, pramlintid (bir insan amilin analogu) tip 2 DM ve insülin gerektiren tip 1 DM hastalarında kullanmak üzere piyasaya sunulmuştur (162).

Hou ve ark. (171) 'nın amilin ile metabolik sendrom ilişkisini inceleyen çalışmasında, yükselmiş amilin konsantrasyonları inflamatuvar durumlarla anlamlı korelasyon göstermiştir. Metabolik özellikler ile beklenen korelasyon görülmemiştir. Bu çalışmada, sağlıklı Çinli nüfusunda amilin ve metabolik sendrom riski arasındaki güçlü pozitif ilişkinin, obezite, inflamatuvar belirteçler (CRP ve IL-6) ve insülin direnci gibi risk faktörlerinden bağımsız olduğu vurgulanmıştır.

1.1.4.4.5. Glukagon Salınımı Üzerine Etkisi

Amilinin glukagon sentezleyen hücreler üzerine direkt etkisinin olmadığı, arginin salınımı ile santral yolla glukagonu inhibe ettiği bulunmuştur (163). Amilinin glukagon konsantrasyonunu etkilediği ratlar üzerinde yapılan çalışmalarla ortaya

konmuştur. Ratların glukoz konsantrasyonu normal iken, amilinin gıda alımını takiben doza bağlı olarak glukagon sekresyonunu baskıladığı gözlenmemiştir. Fakat aynı ratlar hipoglisemik duruma maruz kaldıklarında amilinin glukagon üzerine baskılayıcı etkisi olmamıştır (164).

Sadece insülinle tedavi edilen tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda sık görülen yemek sonrası glukagondaki anormal yükselme amilin eksikliğine bağlanmaktadır. Amilin gastrik boşalmayı geciktirirken glukagon sekresyonu ve gıda alımını baskılamakta ve dolaşıma giren glukoz oranını düzenlemektedir. İnsülin ise dolaşımdan çıkan ve dolayısıyla dokulara giren glukoz miktarını artırarak kan glukozunu ayarlamaktadır (164).

1.1.4.4.6. Amilinin Lipidler Üzerine Etkisi

Amilin şilomikronların alımını azaltmaktadır ve bunu lipoprotein reseptörlerini doğrudan etkileyerek veya insülin aktivitesini düzenleyerek yaptığı düşünülmektedir. Amilin seviyelerindeki artışın trigliseridten zengin kalıntı lipoproteinlerin konsantrasyonlarının artmasına katkıda bulunabileceği düşünülmüş ve bununla uyumlu olarak amilinin insülin düzeylerinden bağımsız olarak trigliseridler ile korele olduğu gösterilmiştir. Amilin seviyelerindeki artışın hipertrigliseridemiye yol açması bir anti-obezite ilacı olarak amilin analoglarının değerinin azalmasına yol açmaktadır (172).

1.1.4.4.7. Amilinin Kemikler Üzerine Etkisi

Amilin, kalsitonin ailesinin bir üyesi olduğu için yapısal olarak CGRP (calcitonin-gene related peptide) adrenomedüllin ve kalsitonine benzemektedir. Amilinin 2. ve 7. pozisyonundaki sistin aminoasitleri arasında bir disülfid bağı bulunmaktadır. Bu disülfid bağı amilinin kemikler üzerindeki önemli etkilerinin meydana gelmesinde rol oynar ve osteoblast proliferasyonunun uyarılması bakımından önemlidir. İn vitro olarak amilinin osteoklast fonksiyonlarını ve osteoblast proliferasyonunu etkilediği gösterilmiştir. Amilinin nanomolar konsantrasyonları osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken osteoblast proliferasyonu arttırmıştır (173).

1.1.4.4.8. Amilinin Diğer Etkileri

Amilin vazodilatör bir etkiye sahiptir; fakat CGRP'e göre iki kat daha az etkilidir. Vasodilatör özelliği muhtemelen CGRP reseptörlerine bağlamasına dayanmaktadır (163).

Tokluk oluşturmaya ek olarak amilin, susuzluğu artırır ve bu durum amilinin merkezi sinir sisteminde bir fonksiyona sahip olduğunu gösterir. Amilinin böbrek korteksi içinde, jukstaglomerüler aparat alanında bağlama alanlarının olduğu gösterilmiştir. Amilinin, renin anjiyotensin aldosteron sistemini aktive ettiği gösterilmiştir (162).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, VKİ ve yaşları uyumlu 15'i erkek ve 15'i kadın olmak üzere toplam 30 psoriasis vulgaris ve 30 Behçet hastası ile kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı gönüllü birey alındı. Psoriasis hastaları klinik bulgulara (174) göre, Behçet hastaları ise Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu tanı kriterlerine (135) göre tanı konulan hastalardan oluşturuldu. 26.06.2011 tarihinde Fırat Üniversitesi İnsanlar Üzerinde Yapılacak Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı tarafından etik onayı alındı. Püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis gibi diğer psoriasis formları çalışmaya dahil edilmedi. Gerek hasta gruplarına gerekse kontrol grubunu oluşturan bireylere çalışma hakkında bilgi verilip yazılı onamları alındı.

2.1. Çalışma Planı

Psoriasis vulgarisli hastalar ile birebir görüşme yapılarak; her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık başlangıç yaşı, hastalığın süresi, ailede psoriasisin ve eşlik eden diğer sistemik hastalıkların (hipertansiyon, DM gibi) olup olmadığı, sigara ve alkol öyküsü, psoriasisin klinik tipi, psoriatik artrit, tırnak tutulumu ve mevcut tedavisi sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi. Hastaların sistemik muayenesinin yanı sıra deri, muköz membranlar, saçlı deri ve tırnakları kapsayan ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastaların tamamında psoriasis için lezyonlar mevcut olduğundan hastaların tamamı aktif olarak kabul edildi. Hastalar kullandıkları tedaviye göre; topikal tedavi, sistemik tedavi, PUVA tedavisi ve biyolojik ajan kullananlar olmak üzere gruplara ayrıldı.

Behçet hastaları ile birebir görüşme yapılarak; her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, ailede Behçet hastalığı ve eşlik eden gibi diğer sistemik hastalıkların (hipertansiyon, DM gibi) olup olmadığı, sigara ve alkol öyküsü ve mevcut tedavisi sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi. Behçet hastalığı ile ilgili semptom ve/veya bulgular (oral aft, genital ülser, göz tutulumu, eklem tutulumu, akneiform deri lezyonları, eritema nodosum benzeri lezyonlar, tromboflebit, derin ven trombozu, kardiyovasküler tutulum, gastrointestinal tutulum, nörolojik tutulum ve paterji sonucu) kaydedildi. Hastaların semptom ve/veya bulguları aktif, inaktif (geçirilmiş) veya hiç gözlenmemiş olarak kaydedildi.

Kontrol grubu ise sistemik ve nörolojik bir rahatsızlığı bulunmayan (aile hikayesi dahil), alkol, uyuşturucu madde ve ilaç kullanmayan, yıllık check-up amacıyla hastanemize başvurmuş, yaş, cinsiyet ve VKİ açısından çalışma grubuna benzer bireylerden oluşturuldu.

Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, trigliserid, LDL, VLDL, HDL ve total kolesterolden oluşan lipid profili, HbA1c, insülin, C-peptid değerlerine bakıldı ve VKİ, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı. VKİ; (kilo) kg/(boy) cm² formülü kullanılarak hesaplandı (175). VKİ skoru hesaplanırken VKİ 20'nin altı zayıf (1), 20-25 arası normal (2), 25-30 arası fazla kilolu (3), 30-40 arası obez (4) ve 40'dan fazla olması aşırı obez (5) olarak kabul edildi. Metabolik sendrom tanısında International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri kullanıldı (Tablo 1) (176).

Tablo 3. Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

| |
|---|
| Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve Aşağıdakilerden en az ikisi |
| • Trigliserid ≥ 150 mg/dl |
| • HDL: erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl |
| • Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg |
| • Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 DM |

Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi ölçümü ayakta, yumuşak bir mezura ile en alttaki kosta ile crista iliacaanın orta kısmından ölçülerek yapıldı (157).

Lezyonların yaygınlığı ve şiddeti PASİ skorlama sistemine göre aynı hekim tarafından Tablo 1'de açıklandığı gibi ölçüldü.

PASİ skoru ≤ 3 olan hastalar hafif, 3-10 olanlar orta ve >10 olan hastalar ise şiddetli psoriasis olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan psoriasisli hastaların yaşam kalitesi Öztürkcan ve ark. (177) tarafından Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik testi yapılmış olan DLQI (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) skoru hesaplanarak belirlendi.

DLQI Skoru:

| | |
|------------|--------------------|
| Skor 0-1 | : Etki yok |
| Skor 2-5 | : Az etki |
| Skor 6-10 | : Orta etki |
| Skor 11-20 | : Çok büyük etki |
| Skor 21-30 | : Aşırı büyük etki |

İnsülin direncini hesaplamada, homeostasis model assesment of insülin resistance (HOMA-IR) ($0.\text{dk glukoz mg/dl} \times 0.\text{dk insülin U/ml}$)/405 formülü kullanıldı. HOMA-IR > 3,2 olan vakalara insülin direnci tanısı konuldu (178).

2.2. Serum preptin ve Amilin Düzeylerinin Ölçümü

Serum preptin ve amilin düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kitleri kullanılarak ölçüldü. Preptin ve amilin peptid yapıda hormonlar olduğundan proteazlar tarafından parçalanabileceğinden, proteolizi önlemek amaçlı katılımcılardan kan almadan önce düz biyokimya tüplerine 1 mililitreye 500 kallikrin ünite aprotinin ilave edildi. Her bir katılımcıdan sabah aç karnına 5 ml kan örneği alındı ve 3000 g de 5dk santrifüj edildikten sonra elde edilen serum ependorf tüplere aktarıldı ve çalışma gününe kadar derin dondurucuda - 80°C’de saklandı.

Serum preptin düzeyi human preptin ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kiti (Human Preptin ELISA CK-E10788 kit, Hangzhou Eastbiopharm, China) kullanılarak çalışıldı. Serum amilin düzeyleri human amilin ELISA kiti (Human Amilin ELISA CK-E10377 kit, Hangzhou Eastbiopharm, China) kullanılarak çalışıldı.

2.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 12.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama±SD olarak verildi. Gruplar arası karşılaştırmalar için Mann-Whitney-U testi kullanıldı. P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran 30 psoriasis ve 30 Behçet hastası ile kontrol grubunu oluşturan 30 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Yaş aralığı psoriasis hastalarında 23-46, Behçet hastalarında 24-45 ve kontrol grubunda 23-45 yıl aralığında olup, hasta ve kontrol grubunda benzerlik göstermekteydi. Psoriasis hasta grubunun yaş ortalaması 34.13 ± 6.6 , Behçet hasta grubunun yaş ortalaması 34.43 ± 6.8 , kontrol grubunun yaş ortalaması 31.93 ± 6.4 yıl idi. Hasta ve kontrol grubunda kadın/erkek (K/E) oranı eşit olup 1/1 idi. Gruplar arasında yaş ortalaması, VKİ ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0.05$).

Psoriasis grubunda hastalık süresi en düşük 1 yıl ile en yüksek 30 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 12.66 ± 9.24 yıl idi. Behçet grubunda hastalık süresi en düşük 1 yıl ile en yüksek 30 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi 5.63 ± 4.25 yıl idi. Psoriasis ve Behçet hastaları ve sağlıklı kontrol grubunun demografik dağılımı Tablo'4 de verilmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

| | Psoriasis grubu | Behçet grubu | Kontrol grubu | p |
|-------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|-------------|
| n | 30 | 30 | 30 | |
| Cinsiyet (K/ E) | 15/15 | 15/15 | 15/15 | $p > 0.05$ |
| Yaş (yıl)* | 34.13 ± 6.68 | 34.43 ± 6.85 | 31.93 ± 6.49 | $p > 0.05$ |
| Hastalık Süresi (yıl)* | 12.66 ± 9.24 | 5.63 ± 4.25 | | $p < 0.001$ |

*(Ortalama \pm Standart Deviasyon)

Psoriasis hasta grubunun 6'sında (%20) DM, 7'sinde (%23.3) hipertansiyon ve 1'inde (%3.3) DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi birlikteliği ve 8'inde (%26.7) ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. Behçet hastalarının 13'ünde (%43.3) DM, 7'sinde (%23.3) hipertansiyon ve 5'inde (%16.7) DM, hipertansiyon ve hiperlipidemi birlikteliği ve 4'ünde (%13.3) ailede Behçet hastalığı öyküsü mevcuttu.

Psoriasisli hastaların 12'sinde (%40) tırnak tutulumu, 6'sında (%20) genital mukoza tutulumu, 23'ünde (%76.6) saçlı deri tutulumu eşlik etmekteydi. Psoriasisli hastalar hastalık şiddeti açısından değerlendirildiğinde PASİ skoru 6 hastada (%20) hafif, 12 hastada (%40) orta, 12 hastada (%40) şiddetli olarak tespit edildi. Psoriasisli

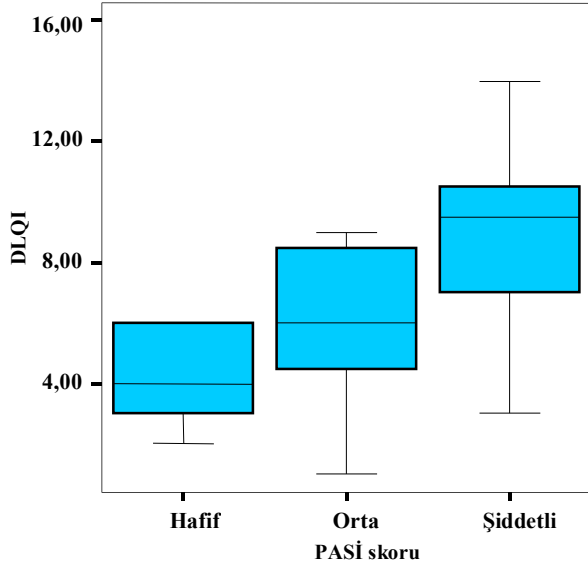
hastaların ortalama PASİ değeri 8.68 ± 6.48 , ortalama PASİ skoru 2.2 ± 0.76 , ortalama vücut tutulum yüzdesi 22.19 ± 18.86 , ortalama DLQI değeri 7.23 ± 3.70 , ortalama DLQI skoru 1.86 ± 0.68 idi. Psoriasisli hastaların klinik özellikleri Tablo 5’de verilmiştir.

Tablo 5. Psoriasisli hastaların klinik özellikleri.

| | Psoriasisli hastalar | n(%) |
|------------------------|-------------------------|-----------|
| PASİ* | 5.47 ± 5.27 | |
| PASİ Skoru* | 2.20 ± 0.76 | |
| PASİ Skoru Dağılımı | Hafif | 6 (20) |
| | Orta | 12 (40) |
| | Şiddetli | 12 (40) |
| Vücut Tutulum Yüzdesi* | 16.58 ± 16.66 | |
| DLQI* | 7.66 ± 5.60 | |
| DLQI Skoru* | 1.86 ± 0.68 | |
| DLQI Skoru Dağılımı | Etki yok | 0 (0) |
| | Az etki | 9 (30) |
| | Orta etki | 16 (53.3) |
| | Çok büyük etki | 5 (16.7) |
| | Aşırı büyük etki | 0 (0) |

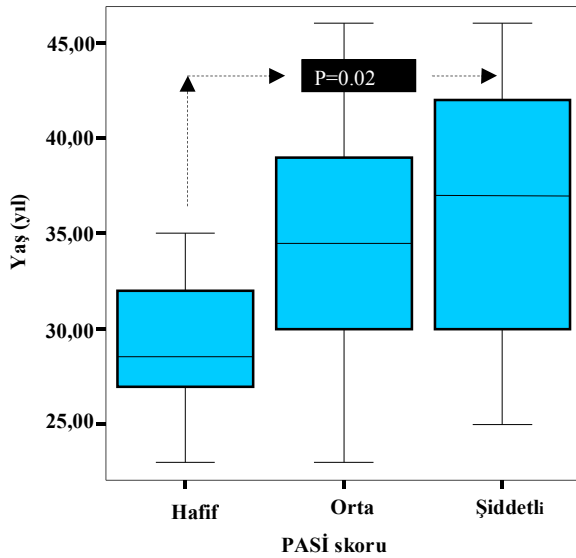
*(Ortalama±Standart Deviasyon)

Psoriasisin tutulum şiddeti ile yaşam kalitesi arasındaki ilişki incelendiğinde PASİ skoru arttıkça yaşam kalitesinin azaldığı gözlemlendi. PASİ skoru hafif olan hastalarda yaşam kalitesi 5.33 ± 4.03 , orta olanlarda 6.50 ± 3.87 , şiddetli olanlarda 8.91 ± 2.84 idi. PASİ skoru hafif ve şiddetli olanlar arasında DLQI değeri açısından anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.043$). PASİ skoru ile DLQI değeri arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0.386$ $p<0.05$ düzeyinde) (Şekil 2).

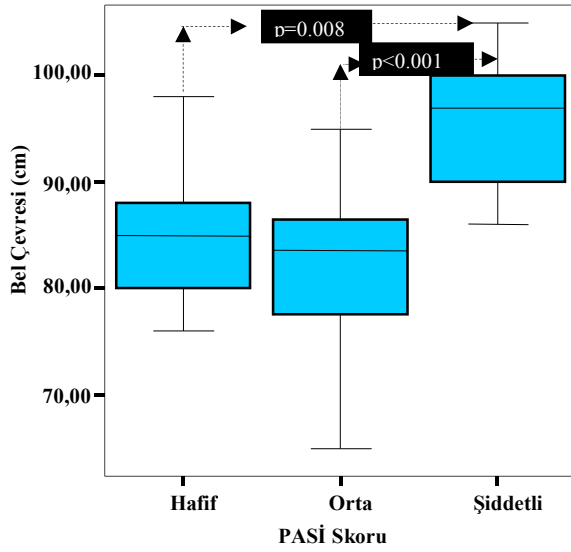


Şekil 2. Psoriasisli hastalarda PASİ skoru dağılımına göre DLQI değerleri.

Psoriasisli hastalar hastalığın şiddet skalası olan PASİ skoru ile klinik ve laboratuvar bulguları incelendiğinde daha şiddetli tutulum gösteren hastaların yaş, bel çevresi ve VKİ değerlerinin daha yüksek olduğu saptandı. PASİ skoru şiddetli olan psoriasisli hastalarda ortalama yaş 36.41 ± 6.9 yıl hafif olanlara 29.00 ± 4.14 kıyasla anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p=0.02$) (Şekil 3). PASİ skoru hafif olanlarda bel çevresi 85.33 ± 7.52 cm, orta olanlarda 81.75 ± 9.25 ve şiddetli olanlarda 95.58 ± 6.37 olup, PASİ skoru şiddetli olanlar ile orta ve hafif düzeyde olanlar arasında anlamlı farklılık mevcuttu ($p < 0.001$, $p = 0.008$, sırasıyla) (Şekil 4).

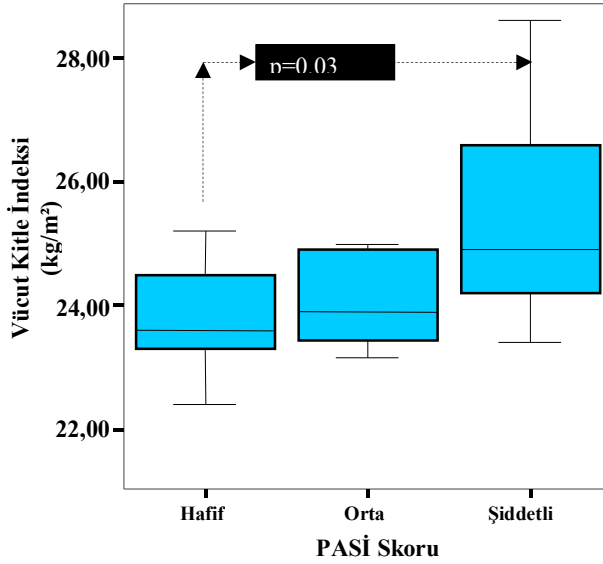


Şekil 3. Psoriasisli hastalarda PASİ skoruna göre yaş dağılımı



Şekil 4. Psoriasisli hastalarda PASİ skoruna göre bel çevresi değerleri.

Psoriasis Alan Şiddet İndeksi skorunun VKİ ile ilişkisine bakıldığında; PASİ skoru şiddetli olanlarda 25.51 ± 1.74 hafif olanlara 23.76 ± 0.98 kıyasla VKİ anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.03$) (Şekil 5). Psoriasisli hastalarda PASİ değeri ve PASİ skoru ile serum preptin ve amilin değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı.



Şekil 5. Psoriasis hastalarında PASİ skoruna göre VKİ değerleri.

Metabolik sendrom tanı kriterleri arasında geçen bel çevresi değeri erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm olan hastalar bel çevresi değeri yüksek hastalar olarak kabul edildi. Bel çevresi değeri yüksek olan psoriasisli hastalarda ortalama yaş 36.36 ± 5.93 , hastalık süresi 15.63 ± 9.48 , PASİ skoru 2.47 ± 0.61 ve DLQI skoru

2.05±0.61, riski düşük olan hastalara oranla (30.27±6.34, 7.5±6.34, 1.72±0.78 ve 1.54±0.68, sırasıyla) anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0.01, p=0.01, p=0.07, p=0.04, sırasıyla).

Metabolik sendrom tanısında önemli bir diğer faktör olan hiperlipidemi açısından psoriasisli hastalar değerlendirildiğinde hiperlipidemisi olan hastalarda (trigliserid \geq 150 mg/dl, HDL: erkekte $<$ 40 mg/dl, kadında $<$ 50 mg/dl olması) ortalama VYA 29.37±17.99, ortalama PASİ değeri 11.7±6.28 ve ortalama PASİ skorunun 2.53±0.74 hiperlipidemisi olmayan hastalara kıyasla (15.01±17.41, 5.61±5.23 ve 1.85±0.63, sırasıyla) anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı (p=0.03, p=0.07, p=0.01, sırasıyla).

Psoriasis hasta grubu VKİ, bel çevresi, hipertansiyon, kan glukoz ve lipid değerlerine göre tanı konulan metabolik sendrom açısından değerlendirildiğinde psoriasisli hastaların, 4'ünde hipertansiyon, 8'inde (%26.7) metabolik sendrom mevcuttu. Metabolik sendrom ile hastalık şiddeti arasındaki ilişki incelendiğinde metabolik sendromun eşlik ettiği psoriasis hastalarında ortalama PASİ değeri, ortalama PASİ skoru ve ortalama vücut tutulum yüzdesi sırasıyla; 12.95±5.99, 2.66±0.70 ve 33.20±19.37, metabolik sendromun eşlik etmediği hastalarda 6.85±5.90, 2.00±0.7 ve 17.46±16.97 idi. Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p=0.01, p=0.02, p=0.03) (Tablo 6). Metabolik sendromu olan psoriasisli hastalar ile olmayan hastalar arasında serum preptin, amilin, insülin, C-peptid ve HOMA-IR indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı (p>0.05).

Psoriasis hastalarının almakta oldukları tedaviler değerlendirildiğinde; 24 (%80) hasta topikal tedavi, 3 (%10) hasta sistemik tedavi (1 hasta metotreksat ve 2 hasta anti TNF- α blokörü olmak üzere), 3 (%10) hasta dar band UVB tedavisi almaktaydı. Sistemik retinoid tedavisi hastaların serum lipid düzeylerini artıracağından dolayı sistemik retinoid tedavisi alan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Psoriasisli hastaların 13'ü (%43.3) sigara içmekteydi.

Behçet hastalarının semptom ve/veya bulguları aktif, inaktif (geçirilmiş) veya hiç gözlenmemiş olarak kaydedildi. Behçet hastalarının tamamında oral aftlar mevcut olup 21'i (%70) aktif iken, 9'u (%30) inaktif idi. Aktif bulgular değerlendirildiğinde hastaların 11'inde (%36.7) genital ülser, 5'inde (%16.7) göz

tutulumu, 10'unda (%33.3) eklem tutulumu (artrit veya artralji şeklinde), 5'inde (%16.7) ENBL, 6'sında (%20) akneiform lezyonlar, 4'ünde (%13.3) derin ven trombozu, 1'inde (3.3) kardiyovasküler sistem tutulumu, 2'sinde (%6.7) nörolojik tutulum ve 18 (%60) hastada paterji pozitifliği mevcuttu. Behçet hastalarının klinik özellikleri Tablo 7'de verilmiştir.

Behçet hastalarının 5'inde (%16.7) metabolik sendrom, 2'sinde hipertansiyon saptanırken hastaların 12'si (%40) sigara içmekteydi.

Behçet hastaları sistemik tutulumlar açısından incelendiğinde; oral-genital ülser, göz tutulumu açısından aktif olan hastalar ile inaktif olan hastalar arasında VKİ, serum glukoz, insülin, C-peptid, HbA1c, amilin, preptin, tüm lipid düzeyleri ve HOMA-IR değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$). Kardiyovasküler sistem, gastrointestinal sistem ve nörolojik tutulumu olan hastaların sayısı oldukça az olduğundan bu tutulumlar açısından istatistiki bir değerlendirme yapılamadı.

İnsülin salınımı kan glukoz düzeyi ile multifazik seyretmektedir. Teorik olarak mikrotübüllerin hareketini önleyen kolşisin'in ikinci fazdaki insülin salınımını önleyebileceği bir hipotez dahilindedir. Behçet hastalarının 11'i (%36.6) sadece kolşisin, 15'i (%50) kolşisin ile birlikte en az bir sistemik immünsüpresan olmak üzere toplam 26 hasta (%86.6) kolşisin kullanmaktaydı. Bu nedenle kolşisin kullanan ve kullanmayan Behçet hastalarındaki serum glukoz, insülin, C-peptid, preptin ve amilin ilişkisini incelenemedi.

Tablo 6. Behçet hastalarının klinik özellikleri.

| No | Yaş | Cins | OÜ | GÜ | Göz | Eklem | ENBL | Akne | DVT | KVS | GİS | NÖR | Paterji |
|----|-----|------|----|----|-----|-------|------|------|-----|-----|-----|-----|---------|
| 1 | 29 | K | 2 | 2 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 2 | 27 | E | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 3 | 28 | K | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 4 | 42 | E | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 5 | 40 | E | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 6 | 26 | E | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 7 | 30 | K | 2 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 40 | K | 2 | 1 | 1 | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 9 | 39 | E | 2 | 0 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | 39 | K | 2 | 1 | 0 | 2 | 1 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 11 | 45 | E | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 12 | 29 | K | 2 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 13 | 45 | K | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 | 1 |
| 14 | 35 | E | 2 | 2 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 15 | 24 | K | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 16 | 29 | E | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 17 | 39 | E | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 18 | 36 | E | 2 | 1 | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 19 | 25 | E | 2 | 1 | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 20 | 44 | K | 2 | 2 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 21 | 43 | K | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 22 | 28 | E | 2 | 1 | 1 | 2 | 1 | 1 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| 23 | 31 | K | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 24 | 27 | K | 2 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 25 | 45 | E | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 26 | 27 | E | 1 | 2 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 27 | 34 | E | 1 | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| 28 | 31 | K | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 29 | 37 | K | 2 | 2 | 0 | 2 | 1 | 2 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| 30 | 39 | K | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 1 |

OÜ: oral ülser, GÜ: genital ülser, ENBL: eritema nodozum benzeri lezyon, DVT: derin ven trombozu, KVS: kardiyovasküler sistem, GİS: gastrointestinal sistem, NÖR: nörolojik tutulum, 0: hiç olmamış, 1: inaktif, 2:aktif.

Behçet hasta grubunun almış olduğu tedaviler incelendiğinde 10'u (%33.3) kolşisin, 16'sı (%53.3) kolşisin ile beraber azatiyopurin ve siklosporin gibi immünespresif tedavi ajanları kullanmaktaydı. Hastaların 4'ü (%13.3) ise herhangi bir tedavi almamaktaydı.

Bu çalışmada tüm hasta ve kontrol grupları metabolik sendromun tanı kriterleri olan bel çevresi, hipertansiyon, kan glukoz ve lipid değerleri ve insülin direnci, serum preptin ve amilin düzeyleri açısından değerlendirilerek gruplar arası karşılaştırmaları yapıldı. Hasta ve kontrol gruplarının klinik özellikleri Tablo 7’ de laboratuvar özellikleri Tablo 8’de sunulmuştur.

Tablo 7. Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri.

| | Hasta Grubu | | Kontrol grubu | |
|--------------|-------------|------------|---------------|--------|
| | Psoriasis | Behçet | | p |
| VKİ * | 24.75±1.65 | 24.17±1.39 | 23.85±2.02 | p>0.05 |
| VKİ skoru* | 2.23±0.43 | 2.16±0.37 | 2.13±0.34 | p>0.05 |
| Bel çevresi* | 88.0±9.95 | 85.50±8.02 | 82.23±9.90 | p>0.05 |

*(ortalama±Standart Deviasyon)

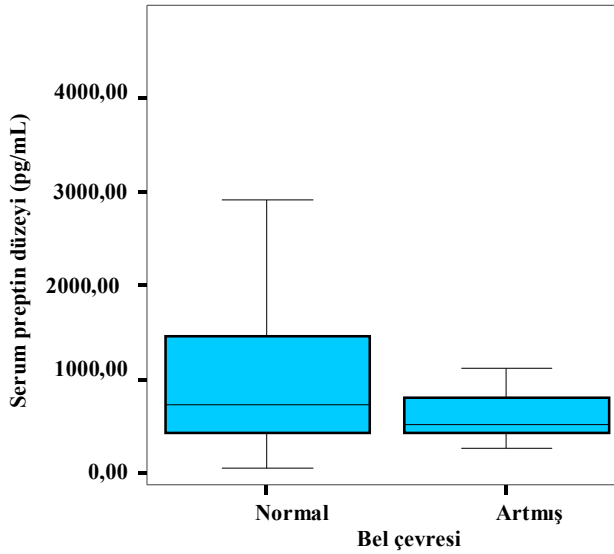
Tablo 8. Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar özellikleri.

| | Psoriasis | Behçet | Kontrol | p |
|-------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------------|--|
| Glukoz* | 85.0±11.70 | 81.0±10.77 | 83.0±10.26 | p>0.05 |
| Trigliserid* | 112.10±64.78 | 122.53±51.59 ^a | 94.30±34.32 ^a | ^a p=0.01 |
| LDL* | 112.13±32.25 | 111.43±35.30 | 113.36±30.69 | p>0.05 |
| HDL* | 46.68±13.73 | 43.35±9.00 | 49.54±12.94 | p>0.05 |
| VLDL* | 21.66±10.79 | 24.60±10.06 | 23.36±17.19 | p>0.05 |
| Total kolesterol* | 182.50±34.53 | 169.53±48.68 | 167.63±31.3 | p>0.05 |
| HbA1c* | 4.78±0.39 | 4.69±0.30 | 4.81±0.36 | p>0.05 |
| İnsülin* | 4.78±3.41 ^b | 6.66±6.54 | 7.21±4.3 ^b | ^b p=0.02 |
| C-peptid* | 1.99±0.70 | 2.00±1.61 | 1.68±0.51 | p>0.05 |
| HOMA-IR | 1.00±0.73 ^c | 1.36±1.37 | 1.48±0.93 ^c | ^c p=0.03 |
| Preptin* | 637.13±585.10 ^d | 760.67±825.27 ^e | 1514.46±1086.68 ^{d,e} | ^d p<0.001 ^e p=0.004 |
| Amilin* | 475.71±473.52 ^f | 541.55±378.15 ^g | 987.45±806.93 ^{f,g} | ^f p=0.04 ^g p=0.008 |

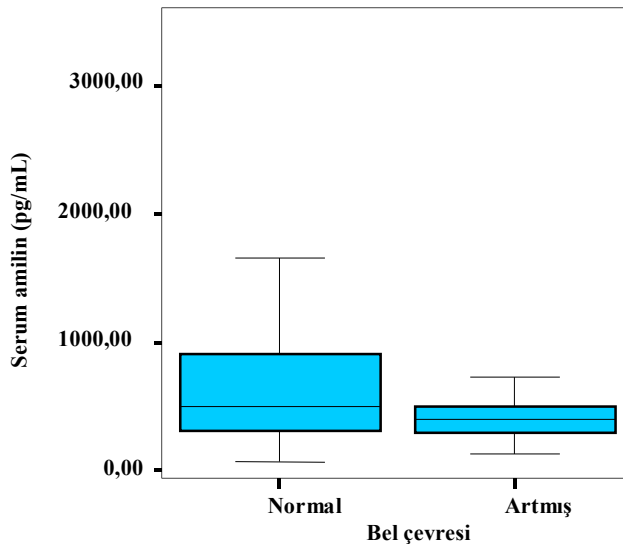
*(ortalama±Standart Deviasyon)

Metabolik sendrom tanı kriterleri arasında geçen bel çevresi değeri erkeklerde ≥ 94 cm kadınlarda ≥ 80 cm olan hastalar bel çevresi açısından riskli hastalar olarak kabul edildi. Tüm hasta ve kontrol grubunda bel çevresi incelendiğinde bel çevresi normal değerlerin üzerinde olanlarda ortalama yaş, VKİ, serum LDL, trigliserid ve

kolesterol düzeyleri bel çevresi normal olanlara oranla (35.70 ± 6.6 - 31.9 ± 6.3 , 25.45 ± 1.80 - 23.42 ± 1.07 , 125.52 ± 32.97 - 103.08 ± 28.95 , 129.13 ± 61.49 - 96.03 ± 40.49 , 191.18 ± 33.69 - 160.67 ± 38.04 , sırasıyla) anlamlı düzeyde yüksekti ($p=0.008$, $p<0.001$, $p=0.01$, $p=0.003$, $pp<0.001$, sırasıyla). Ancak serum preptin ve amilin düzeyi bel çevresi normal değerlerin üzerinde olanlarda bel çevresi normal olanlara oranla (646.69 ± 341.66 - 1196.98 ± 1132.18 , 494.39 ± 342.39 - 798.60 ± 734.63) anlamlı düzeyde düşük olarak saptandı ($p=0.005$, $p=0.02$, sırasıyla) (Şekil 6, 7).



Şekil 6. Bel çevresi normal değerlerin üzerinde olan ve olmayanlarda ortalama serum preptin değerleri.

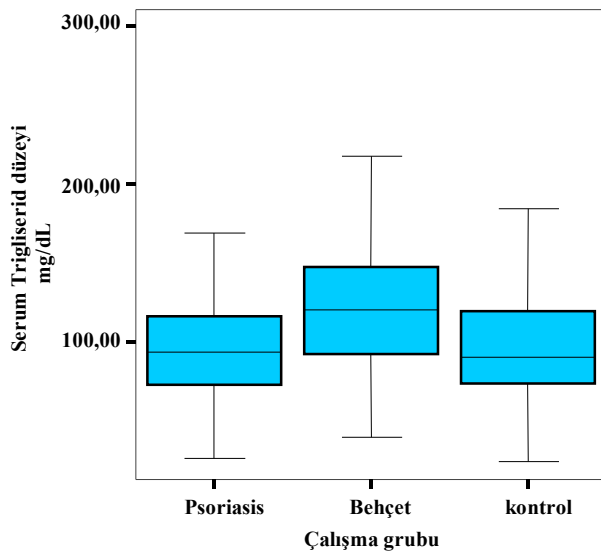


Şekil 7. Bel çevresi normal değerlerin üzerinde olan ve olmayanlarda ortalama serum amilin değerleri.

Psoriasisli hastaların 4'ünde (%13.3), Behçet hastalarının 2'sinde (%6.66) hipertansiyon eşlik ederken sağlıklı kontrollerde saptanmadı.

Psoriasisli hastaların ortalama trigliserid düzeyi 112.10 ± 64.78 , Behçet hastalarının 122.53 ± 51.59 , kontrol grubunun 94.30 ± 34.32 idi. Behçet hasta grubunda trigliserid değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak yüksek bulunurken, Behçet grubu ile psoriasis grubu ve psoriasis grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p=0.01$) (Şekil 8).

Serum trigliserid düzeyleri ile serum preptin ile amilin düzeyleri arasında negatif yönde bir saptandı (sırasıyla $r=-0.265$, $r=-0.253$ $p<0.05$ düzeyinde).

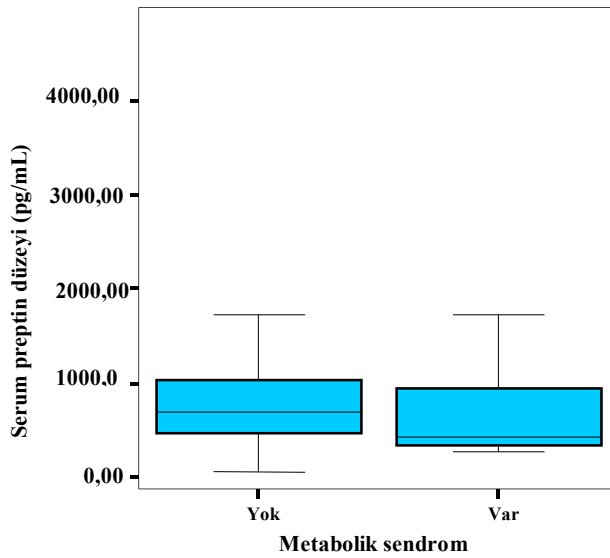


Şekil 8. Hasta ve kontrol grubunda serum trigliserid seviyeleri.

Hasta ve kontrol grubunda ortalama serum glukoz, LDL, HDL ve VLDL düzeyi açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Tüm hasta ve kontrol grubunda serum glukoz düzeyi ile serum preptin ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif bir korelasyon mevcuttu ($r=0.239$, $r=0.239$, $p<0.05$ düzeyinde). Serum LDL düzeyi ile serum kolesterol, VLDL ve trigliserid düzeyi arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı (sırasıyla $r=0.671$ $p<0.01$ düzeyinde, $r=0.390$, $r=0.536$ $p<0.05$ düzeyinde). Serum HDL düzeyi ile bel çevresi, serum trigliserid ve VLDL değerleri arasında negatif yönde, serum glukoz, kolesterol ve HOMA-IR değeri arasında pozitif yönde bir korelasyon saptandı (sırasıyla $r=-0.295$, $r=-0.316$, $r=-0.273$ $r=0.249$, $r=0.212$, $r=0.239$, $p<0.05$ düzeyinde). Serum VLDL seviyeleri ile bel çevresi, serum kolesterol, insülin, C-peptid, HOMA-IR ve trigliserid arasında pozitif yönde bir

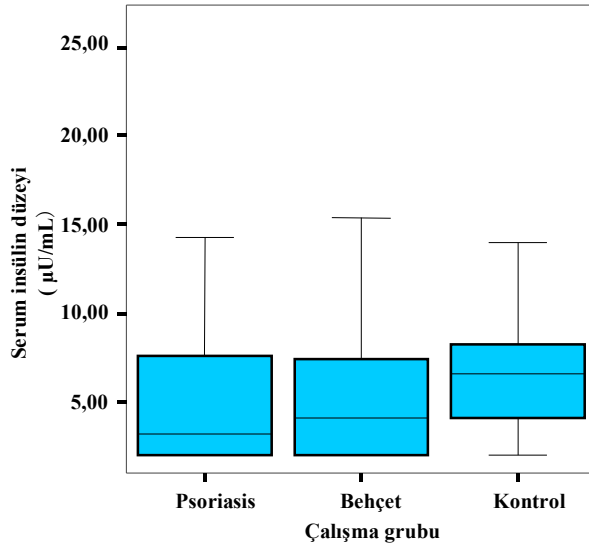
korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=0.454$, $r=0.421$, $r=0.394$, $r=0.353$, $r=0.429$ $p<0.05$, $r=0.666$ $p<0.001$ düzeyinde).

Psoriasisli hastaların 8'inde (%26.7), Behçet hastalarının 5'inde (%16.7) olmak üzere toplam 13 hastada (%21.6) metabolik sendrom olduğu belirlendi. Metabolik sendromu olan tüm hasta grubunda serum preptin düzeyi 659.22 ± 470.25 , olmayanlarda 1033.06 ± 990.59 idi. Metabolik sendromu olanlarda metabolik sendromu olmayanlara oranla serum preptin düzeyi ise düşük olarak saptandı ($p=0.01$, $p=0.03$, sırasıyla) (Şekil 9).



Şekil 9. Metabolik sendromu olanlar ile olmayanlar arasında ortalama serum preptin değerleri.

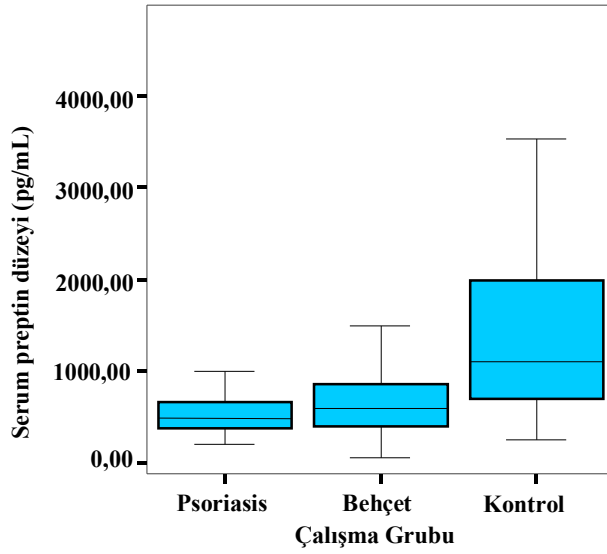
Ortalama serum insülin düzeyleri psoriasisli hastalarda 4.78 ± 3.41 , Behçet hastalarında 6.66 ± 6.54 ve kontrol grubunda ise 7.21 ± 4.3 idi. Psoriasis hasta grubunda serum insülin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0.02$) (Şekil 10). Behçet hasta grubu ile psoriasis hasta grubu arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Serum insülin düzeyleri ile serum C-peptid ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif yönde korelasyon mevcuttu (sırasıyla $r=0.637$, $r=0.982$ $p<0.001$ düzeyinde).



Şekil 10. Hasta ve kontrol grubunda serum insülin seviyeleri.

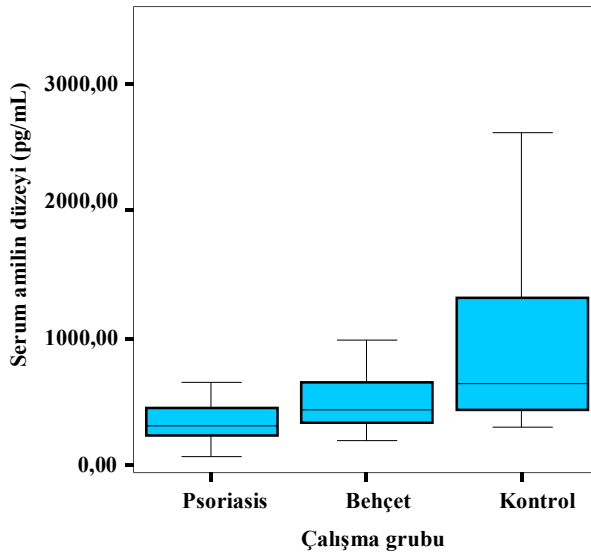
Gruplar arasında HOMA-IR değerinin dağılımı incelendiğinde psoriasis grubunda 1.00 ± 0.73 , Behçet grubunda 1.36 ± 1.37 , kontrol grubunda ise 1.48 ± 0.93 idi. Psoriasis grubunda sağlıklı kontrollere oranla HOMA-IR değeri anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0.03$) (Tablo 5).

Preptin seviyeleri açısından gruplar değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarında ortalama serum preptin seviyesi 637.13 ± 585.10 , Behçet grubunda 760.67 ± 825.27 , kontrol grubunda 1514.46 ± 1086.68 idi. Psoriasis ve Behçet hasta grubunda serum preptin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.004$). Psoriasis hasta grubu ile Behçet hasta grubu arasında ortalama serum preptin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0.05$) (Şekil 11).



Şekil 11. Hasta ve kontrol grubunda serum preptin seviyeleri.

Psoriasis hastalarında ortalama serum amilin seviyesi 475.71 ± 473.52 , Behçet grubunda 541.55 ± 378.15 , kontrol grubunda 987.45 ± 806.93 idi. Psoriasis ve Behçet hasta grubunda serum amilin seviyeleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p=0.004$ ve $p=0.008$). Psoriasisli hastalarla Behçet hastaları arasında serum amilin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$) (Şekil 12).



Şekil 12. Hasta ve kontrol grubunda serum amilin seviyeleri.

Serum preptin ve amilin düzeylerinin sigara içimi ve VKİ'den etkileneceğini düşünerek preptin ve amilin düzeylerinin düzeltilmiş oranlarının istatistiksel olarak Hominal Regressional değerlendirilmesi yapıldı. Bu faktörlere göre düzeltilmiş serum preptin

oranlarının psoriasis ve Behçet hasta gruplarında sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ($p<0.001$, $p=0.004$, sırasıyla). Düzeltilmiş serum amilin oranlarının psoriasis ve Behçet hasta gruplarında sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde düşük olduğu saptandı ($p<0.004$, $p=0.008$, sırasıyla).

İnsülin direnci açısından hasta ve kontrol grubu incelendiğinde Behçet hasta grubunda 5 (%16.6), psoriasis grubunda 3 (%10) ve sağlıklı kontrollerde ise 3 (%10) hastada insülin direnci olduğunu saptadık. Sayıca az olmalarından dolayı insülin direnci olan hastalarla olmayan hastaların laboratuvar değerlerini istatistiki olarak incelememiz mümkün olmadı. Ancak insülin direnci olan hasta ve kontrolleri çıkararak gruplar arası karşılaştırma yaptığımızda psoriasisli hastalarda benzer şekilde ortalama serum amilin ve preptin düzeylerinin sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düşük olduğu saptandı ($p<0.001$). Behçet hastalarında ise ortalama serum amilin, preptin, insülin düzeyi ve HOMA-IR değerinin sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düşük olduğu saptandı ($p=0.04$, $p=0.009$, $p=0.01$, $p=0.01$, sırasıyla). Serum ortalama C-peptid düzeyi ise Behçet hastalarında kontrollere oranla yüksek olmasına rağmen aradaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

4. TARTIŞMA

Son yıllarda psoriasisli hastalarda ve Behçet hastalarında artmış insülin direnci olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır. Bu yayınlarda psoriasis ve Behçet hastalarında artmış olan sitokinlerin neden olduğu inflamasyonun insülin direncinde artışa ve metabolik sendrom bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmektedir (8, 11, 12, 179). Bu bilgilerden yola çıkılarak insülin ile birlikte salınan aynı zamanda insülin direnci ile ilişkili oldukları daha önceden belirlenmiş peptidler olan preptin ve amilin düzeylerinin değişimi psoriasisli hastalarda ve Behçet hastalarında araştırıldı. Aynı zamanda her iki hastalık grubunda bu peptidlerin metabolik sendrom ve hastalık şiddeti ile ilişkisi incelendi.

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır (24). Psoriasis immün aracılı inflamatuvar hastalık (Immun Mediated Inflammatory Disease =IMID) olarak da tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklar içerisinde en sık görülenidir. Psoriasis etyopatogenezi günümüzde hala tam olarak bilinmese de birçok genetik ve çevresel faktör hastalık gelişiminde rol oynamaktadır (180).

Son yıllarda, psoriasis eşlik eden kronik inflamasyonun psoriasisli hastalarda metabolik ve vasküler bozuklukların gelişimine yol açtığı bildirilmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip 2 DM gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir (8). Dolayısıyla, psoriasisin etyopatogenezinde suçlanan fiziksel travmalar, enfeksiyon, stres, ilaçlar, iklim, depresyon ve malignite gibi risk faktörlerine son yıllarda diyet, alkol, sigara, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon, dislipoproteinemi ve koroner kalp hastalığı gibi durumlar da eklenmiştir (8, 179).

Metabolik sendrom; diabetes mellitus, hipertansiyon, obezite, hiperlipidemi birlikteliğinden oluşur ve oluşumunda CRP, IL-6, TNF- α gibi pek çok inflamatuvar sitokin rol oynar (180). Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili mortaliteye işaret eder. Bu sendrom özellikle şiddetli psoriasisli hastalarda belirlenmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada psoriasisli hastaların %8.2'sinde metabolik sendrom saptanmıştır (10).

Psoriasis benzer şekilde, metabolik sendrom da Th-1 hücrelerin immünolojik aktivitesinde artış ile karakterizedir (181). TNF- α gibi inflamatuvar sitokinler hem

psoriasis hem de metabolik sendrom etiyolojisinde rol oynar. Yapılan çalışmalarda psoriasis ile DM, hipertansiyon, obesite, myokardiyal infarktüs ve kalp yetmezliği arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (181-183).

Psoriasis etyopatogenezinde önemli role sahip serum TNF- α yüksekliği VKİ'de artışa, insülin direncine ve endotel hücrelerden adhezyon molekülleri salınımına neden olmaktadır. Ayrıca serum TNF- α yüksekliği serbest yağ asitlerinin ve serbest radikallerin artışına neden olarak oksidatif strese yol açmaktadır. Böylece DM, daha sıklıkta insülin direnç sendromu ve ateroskleroz ortaya çıkmaktadır (184).

Behçet hastalığı ataklarla birlikte uzun süreli bir seyir gösteren ve çok sayıda organı tutabilen sistemik bir hastalıktır. Temel patolojisi vaskülit olan hastalık deri ve mukoza belirtilerine ek olarak göz, eklem, kan damarları, gastrointestinal, kardiyak ve nörolojik sistem tutulumları gösterebilmektedir (94). Behçet hastalığının patogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte hastalığın etiyolojisinde IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler sorumlu tutulmaktadır (6, 7).

Son yıllarda Behçet hastalarında artmış insülin direnci olduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (11, 12). Bu yayınlarda BH'de artmış olan sitokinlerin (özellikle IL-6) oluşturduğu inflamasyonun insülin direncinde artışa ve metabolik sendrom bozukluğuna yol açtığı ileri sürülmüştür (11, 12, 185). TNF- α 'nın iskelet kasına insülin ile uyarılan glukoz alımını inhibe ederek insülin direnci gelişimine yol açtığı, ayrıca Behçet hastalarında serum TNF- α , IL-1 ve IFN- γ düzeylerinin artmış olmasının da insülin direncinin gelişimine katkı sağladığı düşünülmektedir (185).

Endotel fonksiyon bozukluğu insülin direncinin iyi tanımlanmış bir özelliğidir. Ayrıca hasarlı endotel ve bu hasarlanmanın neden olduğu endotel bağımlı vazodilatasyon fonksiyonunda bozulma insülin direnci ve insülin direnci sendromunu içeren metabolik bozukluklardan sorumlu tutulmaktadır. Oksidatif stres mekanizması Behçet hastalarında gözlenen damar endotel fonksiyon bozukluğundan sorumlu tutulmaktadır (185).

Çalışmamıza yaş ve VKİ benzer olan hasta ve kontrol grubunu dahil ederek preptin ve amilin peptidlerinin obeziteden bağımsız olarak psoriasis, Behçet hastalığı, insülin direnci ve metabolik sendrom arasındaki ilişki değerlendirildi. Çalışmamızda psoriasisli hastalardan şiddetli tutulumu olanlarda hafif olanlara oranla yaş, bel çevresi, VKİ'nin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, bozulmuş lipid profili

ve metabolik sendromun daha fazla gözleendiği ve bu hastaların yaşam kalitelerinin de önemli düzeyde azaldığı saptandı. Benzer olarak bel çevresi normal düzeyin üzerinde olan, hiperlipidemisi olan ve metabolik sendromu olan psoriasisli hastalarda hastalığın daha şiddetli tutulum gösterdiği ve yaşam kalitelerinin azaldığı belirlendi. Psoriasis hastalığının tutulum şiddeti ile serum preptin ve amilin düzeyleri ve arasında bir ilişki bulunamadı. Sonuç olarak ileri yaş, bel çevresi, VKİ'nin yüksek oluşu, hiperlipidemi ve metabolik sendrom varlığında hastalık daha şiddetli seyretmekteydi. Behçet hastalarında hastalığın özellikle oral-genital mukoza bulguları ve göz tutulumu açısından aktif olanlar ile olmayanlar arasında yaş, obezite, metabolik sendrom bulguları açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı.

İnsülin salınımı kan glukoz düzeyi ile multifazik seyretmektedir. İlk faz olan hızlı salınım fazında insülin salınımı pik yapmakta ikinci fazda ise tedricen artmaktadır. Teorik olarak birinci fazda β -hücrelerinin periferine yerleşmiş olan olgun sekretuar granüllerden ekzositoz ile insülin salgılandığı bilinmektedir. Oysa ikinci fazda β hücrelerinin daha derinine yerleşmiş olan granüllerin perifere transportu gerekmektedir. Teorik olarak mikrotübüllerin hareketini önleyen kolşisin ikinci fazdaki insülin salınımını önleyebileceği hipotezi bazı deneysel gözlemler ile desteklenmiştir (16). Behçet hastalarının kolşisin kullanımına göre serum glukoz, insülin, C-peptid, preptin ve amilin ilişkisi araştırılmak istendi; ancak kolşisin kullanan hasta sayımız oldukça fazla olduğundan böyle bir değerlendirme yapılamadı.

Preptin, son zamanlarda izole edilen 34 amino asit içeren (3890 Da) peptid yapılı bir hormondur. Preptin ilk olarak 2001 yılında Buchanan ve arkadaşları tarafından saflaştırılmış ve fareden kültürü yapılarak β TC6-F7 β -hücrelerinden izole edilmiştir. Preptin, pankreasın adacık β -hücre granüllerinde bulunur ve glukozu yanıt olarak insülin ve amilin ile birlikte salgılanır. Preptin, proinsülin benzeri büyüme faktörü IIE (proIGF-IIE) peptidin derivesi olup insülin sekresyonunu artırmaktadır. Sentetik preptin, pankreasın β TC6-F7 hücrelerinden konsantrasyon-bağımlı ve doyurulabilir şekilde glikoz ile uyarılan insülin salgısını artırmaktadır (16).

Buchanan ve ark. (16)'nın yaptığı bir çalışmada izole ve perfüze edilmiş rat pankreasına preptin infüzyonu ile glukoz aracılı insülin sekresyonunun ikinci fazında %30 oranında bir artış olduğu bildirilmiştir. Buna ek olarak bu deneysel çalışmada

anti-preptin-antikorlarının infüzyonu ile insülin sekresyonu birinci ve ikinci fazında sırasıyla %29 ve %26'lık bir azalma gözlenmiştir. Bu bulgular, preptinin ratlarda insülin sekresyonunu in vitro arttırdığını desteklemiştir. Preptinin insülin sekresyonunu başlatmaktan ziyade artırdığı bildirilirken insanlarda preptin ve insülin direnci arasındaki olası bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (16, 17).

Bugüne kadar, preptinin insanlardaki önemi üzerinde duran, yayımlanmış az sayıda çalışma vardır. Yaptığımız literatür taramasında psoriasis ve Behçet hastalarında preptin ve amilin düzeyleri ile ilgili bir çalışmaya ulaşamadı.

Bazı çalışmalarda serum preptin seviyesinin tip 2 DM'li hastalarda IGT'li ve sağlıklı kontrollere kıyasla artmış olduğu gösterildikten sonra, özellikle insülin direncinin eşlik ettiği diğer hastalıklarda da preptin düzeyini araştıran çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. Yang ve ark. (17) yaptıkları çalışmada plazma preptin seviyelerinin tip 2 DM'li hastalarda IGT olan hastalar ve sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğunu göstermişler. Aynı çalışmada plazma preptin seviyelerinin erkeklerde kadınlara göre daha düşük olduğunu saptamışlar. Ayrıca preptin seviyeleri ile diyastolik kan basıncı, trigliserid, HDL, serbest yağ asitleri, HbA1c, glukoz tolerans testinde glukoz yükleme sonrası 2. saat kan glukozu ve HOMA-IR değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğu ancak, insülin düzeyi ile korele olmadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada preptinin insülin sekresyonunu etkilemeden tip2 DM'nin ve insülin direncinin gelişiminde önemli rol oynadığı vurgulanmıştır.

Literatürde gestasyonel diyabeti olan hastalarda serum preptin düzeylerini araştıran çalışmalarda oldukça çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Aslan ve ark. (160) 31 gestasyonel diyabeti olan gebe ile benzer yaşta 31 gestasyonel diyabeti olmayan sağlıklı gebede serum ve fetuslarının kord kanında preptin seviyelerini araştırdıkları çalışmışlardır. Gestasyonel diyabeti olan grupta kontrol grubuna oranla maternal serum ve fetal kord kanında serum preptin seviyelerini daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Preptin konsantrasyonları ile anne yaşı, açlık insülin seviyeleri, glukoz tolerans testinde glukoz yükleme sonrası 1.saat kan glukozu ve fetal kord preptini arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir.

Baykuş ve ark. (159) gestasyonel diyabeti olan hastalarda serum preptin, obestatin ve ghrelin seviyelerini araştırdıkları çalışmaya 20 gestasyonel diyabetli gebe ve 20 sağlıklı gebe almışlardır. Gruplar biyokimyasal parametreler açısından

karşılaştırıldığında gestasyonel diyabetli olan grupta serum glukoz, HOMA-IR ve HbA1c düzeyi daha yüksek, serum insülin düzeyi daha düşük olarak saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde serum preptin seviyeleri gestasyonel diyabet grubunda daha düşük bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Baykuş ve ark. (159)'nın çalışmasında gebelik dönemine kıyasla postpartum 24 saat sonra ölçülen preptin düzeyinin hem gestasyonel diyabetli grupta hem de kontrol grubunda anlamlı şekilde düşük olduğu gözlenmiştir. Yine bu çalışmada HOMA-IR indeksi ile VKİ ve HbA1c arasında pozitif yönde, preptin ile HOMA-IR indeksi arasında negatif yönde bir korelasyon görülmüştür.

Baykuş ve ark. (159)'nın çalışmasında önceki çalışmalardan farklı olarak gestasyonel diyabetli hastalarda serum preptin düzeylerinin düşük olması gestasyonel diyabette β -hücre fonksiyonlarının %67 oranında azalmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir. Ratlarda yapılan ve insülin direnci ile ilişkili bir peptid olan obestatinin yükselmiş glukoz varlığında insülin sekresyonunu inhibe etmesinden yola çıkarak bu çalışmada gestasyonel diyabetli gebelerde serum preptin düzeyindeki azalmanın yüksek glukoz düzeyinin preptin konsantrasyonunun inhibe etmesine bağlı olabileceği bildirilmiştir.

Çelik ve ark. (157) PCOS'lu hastalar ile benzer yaş ve VKİ'ne sahip sağlıklı kontrollerde serum preptin seviyelerini araştırdıkları çalışmalarında PCOS'lu hastalarda VKİ, bel çevresi, kan basıncı, serum preptin, insülin seviyeleri ve HOMA-IR indeksinin sağlıklı kontrollere oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu saptamışlardır. PCOS'lu hastalarda açlık serum preptin seviyelerinin açlık serum insülin, HOMA-IR indeksi ve M-Ferriman-Gallwey skoru ile pozitif yönde, VLDL ile negatif yönde korele olduğunu; ancak VKİ ile korele olmadığını tespit etmişler ve bu sonuçların preptinin PCOS patogenezinde yer alabileceğini desteklediğini bildirmişlerdir. Ancak Bu ve arkadaşlarının PCOS'lu hastalarda IGT prevalansının %31-35 ve tip 2 DM prevalansının %7.5-10 artmış olduğunu bu nedenle Çelik ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışmada serum preptin düzeyindeki yükselmenin sadece PCOS varlığı ile açıklanamayacağını belirtmişlerdir. Bu nedenle normal glukoz toleransı olan 33 ve IGT olan 30 PCOS hastası ile normal glukoz toleransı olan 35 ve IGT olan 28 PCOS olmayan kontrol grubunda serum preptin düzeylerini araştırmışlardır. PCOS'lu hastalardan IGT olan hastalarda glukoz toleransı normal

olanlara oranla serum glukoz, glukoz yükleme sonrası 2.saat kan glukozu, HbA1c düzeyi ve HOMA-IR indeksinin anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, aynı değerlerin PCOS'u olmayan hastalardan IGT olanlarda glukoz toleransı normal olanlara oranla anlamlı yüksek olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada PCOS'u olan hastalar ile olmayanlar arasında serum preptin düzeylerinin farklı olmadığı, tüm hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde IGT olanlarda glukoz toleransı normal olanlara kıyasla serum preptin düzeylerinin anlamlı yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Sonuç olarak serum preptin düzeyinin glukoz tolerans durumu ile ilişkili olduğunu ancak PCOS ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda serum preptin düzeyleri psoriasisli hastalar ve Behçet hastalarında düşük bulundu. Çalışmamız benzer VKİ'e sahip hasta ve kontrollerden oluşturduğu için katılımcılarımızda oldukça az sayıda (Behçet hasta grubunda %16.6, psoriasis grubunda %10 ve sağlıklı kontrollerde %10) insülin direnci eşlik etmekteydi. Sayıca az olmalarından dolayı insülin direnci olan hastalarla olmayan hastaların laboratuvar değerlerini istatistiki olarak incelememiz mümkün olmadı. Ancak insülin direnci olan az sayıda hasta ve kontrolleri çıkardığımızda psoriasisli hastalarda ve Behçet hastalarındaki serum preptin düzeyinde yine anlamlı bir azalma olduğu saptandı. Yang ve ark. (17)'nin çalışmalarında da sadece tip 2DM'li hastalarda preptin düzeylerinde artış olduğu, bozulmuş glukoz toleransı olanlarda bu artışın saptanmadığı göz önünde bulundurulduğunda çalışmamıza tezat teşkil etmediği kanaatine varıldı.

Baykuş ve ark. (159) gestasyonel diyabetli gebelerde serum preptin düzeyindeki azalmanın yüksek glukoz düzeyinin preptin konsantrasyonunun inhibe etmesine bağlı olabileceği bildirilmişlerse de biz serum preptin düzeyinde azalmaya rağmen glukoz düzeyinde artma saptamadık. Ancak, çalışmamızda bel çevresi normalin üzerinde olan ve metabolik sendromu olan hastalarımızda serum preptin düzeylerinin anlamlı olarak düşük olduğunu saptadık. Ayrıca serum glukoz düzeyi ile preptin ve HOMA-IR indeksi arasında pozitif yönde korelasyon olduğunu saptadık. Bu nedenle biz de serum preptin düzeylerinin psoriasis ve Behçet hastalığı ile ilişkili olmadığını belki de metabolik sendrom ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

İnsülin direnci ile ilişkili bir diğer peptid olan amilin, ilk kez 1987 yılında izole edilmiş ve tip 2 (insüline bağımlı olmayan) DM'li olan birçok hastada pankreas adacık hücrelerinde bulunan ekstraselüler amiloidin major bileşeni olarak tanımlanmıştır. Amilin, 37 amino asitlik peptid olup özellikle pankreasın β hücrelerinin insülin içeren sekretuar granüllerinde bulunmaktadır. Amilin β -hücreleri tarafından insülin ile glukoz, serbest yağ asitleri ve besin alımına yanıt olarak insülin ile birlikte salgılanır (166). Amilin enerji dengesinin kontrolünde önemli rol oynar. Yeme sonunda doyma hissini uyararak gıda alınımını inhibe etmektedir. Amilin bu etkisini muhtemelen beyinde bulunan *area postrema*'daki reseptörlerini uyararak gerçekleştirir. Amilin bazal insülin salınımını artırırken uyarılmış insülin salınımını baskılamaktadır. Amilinin beyin içerisine kronik infüzyonu vücut ağırlığı ve yağlanmayı azaltırken, amilin antagonistlerinin infüzyonu ile vücut yağlanması artmaktadır. Amilinin hayvan deneylerinde β -hücre apoptozisini artırarak insülin sekresyonunu baskıladığı ve insülin direncini artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca postprandial dönemde mide boşalması, glukagon salgısı, glukozun hepatik üretimi ve salınımını inhibe ettiği bildirilmiş ve selektif amilin antagonistlerinin insanlarda ve hayvanlarda insülin sekresyonunu artırdığı gösterilmiştir. Amilin seviyelerinin obez çocuklarda ve glukoz toleransı bozulmuş veya tip 2 DM olan obez erişkinlerde, PCOS olan bayanlarda ve gıda intoleransı olan preterm bebeklerde yüksek olduğu gözlenmiştir (171).

Amilin ile metabolik sendrom ve inflamatuvar belirteçler arasındaki ilişkiyi inceleyen benzer yaş (35-54 yaş) ve cinsiyette 500 aşırı kilolu/obez hasta ile sağlıklı kontrollerden oluşan 1059 Çinli katılımcıyı içeren bir çalışmada serum amilin düzeyinin yaşlılarda (45 yaş üzerinde) ve aşırı kilolu/obezlerde gençlere ve normal kilolulara oranla daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada amilin ile VKİ, bel çevresi, kan basıncı, açlık kan glukozu, insülin, HOMA-IR, amilin/insülin oranı, total kolesterol, LDL, trigliserid, inflamatuvar belirteçlerden CRP ve IL-6 arasında pozitif yönde, HDL ile negatif yönde bir korelasyon saptanmıştır. Bu çalışmada katılımcılar amilin düzeyinin çeyrek dağılımlarına göre gruplara ayrıldığında yüksek çeyrekte bulunanlarda düşük çeyrekte olanlara oranla VKİ, bel çevresi, kan basıncı, açlık glukoz, insülin, HOMA-IR, amilin/insülin oranı, total kolesterol, LDL ve trigliserid düzeyi anlamlı düzeyde yüksek, HDL ise daha düşük olarak saptanmıştır. Bu

çalışmada Çinli nüfusta amilin ile metabolik sendrom arasında güçlü bir ilişki olduğu ve bu ilişkinin obezite, inflamatuvar belirteçler ve insülin direnci gibi risk faktörlerinden bağımsız olduğu belirlenmiştir (171).

Reinehr ve ark. (172) 37 obez çocuk ile benzer yaş, cinsiyet ve pubertal evrede olan 16 zayıf çocuk grubunda serum amilin düzeyi ve metabolik parametreleri karşılaştırmıştır. Obez çocuklarda serum amilin, trigliserid, LDL ve insülin seviyelerinin zayıf çocuklara oranla anlamlı düzeyde yüksek olduğunu, serum amilin seviyesinin insülin ve trigliserid ile korele olduğunu; ancak yaş, cinsiyet, pubertal evre ve VKİ ile korele olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmada obez çocuklar bir yıl süre ile çok yönlü bir zayıflama programına alınmışlar ve 1 yılın sonunda 37 obez hastanın 20'sinde kilo kaybı gözlenmezken, 17'sinde kilo kaybı (VKİ kiloludan normale inenler) gözlenmiş. Bir yıl sonra zayıflayan grupta bir yıl önceki değerler ile karşılaştırıldığında serum trigliserid, LDL, insülin, amilin düzeyi ve HOMA-IR indeksinde anlamlı azalma saptanmıştır. Bir yıl sonra kilo kaybı olmayan grupta ise sadece LDL düzeyinde önceki değerine göre anlamlı azalma saptanmıştır. Bu çalışmada açlık amilin seviyesinin yaş, cinsiyet, vücut yağ yüzdesi ve pubertal evreden bağımsız olduğu, obez çocuklarda amilin seviyelerinin trigliserid ve insülin hipersekresyonu ile ilişkili olduğu, amilin seviyelerindeki yüksekliğin kilo kaybı sonrası normale döndüğü sonucuna varılmıştır.

Bu çalışmaların aksine çalışmamızda serum amilin düzeyi psoriasisli hastalar, Behçet hastalarında ve bel çevresi normalin üzerinde olanlarda düşük bulundu. Hou ve ark. (171)'nin çalışmasında zaten yaşlı ve kilolu olan Çinli katılımcılarda serum amilin düzeyinin yüksek olduğundan bahsedilmiştir. Benzer şekilde Reinehr ve ark. (172)'nin çalışmasında da obez çocuklarda serum amilin düzeyinin yüksek olduğu bir yıllık zayıflama sürecinin ardından azalma gözlemlendiği bildirilmiştir. Bizim çalışmamız benzer yaş ve VKİ'ne sahip katılımcılardan oluştuğu için böyle bir farklılık olmuş olabilir.

Sonuç olarak literatürde özellikle serum preptin düzeylerini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda, Behçet hastalarında ve bel çevresi normalin üzerinde olanlarda serum preptin ve amilin düzeyinde azalma, metabolik sendromu olanlarda serum preptin düzeyinde azalma olduğu görüldü. Bu sonuçlar doğrultusunda preptin ve amilin düzeylerinin

psoriasis ve Behçet hastalığı ile ilişkili olmadığını metabolik sendrom ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7. Baskı, New York: MGrav Hill, 2008: 169-194.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC (eds). Erythematopapulosquamous disease. Dermatology. 2. Edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000: 585-607.
3. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. Dermatose 2003; 2: 95-102.
4. Alpsoy E. Behçet's disease treatment of mucocutaneous lesions. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 532-539.
5. Azizlerli G, Köse AA, Sarica R, Gül A, Tutkun IT, Kulaç M, et al. Prevalence of Behçet's disease in İstanbul. Turkey Int J Dermatol 2003; 42: 803-806.
6. Zouboulis CC, Katsantonis J, Ketteler R, Treudler R, Kaklamani E, Hornemann S, et al. Adamantiades-Behçet's disease: İnterleukin 8 is increased in serum of patients with active oral and neurological manifestations and is secreted by small vessel endothelial cells. Arch Dermatol Res 2000; 292: 279-284.
7. Evereklioglu C, Er H, Turkoz Y, Çekmen M. Serum levels of TNF- α , sIL-2R, IL-6, and IL-8 are increased and associated with elevated lipid peroxidation in patients with Behçet's disease. Mediators Inflamm 2002; 11: 87-93.
8. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. Türkderm 2008; 42: 23-25.
9. Wysocki J, Skoczynski S, Stozik A, Hochul B, Zygula M. Metabolic or immuno metabolic syndrome? Wiad Lek 2005; 58: 124-127.
10. Adışen E, Celepçi S, Gürer MA. Psoriasis Metabolik Sendromla İlişkili mi? XVIII. Prof. Dr. A. Lütfü Tat Simpozyumu Kongre Özet Kitabı, 2007: 203.
11. Oguz A, Dogan EG, Uzunlulu M, Oguz FM. Insulin resistance and adiponectin levels in Behçet's syndrome. Clin Exp Rheumatol 2007; 25: 118-119.
12. Erdem H, Dinc A, Pay S, Simsek I, Turan M. Peripheral insulin resistance in patients with Behçet's disease. J Eur Acad Dermatol Venereol 2006; 20: 391-395.

13. Kim SK, Choe JY, Park SH, Lee SW, Lee GH, Chung WT. Increased insulin resistance and serum resistin in Korean patients with Behçet's disease. *Arch Med Res* 2010; 41: 457-63
14. Wong IP, Baldock PA, Herzog H. Gastrointestinal peptides and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 44-50.
15. Liu YS, Lu Y, Liu W, Xie H, Luo XH, Wu XP, et al. Connective tissue growth factor is a downstream mediator for preptin-induced proliferation and differentiation in human osteoblasts. *Amino Acids* 2010; 38: 763-769.
16. Buchanan CM, Phillips AR, Cooper GJ. Preptin derived from proinsulin-like growth factor II (proIGF-II) is secreted from pancreatic islet β -cells and enhances insulin secretion. *Biochem J* 2001; 360: 431-439.
17. Yang G, Li L, Chen W, Liu H, Boden G, Li K. Circulating preptin levels in normal, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetic subjects. *Annals of Medicine* 2009; 41: 52-56.
18. Lutz TA. Control of energy homeostasis by amylin. *Cell Mol Life Sci* 2012; 69: 1947-65.
19. Cornish J, Naot D. Amilin and adrenomedullin: novel regulators of bone growth. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 2009–2021.
20. Lutz TA. Roles of amilin in satiation, adiposity and brain development. *Forum Nutr* 2010; 63: 64–74.
21. Ahmad E, Ahmad A, Singh S, Arshad M, Khan AH, Khan RH. A mechanistic approach for islet amyloid polypeptide aggregation to develop anti-amyloidogenic agents for type-2 diabetes. *Biochimie* 2011; 93: 793-805.
22. Griffiths CEM. Psoriasis. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. 7. Baskı, Oxford: Blackwell Publishing, 2004; 1731-1800.
23. Güneş AT, Altın E. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 1-4.
24. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatolojiler. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.
25. Gürer AG, Adışen E. Psoriasis. Genel bilgiler. *Epidemiyoloji. Türkderm* 2008; 42: 15-17.

26. Kundakçi N, Oskay T, Olmez U, Tutkak H, Gürgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age onset. *Int J Dermatol* 2002; 41: 345-348.
27. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE, Maradit Kremers H. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 394-401.
28. Bilen N. Non-püstüler psoriasis. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 22-6.
29. Van De Kerkhof PCM. Papulosquamous and Eczematous Dermatoses: Psoriasis. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP (eds). *Dermatology*. 2. Baskı, Edinburg: Mosby, 2003: 125-149.
30. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321- 325.
31. Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (eds). *Rook's Textbook of Dermatology*. 8. Baskı Oxford: Wiley-Blackwell, 2010: 20.1-20.54.
32. Kim TG, Lee HJ, Youn JI, Kim TY, Han H. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol* 2000; 114: 309-13.
33. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 241-248.
34. Hazneci E, Dogan G. Psoriasisli olgularda tüberkülin reaksiyonu ve koebner gelişimi: Kontrollü çalışma. *Türkderm* 2003; 37: 108-112.
35. Eyre RW, Krueger GG. Response to injury of skin involved and uninvolved with psoriasis and its relation to disease activity: Koebner and 'reverse' koebner reactions. *Br J Dermatol* 1982; 106: 153-9.
36. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol* 2007;25: 606-15.
37. Blok S, Vissers WH, Van Duijnhoven M, Van de Kerkhof PC. Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 259-61.
38. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI (eds). *Dermatology in General Medicine*. 6. Baskı, Newyork: Mc Graw Hill, 2003: 407-427.

39. Johnston A, Gudjonsson JE, Sigmundsdottir H, Love TJ, Valdimarsson H. Peripheral blood T cell responses to keratin peptides that share sequences with streptococcal m proteins are largely restricted to skin homing CD8+ T cells. *Clin Exp Immunol* 2004; 138: 83–93.
40. Rutter KJ, Watson RE, Cotterell LF, Brenn T, Griffiths CE, Rhodes LE. Severely photosensitive psoriasis: a phenotypically defined patient subset. *J Invest Dermatol* 2009; 129: 2861-7.
41. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. *Dermatose* 2010; 1: 91-108.
42. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klin Dahili Tıp Bilimleri Derg* 2005; 1: 50-55.
43. Ben David G, Sheiner E, Hallak M, Levy A. Pregnancy outcome in women with psoriasis. *J Reprod Med* 2008; 53: 183-187.
44. Griffiths CEM, Barker NWN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet* 2007; 307: 263-271.
45. Ergün T. Psoriasisin etyopatogenezi. *Türkderm* 2008; 42: 18-22.
46. Nickoloff BJ, Xin H, Nestle FO, Qin JZ. The cytokine and chemokine network in psoriasis. *Clinics in Dermatol* 2007; 25: 568-573.
47. Friedrich M, Kramming S, Henze M, Docke WD, Sterry W, Asadullah K. Flow cytometric characterization of lesional T cells in psoriasis: intracellular cytokine and surface antigen expression indicates an activated, memory/effector type immunophenotype. *Arch Dermatol Res* 2000; 292: 519-21.
48. Liu YC. IPC: professional type I interferon producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors. *Ann Rev Immunol* 2005; 23: 275-306.
49. Erkek E. Psoriasis etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol Special Topics* 2008; 1: 1-14.
50. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol* 2000; 9: 1-10.
51. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *CUIT Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 137-44.

52. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
53. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-1675.
54. Boyman O, Hefti HP, Conrad C, Nickoloff BJ, Suter M, Nestle FO. Spontaneous development of psoriasis in a new animal model shows an essential role for resident T cells and Tumour necrosis factor α . *J Exp Med* 2004; 199: 731-736.
55. Mehlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 44-50.
56. Barker JNWN. Pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 778-81.
57. Galadari I, Shatrif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clin Dermatol* 2005; 23: 491-502.
58. Christophers E. Psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 314-20.
59. Akkaya BV, Ceyhan AM. Psoriasisde tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin Dermatoloji* 2005; 1: 62-7.
60. Bozkır M. Saçlı deri psoriyazisi ve tedavisi. *T Klin Dermatoloji* 2005; 1: 46-9.
61. Baykal C. *Dermatoloji Atlası*. 2. Baskı, İstanbul: Argos İletişim, 2004: 132-183.
62. Pettey AA, Balkishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 271-5.
63. Aktaş A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 27-31.
64. Sarıfakıoğlu E. Elin püstüler hastalıkları. *Yeni Tıp Dergisi* 2010; 27: 138-141.
65. Kulluk P, Ulutaş S. Psöriatik tırnak tanı ve tedavisi. *Türk Dermatoloji Derg* 2009; 3: 83-8.
66. Tuncer S. Psöriyatik artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 32-38.
67. Erdem H. Psöriatik artrit klinik özellikleri. *Romatizma* 2000; 15: 31-8.
68. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Türkderm Özel sayı* 2008; 42: 23- 5.
69. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298:321-8.

70. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735-41.
71. 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.
72. Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, Gabriel SE. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 57: 347-54.
73. Sanchez-Palacios C, Chan LS. Development of pemphigus herpetiformis in a patient with psoriasis receiving UV-light treatment. *J Cutan Pathol* 2004; 31: 346-349.
74. Anadolu-Brasie R. Psoriasisde dermatopatolojik özellikler. *T Klin Dermatoloji* 2005; 1: 16-21.
75. Erdem T. Psoriasisde Tanı ve Ayırıcı Tanı. III. Çukurova Dermatoloji Günleri, Adana: 1-3 Haziran, 2000: 45-52.
76. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment and lattice system physician's global assessment. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 563-9.
77. Akkaya VB. Psoriasisde güncel medikal tedavi seçenekleri ve hastaya yönelik yaklaşımlar. Tüzün Y (editör). *Dermatolojide Gelişmeler*. 6. Baskı, İstanbul: Has Matbaacılık, 2006; 163-170.
78. Duman D. Psoriasisde topikal tedaviler. *Türkiye Klin J Dermatol-Special Topics* 2008; 1: 55-62.
79. Lebwohl M, Ali S. Treatment Of Psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487–98.
80. Gürer MA. Psoriasis. Tüzün Y, Serdaroğlu S, Erdem C, Özpoyraz M, Önder M, Öztürkcan S (editörler). *Dermatolojide Tedavi*. 1. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2010: 703-710.
81. Onsun N. Psoriasis tedavi yöntemleri ve algoritmik yaklaşım. *Turkderm* 2008; 42: 31-41.
82. Kaya Tİ. Psoriasisde topikal tedavisi. *T Klin Dermatol* 2005; 13: 68-73.
83. Cordoro KM. Topical therapy for the management of childhood psoriasis: Part 1. *Skin Therapy Letter* 2008; 13: 1-3.
84. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 331-342.

85. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus and disorders of keratinization: Unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000; 8: 159-169.
86. Özarmağan G, Babuna G. Psoriasisiste klasik sistemik tedaviler ve hasta seçimi. *Türkiye Klin J Dermatol* 2008; 1: 68-76.
87. Smith CH, Barker JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ* 2006; 333: 380-4.
88. Dauden E, Sanchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, Garcia-F-Villalta M, Onate MJ, Garcia-Diez A. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. *Br J Dermatol* 2004; 150: 132-135.
89. Başkan EB. Psoriasisiste biyolojik ajanlar. *Türkderm* 2008; 42: 42-50.
90. Esposito M, Mazotta A, Casciello C, Chimenti S. Etanercept at different dosages in the treatment of generalized pustular psoriasis a case series. *Dermatology* 2008; 216: 355-60.
91. Feldman SR, Gordon KB, Bala M. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Dermatol* 2005; 152: 954-60.
92. Alwawi EA, Krulig A, Gordon KB. Long-term efficacy of biyologics in the treatment of psoriasis: what do we really know? *Dermatol Ther* 2009; 22: 431-40.
93. Cantürk MT, Aydın F. Psoriasis tedavisinde fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 80-3.
94. Alpsoy E. Behçet hastalığı. *Türkderm* 2009; 43: 21-23.
95. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 62-65.
96. Önder M. Behçet hastalığı: Epidemiyoloji. *Türkderm* 2009; 43: 28 -31.
97. Tüzün Y, Fresko İ, Mat MC, Özyazgan Y, Hamuryudan V. Behçet sendromu. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji*. 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008; 913-928.
98. Pamuk ÖN, Çakır N. Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 3-9.
99. Önder M, Gürer MA. Ülkemizde Behçet hastalığı epidemiyolojisi. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 4-7.

100. Tursen U, Gurler A, Boyvat A. Evaluation of clinical findings according to sex in 2313 Turkish patients with Behcet's disease. *Int J Dermatol* 2003; 42: 346-351.
101. Kural-Seyahi E, Fresko D, Seyahi N, Ozyazgan Y, Mat C, Hamuryudan V, et al. The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. *Medicine (Baltimore)* 2003; 82: 60-76.
102. Marshall SE. Behçet's disease. *Best Prac Res Clin Rheumatol* 2002; 18: 291- 311.
103. Karıncaoğlu Y. Juvenil Behçet hastalığı. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 4: 45-49.
104. Zierhut M, Mizuki N, Ohno S, Inoko H, Gül A, Onoé K, et al. Immunology and functional genomics of Behçet's disease. *Cell Mol Life Sci* 2003; 60: 1903-22.
105. Akman A, Alpsoy E. Behçet Hastalığı: Etyopatogeneizde güncel bilgiler. *Türkderm* 2009; 43: 32-38.
106. Çınar M, Pay S. Behçet hastalığı: immünopatogenezi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 4: 22-31.
107. Zouboulis CC, May T. Pathogenesis of Adamantiades-Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 528: 161-71.
108. Karasneh J, Gul A, Ollier WE, Silman AJ, Worthington J. Whole-genome screening for susceptibility genes in multicase families with Behçet's disease. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1836-1842.
109. Gül A, Hajeer AH, Worthington J, Barrett JH, Ollier WE, Silman AJ. Evidence for linkage of the HLA-B locus in Behçet's disease, obtained using the transmission disequilibrium test. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 239-40
110. Mendes D, Correia M, Barbedo M, Vaio T, Mota M, Goncalves O, et al. Behçet's disease-a contemporary review. *J Autoimmun* 2009; 32: 178-88.
111. Aytuğar E, Namdar-Pekiner F. Behçet Hastalığı. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2011; 1: 65-73.
112. Boyvat A. Behçet hastalığının etiyopatogenezi. *T Klin J Dermatol* 2004; 14: 15-21.
113. Ergun T, Ince U, Ekşioglu-Demiralp E, Direskeneli H, Gürbüz O, Gürses L, et al. HSP60 expression in mucocutaneous lesions of Behçet disease. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 904-909.

114. Lehner T, Lavery E, Smith R, van der Zee R, Mizushima Y, Shinnick P. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis* and the corresponding antibodies in Behçet's syndrome. *Infect Immun* 1991; 53: 1434-1445.
115. Celet B, Akman-Demir G, Serdaroglu P, Yentur SP, Tascı B, van Noort JM, et al. Anti- α - β -crystallin immunoreactivity in inflammatory nervous system diseases. *J Neurol* 2000; 247: 935-939.
116. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 44-48.
117. Inanc N, Mumcu G, Birtas E, Elbir Y, Yavuz S, Ergun T, et al. Serum mannose- binding lectin levels are decreased in Behçet's disease and associated with disease severity. *J Rheumatol* 2005; 32: 287-91.
118. Yavuz S, Elbir Y, Tulunay A, Eksioglu-Demiralp E, Direskeneli H. Differential expression of toll-like receptor 6 on granulocytes and monocytes implicates the role of microorganisms in Behçet's disease etiopathogenesis. *Rheumatol Int* 2008; 28: 401-6.
119. Inaloz HS, Evereklioglu C, Unal B, Kirtak N, Eralp A, Inaloz SS. The significance of immunohistochemistry in the skin pathergy reaction of patients with Behçet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18: 56-61.
120. Pay S. Behçet hastalığı: etiyoloji ve patogenezi. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 10-18.
121. Evereklioglu C. Current concepts in the etiology and treatment of Behçet disease. *Surv Ophthalmol* 2005; 50: 297-350.
122. Kibaroglu A, Eksioglu-Demiralp E, Akoglu T, Direskeneli H. T and NK cell subset changes with microbial extracts and human HSP60- derived peptides in Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 59-63.
123. Borlu M. Behçet hastalığında etyopatogenezi. *Sağlık Bilimleri Dergisi* 2007; 16: 63-72.
124. Öztaş P, Polat M, Gür G, Allı N. Behçet hastalığı etyopatogenezi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2006; 16: 181-185.
125. Fadini GP, Tognon S, Rodriguez L, Boscaro E, Baesso I, Avogaro A, et al. Low levels of endothelial progenitor cells correlate with disease duration and activity in patients with Behçet's disease. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 814-21.

126. Onder M, Gurer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 126-136.
127. Ricart JM, Ramón LA, Vayá A, España F, Santaolaria ML. Fibrinolytic inhibitor levels and polymorphisms in Behçet disease and their association with thrombosis. *Br J Haematol* 2008; 141: 716-9.
128. Şahan F, Özdemir Ş, Karakuzu A, Aktaş A, Kızıltuna A. Behçet hastalığında serum nitrik oksit seviyeleri. *T Klin Dermatol* 2001; 11: 77-80.
129. Özkan AS. Behçet hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2007; 3: 1-54.
130. Bulur I, Önder M. Behçet hastalığında deri bulguları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 4: 4-9.
131. Boyvat A. Behçet hastalığında deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2009; 43: 42-47.
132. Arca E, Gür AR. Behçet hastalığı. *T Klin Tıp Bilimleri* 2003; 23: 261-8.
133. Mat C, Göksügür N, Ergin B, Yurdakul S, Yazıcı H. The frequency of scarring after genital ulcers in Behçet's syndrome: a prospective study. *Int J Dermatol* 2006; 45: 554-556.
134. Evreklioglu C. Behçet hastalığında göz tutulumu ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 4: 50-65.
135. International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
136. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behçet disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis *Am J Dermatopathol* 2002; 22: 379-390.
137. Karıncaoglu Y, Borlu M, Toker SC, Akman A, Onder M, Gunastı S, et al. Demographic and clinical properties of juvenile-onset Behçet disease: a controlled multicenter study. *J Am Acad* 2008; 58: 579-584.
138. Yazıcı H. The lumps and bumps of Behçet's syndrome. *Autoimmun Rev* 2004; 1: 53-54.
139. Davatchi F, Shahram F, Chams-Davatchi C, Shams H Nadji A, Akhlaghi M, et al. Behçet's disease: from East to West. *Clin Rheumatol* 2010; 29: 823-33.
140. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behçet's disease. *Yonsei Med J* 2007; 48: 573-85.

141. Chang HK, Cheon KS. The clinical significance of a pathergy reaction in patients with Behcet's disease. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 371-374.
142. Varol A, Seifert O, Anderson CD. The skin pathergy test: innately useful? *Arch Dermatol Res* 2010; 302: 155-68.
143. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronologic study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *Int J Dermatol* 1998; 37: 929-933.
144. Can M, Direskeneli H. Behçet hastalığında kas, iskelet sistemi ve damar tutulumu. *Türkderm* 2009; 43: 54-60.
145. Doğanavşargil E, Keser G. Behçet hastalığı. *T Klin J Int Met Sci* 2005; 1: 80-91.
146. Akdal G. Multisistem tutulumlarıyla Behçet hastalığı: Nöro-Behçet. *T Klin J Int Med Sci* 2007; 3: 33-35.
147. Örmeci N. Behçet hastalığında gastrointestinal tutulum. *Türkderm* 2009; 43: 65-68.
148. Atzeni F, Sarzi-Puttini P, Doria A, Boiardi L, Pipitone N, Salvarani C. Behçet's disease and cardiovascular involvement. *Lupus* 2005; 14: 723-726.
149. Dinç A. Behçet hastalığında vasküler tutulum ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 4: 66-72.
150. Korkmaz C. Behçet hastalığında damar ve diğer organ tutulumları. *T Klin J Int Med Sci* 2005; 1: 42-47.
151. Erkan F, Gül A, Tasali E. Pulmonary manifestations of Behçet's disease. *Thorax* 2001; 56: 572-8.
152. Uzun S. Gebelikte Behçet hastalığının klinik seyri. *Türkderm* 2009; 43: 71-73.
153. Alpsoy E. Behçet Hastalığının deri ve mukoza belirtileri. *Türkderm* 2003; 3: 92-99.
154. Boyvat A. Behçet hastalığında ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 4: 15-21.
155. Alpsoy E. Behçet hastalığında algoritmik tedavi yaklaşımları. *Türkiye Klinikleri J Dermatol* 2011; 4: 86-98.
156. Mat C. Behçet hastalığında tedavi. *Türkderm* 2009; 43: 92-97.

157. Celik O, Celik N, Hascalik S, Sahin I, Aydin S, Ozerol E. An appraisal of serum preptin levels in PCOS. *Fertil Steril* 2011; 95: 314-316.
158. Bu Z, Kuok K, Meng J, Wang R, Xu B, Zhang H. The relationship between polycystic ovary syndrome, glucose tolerance status and serum preptin level. *Reprod Biol Endocrinol* 2012; 10: 10.
159. Baykus Y, Gurates B, Aydin S, Celik H, Kavak B, Aksoy A, et al. Changes in serum obestatin, preptin and ghrelins in patients with Gestational Diabetes Mellitus. *Clin Biochem* 2012; 45: 198-202.
160. Aslan M, Celik O, Karsavuran N, Celik N, Dogan DG, Botan E, et al. Maternal serum and cord blood preptin levels in gestational diabetes mellitus. *J Perinatol* 2011; 31: 350-5.
161. Cornish J, Callon KE, Bava U, Watson M, Xu X, Lin JM, et al. Preptin, another peptide product of the pancreatic β -cell is osteogenic in vitro and in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 292: 117-22.
162. Hayden MR, Tyagi SC. "A" is for amylin and amyloid in type 2 diabetes mellitus. *JOP* 2001; 2: 124-39.
163. Westermark P, Andersson A, Westermark GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid and diabetes mellitus. *Physiol Rev* 2011; 91: 795-826.
164. Güzel S, Güneş N. Amilin ve glukoz homeostazisi üzerine etkileri. *Uludag Univ J Fac Vet Med* 2011; 30: 65-72.
165. Potes CS, Lutz TA. Brainstem mechanisms of amylin induced anorexia. *Physiol Behav* 2010; 100: 511–518.
166. Young A, Denaro M. Roles of amylin in diabetes and in regulation of nutrient load. *Nutrition* 1998; 14: 524-7.
167. Chapman I, Parker B, Doran S, Feinle-Bisset C, Wishart J, Lush C, et al. Low-dose pramlintide reduced food intake and meal duration in healthy, normal-weight subjects. *Obesity* 2007; 15: 1179–1186.
168. Woerle HJ, Albrecht M, Linke R, Zschau S, Neumann C, Nicolaus M, et al. Impaired hyperglycemia-induced delay in gastric emptying in patients with type 1 diabetes deficient for islet amyloid polypeptide. *Diabetes Care* 2008; 31: 2325–2331.

169. Zheng X, Ren W, Zhang S, Liu J, Li S, Li J, et al. Serum levels of proamylin and amylin in normal subjects and patients with impaired glucose regulation and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 2010; 47: 265-70.
170. Akesson B, Panagiotidis G, Westermark P, Lundquist I. Islet amyloid polypeptide inhibits glucagon release and exerts a dual action on insulin release from isolated islets. *Regul Pept* 2003; 111: 55–60.
171. Hou X, Sun L, Li Z, Mou H, Yu Z, Li H, et al. Associations of amylin with inflammatory markers and metabolic syndrome in apparently healthy Chinese. *PLoS (Public Library of Science) One* 2011; 6: 24815.
172. Reinehr T, de Sousa G, Niklowitz P, Roth CL. Amylin and its relation to insulin and lipids in obese children before and after weight loss. *Obesity* 2007; 15: 2006-11.
173. Ellegaard M, Thorkildsen C, Petersen S, Petersen JS, Jørgensen NR, Just R, et al. Amylin (1-8) is devoid of anabolic activity in bone. *Calcif Tissue Int* 2010; 86: 249-60.
174. Habif T. Psoriasis and other papulosquamous diseases. *Clinical Dermatology*. 5. edition, USA: Elsevier Inc, 2010: 264-334.
175. 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: 649–655.
176. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Does the new International Diabetes Federation definition of the metabolic syndrome predict CHD any more strongly than older definitions? Findings from the british women's heart and health study. *Diabetologia* 2006; 49: 41-48.
177. Oztürkcan S, Ermertcan AT, Eser E, Sahin MT. Cross validation of the Turkish version of dermatology life quality index. *Int J Dermatol* 2006; 45: 1300-1307.
178. Kondo N, Nomura M, Nakaya Y, Ito S, et al. Association of inflammatory marker and highly sensitive C Reactive Protein with aerobic exercise capacity, maximum oxygen uptake and insulin resistance in healthy middle aged volunteers. *Circ J* 2005; 69: 452–457.
179. Gisoni P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68- 73.
180. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne DY, et al. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-509.

181. Federman DG, Shelling M, Prodanovich S, Gunderson CG, Kirsner RS. Psoriasis: an opportunity to identify cardiovascular risk. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1-7.
182. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982- 986.
183. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology* 2008; 216: 152-155.
184. Gürer MA, Gökalp H. Psoriasis ve obezite. *Türkderm* 2012; 46: 3-6.
185. Pinkney JH, Stehouwer CD, Coppack SW, Yudkin JS. Endothelial dysfunction: cause of the insulin resistance syndrome. *Diabetes* 1997; 46: 9-1.

6. ÖZGEÇMİŞ

03.08.1979 tarihinde Malatya'da doğdum. İlk, orta ve Lise öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 1999 yılında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 2006 yılında mezun oldum. 2008 Eylül Tıpta Uzmanlık Sınavı'nda Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ihtisasını kazanarak 2008 yılı Aralık ayında göreve başladım. Halen aynı görevime devam etmekteyim.