

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
SAĞLIK BİLİMLER ENSTİTÜSÜ  
İMMÜNOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSÖRİASİS HASTALIĞINDA OSTEOPONTİN, APELİN,  
LEPTİN VE ADİPONECTİN DÜZEYLERİ İLE  
METABOLİK SENDROM ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**DOKTORA TEZİ  
Dr.Başak Kandi**

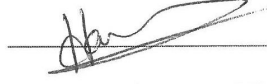
**ELAZIĞ  
2011**

## ONAY SAYFASI

Doç. Dr. Oktay BURMA

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Doktora Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.



Prof. Dr. Handan AKBULUT

İmmünoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN



Danışman

### Doktora Sınavı Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Ahmet GÖDEKMERDAN



Prof. Dr. Vedat BULUT



Prof. Dr. H.Handan AKBULUT



Prof. Dr. Yusuf ÖZKAN



Doç. Dr. N.Fulya İLHAN



## TEŞEKKÜR

Tez konusunun belirlenmesi ve hazırlanmasında emeği geçen değerli hocam, Prof.Dr.Ahmet Godekmerdan'a uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Fulya İlhan ve Doç.Dr. Handan Akbulut'a, biyokimyasal analizlerin yapılmasında büyük emeği geçen değerli Doç.Dr.Dilara Kaman 'a teşekkür ederim.

## ÖZET

Psoriasis, T lenfosit aktivasyonu ile giden kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Kronik inflamasyonun aterogenez ve periferik insülin direncine neden olmasından dolayı kronik inflamatuvar sistemik hastalıklı kişilerde metabolik sendrom sıklığında artış görüldüğü bildirilmiştir. Leptin, adiponektin, apelin ve osteopontin gibi birçok önemli molekül, yağ dokusundan salınmakta ve metabolik sendromda artan obezite ile bu moleküllerin düzeylerinin değiştiği belirtilmektedir. Çalışmada bu moleküller ile psoriasis arasında olası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

Psoriasisli 40 hasta ile kontrol grubu olarak alınan 40 sağlıklı kişide açlık kan şekeri, trigliserid, HDL kolesterol, serum adiponektin, leptin, apelin ve osteopontin düzeyleri ölçüldü. Ayrıca hasta ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksleri, bel çevresi ölçümleri yapıldı.

Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre metabolik sendrom sıklığı anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ). Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük, leptin, apelin ve osteopontin düzeylerinde anlamlı yükseklik görüldü. Metabolik sendromlu psoriasisli hastalarla metabolik sendromu olmayan psoriasisli hastalar arasında serum adiponektin, leptin, apelin ve osteopontin düzeyleriyle anlamlı ilişki saptanamadı. Psoriasisli hastaların 18'inde hafif şiddette, 10'unda orta şiddette, 12'sinde şiddetli PASI skoru mevcuttu. PASI skoru yüksek olan psoriasisli hastalarda DLQI indeksinde anlamlı yükseklik saptandı. Bel çevresi riski olan hastalarda serum leptin ve apelin düzeylerinde anlamlı yükseklik gözlemlendi.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışma psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığını göstermektedir. Psoriasis patogenezinde adiponektin, leptin, apelinin ve osteopontin yer alabileceğini ama şiddetiyle ilgili belirteçler olmadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, adiponektin, leptin, apelin, osteopontin

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF ADIPONECTIN, LEPTIN , APELIN AND OSTEOPONTIN LEVELS IN PATIENTS WITH PSORIASIS PATIENTS

Psoriasis is a chronic, inflammatory disease of skin, which proceed with T lymphocyte activation. It was reported that an increase was observed in the frequency of metabolic syndrome in individuals with chronic inflammatory disease, as chronic inflammation leads to atherogenesis and peripheral insulin resistance. Several important molecules such as leptin, adiponectin and apelin, which was released from lipid tissue and it was suggested that levels of these molecules altered in metabolic syndrome by increasing obesity. In this study, it was aimed to investigate potential relationship between these molecules and psoriasis.

Fasting plasma glucose, triglyceride, HDL cholesterol and serum adiponectin, leptin and apelin levels were measured in 40 adult patient with psoriasis and 40 healthy individuals. In addition, BMI, waist circumference and blood pressure were measured in patient and control groups.

Metabolic syndrome frequency was found as significantly higher in patients with psoriasis than control group ( $p < 0.05$ ). It was found that serum adiponectin levels were significantly lower in patients with psoriasis than those in control group, while leptin, apelin and osteopontin levels were significantly higher. No significant difference was found between psoriasis patients with metabolic syndrome and without metabolic syndrome serum adiponectin, leptin and apelin levels . Among the patients with psoriasis, PASI score was mild in 18 patients , moderate in 10 patients and high in 12 patients. It was found that DLQI index was significantly high in patients with high PASI score . A significant increase was observed in serum leptin and apelin levels in patients at risk regarding waist circumference.

In conclusion, our study demonstrates the frequency of metabolic syndrome in patients with psoriasis. We think that adiponectin, leptin, apelin and osteopontin may play role in the pathogenesis of psoriasis, but these adipokines aren't markers, which are related to severity of disease.

**Keywords:** Psoriasis, metabolic syndrome, adiponectin, leptin, apelin, osteopontin

## İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iiiv
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>1.1. Genel Bilgiler</b>	2
1.1.1. Psoriasis	2
1.1.1.1. Tanım	2
1.1.1.2. Tarihçe	2
1.1.1.3. Epidemiyoloji	2
1.1.1.4. Etyoloji	3
1.1.1.4.1. Genetik Yatkınlık	3
1.1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip)	3
1.1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip)	3
1.1.1.4.2. Tetikleyici faktörler	4
1.1.1.4.2.1. Fiziksel Travma	4
1.1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar	4
1.1.1.4.2.3. İlaçlar	5
1.1.1.4.2.4. Güneş Işığı	5
1.1.1.4.2.5. Alkol ve Sigara	5
1.1.1.4.2.6. Stres	5
1.1.1.4.2.7. Hipokalsemi	5
1.1.1.5. Patogenez	5
1.1.1.5.1. İmmün sistemde T hücre aktivasyonu	6
1.1.1.5.2. Keratinosit hiperproliferasyonu	8
1.1.1.5.3. Endotelyal aktivasyon	9
1.1.1.6. Klinik	9

1.1.1.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)	10
1.1.1.6.2. Guttat Psoriasis	10
1.1.1.6.3. Foliküler Psoriasis	11
1.1.1.6.4. Seboreik Psoriasis (Saçlı Deri Psoriasis)	11
1.1.1.6.5. İnvers Psoriasis	11
1.1.1.6.6. Palmopantar Psoriasis	11
1.1.1.6.7. Püstüler Psoriasis	12
1.1.1.6.7.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)	12
1.1.1.6.7.2. İmpetigo Herpetiformis	12
1.1.1.6.7.3. Annüler Püstüler Psoriasis	12
1.1.1.6.7.4. Lokalize Püstüler Psoriasis	13
1.1.1.6.7.4.1. Palmopantar Püstüler Psoriasis	13
1.1.1.6.7.4.2. Akrodermatitis Continua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)	13
1.1.1.6.8. Eritrodermik Psoriasis	13
1.1.1.6.9. Psoriasisste Tırnak Tutulumu	13
1.1.1.6.10. Psoriatik Artrit	13
1.1.1.6.11. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu	14
1.1.1.6.12. Napkin Psoriasis	14
1.1.1.6.13. Psoriasisste Mukoza Tutulumu	14
1.1.1.7. Psoriasisle Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar	15
1.1.1.7.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	15
1.1.1.7.2. Reiter Sendromu	15
1.1.1.7.3. Otoimmün Bullöz Hastalıklar	15
1.1.1.7.4. Metabolik Sendrom	16
1.1.1.8. Histopatoloji	16
1.1.1.9. Klinik skorum	17
1.1.1.10. Tedavi	18
1.1.1.10.1. Psoriasisin Topikal Tedavisi	17
1.1.1.10.2. Kortikosteroidler	17
1.1.1.10.3. Kalsipotriol	19
1.1.1.10.4. Salisilik asit ve diğer keratolitikler	20

1.1.1.10.5. Nemlendiriciler	20
1.1.1.10.6. Topikal Makrolid İmmüsupresörler	19
1.1.1.10.7. Topikal Antimetabolitler	19
1.1.1.10.8. Katran	19
1.1.1.10.9. Antralin	21
1.1.1.10.10. Tazaroten	19
1.1.1.10.11. Psoriasisin Sistemik Tedavisi	20
1.1.1.10.12. Retinoidler	20
1.1.1.10.13. Metotreksat	20
1.1.1.10.14. Siklosporin	20
1.1.1.10.15. Mikofenolat Mofetil	21
1.1.1.10.16. Biyolojik Tedavi Ajanları	21
1.1.1.10.17. Fototerapi	22
<b>1.1.2. Leptin</b>	22
1.1.2.1. Tanımlama	22
1.1.2.2. Sentezlenmesi ve Salınımı	22
1.1.2.3. Leptin Reseptörleri	23
1.1.2.4. Metabolik Etkileri	23
1.1.2.5. Leptin ve İmmün Sistem	24
<b>1.1.3. Adiponektin</b>	25
1.1.3.1. Tanımlama	25
1.1.3.2. Sentezlenmesi ve Salınımı	25
1.1.3.3. Adiponektin Reseptörleri	26
1.1.3.4. Metabolik Etkileri	39
1.1.3.5. Adiponektin ve İmmün Sistem	26
<b>1.1.4. Apelin</b>	27
1.1.4.1. Tanımlama	27
1.1.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı	27
1.1.4.3. Apelin Reseptörü	27
1.1.4.4. Metabolik Etkileri	28
1.1.4.5. Apelin ve İmmün Sistem	29
<b>1.1.5. Osteopontin</b>	32

1.1.5.1 Tanımlama	32
1.1.5.2 Osteopontin Ekspresyonunun Düzenlenmesi	33
1.1.5.3 İşlevleri	34
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>35</b>
2.1. Çalışma Planı	33
2.2. Serum Adiponektin, Leptin, Apelin Düzeylerinin Ölçümü	36
2.3. İstatistiksel Analiz	35
<b>3. BULGULAR</b>	<b>36</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>46</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>63</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>69</b>

## **TABLO LİSTESİ**

**Tablo 1.** Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

**Tablo 2.** PASI Skoru Hesaplanması

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

**Tablo 4.** Psoriasisli hastaların klinik özellikleri

## ŞEKİL LİSTESİ

- Şekil 1.** Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama VKİ değerlerinin karşılaştırılması
- Şekil 2.** Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama bel çevresi (cm) açısından karşılaştırılması
- Şekil 3.** Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama glukoz (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırılması
- Şekil 4.** Metabolik sendromu olan hasta ve kontrol grubu ile metabolik sendromu olmayan hasta ve kontrol grubunun ortalama trigliserid (mg/dl) değerleri açısından karşılaştırılması
- Şekil 5.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum adiponektin seviyeleri
- Şekil 6.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum leptin seviyeleri
- Şekil 7.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum apelin seviyeleri
- Şekil 8.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum osteopontin seviyeleri

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>APJ</b>	: Apelin Reseptörü
<b>ASH</b>	: Antijen Sunan Hücreler
<b>CLA</b>	: Kutanöz Lenfosit İlişkili Antijen
<b>DLQI</b>	: Dermatology Life Quality Index
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor
<b>HDL</b>	: High Density Lipoprotein
<b>HLA</b>	: İnsan Lökosit Antijeni
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>IGF</b>	: Insulin Like Growth Factor
<b>KİSH</b>	: Kronik İnflamatuvar Sistemik Hastalık
<b>LDL</b>	: Low Density Lipoprotein
<b>MHC</b>	: Major Histocompatibility Complex
<b>NAFLD</b>	: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
<b>PASI</b>	: Psoriasis Area and Severity Index
<b>RA</b>	: Romatoid Artrit
<b>SLE</b>	: Sistemik Lupus Eritematozus
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>Th</b>	: Yardımcı T Hücre
<b>TNF</b>	: Tümör Nekrozis Faktör
<b>VKİ</b>	: Vücut Kitle İndeksi
<b>BH</b>	: Behçet Hastalığı
<b>HLA</b>	: Human Leukocyte antigen
<b>HSV</b>	: Herpes Simpleks Virüs
<b>HSP</b>	: Heat Shock Protein
<b>UV</b>	: Ultraviole
<b>SSS</b>	: Santral Sinir Sistemi
<b>Ig</b>	: İmmünglobulin
<b>MAC</b>	: Membran Anchored Protein
<b>CD</b>	: Cluster of Differentiation
<b>ICAM</b>	: İntercellüler Adhesion molecule
<b>TNF <math>\alpha</math></b>	: Tümör Nekroz Faktör Alfa

- IL** : İnterlökin  
**PMA** : Forbal 12-miristat 13-Asetat  
**LPS** : Lipopolisakkarid  
**Th** : Yardımcı T Hücresi  
**IFN- $\gamma$**  : İnterferon Gama  
**RT-PCR** : Reverse Transcription Polymerosc Chain Reaktion  
**MCP** : Monosit Kemotraktan Protein  
**NO** : Nitrik Oksit  
**ENBL** : Eritema Nodozum Benzeri Lezyon  
**VGTF** : Yüzeyel Gezici Tromboflebit  
**BOS** : Beyin Omurilik Sıvısı  
**OPN** : Osteopontin  
**NOS** : Nitrik Oksit Sentoz  
**TGF- $\beta$**  : Transformik Growth Faktör  
**MMP** : Matriks Metallo Proteinaz  
**PASI** : Psoriyazis Area and Severity Index  
**ELISA** : Enzyme Linked Immuno Sorbant Assay  
**HRP** : Horseradish Peroksidaz  
**DVT** : Derin Ven Trombozu

## 1. GİRİŞ

Psoriasis sık görülen, etyolojisi tam olarak bilinmeyen, alevlenme ve remisyonlarla seyreden, derinin kronik bir hastalığıdır. Hastalığın etyopatogenezinde genetik faktörler, travma, enfeksiyonlar, ilaçlar ve sigara gibi çeşitli faktörler suçlanmaktadır. Psoriasis; romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), Crohn hastalığı gibi patogeneizde inflamasyonun rol oynadığı kronik inflamatuvar sistemik hastalıklar grubunda (KİSH) yer almaktadır (1). Bu hastalarda mevcut olan kronik inflamasyon ve salınan sitokinler aterogenez, periferik insülin direnci, hipertansiyon ve tip 2 diabet oluşumuna neden olabilir. Yapılan pek çok çalışmada psoriasisli hastalarda metabolik sendrom riskinde artış saptanmıştır (2). Ayrıca psoriasisin insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkileyen genleri de içeren otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (3).

Adiponektin, leptin ve apelin adipoz dokulardan sekrete edilen adipokinlerdir (4). Son yıllardaki çalışmalarda, adiponektinin ve psoriasis patogenezinde önemli role sahip olan Tümör Nekrozis Faktör (TNF)- $\alpha$ 'nın birbirlerinin yapımını suprese ettiği ve hedef hücrelerde birbirlerinin etkilerini antagonize ettiğini ve hipoadiponektineminin de metabolik sendromla ilişkili olduğunu gösterilmiştir (5, 6). T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptinin T helper (Th)1 sitokin üretimini artırdığı, İnterlökin (IL)-1 ve TNF- $\alpha$  gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkilediği gösterilmiştir (7). Leptin düzeyleri, vücut yağ kitlesini yansıtan bir marker olarak bilinir ve leptinin metabolik sendromda arttığı öne sürülmüştür (8). Ayrıca Behçet hastalığı, RA, tip 1 otoimmün diabet, multipl skleroz, endometriyozis gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda, enfeksiyonlarda ve bazı malignitelerde leptin düzeyinin yükseldiği bulunmuştur (9, 10, 11). Leptinin, RA'te hastalık aktivitesi ile ilişkili olarak arttığı bulunmuş ve Behçet hastalarında hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilgili bir belirleyici olabileceği öne sürülmüştür (9, 12). Yakın zamandaki çalışmalarda apelin ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif kolerasyon olduğu gözlenmiş. TNF- $\alpha$ 'nın insan ve farelerde apelin salınımını artırdığı ve TNF- $\alpha$  enjeksiyonu yapılan farelerde apelin salınımı ve dolaşan apelin düzeylerinin arttığı saptanmıştır (13).

Psoriasis hastalarında hiperhomosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların kardiovasküler hastalık riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir (14). 40 psoriasis ve 37 kontrol grubu üstünde yapılan bir çalışmada plazma OPN değeri psoriasis grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş, psoriasisli hastalar arasında yüksek plazma OPN seviyeleri hipertansiyonla ilişkili bulunmuştur (15). Yüksek plazma OPN seviyelerinin T lenfosit ve makrofaj aktivasyonu yaparak psoriasis patogenezinde rol oynayabileceği ve psoriasisli hastalarda kardiovasküler hastalık ve metabolik sendrom gelişiminde olumsuz risk faktörü olabileceği söylenmiştir (15).

Bu çalışmada ülkemizde sık görülen Psoriasis'in etyopatogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi amacı ile psoriasisli hastalardan ve kontrol grubundan alınan serum örneklerinde metabolik sendrom varlığına, adiponektin, leptin, apelin ve osteopontin düzeylerine bakılarak bu adipokinlerin hastalığın aktivitesi ile olan ilişkilerini araştırmayı amaçladık.

## **1.1. Genel Bilgiler**

### **1.1.1. Psoriasis**

#### **1.1.1.1. Tanım**

Psoriasis keskin sınırlı, eritemli, skuamlı plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Skuamların parlak sedefi renginden dolayı "sedef hastalığı" olarak bilinmektedir (16, 17).

#### **1.1.1.2. Tarihçe**

Hastalığı ilk olarak tanımlayan Hippocrates (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S.45), hastalık için "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmıştır. Yunancada "psora" terimi, kaşıntılı deri hastalıklarına verilen genel bir isimdir. 1841'de hastalığı ayrıntılarıyla tanımlamış ve bu hastalığa "psoriasis" adını vermiştir (17-19).

#### **1.1.1.3. Epidemiyoloji**

Dermatoloji kliniklerine başvuran hastaların %6-8'ini psoriasis hastaları oluşturmaktadır. Tüm populasyonda %1-3 oranında psoriasis rastlanmaktadır (19). Psoriasisin sıklığı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında %0.5-4.6 oranlarında değişmektedir. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avustralya'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermektedir. Psoriasisin; eskimolar,

zenciler, kızilderililer ve sarı ırkta daha az görüldüğü bildirilmiştir (20-22). Yapılan çalışmalarda psoriasis görülme sıklığı; Almanya'da %6.5, İrlanda'da %5.5, Amerika'da %4.6, Kuveyt'te %3.1, İsveç'te %2.3, Hırvatistan'da %1.55, Hindistan'da %0.5-1.5, Japonya'da %0.29-1.8 oranında saptanmıştır (21, 22). Kundakçı ve ark. Türkiye'de yaptıkları bir çalışmada ise, psoriasis sıklığı %1.3 olarak saptanmıştır. Kadınlarda erkeklere oranla hastalığın 1.5 kat daha sık gözlemlendiği, daha erken başlangıçlı olduğu ve kadınlarda aile öyküsünün %25, erkeklerde ise %37 olduğu bildirilmiştir (23) .

Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte, en sık gençlerde ve orta yaşlılarda görülür. Ortalama görülme yaşı 10-35'tir. Hastalık kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler ancak kadınlarda erkeklerden daha erken yaşlarda başlar (18, 20, 24, 25).

Son yıllarda psoriyazise eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriyazisteki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insulin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip2 diyabet gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir (25,26). Henseler ve Christopher çeşitli deri hastalıkları bulunan 40 bin hastada eşlik eden hastalıkları araştırmışlar ve psoriyazis nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastalarda karşılaştırmışlardır. Yaş ve cinsiyet kontrollü bu çalışmada kontrol grubuna göre bir grup hastalığın psoriyazisli hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalıklar arasında obezite, hipertansiyon , kardiovasküler hastalıklar yer almaktadır (26) .

Psoriyazisde okluzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle; koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumların söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda psoriyazisin özellikle şiddetli olduğu durumlarda risk faktörü olmaksızın da kardiovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Psoriyazisli hastalarda kardiovasküler riskin artmasında depresyon, alkol, obezite, ve sigara kullanımı gibi davranışsal faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (27-30).

#### **1.1.1.4. Etiyoloji**

##### **1.1.1.4.1. Genetik Yatkınlık**

Ailesinde psoriasis öyküsü olmayan çocuklarda psoriasis bulunma sıklığı %1-2 iken, anne veya babada psoriasis varsa bu oran %10-20, ikisinde de varsa %50'nin üzerine çıkmaktadır (26).

İnsan lökosit antijeni (HLA)-Cw6 alleli taşıyan kişilerde psoriasis gelişme riski 10-20 kat artmaktadır. Son yapılan çalışmalarda Class I HLA-B13, HLA-B17, HLA-B39, HLA-B57, HLA-Cw7 ve Class II antijenlerinden HLA-DR4 ve HLA-DR7'nin psoriasisli populasyonlarda daha fazla görüldüğü vurgulanmıştır (17, 27-30).

##### **1.1.1.4.1.1. Tip I (Erken Başlangıçlı Tip)**

Kırk yaşından önce başlar ve ailesel geçiş belirgindir. HLA belirteçleriyle ilişkili olup, özellikle HLA - Cw6'ya genel populasyondan daha sık rastlanmaktadır. Olgularda lezyonlar generalize olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş gözlenir (20, 30).

##### **1.1.1.4.1.2. Tip II (Geç Başlangıçlı Tip)**

Kırk yaşından sonra başlar, HLA birlikteliği zayıftır. Ailesel risk artışı yoktur. Klinik bulguları Tip I'e göre daha hafif olmakla birlikte eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır ve HLA markırlarıyla ilişkisi zayıftır. En sık birlikteliği HLA Cw2 iledir (20, 30).

Son çalışmalarda psoriasisle ilişkili genler tanımlanmıştır. Psors 1, 2, 3 ve 4 olarak belirlenen gen lokuslarının, kromozom 6p, 17q, 4q ve 1q üzerinde buldukları bildirilmiştir. Ayrıca, psoriasisin kromozom 2p, 8q ve 20p ile ilişkisinin olabileceği bildirilmiştir. Püstüler psoriasisde HLA-B17 ve HLA-B27, eritrodermik psoriasisde HLA-B13 ve HLA-B17, guttat psoriasisde HLA-Cw6 ve psoriyatik artritte HLA-B27 birlikteliğinin görülmesi etyolojide genetik faktörlerin önemini desteklemektedir (31, 32). Erken başlangıçlı olgularda; HLA-A30, HLA-B50, HLA-Cw6 ve HLA-DR7, geç başlangıçlı olgularda ise HLA-Cw7 daha sık tespit edilmiştir.

#### **1.1.1.4.2. Tetikleyici faktörler**

##### **1.1.1.4.2.1. Fiziksel Travma**

Travma sonucu psoriyatik hastaların sağlam derilerinde lezyonların ortaya çıkması Koebner (izomorfik yanıt) fenomeni olarak tanımlamıştır. Travma ile psöriatik lezyonların ortaya çıkması arasındaki süre farklılık göstermekle birlikte genellikle 10-20 gün arasındadır (33).

##### **1.1.1.4.2.2. Enfeksiyonlar**

Guttat psoriasis, A grubu B-hemolitik streptokok enfeksiyonu ile alevlenebilmektedir (34). Özellikle çocuklarda akut streptokoksik enfeksiyonlardan 1-2 hafta sonra guttat psoriasis görülebilmektedir. A grubu B-hemolitik streptokok enfeksiyonlarının psoriasis süperantijen etkiyle veya T hücre aktivasyonu aracılığı ile yol açtığı bildirilmiştir (35, 36).

##### **1.1.1.4.2.3. İlaçlar**

Beta adrenerjik blokerler, lityum, Anjiotensin-Converting Enzim (ACE) inhibitörleri, antimalaryaller, kalsiyum kanal blokerleri, tetrasiklin, nonsteroid anti-inflamatuar ilaçlar, terbinafin, lipid düşürücü ilaçlar (gemfibrozil), Granulocyte-Colony Stimulating Factor (G-CSF), interlökin (IL) tedavileri, interferon (IFN)- $\alpha$ 1 ve IFN- $\beta$  psoriasis tetikleyebilir (17, 37, 38). Psoriyatik hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisinin kesilmesi psoriasis lezyonlarının alevlenmesine yol açabilir (39).

##### **1.1.1.4.2.4. Güneş Işığı**

Lezyonların iyileşmesine katkısı olabildiği gibi güneş ışığına aşırı maruziyet de lezyonları alevlendirmektedir (17).

##### **1.1.1.4.2.5. Alkol ve Sigara**

Alkol ve sigara kullanımı hastalığı alevlendirebilir (40).

##### **1.1.1.4.2.6. Stres**

Uzun süreli ağır stres durumları da psoriasisde sık rastlanan tetikleyici faktörlerdendir. Stresin, substans P ve vazoaaktif intestinal peptid gibi nöropeptitler aracılığı ile keratinositleri uyararak etkili olduğu bildirilmiştir (41).

#### **1.1.1.4.2.7. Hipokalsemi**

Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psoriasis düzeltebilmesine rağmen, anormal vitamin D3 seviyeleri hastalığı kötüleştirebilir. Gebelikte generalize püstüler psoriasis gelişebilir (17).

#### **1.1.1.5. Patogenez**

Psoriasis patogenezini tam olarak açıklanamamakla birlikte, özellikle T lenfosit aktivasyonu ve keratinosit hiperproliferasyonu üzerinde durulmaktadır. Ayrıca psoriasisin erken döneminde endotel hücrelerinin de patogenezde rol oynayabileceğini destekleyen bulgulara vardır.

#### **1.1.1.5.1. İmmün sistemde T hücre aktivasyonu**

Psoriasisin patogenezinde en çok üzerinde durulan mekanizma immün sistemde T hücrelerinin aktivasyonudur. T hücrelerinin psoriasis patogenezindeki önemini destekleyen bulgular şöyle özetlenebilir:

- Köbner fenomeni nedeniyle ya da spontan gelişen yeni lezyonlarda ilk görülen değişiklik T hücrelerinin deriye göçüdür.
- IFN- $\gamma$  intradermal olarak enjekte edildiği bölgede lezyon oluşumuna yol açar.
- Spesifik T hücre süpresörleri psoriasis tedavisinde etkilidir.
- Psoriasis lezyonlarından izole edilen T hücre klonları keratinosit proliferasyonunu indükler.
- Psoriasisli bir vericiden alınan kemik iliği, alıcıda psoriasis lezyonlarının oluşumuna neden olmaktadır.
- İmmün yetmezlikli fareye, T hücrelerinin enjekte edilmesi sonrasında psöriatik deri lezyonlarının geliştiği görülmüştür (30, 44).

Th hücreleri; tip1 ve tip2 sitokin üretme kapasitelerine göre iki ana grupta incelenebilir. Tip1 sitokinler arasında IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$  yer alırken tip2 sitokinler arasında ise IL-4 ve IL-5 yer alır. Tip1 sitokin üreten Th hücreleri temel olarak intraselüler mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin, tip 2 sitokin üreten Th hücreleri ise ekstraselüler mikroorganizmaların yok edilmesinde rol oynamaktadır (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 dermaoepidermal bileşkede yerleşirler (46, 47).

Langerhans hücreleri ve dermal dendritik hücreler, deride bulunan özelleşmiş antijen sunan hücreler (ASH) dir. Antijen yakalayan ASH'ler deri ile ilgili drenajı sağlayan lenf nodlarına göç eder. Lenf nodunda ASH'ler işlemde geçmiş antijeni saf T hücrelerine sunar. ASH'ler ve T hücreleri arasındaki ilişki antijen spesifik T hücre reseptörü (TCR) tarafından sağlanır. ASH; saf T hücrelerinin, hafıza T hücrelerine ya da düzenleyici T hücrelerine dönüşümünü sağlayarak T hücre aktivasyonunu başlatır (35, 36, 48, 49).

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 çok geç 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 (35, 36, 48-50).

Aktif T hücreleri IFN- $\gamma$  veya TNF- $\alpha$  gibi sitokinler salarak nötrofilleri de içeren diğer immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasını sağlar. TNF- $\alpha$  aynı zamanda keratinositlerden "vasküler endotel hücre büyüme faktörü" (VEGF) üretimini uyararak, epidermal ve vasküler hücrelerin sekonder proliferasyonunu indükler (48). IFN- $\gamma$  ve TNF- $\alpha$ , 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 dendritik hücreler üzerinde etki göstererek IFN- $\gamma$  üretimini artırır. Aktif T hücrelerin ürettiği IL-17, keratinositlerden IL-6 ve IL-8'i içeren proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırmak için IFN- $\gamma$  ile sinerjik etki gösterir (35, 36, 48). TNF- $\alpha$ , IL-20, IFN- $\gamma$  ve diğer sitokinler keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur. IFN- $\alpha$  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 (35, 36, 48-50) .

T hücre aktivasyonuna ek olarak, nonspesifik immün yanıtın da psoriasis patogenezinde önemli olduğu gösterilmiştir. Bu immün yanıt, mikroorganizmalarla sürekli karşılaşılan bölgelerde (solunum yolları, gastrointestinal sistem ve deri) koruyucu rol oynar (51). Yapılan çalışmalar keratinositlerin, nonspesifik immün yanıtta rol oynayan peptitler üretebildiğini göstermiştir. Bu peptitler 13-defensinler ve katelisinler olmak üzere iki ana gruba ayrılır ve bakteriyel, viral, fungal patojenlere karşı ilk savunmada yer alırlar. Psoriasisde lezyonlu deride bu peptitlerin yapımının normal deriden farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Defensinlerden hBD-2 ve hBD-3'ün psöriatik deride arttığı tespit edilmiştir (52).

Bunun yanı sıra psoriasisli deride ısı şok proteinleri (HSP)-27, -60, ve -70'in arttığı görülmüştür. Bu proteinler ve ligandları immün sistemi değişik yollardan aktive edebilmektedir (53).

#### **1.1.1.5.2. Keratinosit hiperproliferasyonu**

Normal deride proliferen olan keratinositlerin proliferen olmayan keratinositlere oranı yaklaşık %60'tır. Psoriasisde ise bu oran hemen hemen %100'dür ve ortalama hücre siklus zamanı 311 saatten 36 saate düşmüştür (33). Psoriasisde ayrıca tip1 keratinler olan K16 ve K17'yi içeren farklı keratinlerin ekspresyonunda belirgin değişimler görülür (34). Psöriatik deri keratinositleri, normal deri keratinositlerine kıyasla apoptoza karşı dirençlidir, bunun IFN- $\gamma$  ve IL-15 gibi psöriatik deride bulunan bazı inflamatuvar sitokinlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (33,34). Psoriasis lezyonlarında, hücre proliferasyonunu uyarıcı etki yapan c-GMP düzeyinin arttığı, inhibitör etki yapan c-AMP düzeyinin ise azaldığı saptanmıştır. Ayrıca keratinositlerin artmış proliferasyonunda, transforme edici büyüme faktörü (TGF), TNF- $\alpha$ , amfifregülin, keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve insülin benzeri büyüme faktörü (IGF) gibi büyüme faktörlerinin ve bu faktörlerin artmış reseptörlerinin rol oynadığı da düşünülmektedir (52).

Çalışmalar, epidermal proliferasyon ve kutanöz enflamasyonun lezyonlu deriyle sınırlı kalmadığını, tutulum göstermeyen deri alanlarında da oluştuğunu kanıtlamıştır (53). Uyarılmış keratinositler IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükleyebilir ve

lenfositlerin dokuya göçüne yol açarak inflamatuvar olayları başlatabilir (54). Koebner fenomeninin varlığı bu görüşü desteklemektedir (55).

#### **1.1.1.5.3. Endotelyal aktivasyon**

Psoriasisde dermiste inflamatuvar hücrelerin gösterilmesi, patogeneizde erken dönemde dermal vasküler endotel hücrelerinin rol oynadığını düşündürmüştür (56-57). Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelyal yarıklar gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan ICAM 1 ve E-selektin ekspresyonu saptanmıştır (20).

Keratinositlerden VEGF üretiminin artmasının bir sonucu olarak yüzeysel vasküler pleksusda erken dönemde dilatasyon ve vasküler permeabilite artışı olur. Ayrıca endotel hücreleri için güçlü mitojen etkisi de olan VEGF'in, endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve psoriasisde anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı saptanmıştır. Anjiyogenez ile kronik inflamasyonun birbirine bağımlı olduğu ve inflamasyonu kontrol edebilen ajanların anjiyogenezi de kontrol edebildiği bildirilmiştir (54, 55, 57).

#### **1.1.1.6. Klinik**

Psoriasis, derinin kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Klinik bulgular kronik bir seyir izleyebilir ve ani ortaya çıkabilir. Diğer yandan mevcut lezyonlarda gerileme olurken yeni lezyon çıkışları da görülebilir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, başlangıç yaşıyla doku antijenleri arasındaki ilişkilere dayanılarak, psoriasisin klinik bulguları benzer, fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik özellikleri farklı iki tipi olduğu bildirilmiştir (20, 25, 30).

Tip I: Kırk yaşından önce başlar, ailesel geçiş belirgindir. HLA antijenleri ile ilişkilidir. Lezyonlar generalize olmaya eğilimlidir ve düzensiz klinik gidiş gösterir.

Tip II: Kırk yaşından sonra başlayan, ailesel geçişin nadir görüldüğü, HLA antijenleri ile ilişkisi zayıf olan tiptir. Klinik bulguları tip I'e göre daha hafif olmakla birlikte eklem ve tırnak tutulumu daha sıktır (20, 25, 30).

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 (58).

### **Lezyonların morfolojik özelliklerine göre sınıflama:**

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

#### **1.1.1.6.1. Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)**

Tüm psoriasis hastalarının %80-90'ı psoriasis vulgaristir. Klasik psoriasis olarak kabul edilen bu form tüm yaş grupları içinde en yaygın bildirilen klinik tiptir. Klinik olarak keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamlarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Klasik yerleşim alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, tırnaklar, göbek ve sakral bölgedir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travma ile açıklanmaktadır. Lezyonlar guttat ve punktat tipte olabileceği gibi birkaç santimetre çapında veya daha büyük çapta plaklar şeklinde olabilir. Plakların üzerindeki kepekler künt bir cisimle kazınınca 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, nemli, bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur ve son zar fenomeni olarak bilinir. Plakta kazımaya devam edilirse, skuamların 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 olarak bilinir. İyileşen psoriasis plaklarının çevresinde hipopigmente bir zon gelişir. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanan bu belirti, Woronoff halkası olarak bilinmektedir (22, 58, 59).

#### **1.1.1.6.2. Guttat Psoriasis**

Guttat psoriasis özellikle çocuklarda sık görülen psoriasisin hafif seyirli bir tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde

kırmızı-pembe renkli papüller şeklindedir. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokok enfeksiyonu guttat psoriasis tetikleyen en önemli etkidir. Psoriasis bu tipinde uzun yıllar içinde spontan düzelme izlenebilmektedir (17, 20, 58).

#### **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 (20).

#### **1.1.1.6.4. Seboreik Psoriasis (Saçlı Deri Psoriasis)**

Baş, saçlı deri, kulaklar, retroaurikuler bölge, glabella, kaşlar, nazal oluklar, presternal ve interskapuler bölge gibi seboreik bölgelere yerleşim gösterir. Psoriasis saçlı deride diffüz eritem ve skuam şeklinde seboreik dermatit benzeri lezyonlar şeklindedir. Plaklar saçlı deri hizasına kadar uzanabilir veya saçlı deriyi aşabilir. Genellikle skuamlar saçların çıkışını engellemez ve saçlar skuamları delerek çıkarlar. (58).

#### **1.1.1.6.5. İnvers Psoriasis**

Aksilla, kasık, meme altı, intergluteal bölge gibi fleksural bölgeleri tutan keskin sınırlı, eritemli, simetrik yerleşimli lezyonlarla giden bir psoriasis formudur. Nemden ve sürtünmeden dolayı genellikle skuam görülmez ve bazen fissürler gelişebilir (20, 37).

#### **1.1.1.6.6. Palmoplantar Psoriasis**

Palmoplantar psoriasis ise, el içi ve ayak tabanında kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarı renkli skuamlarla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psoriasis eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir (60).

#### **1.1.1.6.7. Püstüler Psoriasis:**

##### **1.1.1.6.7.1. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbusch)**

Psoriasis yaygın eritemli zeminde generalize nonfoliküler püstüller, sistemik belirtiler, ateş ve periyodik ataklarla seyreden ağır bir formudur. Her iki cinsi de eşit olarak etkiler. Çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir. Etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bu konuda özellikle HLA-B27 suçlanmaktadır. İnfeksiyonlar, gebelik, stres, diyabet, hipokalsemi, kontakt dermatit, iritan lokal

tedaviler, arsenik, progesteron, iyodürler, lityum, penisilin, nistasin uygulanması, kortikosteroidlerin aniden kesilmesi ve güneşe aşırı maruziyet daha önce var olan psoriasisın püstüler forma dönmesine veya püstüler psoriasisın ortaya çıkmasına neden olabilir (17, 19, 37, 58 ).

Ani olarak başlayan hastalıkta lezyonların çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür. Lezyonlar tüm vücuda yerleşebilmekle birlikte fleksural bölgelere daha fazla lokalize olmakta ve bu bölgelerde cerahat gölcükleri oluşturabilmektedir. Yüz tutulumu görülmez. Ağız mukozası ve dilde lezyonlar görülebilir ve coğrafik dil oluşumuna neden olabilir. Tırnak altlarında oluşan püstüller tırnakta ayrılmaya neden olur (17, 19, 37, 58).

#### **1.1.1.6.7.2. İmpetigo Herpetiformis**

Gebeliğin generalize püstüler psoriasisı olarak da bilinen, sıklıkla fleksural bölgelerden başlayan, simetrik yerleşim göstermeye eğilimli nadir görülen bir hastalıktır. Takip eden gebeliklerde de rekürrensler olabilmektedir. Tablonun gebelikte görülebildiği gibi lohusalıkta da ortaya çıkabildiği bildirilmiştir. Sıklıkla gebeliğin son 3 ayında ortaya çıkmakla beraber ilk 3 ay içinde görülen olgular da bildirilmiştir (61).

#### **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 (19, 62).

#### **1.1.1.6.7.4. Lokalize Püstüler Psoriasis**

Generalize püstüler psoriasisten farklı olarak bu tipte sistemik semptomlar görülmez. Klinik olarak iki farklı alt tipi vardır (62).

##### **1.1.1.6.7.4.1. Palmoplantar Püstüler Psoriasis**

Barber tipi püstüler psoriasis de denir. Tablonun akut seyirli varyantının Andrews'in püstüler bakteridi mi olduğu tartışmalıdır. Erişkinlerde ve kadınlarda daha sık rastlanan hastalık 20-60 yaşları arasında görülür. Primer lezyon normal

görünümlü palmoplantar bölge derisi üzerinde birkaç saat içinde ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir (17, 19).

#### **1.1.1.6.7.4.2. Akrodermatitis Continua (Acrodermatitis Continua of Hallopeau)**

Parmak uçlarından başlayıp yavaş olarak proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize kronik seyirli bir hastalıktır. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller tırnak plağı kaybına veya onikodistrofiye neden olabilir (19, 62).

#### **1.1.1.6.8. Eritrodermik Psoriasis**

Tüm vücudun %80'inden fazlasında yaygın eritem ve skuam bulunmaktadır. Tırnak tutulumu genellikle şiddetlidir. Generalize püstüler psoriasisde olduğu gibi klinik tabloya ateş ve genel sistemik belirtiler de eşlik eder (17, 19, 37).

#### **1.1.1.6.9. Psoriasisde Tırnak Tutulumu**

Tırnak tutulumu hastaların %10-70'inde bildirilmiştir. Nadiren deri lezyonu olmadan tek başına olabilir. Artropatik psoriasisde tırnak tutulumu daha sık izlenir (63). El tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenmektedir. Tırnak tutulumunun psoriasisin şiddeti ile değil süresi ile ilişkisinin olduğu bilinmektedir. Psoriasis hem tırnak yatağını, hem de tırnak matriksini etkileyebilmektedir. Yağ damlası psoriasis için patogonomik sayılan tırnak bulgusudur. Bunun dışında pitting, onikoliz, psoriatik paronişi, subungual hiperkeratoz, kaba tırnak distrofisi, tırnakta renk değişikliği ve splinter hemorajiler izlenebilir (17, 20, 63).

#### **1.1.1.6.10. Psoriyatik Artrit**

Her yaşta ortaya çıkabilir ancak erken başlangıçlı olgularda seyir daha hızlıdır. Psoriyatik artritli hastaların %80'inde tırnak tutulumu gözlenmektedir. HLA-B27 doku grubuna sahip olan hastalarda psoriyatik artrit sıklığı artmıştır (64).

Psoriyatik artrit, Wright tarafından tanımlanmış olan beş ayrı klinik tablo şeklinde görülür. Bunlar; asimetrik oligoartriküler artrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum, artrit mutilans. En sık görülen tipi asimetrik oligoartrit olup bu tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birlikte birkaç interfalangial eklem tutulumu bulunur. Romatoid artritte olduğu gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit izlenebilir. Distal interfalangial eklemlerin inflamasyonu psoriasis için oldukça özel bir tablodur. Tek başına distal interfalangial eklemlerin tutulumu

olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tipte birlikte görülür. Distal interfalangial eklem tutulumu olanların %80-100'ünde görülür (65-67). Psoriasisli vakaların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir. Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise spondilit de eşlik edebilir. Arthritis mutilans nadir görülür ve psoriatik artrit en ağır formudur. Klinik olarak, eroziv artrit, deformite, dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyon sonucu kısalmış falanksların üzerinde oluşan deri kıvrımları nedeniyle "opera dürbünü" deformitesi olarak bilinmektedir (67-69).

#### **1.1.1.6.11. Genital ve Perianal Bölge Tutulumu**

Erkeklerde özellikle glans peniste psoriasis lezyonları görülebilir. Psoriasis nadiren kadınlarda vulvar bölgede yakınmalara neden olabileceği de bilinmektedir. Perianal bölgede orta hatta fissürle karakterize psoriatik lezyonlar görülebilmektedir (20).

#### **1.1.1.6.12. Napkin Psoriasis**

Bebeklerde 2-8 aylarda bez bölgesinde görülen bir psoriasis formudur. Lezyonlar çoğunlukla tedaviye iyi cevap verirler ancak bu hastalar yetişkin hayatta psoriasis gelişimi açısından riskli gruptur (37).

#### **1.1.1.6.13. Psoriasisste Mukoza Tutulumu**

Psoriasis hastalarında mukoza tutulumu çok nadir olup, bildirilenler de tartışmalıdır. Yaygın püstüller psoriasisli olgularda dudaklarda da yüzeysel püstüller görülebilir (17, 19, 20).

#### **1.1.1.7. Psoriasisle Eşlik Eden Sistemik Bozukluklar**

Birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriasisle eşlik edebilir. Psoriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları ve Reiter sendromunun psoriasisle birlikte sık görülmesi ortak patogeneze sahip olmalarına bağlanmaktadır. Otoimmün büllöz hastalıklar, vitiligo ve diğer otoimmün hastalıkların psoriasisle ilişkisi ise hala tartışma konusudur. Ayrıca psoriasisin göz, böbrek ve kardiyovasküler gibi çeşitli organ ve sistemleri de etkilediğine dair görüşler mevcuttur (70).

##### **1.1.1.7.1. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları**

Yapılan çalışmalar sonucunda, psoriasisin ülseratif kolitlilerde 3.8 kat, Crohn hastalığı olanlarda ise 1.6 kat daha sık görüldüğü bildirilmiştir (17, 19, 70).

#### **1.1.1.7.2. Reiter Sendromu**

Bu sendrom genito-üriner veya enterik bir enfeksiyonun tetiklediği, kısa bir latent dönem sonrasında görülen oligoartrit, oküler semptomlar ve mukokutanöz lezyonlarla karakterizedir. Klasik deri lezyonları; sıklıkla el ve ayakları tutan keratoderma blenorajika ve penil bölgede ise sirsinat balanit şeklinde görülür. Bu lezyonların histopatolojik özellikleri püstüler psoriasis ile benzerlik göstermektedir (71,72).

#### **1.1.1.7.3. Otoimmün Büllöz Hastalıklar**

Birçok otoimmün büllöz hastalıkların psoriasis tedavisi sırasında ortaya çıktığı bilinmektedir (73). Ancak, her iki hastalığın eş zamanlı başlayabileceğini bildiren yayımlar da vardır (74). En sık rapor edilen birliktelik büllöz pemfigoid ile olup; diğer otoimmün büllöz hastalıklar ile birliktelik gösteren olgular da mevcuttur.

#### **1.1.1.7.4. Metabolik Sendrom**

Sağlıklı kontrollerle karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık, diyabet, koroner arter kalsifikasyonu ve metabolik sendrom riskinin arttığı gösterilmiştir. Metabolik sendrom abdominal obezite, dislipidemi 'high density lipoprotein (HDL) düşüklüğü, low density lipoprotein (LDL) yüksekliği', hipertansiyon, insülin direnci, proinflamatuvar ve protrombotik evrenin bir arada bulunmasıdır. Bu faktörler kalp hastalığı, felç ve diyabet riskini artırmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri olan sigara içimi, obezite, az fiziksel aktivite, hiperhomosistinemi ve psikolojik stresin prevalansı psoriasisli hastalarda yüksek bulunmuştur (75-77).

#### **1.1.1.8. Histopatoloji**

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. Psoriasisin histopatolojik özellikleri şu şekildedir (19).

- Epidermal kalınlık artmıştır.
- Stratum granülozum kaybolmuştur ve parakeratoz eşlik etmektedir.
- Papillaların üzerindeki spinal tabaka iyice incelmış ve papillalar uzamıştır.

- Üst kısımlardaki kapillerler genişlemiş ve kıvrıntılı bir hal almıştır.
- Dermiste lenfosit, makrofaj, nötrofil ve mast hücrelerinden oluşan orta derecede perivasküler infiltrasyon izlenir.

Stratum korneumda parakeratotik alanlarda nötrofillerin toplanması sonucu Munro mikroabseleri meydana gelir. Munro mikroabseleri psoriasis için patognomoniktir. Dermal papillalardan epidermise göç eden polimorf nüveli lökositler Kogoj'un spongiform püstüllerini oluştururlar (19, 78).

Eritrodermik psoriasis; Psoriasiform dermatit bulguları ile birlikte üst dermiste dilate, konjesyone kapillerler ve korneum katmanının yokluğu, psoriatik eritrodermiyi düşündürmelidir (17, 19).

Generalize püstüler psoriasisde lezyonlar hızla oluştuğu için epidermal hiperplazi, papillamatoz ve akantoz görülmez. Papiller dermisteki dilate ve konjesyone kapillerlerden az miktarda eritrosit ile çok sayıda nötrofil ekstrevaze olur. Hızla gelişen ekzositoz ile birlikte epidermis içinde Kogoj'un spongiform mikro ve makropüstülleri oluşur. Bu inflamatuvar değişimlere üst dermiste belirgin ödem, perivasküler ve interstisyel mikst hücre infiltrasyonu eşlik eder. İmpetigo herpetiformiste dermatopatolojik görünüm generalize püstüler psoriasis biçimindedir (17, 19, 20, 78).

Lokalize tip püstüler psoriasisde psoriasiform epidermal hiperplazi, generalize forma göre daha belirgindir. Epidermiste oval uniloküler, sub veya intrakorneal makropüstüller gözlenir. Ayrıca, değişen derecelerde epidermal spongioz, papiller dermiste dilate, kıvrımlı ve konjesyone kapillerlerler görülür (19, 78).

#### **1.1.1.9. Klinik skorlama**

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

PASI hesaplanırken şu formül kullanılır:  $0.1 \times (E_b + I_b + D_b) \times A_b + 0.2 \times (E_u + I_u + D_u) \times A_u + 0.3 \times (E_g + I_g + D_g) \times A_g + 0.4 \times (E_a + I_a + D_a) \times A_a$ . 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.

Eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) için verilecek değerler semptom yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, şiddetli ise 4 olarak belirlenir (79).

#### **1.1.1.10. Tedavi**

Psoriasis tedavisinde ana hedef hastayı uzun süre remisyonda tutmak, relapsları önlemek ve hastanın yaşam kalitesini yükseltmek olmalıdır. Tetikleyici faktörlerden psikosomatik faktörler oldukça önemlidir ve hastaya gerekirse psikiyatrik yardım önerilmelidir. Eğer hastalığı tetiklediği düşünülen bir enfeksiyon varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Travmalardan ve hastalığı tetikleyen ilaçlardan kaçınılmalıdır. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli olgularda, psoriyatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedaviler tercih edilir (80).

##### **1.1.1.10.1. Psoriasisin Topikal Tedavisi**

Psoriasis tedavinin amacı, DNA sentezini inhibe ederek mitotik aktiviteyi azaltmak ve epidermal yenilenme zamanını normale döndürmektir. Tedavinin temelini lokal tedaviler oluşturur. Hafif ve orta şiddetteki psoriasis olgularında topikal tedavi yöntemleri tercih edilir. Topikal olarak kullanılan ilaçlar kortikosteroidler, kalsipotriol, kömür katranı, antralin, tazaroten ve keratolitiklerdir. (19, 37, 81).

##### **1.1.1.10.2. Kortikosteroidler**

Topikal kortikosteroidler en sık kullanılan tedaviler olup etkilerini antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif özellikleri ile gösterirler. Dermal ödem ve kapiller dilatasyonu inhibe eder, inflamatuvar hücreleri uzaklaştırır. Psoriasisde en çok potent ve süper potent kortikosteroid grubu kullanılır. Lezyonların lokalizasyonuna göre topikal steroidin potensi ve formu belirlenir. Palmoplantar psoriasisde yüksek potens topikal kortikosteroid tercih edilir (82-84). Topikal kullanılan kortikosteroidlerin pomad, losyon, krem, yağlı krem, sprey ve jel formları vardır. Optimal iyileşme genellikle iki hafta sonra gerçekleşir. Kortikosteroidlerin yan etkilerinden özellikle taşiflaksi ve rebound riskinden dolayı geniş yüzey alanlara kullanımları sınırlıdır. Ender görülmesine rağmen özellikle çocuklarda hipotalamik-pituiter-adrenal aksta baskılanma, iatrojenik Cushing sendromu gibi sistemik yan etkiler ortaya çıkabilir (85, 86). Süperpotent kortikosteroidlerin fazla miktarlarda uygulanmasının jeneralize püstüler psoriasisini indükleyebileceği bildirilmiştir (87).

Topikal kortikosteroidler topikal antralin, kalsipotriol, tazaroten asitretin ve salisilik asit ile kombine kullanılabilir ve bu sayede kullanılan kortikosteroid miktarı ve yan etkileri azalmaktadır. Yapılan çalışmalar kortikosteroid ile UV tedavi kombinasyonunun çok etkili olmadığını göstermiştir (19, 85, 87).

#### **1.1.1.10.3. Kalsipotriol**

Vitamin D analogları, kortikosteroidlerden sonra en sık kullanılan ajanlar konumuna gelmiştir. Kronik plak tip psoriasisde diğer psoriasis formlarına göre etkinliği daha yüksektir. Toplam deri yüzeyinin %40'ından daha azının tutulduğu olgularda kullanılır. Topikal kortikosteroidler ile kombine kullanılabilir (82). Bir çalışmada hafta sonu süperpotent kortikosteroid, hafta içi kalsipotriol kullanımı ile 6 ayda %76 remisyon elde edilirken, hafta sonu süperpotent kortikosteroid hafta içi plasebo kullanımı ile %40 remisyon elde edilmiştir (89). Hiperkalsemik ve renal yetmezliği olan hastaların yanısıra gebelerde ve laktasyon dönemindeki hastalarda da kullanılmamalıdır. Antralin ile benzer başarı oranları tespit edilmiş, fakat kullanım kolaylığı ve yan etkileri açısından antraline üstün bulunmuştur (90).

Kalsipotriolün en önemli yan etkisi iritan kontakt dermatittir ve bu yan etki nedeniyle tedavinin sonlandırılması gerekebilir. İritasyon özellikle yüz ve intertriginöz alanlarda görülmektedir. Kortikosteroidlerin yan etkileri olduğu için bu bölgelerde kullanımı tercih edilmemekte, kalsipotriolün vazelin ile dilüe edilmiş formu kullanılmaktadır (90, 91).

#### **1.1.1.10.4. Keratolitikler**

Keratolitik etkilerinden dolayı salisilik asit yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Yüzde 3-6 oranlarında kullanılır. Lokalize lezyonlara günde bir kez uygulanabilir, çok yaygın olanlara haftada 3 kez önerilir. Oklüzyonla etkisi artar. Salisilik asidin kortikosteroidlerle birleştirilmesi kortikosteroidin penetrasyonunu buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etkilerini artırır (85, 90, 91).

#### **1.1.1.10.5. Nemlendiriciler**

Psoriasisin çok hafif olduğu vakalar sadece nemlendiricilerle tedavi edilebilir. Nemlendiriciler deskuamasyonu hızlandırır. Tedavi arası dönemlerde kullanımları relapsı önler (91).

#### **1.1.1.10.6. Topikal Makrolid İmmunsupresörler**

Bu grup içerisinde yer alan takrolimus ve pimekrolimus psoriasis tedavisinde kullanılmaya başlanan ajanlardır. Kalsinörünü inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sitokin yapımını bloke ederler. Kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar (91-93).

#### **1.1.1.10.7. Topikal Antimetabolitler**

En sık kullanılan topikal 5-florourasildir. Tırnak psoriasisinde kullanımı önerilmektedir. Yüzde 5'lik krem formunun haftada bir kez oklüzyonla 2-3 defa uygulanması 5-florourasil puls tedavisi olarak da tanımlanmıştır (92).

#### **1.1.1.10.8. Katran**

Antiproliferatif ve antipruritik etkilidir, günümüzde kullanımı azalmıştır. Katran çok iritan bir madde olmayıp, yüz ve genital bölge gibi hassas bölgelerde kullanılabilir. Püstüler psoriasis ve stabil olmayan psoriasisde kullanılmamalıdır. Özellikle saçlı deri psoriasisinde şampuanlar içinde karışım şeklinde kullanılır. En sık karşılaşılan yan etkisi follikülitir. Plak ve guttat psoriasisde UVB ile kombine edilerek birçok modifikasyonu bulunan Goeckerman rejimi şeklinde kullanılabilir. Hamile ve emzirenlerde kullanımı kontrendikedir (90, 91).

#### **1.1.1.10.9. Antralin**

Antralin, antipsoriatik-antimitotik etkili bir ajandır. İritasyon ve giysileri boyama özelliğinden dolayı günümüzde tedavide pek tercih edilmemektedir. Yüz, genital bölge ve kıvrım yerlerine uygulanmamalıdır. Eritrodermik ve püstüler psoriasisde kontrendikedir. Antralin; UVB, katran, PUVA ve siklosporin ile kombine kullanılabilir (19, 91, 94,95).

#### **1.1.1.10.10. Tazaroten**

Tazaroten, topikal bir retinoid olup etkisini keratinosit diferansiyasyonunu artırıp, proliferasyonu azaltarak gösterir. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan vakalarda kullanılır (82). Kontrollü çalışmalarda plasebo ve flusionidenden daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Potent kortikosteroidlerle kombine edildiğinde etkinlik artar (90,92,96).

#### **1.1.1.10.11. Psoriasisin Sistemik Tedavisi**

Orta veya şiddetli psoriasis olgularında ise, sistemik ilaç tedavisi veya fototerapi tercih edilir. En sık kullanılan tedaviler metotreksat, asitretin, PUVA ve siklosporin tedavileridir (97).

#### **1.1.1.10.12. Retinoidler**

Retinoidler, püstüler ve eritrodermik psoriasisin monoterapisinde oldukça etkilidirler. Yan etkileri; keilitis, konjonktivit, deri kuruluğu, saç dökülmesi, serum lipitlerinde artış, karaciğer enzimlerinde yükselme şeklindedir. Teratojenik olduğundan gebelerde kullanımı kontrendikedir (19, 37, 98). Retinoidlerin UVB veya PUVA ile kombinasyonu oldukça etkilidir. Retinoidler, siklosporin dahil olmak üzere diğer psoriasis tedavileri ile kombine kullanılabilirler (99).

#### **1.1.1.10.13. Metotreksat**

Şiddetli psoriasis formları olan eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde tercih edilen ilaç grubudur. Böbrekle atıldığı için böbrek fonksiyonları bozuk olanlarda, teratojenik etkili olduğu için gebelerde ve immunsupresif olduğu için aktif enfeksiyonu olanlarda kullanılmaz. Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, metotreksatın renal klerensini azaltarak, ilacın kandaki düzeyini toksik seviyeye çıkarabilirler. Fakat psoriatik artritli olgular ketoprofen, fluorobiprofen ve piroksikamı metotreksat düzeylerini etkilemedikleri için güvenle kullanılabilirler. Kısa sürede en şiddetli yan etkisi kemik iliği toksisitesi iken, uzun süre kullanımda en yaygın yan etkisi hepatotoksisitedir. Metotreksatın mukozal ülserasyon, stomatit, bulantı, makrositer anemi, pulmoner toksisite ve lenfoma gelişimi gibi yan etkileri de bulunmaktadır. Bulantı ve makrositer aneminin önlenmesinde oral olarak alınan 1-5 mg folik asit etkilidir (100, 101). Metotreksat ve fototerapi kombinasyonu skuamöz hücreli karsinom riskini arttırdığı için rutinde tercih edilmez (102).

#### **1.1.1.10.14. Siklosporin**

Psoriasisin hemen tüm formlarında etkilidir. Kısa sürede hızlı cevap alınır. Nefrotoksik olması kullanımını sınırlar (103). Hipertansiyon, hipomagnezemi, hiperkalemi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma, hiperlipidemi ve uzun süre kullanımlarda malignite riskinin artması diğer önemli sık karşılaşılan yan etkileridir

(104, 105). Doğurganlık çağındaki bayanlarda teratojenik olmaması nedeniyle metotreksat ve asitretine göre avantajlıdır. Son yapılan çalışmalar topikal ve UVB tedavisine cevap vermeyen şiddetli psoriasisli gebe hastalarda kısa süreli siklosporin tedavisinin etkili olduğunu göstermektedir (106).

#### **1.1.1.10.15. Mikofenolat Mofetil**

Mikofenolik asit içermekte olup, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etkilidir. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma, diare, lökopeni ve malignite riskinin artmasıdır. Psoriasis tedavisinde 2 g/gün dozunda önerilir. Aktif enfeksiyon durumlarında ve malignensili hastalarda kullanımı kontrendikedir (107).

#### **1.1.1.10.16. Biyolojik Tedavi Ajanları**

Biyolojik ajanlar psoriasis patogenezinde değişik basamaklara hedeflendirilmiştir. Bazı ajanların ise birden fazla basamakta etkisi olabilir. Günümüzde kullanıma girmiş olan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır:

1. T hücrelerini veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar (efalizumab, alefacept)
2. Tümör nekrozis faktör-(TNF) $\alpha$  sitokinini hedefleyen ajanlar (etanercept, infliksimab, adalimumab)

Etanercept, 2004 yılında kronik orta şiddetli psoriasis endikasyonunda FDA onayı almıştır (108, 109). İlk 12 hafta haftada 2 kez 50 mg subkutan ve takiben 50 mg/haftadır. Tedavi süresi genellikle 12 haftadır, fakat bazı olgularda tedaviye yanıt 24 haftaya kadar uzayabilir. Yapılan bir çalışmada haftada iki kez 50 mg s.c. dozda etanerceptin jeneralize püstüler psoriasis tedavisinde hızlı ve etkili bir tedavi olduğunu ileri sürmektedir (110). En sık rastlanan yan etkiler enjeksiyon alanı reaksiyonu, öksürük, üst solunum yolu semptomları ve baş ağrısıdır. Bu komplikasyonlar ilaç kesilmesini gerektirmez (111). Multipl skleroz ve konjestif kalp yetmezliğinde dikkatli kullanılmalı, canlı aşılarla birlikte uygulanmamalıdır (112). Gebelik kategorisi B dir, fakat bu grup biyolojik ajanların gebelik sırasında ve laktasyon döneminde kullanımı önerilmez (113).

İnfliximab, kronik orta şiddetli plak psoriasis tedavisinde FDA onayını 2006 yılında almıştır. 0.,2.,6. Haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır (114). İnflksimab tedavisiyle görülebilecek

ciddi yan etkiler; konjestif kalp yetmezliği, tüberküloz reaktivasyonu, invazif fungal enfeksiyonlar, şiddetli hepatik reaksiyonlar ve lupus benzeri sendromdur (115,116).

Efalizumab orta şiddetli kronik plak tip psoriasis tedavisinde FDA onayını 2003 yılında almıştır. Demyelinizan hastalık veya latent tüberküloz riski yüksek olan hastalarda diğer biyolojik ajanlar arasında en uygun seçenektir (11,118). Psoriatik artrite etkili değildir (119).

Adalimumab anti TNF- $\alpha$  monoklonal antikorudur ve bu grup içinde en yeni biyolojik ajandır (120). Subkutan olarak ilk hafta 80 mg ve ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg'dır (122).

#### **1.1.1.10.17. Fototerapi**

Fototerapide en çok UVB, PUVA (psoralen+UVA) ve dar band UVB (311-313 nm) tercih edilir. Dar bant UVB tedavisinde oral psoralen kullanılmaması, ucuz olması, hamilelerde ve çocuklarda da kullanılabilmesi ve daha az karsinojen olması, dar bant UVB' yi PUVA' ya oranla daha avantajlı bir konuma getirmektedir (123).

#### **1.1.2. Leptin**

##### **1.1.2.1. Tanımlama**

Zhang ve arkadaşları tarafından 1994 yılında keşfedilen leptin (Ob protein), adını Yunanca "leptos" (ince) kelimesinden almıştır. Yapısal olarak sitokinlere benzeyen, 16 kilo dalton moleküler ağırlıkta tek zincirli ve 167 aminoasit içeren bir protein hormondur.

İnsanlarda 7. kromozomun uzun kolunda bulunan (7q31) ob/ob geninde kodlanmıştır. İlk defa ob/ob mutant farelerde bir mutajenik gen ürünü olarak belirlenmiştir (124).

##### **1.1.2.2. Sentezlenmesi ve Salınımı**

Leptin vücutta başlıca adipoz dokudan sentezlenir ancak mide fundusu, iskelet kası, karaciğer ve plasentadan üretimi de gösterilmiştir. Kanda serbest ve proteine bağlı olmak üzere iki formda bulunur. Leptinin aktivitesinden serbest formun sorumlu olduğu düşünölmektedir. Obez bireylerde serumdaki leptinin büyük kısmının serbest formda olduğu belirlenmiştir. Leptinin dolasındaki yarı ömrü yaklaşık olarak 30 dakikadır ve pulsatif olarak yemeklerden 2-3 saat sonra salgılanır (124). Diurnal bir ritmi vardır ve kan düzeyleri gece saatlerinde (02:00) pik yaparken, öğleden sonra en düşük düzeylere iner (124,125). Serum leptin düzeyleri

kadınlarda erkeklere oranla daha yüksektir (124,126). Bu durum kadınlarda yağ dokusu fazlalığı ve deri altı/viseral yağ oranının daha fazla olması ile açıklanmaktadır (124). Leptin düzeyinin en önemli belirleyicisi vücut yağ kitlesi ve vücut kitle indeksi (VKİ) olsa da birçok faktör leptin düzeyinin kontrolünde rol oynar. Obezite, gıda alımı, glukoz, hiperinsülinemi, glukokortikoidler ve prolaktin leptin sentezini artırırken, açlık, tiroid hormonları, büyüme hormonu, serbest yağ asitleri, soğuğa maruz kalma ve katekolaminler leptin salınımı ve ekspresyonunu azaltır (124). Yaş, bazal glukoz konsantrasyonları ve etnik özelliklerin dolaşımdaki leptin konsantrasyonlarını etkilemediği bildirilmiştir (125).

### **1.1.2.3. Leptin Reseptörleri**

Leptin reseptörleri sitokin ailesine aşırı benzerliği nedeniyle klas I reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin, IL-6 ve IL-11 ile yüksek oranda benzerlik gösterirken, leptin reseptörleri de IL-6 ile homoloji göstermektedir (127-129). Leptin reseptörleri OB-Rb (uzun reseptörler) ve OB-Ra (kısa reseptörler) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. OB-Rb reseptörleri sinyal transdüksiyonu kapasitesine sahiptir ve en çok hipotalamusta bulunmalarına rağmen vücudun diğer dokularında da saptanmıştır. OB-Ra reseptörler intraselüler sinyal üretimi için gerekli olan segmentlerin tümünü taşımazlar ve bu nedenle sinyal iletiminde rolleri çok az veya yoktur. OB-Ra reseptörlerin başlıca bulunduğu dokular ise böbrek, akciğer, koroid pleksus ve beyin kapilleridir. OB-Ra reseptörlerin leptinin merkezi sinir sistemine transportunda önemli görevleri olduğu düşünülür (129,130).

### **1.1.2.4. Metabolik Etkileri**

Dolaşımda esas olarak çözünür leptin reseptörlerine bağlı olarak bulunan leptin santral ve periferik etki göstermektedir. Leptinin ana etki mekanizması birçok hipofizer hormonun regülasyonunda görev alan ve asıl etkisi iştah artırmak olan nöropeptit-Y'nin arkuat nükleusdan salınımı ve ekspresyonunu inhibe etmektir. Başlıca tokluk faktörü olarak tanımlanmış olan leptinin sadece enerji regülasyonunda rol almadığı cinsel gelişim, üreme, hematopoez, immünite, gastrointestinal fonksiyonların düzenlenmesi, sempatik sinir sistemi aktivasyonu, anjiogenez ve osteogenezisde de önemli rolleri olduğu saptanmıştır (136).

### 1.1.2.5. Leptin ve İmmün Sistem

Leptinin doğal ve edinsel immünyetede önemli rol oynadığı bilinmektedir. İnflamasyon sırasında leptin düzeyinin artması konağın inflamasyona verdiği yanıtta önemli bir faktör olduğunu düşündürmektedir (135,136). Leptin ve leptin reseptör defekti olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir. Bu bozukluklar başlıca hücre aracılı immün yanıtta olmaktadır ve özellikle viral ve bakteriyel infeksiyonlara karşı yanıtta azalma ve azalmış makrofaj fonksiyonları şeklinde kendini göstermektedir (130-135). Leptin, monosit ve makrofajların proliferasyonunu uyarır (133). Aktivasyon göstergeleri olarak da bilinen CD71, CD11c, CD11b, HLA-DR ve CD25'in hücre yüzeyinde ekspresyonları leptin ile artmaktadır (132). Leptin makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve TNF- $\alpha$ , IL-6 ve IFN- $\gamma$  gibi proinflatuar sitokinlerin sekresyonunu artırır (135). Genetik olarak leptin defektli farelerde yapılan çalışmalarda makrofajların tam olarak fagositoz yapamadıkları ve leptin replasmanı ile bu durumun normale döndüğü gösterilmiştir (128,130). Leptin, polimorfonüveli lökositlerin (PMNL) oksijen radikalleri üretimini ve kemotaksisini stimüle eder. Natural killer (NK) hücrelerin diferansiyasyon, proliferasyon ve aktivasyonunu sağlar (135). Leptin düzeyinin düşük olduğu durumlarda veya doğuştan leptin düzeyi düşük olan deney hayvanlarında ve insanlarda timusun hacimce küçüldüğü, lenfosit sayısının azaldığı ve lipopolisakkaritlerle oluşan sepsisin daha ölümcül seyrettiği gösterilmiştir (136).

Leptin, timik homeostazı ve IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler. Proinflatuar yolakları aktive eden Th1 hücre diferansiyasyonuna yardımcı olur ve hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılmasında ve modülasyonunda rol oynar. T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptin, T hücre yanıtlarını düzenler (133-135). Th1 sitokin üretimini artırdığı, Th2 sitokin üretimini suprese ettiği gösterilmiştir (7). Leptin IL-2 ve IFN- $\gamma$  üretimini artırıp IL-4 düzeyini azaltarak Th1/Th2 dengesinin düzenlenmesinde önemli rol oynar ve lenfositlerde anti-CD3 uyarımına yol açarak lenfositleri Th1 yönünde proliferere olmaya doğru ilerletir. (11, 128). Leptinin ayrıca CD4+T hücrelerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırdığı gösterilmiştir (129). Leptin beslenme durumu ve enerji dengesindeki değişikliklere karşı oluşabilecek proinflatuar Th1 immün cevabını düzenler. Kilo

alımını serum leptin düzeyi ile birlikte Th1 aktivitesinde de artışa neden olmaktadır. Azalmış gıda alımı leptin düzeylerini etkileyerek immün cevapta değişkenliğe yol açabilir. Leptin akut olarak enfeksiyonlarda ve inflamasyon durumlarında artmıştır. Leptin düzeyi vücuttaki yağ dokusu ile orantılı olmasına rağmen tamamen de ona bağımlı değildir. Bunun en önemli göstergesi, açlık durumunda yağ dokusunda ciddi azalma olmadan leptin düzeyinin düşmesi ve beslenme ile henüz yağ depoları dolmadan leptinin yükselmesidir. Beslenmesi bozulmuş deney hayvanlarında leptin uygulaması sonrası immün cevaptaki bozulma ortadan kalkmıştır (133).

T lenfositler, lösemik hücreler ve hematolojik progenitör hücrelerde proliferatif ve antiapoptotik etkisi gösterilmiştir (11,134).

Endotelial hücrelerde leptin reseptörlerinin olduğu ve leptinin anjiyogenezi indüklediği belirtilmiştir (135). Ayrıca leptin endotelial hücrelerde kendi spesifik reseptörleri ile nitrik oksit üretimini indükler (135).

Genetik olarak leptinden yoksun farelerde yapılan çalışmalarda gecikmiş tip hipersensitivite reaksiyonlarında bozulma görüldüğü saptanmıştır (133).

Leptin, sadece adipoz doku ile orantılı olarak salgılanan ve santral etkisiyle kilo alımını düzenleyen bir hormon değil, aynı zamanda immün sistem üzerine çok çeşitli etkileri bulunan düzenleyici bir sitokindir (132-134).

### **1.1.3. Adiponektin**

#### **1.1.3.1. Tanımlama**

Adiponektin 1996 yılında tanımlanmıştır. Adipositlerde sentezlenen ve 247 aminoasit ve 4 domainden oluşan protein yapıda bir moleküldür. Adiponektin geni AMP1( Localizasyonu 3q27) adipoz dokuda eksprese edilir. Adiponektinin protein yapısı kollajene benzeyen N-Terminal fibröz domain ve kompleman C1q'a benzeyen C-Terminal globüler domainden oluşur (138).

#### **1.1.3.2. Sentezlenmesi ve Salınımı**

Adiponektin molekülü, heksamer şeklinde (180 kDa'lık düşük molekül ağırlıklı) ve multimer şekilde (400-600 kDa'lık yüksek molekül ağırlıklı) olmak üzere iki majör formdan oluşur (137,139). Adiponektin plazmada diğer hormonlara ve sitokinlere göre oldukça yüksek konsantrasyonda bulunur. Toplam plazma proteinlerinin % 0.01 ini oluşturur ve dolaşımdaki konsantrasyonu 500-30.000 µg /mL dir (137,138).

### **1.1.3.3. Adiponektin Reseptörleri**

İki adet adiponektin reseptörü tanımlanmıştır. Adipo R1 globüler yapıdaki adiponektin için olan reseptör formudur ve iskelet kasında eksprese edildiği saptanmıştır. Adipo R2 ise tam zincir adiponektin için olan reseptör formudur ve esas olarak karaciğerde eksprese edilmektedir (136). Adiponektin reseptörlerinin fizyolojik rolleri ve sinyal transdüksiyon yolları henüz tam olarak tanımlanamamıştır.

### **1.1.3.4. Metabolik Etkileri**

Adiponektin, yağ hücresinden salgılanan diğer hormonların aksine insülin direncini azaltır. Adiponektin verince insülin direncinde azalma, lipid düzeylerinde düşme ve ateroskleroz progresyonunda azalma olmaktadır.

Adiponektin yağ asitlerinin ve trigliseridlerin plazma düzeyini azaltır. Adiponektinin bu etkisi yağ asidi metabolizmasında görevli açıl-KoA oksidaz ve ayrıştırıcı protein 2 (UCP-2) proteinleri arttırarak yapabilir (136). Adiponektinin hormona duyarlı lipaz üzerine etkisi yoktur.

Adiponektinin insülin duyarlılığını arttırıcı etkisi yağların oksidasyonunu arttırması, insülin reseptörüne doğrudan etkisi, glukoneogenezin inhibisyonu ve yağ dokusunda TNF- $\alpha$  sinyalini inhibe etmesi gibi özelliklere bağlı olabilir. Adiponektinin sentez ve salınımı aşırı kalori alımında, örneğin leptin yetmezliğinde azalır (139).

Normal adipositler insülin duyarlılığını arttıran hormon ve sitokinleri salgırlar. Yüksek yağ içeren diyetin indüklediği hipertrofiye olmuş adipositler ise insülin duyarlılığını arttırıcı hormonların salınımını azaltırken, insülin direncine neden olan hormon ve sitokinlerin sentezini arttırlar (136). Adiponektin düzeyinin regülasyonu subkutan yağ dokusundan çok omental yağ dokusunca belirlenir. Abdominal yağ dokusu artmış obez ve aşırı kilolu bireylerde plazma adiponektin düzeyleri daha düşüktür (136).

### **1.1.3.5. Adiponektin ve İmmun Sistem**

Artmış adiposit doku, proinflamatuvar sitokin olan TNF- $\alpha$  'nın salınımını arttırırken, adiponektin düzeylerinin düşmesine sebep olur. Bu iki molekül NF- $\kappa$ B adlı nükleer transkripsiyon faktörünün stimülasyonunda antagonistik olarak hareket ederler. TNF- $\alpha$  aracılıklı NF- $\kappa$ B indüksiyonu sonucu oksidasif stres özellikle de LDL

oksidasyonu ve dislipidemi indüklenir. Adiponektin, NF- $\kappa$ B nin TNF- $\alpha$  tarafından aktivasyonunu inhibe ederek endotel üzerindeki inflamatuvar etkisini baskılar (136,139).

#### **1.1.4. Apelin**

##### **1.1.4.1. Tanımlama**

Apelin, ‘orphan’ reseptör olan apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandı olup, ilk olarak sığır mide özsuğundan elde edilmiştir (137, 140). 1993 yılında 1998 yılında Tatemoto ve ark. (142) sığır midesi özsuğunda buldukları bir maddenin APJ reseptörünü aktive ettiğini tespit etmiş ve peptid yapıdaki bu maddeyi apelin olarak isimlendirmiştir. Sonraki dönemde apelinin santral sinir sistemi başta olmak üzere kalp, akciğer, meme dokusu gibi birçok periferik organda sentezlendiği veya reseptörünün bulunduğu belirtilmiştir (142).

##### **1.1.4.2. Sentezlenmesi ve Salınımı**

İnsanlarda apelin geni Xq25-26.1 kromozomu üzerinde bulunmakta ve 77 aminoasitten oluşan bir pro-peptid olarak kodlanmaktadır (143). Birçok memelide salınan preproapelinin sekansları yüksek düzeyde benzerdir. Sentezlenen preproapelin daha sonra posttranslasyonel mekanizmalarla daha kısa fakat aktif peptidlere ayrılmaktadır ki bunlar apelin-12, -13, -16, -17, -19 ve -36 olarak isimlendirilmektedir. Yapılan çalışmalarda bu peptidlerden aminoasit dizisi kısa olanların biyolojik olarak daha aktif olduğu bildirilmişse de sonraki çalışmalarda apelin-36'nın da apelin-12 ve -13 kadar aktif olduğu gösterilmiştir (144,146).

##### **1.1.4.3. Apelin Reseptörü**

Apelin reseptörü olan APJ özellikle beyinde olmak üzere tüm periferik dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (147). APJ immün-reaktivitesi bilhassa myokard içinde, böbrek, akciğer ve adrenallerde yer alan endotel hücrelerinde tespit edilmiştir (148-150). Daha düşük seviyede APJ sinyalleride kardiyomyositler ve damar düz kas hücreleri içinde tespit edilmiştir (151-153). Beyin içinde APJ mRNA tercihen beyaz dokunun glial hücrelerinde açığa çıkmaktadır (154-156). APJ reseptörleri ayrıca fitohemaglutinin ve interlökin-2 ile aktive olmuş periferik mononükleer hücrelerde de tespit edilmiştir (156).

#### 1.1.4.4. Metabolik Etkileri

Kardiyovasküler sistemde; Apelinin hipotansif etkisi endotel kaynaklı nitrik oksit aracılığıyla olmaktadır (153-155). Bu hipotansif etki farelerde ve sıçanlarda nitrik oksit sentetaz inhibitörü olan L-nitro arjinin metil ester ile ortadan kalkmaktadır. Bunun yanında apelin de nitrik oksit metabolitlerinin plazma düzeyini arttırmaktadır. Fare endotel kültürlerinde apelinin endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz enziminin fosforilasyonunu arttırdığı tespit edilmiştir. Diğer yandan, endotel kaynaklı nitrik oksit sentetaz aktivitesi bu yolağın dışında birçok farklı yolla da (leptin ve insülin gibi) artmaktadır (156). Bütün bu çalışmaların yanında yapılan bazı karşıt çalışmalarda da apelin-13'ün zarar görmüş safen ven endotelinde en az endotelin kadar etkili vazokonstriksiyon yaptığı tespit edilmiştir (156). Bu nedenle apelinin sağlam endotel dokusunda nitrik oksit bağımlı vazodilatasyon yaparken, hasarlı endotelde endotelden bağımsız, direkt düz kas hücreleri üzerinden vazokonstriksiyon yaptığı sonucu ortaya çıkmaktadır.

Apelinin anjiogenez de çok önemli görevleri olduğuna yönelik kuvvetli kanıtlar vardır. Bunlardan ilki apelinin embriyojenik damarların endotelinde oldukça fazla miktarda açığa çıkmasıdır (157,158). İkincisi ise APJ reseptörlerin yeni damar oluşumu esnasında artış gösterirken, damar stabilizasyonu sonrasında ise azalmasıdır (156). Retinal anjiyogenezi VEGF etkisinden bağımsız olarak uyarmaktadır (149, 158).

Szokodi ve ark. (154) tarafından ilk kez 2002'de apelinin farelerde doza bağımlı olarak myokard kontraktilesini arttırdığı tespit edilmiştir. Apelinin etki süresi diğer potent inotropik ajanların ki gibi olup, bu süre ilacın verilmesinden 2 dakika sonra kontraktilesinin anlamlı şekilde arttığı ve 20 dakikadan uzun sürdüğü gözlemlenmiştir.

Sıvı elektrolit dengesine etkisi ve hipotalamopituiter aksda; Hipotalamusta oksitosin ve vazopressinin sentez edildiği bölgeler olan supraoptik ve paraventricüler nükleuslarda aşırı miktarda apelin ve APJ reseptörünün tespit edilmesi, apelinin su dengesinin düzenlenmesinde de rolü olduğunu düşündürmüştür (156). Fizyolojik şartlarda hipotalamik apelinin ADH salınımını inhibe ederken, sıvı kısıtlanması durumunda ise bu etkinin apelin salınımını azaltarak ortadan kaldırır (157).

Farelerdeki 24 saatlik açlık sonrasında plazma insülin düzeyi azalmakta ve buna paralel olarak adipoz dokuda apelin ekspresyonu da azalmakta, böylece plazma apelin düzeyi de düşmektedir (158). Beslenme sonrasında ise, plazma apelin düzeyi ve adipoz doku apelin mRNA seviyesi tekrar normal beslenen hayvanlardaki düzeylere dönmektedir. Daha sonraki çalışmalarda da streptozotosine bağlı diabetes mellitus gelişen farelerde azalmış apelin ekspresyonu insülinin yağ dokusunda apelin ekspresyonunu düzenlediğini desteklemektedir (158). Ek olarak, tek doz insülin enjeksiyonunun dahi adipositlerde apelin mRNA düzeyini arttırdığı gösterilmiştir (156,158). *In vitro* çalışmalarda adiposit kültüründe insülin dozuna bağımlı olarak apelin sentezi ve sekresyonu artmaktadır (155,158). Buna karşın glukozun apelin sekresyonuna hiçbir etkisi bulunmamaktadır (156-158).

#### **1.1.4.5. Apelin ve İmmun Sistem**

Apelin immün sistemde TNF- $\alpha$  salınımını artırır (13). HIV'in konak hücresi için patojeniteyi belirleyen en önemli yüzey proteini olan CD4 reseptörüdür. HIV enfeksiyonuna koreseptör olan 2 kemokin reseptör vardır. Bunlar CCR5 ve CXCR4'dür. Ayrıca apelinin HIV enfeksiyonunu bloke edici etkisi vardır. HIV' de apelin koreseptör olarak görev almaktadır. Böylece CCR5 ve CXCR4 e bağlanarak virüsün giriş yerini kapatır. HIV virüsün hücre içine girişini engellediği ve replikasyonunu önlediği Zhou ve Puffer'in yaptıkları çalışmalarda gösterildi. Apelin bu etkisini özellikle beyinde gösterir. HIV' in nörotropik etkisini bloke eder. Yapılan çalışmalarda Apelin 36'nın HIV enfeksiyonu bloke edici etkisi diğer apelinlere göre daha potent olarak bulunmuştur (159,160).

#### **1.1.5. Osteopontin**

##### **1.1.5.1 Tanımlama**

Osteopontin (OPN) aspartik asitten zengin yüksek oranda fosforolize ve glikolize salgısal bir proteindir (161). Young ve ark. (162) tarafından 1990 yılında tarif edilen OPN asidik, hidrofilik ve negatif yük yoğunluğuna sahip bir moleküldür. İnsanda gen diziliminin 4q13 kolunda bulunan OPN 7 ekzon ve 6 introndan oluşur OPN başlıca kemikte gözlemlenmesine ve osteoblast ile osteoklastlarca sentezlenmesine karşın makrofaj, endotelial hücreler, düz kas hücreleri, aktif T lenfositler, natural killer, epitel ve tümör hücreleri tarafından da salgılanır (163).

OPN; biyomineralizasyon, inflamasyon, distrofik kalsifikasyon, yara iyileşmesin, granülatöz oluşumlar, fibrozis, nitrik oksitin düzenlenmesi, tümöral metastaz ve hücre canlılığını korumada rol alır (163). OPN kemik ve böbreklerde en çok bulunsa da epitelyel örtü hücrelerinin çoğu bu proteini salgılar (164). OPN en çok tükürük, süt ve safrada bulunur. Böbreklerdeki görevi nitrik oksit sentazın (NOS) düzenlenmesi ve üriner kalsiyum oksalat birikim inhibisyonudur (165).

#### **1.1.5.2. Osteopontin Ekspresyonunun Düzenlenmesi**

Osteopontin ekspresyonunun düzenlenmesi tam olarak anlaşılamamıştır. Vitamin D cevabı, interferon uyarıcı elementler, glukokortikoidler, pürinden zengin dizilim OPN'yi uyarır (166-168). Öncül yangı sitokini olan (NO) ve endotoksin de makrofaja etkiyerek OPN yazılım ve ekspresyonunu artırır (168,169). IL-1 $\beta$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , PDGF gibi sitokinler protein kinaz C'ye etkiyerek OPN transkripsiyonunu sağlar (165-169).

#### **1.1.5.3. Osteopontin İşlevleri**

##### **İnflamasyon**

Makrofaj ve T hücreleri için önemli bir kemoatraktan olan OPN inflamasyon anında başlıca makrofaj, aktif T hücreleri, epitel ve endotel hücreler ile düz kas hücrelerince salgılanır (170). OPN, integrin ve CD44 ile etkileşerek Th1'i aktiflerken Th2'yi inhibe eder ve makrofajlardaki OPN-integrin etkileşimi ile Th1'in IL-12, IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$  ve GM-CSF salımını sağlar (171,172). Aynı hücrelerde yine CD44-OPN etkileşimi, LPS ve IFN- $\gamma$  uyarımıyla aktiflenen Th2 hücrelerinin IL-10 ve IL-4 salımını önler (173-175). Ayrıca OPN makrofaj CD3 reseptörünün IFN- $\gamma$  ile etkileşimini artırarak veya CD40 ligandlarına T hücrelerinin etki etmesini sağlayarak IL-12 salımını kontrol eder. OPN inflamasyon varlığında, inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerde (makrofaj, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve fibroblast) sentezlenmeye başlar (174). OPN makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin inflamatuvar alana migrasyonu ve adezyonu, reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ve sitokinlerin salınımında modülatör olarak görev yapmakta ve inflamasyonu regüle etmektedir (173-176). OPN Th1 hücre aktivasyonunu arttırırken, Th2 ekspresyonunu azaltır ve tip 1 (hücre) immünitenin erken bir komponentidir; ayrıca poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olur (175,177).

### **Osteopontin ve Biyomineralizasyon**

Osteopontin dokuların distrofik kalsifikasyonunda da önemli görev üstlenmektedir. Asidik yapıdaki OPN, hidroksiapatit kristallerine bağlanır ve hidroksiapatit formasyonunu bozar. Ayrıca ektopik kalsifikasyonun fagositoz yoluyla rezorbsiyonunda rol oynayan makrofajların aktive olmasını sağlar; osteoklastlardaki reseptörlerine bağlanmak suretiyle de osteoklast aktivasyonuna ve kalsifikasyonun rezorbsiyonuna neden olur (177-179). İnsanlarda kalp kapakçıklarında ve aterosklerotik lezyonlarda meydana gelen kalsifikasyonda OPN'nin yeri ile ilgili olarak *invivo* ve *invitro* çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İnsan aort kapağındaki kalsifikasyon derecesi ile aortik dokudaki OPN düzeyi ve makrofaj akümüasyonu arasında çok kuvvetli bir ilişki gösterilmiştir (179). Benzer şekilde biyoprostetik kalp kapakçıklarında kalsifikasyon meydana gelen alanlarda OPN düzeyi de yüksek oranda saptanmıştır (180). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise, kalsifiye romatizmal kapaklarda OPN ekspresyonu artmış olarak bulunmuştur (181-183).

Koroner arterlerde kalsifikasyon artmış miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm ile ilişkilidir. Histopatolojik bir çalışmada, koroner kalsifikasyon ve aterosklerozis arasında ve anjiyografik bir çalışmada ise kalsifikasyon yaygınlığı ile koroner arter darlığının ciddiyeti arasında pozitif ilişki olduğu gösterilmiştir. Hem *in vitro* çalışmalarda , hem de *in vivo* olarak kalsifiye aterom plaklarında OPN mRNA ekspresyonu gösterilmiştir (182-184).

### **Osteopontin ve Nitrik Oksit**

Osteopontin makrofajlarda ve renal tübüler epitel hücrelerde nitrik oksit sentaz enzimini inhibe eder (185,186). OPN geni çıkartılmış farelerde yapılan çalışmalarda NOS artmış, nitrotirosin artıklar fazlalaşmış ve histolojik zarar daha da artmıştır (186).

### **Osteopontin ve Yara İyileşmesi**

Osteopontin doku iyileşmesi görevi başlıca skatrisyel iyileşme ve fibrozisde karşımıza çıkar (187,188). Bu etkinin makrofajların infiltrasyonunu ve TGF-  $\beta$

salgısını arttırarak yaptığı düşünölmektedir (189). OPN'nin fibroblastlar için kemotaktik olması, proliferasyonunu arttırması ve matrix metalloproteinaz (MMP) (MMP üretimiyle de ekstraselöler matrikste hücre göçünü kolaylaştıracaktır) üretimini düzenleyerek fibröz doku gelişiminde etkili bir molekül olabileceğini düşünölmektedir (190).

Osteopontin makrofaj ve anjiyojenik endotel hücrelerince yara iyileşmesi ve biyomateryalle iyileşmenin granölasyon safhasında da salgılanır (190, 191). Anjiyojenik endotel hücrelerindeki OPN görevi muhtemelen yeni kapiller oluşum esnasında endotel göçünde ve canlılığın devam etmesinde faydalıdır (189).

### **Osteopontin ve Kanser**

Osteopontinin invaziv meme kanserinde p53 ile beraber, tümörün progresyonu ile orantılı şekilde arttığı ve ileri evre meme kanserinde sağ kalım ile negatif ilişkili olduğu gösterilmiştir (192, 193). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ise asbest maruziyeti olan hastalarda plevral mezotelyoma gelişen hastalarda OPN düzeyi, gelişmeyenlere göre daha yüksek saptanmıştır ve OPN düzeyinin takip edilmesinin mezotelyoma gelişimini yüksek oranda özgüllük ve duyarlılık ile ön görölebileceği belirtilmiştir (194). Coppola ve ark. (195) gastrik, kolorektal, pankreas, akciğer ve over karsinomlarında, diğer kanserlere göre OPN düzeyinin daha fazla arttığını ve düzeyinin tümörün patolojik evresi ile doğru orantılı olduğunu göstermişlerdir.

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2010 - Aralık 2010 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, klinik ve patolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı alan 40 hasta ve kontrol grubunu oluşturan 40 sağlıklı birey çalışmaya alındı. 20-10-2009 tarihinde ki başvuru ile Fırat Üniversitesi insanlar üzerinde yapılacak araştırmalar etik kurulu başkanlığı tarafından etik onayı alındı. Püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, gibi diğer psoriasis formları çalışmaya dahil edilmedi.

### 2.1. Çalışma Planı

Her hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalığın süresi, ailede psoriasisin olup olmadığı, sigara öyküsü ve mevcut tedavisi sorgulanarak hasta formlarına kaydedildi.

Hastaların sistemik muayenesinin yanı sıra deri, muköz membranlar, saçlı deri ve tırnakları kapsayan ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, trigliserid (TG), HDL kolesterol değerlerine bakıldı ve VKİ, bel çevresi, kan basıncı ölçümleri yapıldı. VKİ için, 20'nin altı zayıf, 20-25 arası normal, 25-30 arası fazla kilolu, 30-40 arası obez ve 40'dan fazla olması aşırı obez olarak kabul edildi. VKİ, vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile hesap edildi (196,197). Metabolik sendrom tanısında International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri kullanıldı (Tablo 1) (198).

**Tablo 1.** Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

---

Abdominal obezite (Bel çevresi:Avrupalı erkeklerde  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm)  
ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Trigliserid  $\geq 150$  mg/dl
  - HDL: erkekte  $< 40$  mg/dl, kadında  $< 50$  mg/dl
  - Kan basıncı  $\geq 130/85$  mmHg
  - Açlık kan glukozu  $\geq 100$  mg/dl veya Tip 2 DM
-

Hastalığın yaygınlığı ve şiddeti PASI (Psoriasis Area and Severity Index) skorlama yöntemi ve vücut tutulum yüzdesi kullanılarak hesaplandı (Tablo 2) (198,199).

PASI derecelendirmesi:

**Hafif:** 0-3

**Orta:** 3-10

**Şiddetli:** 10 ve üzeri

Vücut tutulum yüzdesi:

**0:** Lezyon yok

**1:** <%10

**2:** %10-29

**3:** %30-49

**4:** %50-69

**5 :**%70-89

**6:**%90-100

**Tablo 2.** PASI Skoru Hesaplanması

Baş	0.1 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Gövde	0.3 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Üst ekstremite	0.2 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Alt ekstremite	0.4 (Eritem (0-4)+İnfiltrasyon (0-4)+Deskuamasyon (0-4))×Yüzey alanı (1-6)
Toplam	(Baş+ Gövde+Üst ekstremite+Alt ekstremite) Toplamı

Çalışmaya katılan hastaların yaşam kalitesi DLQI (Dermatoloji Yaşam Kalitesi İndeksi) skoru hesaplanarak belirlendi (174).

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

## **2.2. Serum Adiponektin, Leptin, Apelin ve Osteopontin Düzeylerinin Ölçümü**

Serum adiponektin, leptin ve apelin düzeyleri ELISA yöntemiyle ticari kitleri kullanılarak gerçekleştirildi. Bu amaçla hastalardan sabah aç karnına alınan kan örneklerinin 4 cc kadarı düz tüplere, 2 cc kadarı ise K3EDTA içeren tüplere aktarıldı. Kanlar 1500 g de 10 dk santrifüj edilerek sırasıyla serum ve plazmaları ayrıldı ve çalışılincaya kadar -80 °C de saklandı. Serum leptin düzeyi Leptin-EASIA (enzyme amplified sensitivity immunassay) kiti kullanılarak (Leptin-EASIA KAP2281 kit, DIAsource Immunassay S.A, Belgium) çalışıldı. Serum apelin düzeyleri (Human apelin-12 ELISA kit, Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA) çalışıldı. Serum adiponektin düzeyleri; ORGENIUM Laboratuvarlarından sağlanan ELISA kiti (AviBion Human Adiponectin (Acrp30) ELISA Kit, Helsinki, Finland) kullanılarak kit içeriğine uygun olarak ölçüldü. Plazma OPN düzeylerinin ölçümü RayBio marka ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) kitleri ile (Katalog no: ELH-OPN-001) kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. ELISA prensibine dayalı bu sistemde, kuyucuklar insan OPN için spesifik antikor ile kaplıdır. Numune ve standartlar bu kuyucuklara pipetlendikten sonra horseradish peroksidaz (HRP) enzimi ile bağlı ikinci bir antikor eklendi. İlk inkübasyon sırasında OPN antijenleri bağlandı ve yıkama işleminden sonra ikinci antikor eklenerek oluşan renk değişikliği ile absorbanslar saptandı. Örneklerdeki OPN miktarları bir seri standartla karşılaştırılarak hesaplandı ve sonuçlar ng/mL olarak verildi.

## **2.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler için SPSS versiyon 12.0 paket programı kullanıldı. Çalışmada elde edilen değerler ortalama  $\pm$  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 Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran 40 psoriasis hastası ile kontrol grubu olarak 40 sağlıklı gönüllü çalışmaya alındı. Psoriasis hasta grubunun yaş ortalaması  $48.20 \pm 11.6$ , sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması  $44.08 \pm 12.1$  yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ). Psoriasis hasta grubunda kadın/erkek (K/E) oranı 21/19, kontrol grubunda 24/16 idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p > 0.05$ ).

Psoriasis grubunda hastalık süresi en düşük 4 ay ile en yüksek 32 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi  $16.22 \pm 16.4$  yıl idi. Psoriasis hastaları, sağlıklı kontrol grubunun demografik dağılımı Tablo 3’de verilmiştir.

**Tablo 3.** Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri.

	Psoriasis Grubu	Kontrol Grubu	
		Sağlıklı Kontrol	p
<b>n</b>	40	40	
<b>Cinsiyet (K/ E)</b>	21/19	24/16	$p > 0.05$
<b>Yaş (yıl)*</b>	$48.20 \pm 11.6$	$44.08 \pm 12.1$	$p > 0.05$
<b>Hastalık Süresi (yıl)*</b>	$16.22 \pm 16.4$		

\*(Ortalama  $\pm$  Standart Deviasyon)

Psoriasis hasta grubunun 12’sinde ailede psoriasis öyküsü mevcuttu. Psoriasisli hastaların 18’inde hafif şiddette, 10’unda orta şiddette, 12’sinde şiddetli PASI skoru mevcuttu. Psoriasisli hastaların 18’inde tırnak tutulumu eşlik etmekteydi.

Psoriasis hastalarının almakta oldukları tedaviler değerlendirildiğinde; 22 hasta topikal tedavi, 5 hasta sistemik tedavi (3 hasta asitretin, 2 hasta metotreksat olmak üzere), 1 hasta anti TNF- $\alpha$  blokörü, 2 hasta dar bant UVB tedavisi almaktaydı.

Psoriasisli hastaların ortalama PASİ değeri  $6.27 \pm 3.17$ , ortalama DLQİ değeri  $8.68 \pm 4.60$ , ortalama vücut tutulum yüzdesi  $14.47 \pm 14.12$  idi. Psoriasisli hastaların klinik özellikleri Tablo 4’de verilmiştir.

**Tablo 4.** Psoriasisli hastaların klinik özellikleri.

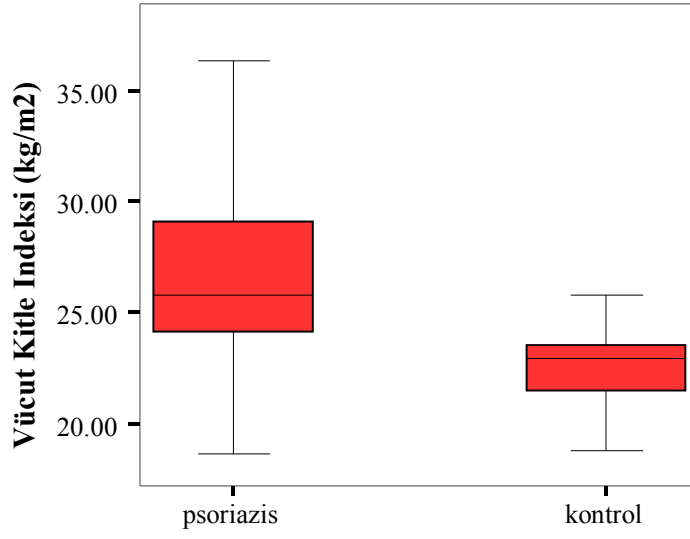
	<b>Psoriasis Grubu</b>
<b>PASI*</b>	6.27±3.17
<b>Vücut Tutulum Yüzdesi*</b>	8.68±4.60
<b>DLQI*</b>	14.47±14.12

\*(Ortalama±Standart Deviasyon)

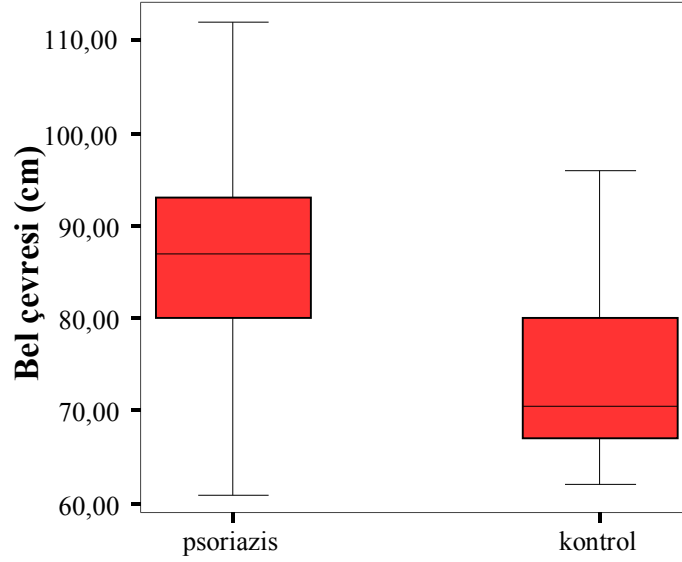
Ortalama serum leptin düzeyleri psoriasis grubunda  $6.20\pm4.31$ , ve sağlıklı gönüllü kontrol grubunda  $3.10\pm1.34$  idi. Ortalama serum adiponektin düzeyleri psoriasis grubunda  $6.29\pm3.07$ , ve sağlıklı gönüllü kontrol grubunda  $9.75\pm3.41$  idi. Ortalama serum apelin düzeyleri psoriasis grubunda  $3.16\pm2.28$  ve sağlıklı gönüllü kontrol grubunda  $1.65\pm0,34$  idi. Osteopontin seviyeleri açısından gruplar değerlendirildiğinde psoriasis hastalarında  $14.72\pm4.26$ , sağlıklı kontrol grubunda  $9.73\pm5.19$  idi.

Psoriasis Area and Severity Index (PASI) skoru yüksek olanlarda ortalama DLQI indeksi  $11.18\pm6.33$  olup, PASI skoru düşük olanlarda ortalama DLQI indeksi  $4.62\pm2.36$  idi. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.002$ ). PASI skoru arttıkça yaşam kalite indekslerinde belirgin etkilenme olduğu gözlemlendi.

Psoriasisli hastaların ortalama VKİ  $20.38\pm3.30$  ve kontrol grubunun  $24.70\pm2.39$  idi. Psoriasisli hasta grubunda ortalama VKİ kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ) Psoriasisli hastaların ortalama bel çevresi  $91.56\pm10.78$  ve kontrol grubunun  $63.89\pm8.05$  idi. Psoriasisli hasta grubunda ortalama bel çevresi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla  $p<0.001$ ,  $p<0.001$ )

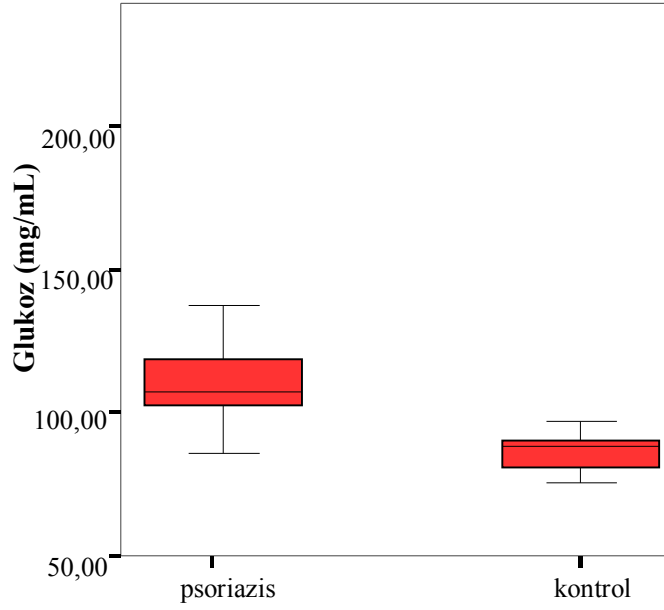


**Şekil 1.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda vücut kitle indeksleri.



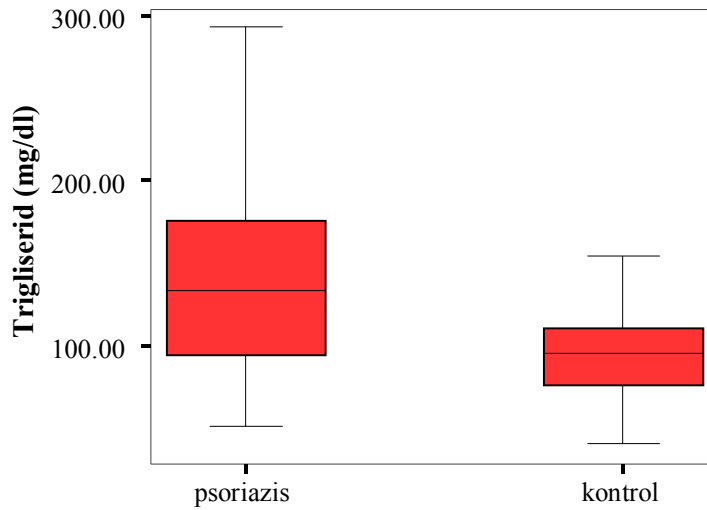
**Şekil 2.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda bel çevreleri.

Psoriasisli hastaların ortalama glukoz değeri  $92.34 \pm 26.12$  iken kontrol grubunda  $63.23 \pm 6.55$  idi. Psoriasisli hasta grubunda glukoz değerleri kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.001$ )



**Şekil 3.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda glukoz düzeyleri.

Psoriasisli hastaların ortalama trigliserid düzeyi  $155.14 \pm 42.20$  iken kontrol grubunda  $87.43 \pm 32.15$  idi. Psoriasisli hasta grubunda trigliserid değerleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p < 0.001$ )

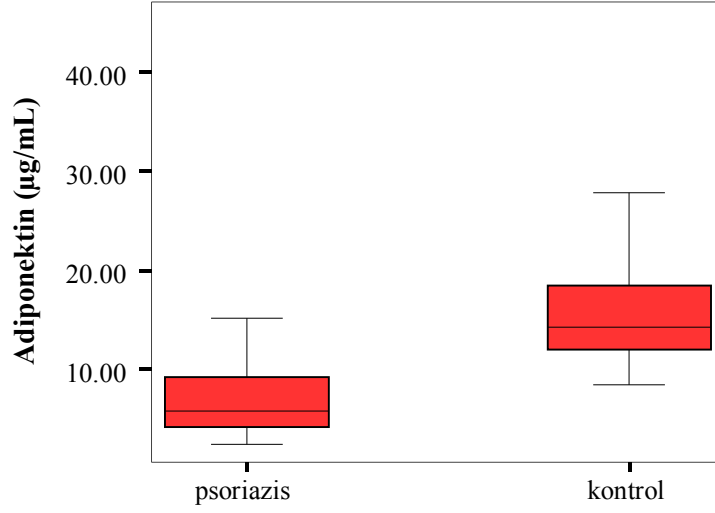


**Şekil 4.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda trigliserid seviyeleri.

Hasta ve kontrol grubu VKİ, bel çevresi, hipertansiyon, kan glukoz ve lipid değerlerine göre metabolik sendrom açısından değerlendirildi. Psoriasisli hastaların 28'ünde ve kontrol grubunun 2'inde metabolik sendrom mevcuttu.

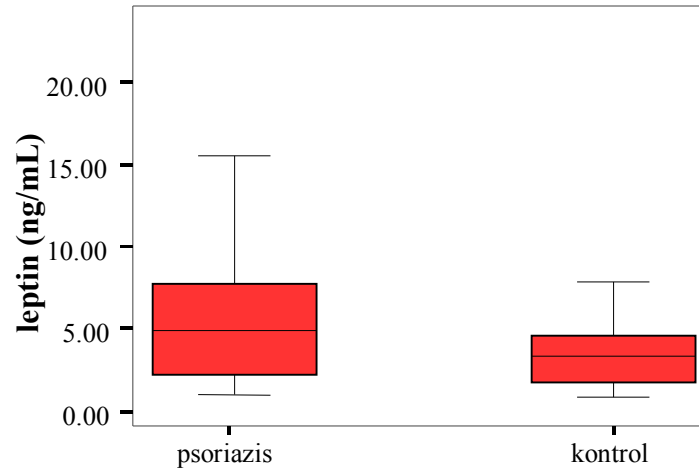
Adiponektin seviyeleri açısından gruplar değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarında ortalama serum adiponektin seviyesi  $6.29 \pm 3.07$ , kontrol grubunda

9.75±3.41 idi. Psoriasis hasta grubunda serum adiponektin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ( $p<0.001$ ).



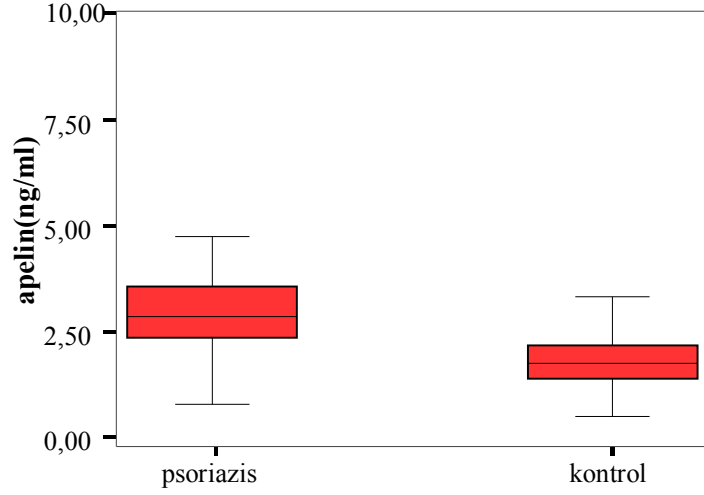
**Şekil 5.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum adiponektin seviyeleri.

Psoriasis hastalarında ortalama serum leptin seviyesi 6.20±4.31 ng/ml, kontrol grubunda 3.10±1.34 ng/ml idi. Psoriasisli hasta grubunda serum leptin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0.001$ ).



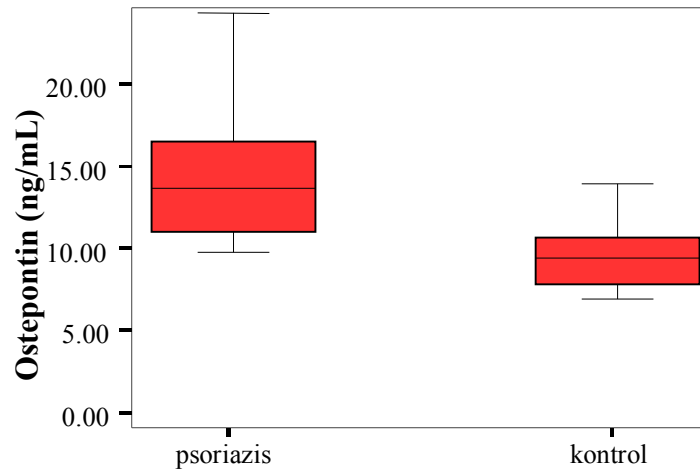
**Şekil 6.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum leptin seviyeleri.

Psoriasis hastalarında ortalama serum apelin seviyesi  $3.16 \pm 2.28$  ng/ml ve kontrol grubunda  $1.65 \pm 0,34$  ng/ml idi. Psoriasis hasta grubunda ortalama serum apelin seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ( $p < 0.001$ ).



**Şekil 7.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum apelin seviyeleri.

Osteopontin seviyeleri açısından gruplar değerlendirildiğinde psoriasis hastalarında  $14.72 \pm 4.26$ , sağlıklı kontrol grubunda  $9.73 \pm 5.19$  idi. Psoriasis hastalarında plazma OPN seviyeleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0.001$ ).



**Şekil 8.** Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubunda serum oteopontin seviyeleri.

Bel evresi değeri yüksek ve metabolik sendrom açısından riskli olan hasta ve kontrol grubunda ortalama leptin düzeyi  $8.42\pm5.15$ , bel çevresi değeri düşük olanlarda  $3.55\pm3.80$  idi. Aralarındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ). Hastaların vücut tutulum yüzdesi, PASİ skoru ile serum adiponektin, leptin, apelin değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamadı ( $p>0.05$ ).

#### 4. TARTIŞMA

Psoriasis nedeni bilinmeyen kronik bir deri hastalığı olarak kabul edilmektedir. Patogenezinde kronik inflamasyon olup, kronik inflamatuvar hastalıklar grubuna dahil edilmektedir. Kronik inflamatuvar sistemik hastalıklarda sağlıklı popülasyona göre metabolik sendrom sıklığında artış görüldüğünü bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır (24-26).

Leptin, adiponektin gibi enerji metabolizmasında rolü olduğu gösterilen birçok önemli molekül yağ dokusundan salınmaktadır. Metabolik sendromda artan obezite ile bu moleküllerin düzeylerinin değiştiği belirtilmektedir (4). Bu moleküllerden leptin metabolik sendromda yükselirken, adiponektin düşmektedir (155-157). Bu durumun ateroskleroz oluşumuna katkısının olduğu saptanmıştır. Yüksek leptin düzeylerinin oksidatif stresi tetiklediği yönünde çalışmalar mevcuttur. Metabolik sendromda adiponektin düzeyinin düşmesi ile ateroskleroz sürecinin hızlandığı yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir. Yapılan çalışmalar daha çok adiponektinin bu süreçteki inflamasyonu önleyici rolü üzerinde yoğunlaşmıştır (144-146).

Son zamanlarda adipokinlerin (leptin, adiponektin) bulunmasıyla obezite ve diabetes mellitusla ilişkileri araştırılmış. Adipositlerden salınan adipokinlerin enerji ve yağ depolanması, metabolizma, iştah ile ilgili regülatuar özellikleri ve obezite ilişkili hastalık riskini artırdıkları bulunmuş (138). Obez insanlarda apelin düzeyleri yüksek saptanmış (128). Leptinin iştahı artırdığı, apelinin ise yanıt olarak iştahı azalttığı öne sürülmüştür (44).

Adiponektin adipoz dokudan sekrete edilen bir adipokindir. Adiponektinin insülin duyarlılığı ve metabolizması üzerine regülatuar etkisi vardır ve serum adiponektin düzeyleri metabolik sendromla yakından ilişkilidir (112). Adiponektinin plazma düzeyleri obezitede, insülin direncinde ve tip 2 diabetes mellitusde azalır (183). Düşük adiponektin düzeylerinin metabolik sendromla yakından ilişkili olduğu öne sürülmektedir (199). Yakın zamandaki çalışmalarda, adiponektinin ve psoriasis patogenezinde önemli role sahip olan TNF- $\alpha$ 'nın birbirlerinin yapımını suprese ettiği ve hedef hücrelerde birbirlerinin etkilerini antagonize ettiğini göstermektedir (200).

Leptin, adipositlerde sentezlenir, iştahı azaltır ve enerji tüketimini artırır. Leptin düzeyleri vücut yağ kitlesini yansıtan bir marker olarak bilinir (8).

Leptin, sitokinlere aşırı benzerliği nedeniyle sınıf 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin, interlökin (IL)-6 ve IL-11 ile, leptin reseptörleri ise IL-6 ile benzerlik göstermektedir (115). Leptin ve leptin reseptör anormalliği olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir (112, 201-203). Leptin lökosit sentezini uyarır, makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve makrofajlardan pro ve anti-inflamatuar sitokin üretimini uyarır. Aynı zamanda yara iyileşme süresini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu artırdığı da tespit edilmiştir (135). Leptin endotel hücrelerde kendi spesifik reseptörleri ile nitrik oksit (NO) üretimini indükler (9).

T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptinin Th1 sitokin üretimini artırdığı, Th2 sitokin üretimini baskıladığı (7) ve CD4+ T hücrelerinde adezyon moleküllerinin gösterimini başlattığı gösterilmiştir (142). Leptin, hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtların başlatılması ve düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca timik homeostazı, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler (204).

Leptin reseptörleri hipotalamusta bulunur. Ob-Ra, b, c, d, e ve f' den oluşan 6 izoformu bulunur. Leptinin reseptöre bağlanmasıyla Janus kinaz enzim sistemini uyararak Signal transducer and activator of transcription 3'ü (STAT 3) aktive eder. Leptin reseptörleri aynı zamanda adiposit içeren dokularda, endotel hücrelerinde, monositlerde ve hatalı keratinositlerde bulunur. Yapılan bir çalışmada aktif STAT 3'ün psoriasis patogenezinde önemli role sahip olduğu, psoriyatik hiperproliferatif keratinositlerde STAT 3 aktivasyonunun olduğu ve hatalı keratinositler gibi davrandığını öne sürülmüştür (205-207).

Apelin, adipositlerden salınan yeni keşfedilen bir adipokindir. Apelinin hem periferde hem de santral sinir sisteminde çeşitli etkileri vardır. Apelin ve reseptörleri kalpte damarlarda ve endotel hücrelerinde bulunur. Apelinin kardiyovasküler fonksiyonların, damar ve hücre proliferasyonunun düzenlenmesinde hemostaz üzerinde etkileri vardır (208,209).

Yakın zamandaki çalışmalarda apelin ile TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında pozitif kolerasyon olduğu gözlenmiş. TNF- $\alpha$ 'nın insan ve farelerde apelin salınımını artırdığı ve TNF- $\alpha$  enjeksiyonunun farelerde apelin salınımını ve dolaşan apelin düzeylerini artırdığı ileri sürülmüştür (210-213).

Psoriasisde leptin ve adiponektin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar son yıllarda güncellik kazanmıştır. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada farklı klinik tiplerde 144 psoriasisli hastada serum leptin düzeyi yüksek bulunmuş, ayrıca bayanlarda erkeklere oranla leptin artışının belirgin olduğu saptanmış ve PASI değeri ile korelasyon tespit edilmemiş. VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif korelasyon görülmüş. Leptinin tip 1 sitokin yapımını indükleyip, tip 2 sitokinleri inhibe ederek psoriasis patogenezinde önemli bir role sahip olabileceği ileri sürülmüştür (214).

Nakajima ve ark.'ın (215) 30 psoriasisli ve 30 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları çalışmada serum leptin düzeylerinde psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yükseklik olduğu saptanmış, Adiponektin düzeylerinde ise anlamlı değişiklik izlenmemiş. Leptin düzeylerinin VKİ, bel çevresi ve HDL kolesterol düzeyleriyle pozitif korelasyon olduğu gözlenmiş, PASI skoru ile korelasyon gözlenmemiş. Ayrıca siklosporin tedavisi sonrası leptin düzeylerinde bir değişiklik gözlenmemiştir.

Chen ve ark.'ın (216) yaptıkları çalışmada, çalışmaya 77 psoriasisli hasta 81 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Hastaların leptin düzeylerine, VKİ ve metabolik sendrom sıklığına bakılmış. Serum leptin düzeylerinde psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre ve metabolik sendromlu psoriasisli hasta grubunda metabolik sendrom olmayan psoriasisli hasta grubuna göre anlamlı yükseklik tespit edilmiş. Serum leptin seviyelerinin VKİ ile pozitif korelasyon olduğu ve kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu saptanmış. Sonuçta psoriasisli hastalarda hiperleptineminin obezite ve metabolik sendrom gibi kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür.

Wang ve ark. (214), Nakajima ve ark. (215), Chen ve ark.'ın (216) çalışmalarından farklı olarak çalışmamıza 540 psoriasisli hasta, kontrol grubu olarak 40 sağlıklı gönüllü aldık. Wang, Nakajima ve Chen'in çalışmalarında olduğu gibi çalışmamızda da psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik tespit ettik. Chen ve ark. (216) yapmış oldukları çalışmada metabolik sendromlu hasta grubunda serum leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmış. Biz yaptığımız çalışmada metabolik sendromlu hasta grubuyla leptin düzeyleri arasında ilişki tespit edemedik.

Gisoni ve ark.'ın (217) yaptığı çalışmada non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAFLD) olan psoriasisli hastalarda metabolik sendrom varlığına, CRP, PASI, adiponektin düzeylerine bakılmış. Psoriasisli hasta grubunda NAFLD sıklığı sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu izlenmiş. NAFLD olan psoriasisli hasta grubunda NAFLD olmayan psoriasisli hasta grubuna göre, metabolik sendrom sıklığında anlamlı artış, CRP ve IL-6 düzeylerinde, PASI skorunda anlamlı yükseklik, adiponektin düzeylerinde ise anlamlı düşüklük gözlenmiş.

Psoriasisli hastalarda Gisoni ve ark. (217) %28 oranında metabolik sendrom, Chen ve ark. (216) %10 oranında metabolik sendrom gözlemlemişler. Yaptığımız çalışmada psoriasisli hastaların 28' ünde, kontrol grubunun 2' inde metabolik sendrom gözlemledik.

Kaur ve ark. (218) tarafından 60 psoriasisli hastada adiponektin ve leptin düzeyleri ve bunların kardiyovasküler risk açısından diğer markerlarla olan ilişkisi araştırılmış. Adiponektin ve leptin düzeyleri dolaşan inflamatuvar ve lipid markerlarıyla ilişkili bulunmuş, ve adiponektin ve leptinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için belirleyici markerlar olabileceği, sedef tedavisinde özellikle obez hastalarda kilo düşürücü tedavilerin etkili olabileceği ileri sürülmüştür.

Coimbra ve ark.'ın (219) yaptıkları çalışmada, çalışmaya 66 psoriasisli hasta grubu ve 37 sağlıklı kontrol grubu alınmış. Psoriasisli hastalarda artan VKİ ile yüksek leptin ve düşük adiponektin düzeylerinin ilişkili olduğu, adiponektin düzeylerinin obezite ve psoriasis şiddetiyle ilişkili olduğu ve sonuçta psoriatik hastalarda artmış VKİ ile leptin düzeyleri arasında pozitif kolerasyon, adiponektin düzeylerinde ise negatif kolerasyon saptanmıştır.

Takahashi ve ark.'ın (220) yaptığı bir çalışmada hastaların VKİ, viseral adipozite, vücut yağ yüzdesi, PASI skoru, adiponektin, leptin, TNF- $\alpha$  düzeylerine bakılmış. Psoriasisli hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre VKİ, viseral adipozite ve vücut yağ yüzdesinde anlamlı yükseklik gözlenmiş. VKİ yüksek olan hasta grubunda adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük ve leptin düzeylerinde anlamlı yükseklik izlenmiş. Psoriasisdeki azalmış adiponektin düzeylerinin diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığı için artmış risk olabileceği ve psoriasisli hastalarda obezite prevalansının artmış olduğu ileri sürülmüş.

Çerman ve ark.'ın (221) 43 psoriasisli hasta, psoriasis dışı hastalığı olan 10 kontrol ve 10 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada serum leptin düzeyi, doku leptin ve leptin reseptör ekspresyonu şiddetli psoriasisli hastalarda, orta şiddetli psoriasisli hastalardan ve kontrol gruplarından belirgin olarak yüksek bulunmuş.

Erçin ve ark. (222) metabolik sendromla ilişkili olan non-alkolik yağlı karaciğer hastalarında yaptıkları çalışmada; çalışmaya 50 hasta ve 30 sağlıklı gönüllü alınmış. Apelin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek, adiponektin düzeyleri ise anlamlı düşük saptanmıştır. VKİ ile apelin arasında pozitif kolerasyon, adiponektinle ise negatif kolerasyon gözlenmiş, bel çevresi ile apelin arasında kolerasyon izlenmemiştir. Aktaş ve ark.'ın (204) nonalkolik yağlı karaciğer hastalarında yaptıkları çalışmada Erçin ve arkadaşları gibi apelin düzeylerinde anlamlı yükseklik gözlenmiştir.

Osteopontin aspartik asitten zengin yüksek oranda fosforolize ve glikolize salgısal bir proteindir (223). OPN; biyomineralizasyon, inflamasyon, distrofik kalsifikasyon, yara iyileşmesi, granümatöz oluşumlar, fibrozis, nitrik oksitin düzenlenmesi, tümöral metastaz ve hücre canlılığını korumada rol alır (224-228). OPN, integrin ve CD44 ile etkileşerek Th1 yanıtı uyarır, Th2 yanıtı inhibe eder ve makrofajlardaki OPN-integrin etkileşimi ile Th1 yanıtın IL-12, IL-2, IL-3, IFN- $\gamma$  ve GM-CSF salımını sağlar . Aynı hücrelerde yine CD44-OPN etkileşimi, LPS ve IFN- $\gamma$  uyarımıyla aktiflenen Th2 hücrelerinin IL-10 ve IL-4 salımını önler. Ayrıca OPN makrofaj CD3 reseptörünün IFN- $\gamma$  ile etkileşimini artırarak veya CD40 ligandlarına T hücrelerinin etki etmesini sağlayarak IL-12 salımını kontrol eder (229).

Osteopontin inflamasyon varlığında, inflamatuvar süreçte rol alan tüm hücrelerden sentezlenir (230). OPN makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin inflamatuvar alana migrasyonu ve adezyonu, reaktif oksijen metabolitlerinin üretimi ve sitokinlerin salınımında modülatör olarak görev yapmakta ve inflamasyonu regüle etmektedir . OPN Th1 hücre aktivasyonunu arttırırken, Th2 ekspresyonunu azaltır ve tip 1 (hücrel) immünitinin erken bir komponentidir; ayrıca poliklonal B hücre aktivasyonuna neden olur (231).

Th17 hücreler T helper hücre ailesinin en yeni üyeleridir. İnflamatuvar T hücreleri veya diğer tip hücrelerin hedef organa migrasyonunda proinflamatuvar sitokinleri üreterek önemli rol oynarlar. Chen ve ark. (232) bir çalışmada RA'lı

hastaların sinovyal sıvısında OPN düzeylerinin oldukça artmış olduğunu ve bu artışın İL-17 ile pozitif bir şekilde korele olduğunu, İL-17'nin OPN tarafından uyarılan T hücrelerince salgılandığı ve OPN antikoru ile İL-17 üretiminin engellenebildiğini bildirmişlerdir.

Çeşitli malignitelerde OPN'in yüksek oranda salındığı gösterilmiştir. Yüksek OPN salınımı, meme, prostat kanseri, osteosarkom, glioblastom, yassı hücreli karsinom ve melanomda belirleyici rol alır. Meme, akciğer ve prostat kanserli hastalarda serum OPN düzeyleri kontroller ile karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur. Dolaşan kanda OPN molekülleri kanser hücreleri ile endotelial hücreler arasında karşılıklı etkileşimde bulunabilir. Öyle ki OPN'in artmış salınımı uzak dokularda kanser invazyonu, intraekstravazasyon ve kolonizasyonu regüle edebilir. OPN'in tümör gelişimindeki anjiojenez için de gerekli olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (233-235).

Osteopontin yetmezliği olan farelerde Th1 tipte immün yanıtta yetmezlik olduğu bu nedenle granülom yapısı oluşturamadıkları bilinmektedir. Tam tersi aşırı granülom oluşturma yeteneği ile seyreden crohn gibi hastalıklarda da OPN düzeyleri oldukça yüksektir. Sato ve ark. (236) crohn hastalığında ve ülseratif kolitde OPN'nin artarak, lamina propriyadaki mononükleer hücrelerden IL-12 salınımını arttırdığını göstermişlerdir .

Aterosklerozisin inflamasyonla olan ilişkisinden yola çıkılarak, aterosklerozisle OPN arasındaki ilişki de incelenmiştir. İnsanlarda kalp kapakçıklarında ve aterosklerotik lezyonlarda meydana gelen kalsifikasyonda OPN'nin yeri ile ilişkili olarak invivo ve invitro çalışmalarda ilginç sonuçlar elde edilmiştir. İnsan aort kapağındaki kalsifikasyon derecesi ile aortik dokudaki osteopontin düzeyi ve makrofaj birikimi arasında çok kuvvetli bir ilişki olduğu gösterilmiştir (237-239).

Ohmori ve ark. (240) göğüs ağrısını değerlendirmek üzere koroner anjiyografi yapılan ardışık 178 hastayı incelemiş ve ciddi koroner arter hastalığı tespit edilen (koroner arterlerin en az birinde  $\geq$ %50 darlık olan) hastalarda, önemli koroner arter darlığı saptanmayanlara göre OPN düzeylerinde belirgin artış olduğunu ve damar tutulumuna göre OPN düzeylerinin kademeli olarak arttığını göstermiştir. Bu

çalışmanın en dikkat çeken özelliklerinden biri, statin kullanımının osteopontin düzeylerini azaltabileceği belirtilerek bu hastaların dışlanmış olmasıdır.

Osteopontin yara iyileşmesinde ve doku tamirinde ekstrasellüler matriks “yeniden şekillenmesi” sürecinde aktif rol oynamaktadır. Bu bulgulardan yola çıkılarak, akut miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül yeniden şekillenmesi üzerine OPN’ in etkisi deneysel ve klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Murry ve ark. (241) ilk defa miyokard nekrozunun tamir sürecinde OPN’ nin rol aldığını göstermişlerdir.

Chen ve ark. (232) psoriasisli hastalarda OPN seviyelerinin yüksek olduğunu ve bu yükselmenin hipertansiyon ile ilişkisi olduğunu bildirmiştir. Çalışmada psoriyazis hastalık şiddeti, süresi, erken başlangıç yaşı, cinsiyet, eklem tutulum ile OPN düzeyleri arasında bir ilişkisi gösterilememiştir. Sonuç olarak OPN’nin kardiovasküler hastalık gelişmesinde psoriasis varlığından ayrı bir risk faktörü olabileceği düşünülmüştür (232).

Biz çalışmamızda psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere oranla plazma OPN düzeylerinde anlamlı artış olduğunu saptadık. Psoriasisli tüm hastalarımızda aktif lezyonlar bulunduğundan dolayı Behçet hastaları gibi aktif-inaktif ayırımı yapamadık. Ancak hastaların PASİ skoruna göre plazma OPN düzeylerini incelediğimizde PASİ skoru 10 ve üzeri olanlarda ortalama plazma osteopontin seviyesinin diğerlerine göre daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak psoriasisde OPN’nin inflamatuvar süreçte önemli rol oynadığını, ancak hastalıkların aktivitesiyle ilişkili olmadığını saptadık. Dolayısıyla bu hastalıkların aktivitesini ve tedavi cevabını değerlendirmede OPN’nin kriter olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Ayrıca psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığının arttığını gösterdik. Psoriasisli hastalarda artan serum leptin ve apelin düzeylerinin inflamatuvar süreci uyararak, azalan adiponektin düzeylerinin ise inflamasyonu baskılayan etkisinin azalmasıyla inflamasyonun oluşumuna katkıda bulunduğunu düşünmekteyiz.

## 5. KAYNAKLAR

1. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *Br J Dermatol* 2008; 159: 10-7.
2. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Türkderm* 2008; 42: 23-5.
3. Yazıcı AC, Karabulut AA. Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003; 2: 95-102.
4. Vazquez-Vela MEF, Torres N, TovarAR. White adipose tissue as endocrine organ and its role in Obesity. *Arch Med Res* 2008; 39: 715-28.
5. Maeda M, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002; 8: 731–7.
6. Hulthe J, Hulten LM, Fagerberg B. Low adipocyte-derived plasma protein adiponectin concentration is associated with metabolic syndrome and small dense low-density lipoprotein particles: atherosclerosis and insulin resistance study. *Metabolism* 2003; 52: 1612–4.
7. Lord GM, Matarese G, Howard JK, Baker RJ, Bloom SR, Lechler RI. Leptin modulates the T-cell immun response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998; 394: 897-901.
8. Campfield LA, Smith FJ, Guisez Y, Devos R, Burn P. Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 1995; 269: 546–9.
9. Evreklioğlu C, İnalöz HS, Kırtak N, Doganay S, Bülbül M, Ozerol E, et al. Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002; 147: 331-6.
10. Matarese G, Fantuzzi G, Mazzone T. Leptin in autoimmune diseases. Totowa NJ (editor). *Nutrition and Health Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. Humana Press Inc 1997: 91-100.
11. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437-46.
12. Lee SW, Park MC, Park YB, Lee SK. Measurement of the serum leptin level could assist disease activity monitoring in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007; 27: 537-40.
13. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNFalpha up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006; 20: 1528-30.

14. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007; 190: 1-9.
15. Chen YJ, Shen JL, Wu CY, Chang YT, Chen CM, Lee FY. Elevated plasma osteopontin level is associated with occurrence of psoriasis and is an unfavorable cardiovascular risk factor in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60: 225–230.
16. Habif TP. *Clinical Dermatology*. 3th ed, St. Louis: Mosby-Year Book, 1996: 190-212.
17. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI, et al (editors). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. 5th ed, New York: Mc Graw Hill, 1999: 495-521.
18. Baykal C. İnflamatuvar Dermatozlar. *Dermatoloji Atlası*. 2. Baskı, İstanbul: Argos İletişim, 2004: 132-183.
19. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL (editörler). *Dermatoloji*. 3. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008: 745-764.
20. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Erythematopapulosquamous disease. *Dermatology*. 2. Edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000: 585-607.
21. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15: 16-7.
22. Christophers E. Psoriasis epidemiology and clinical spectrum. *Clin Dermatol* 2001; 26: 314-20.
23. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002; 41: 220-4.
24. Gürer AG, Adışen E. Psoriasis. Genel Bilgiler. *Epidemiyoloji. Turkderm* 2008; 42: 15-17.
25. Güneş AT, Altın D. Psoriasisın tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 1-4.
26. Henseler T. The genetics of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 1-11.
27. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002; 118: 745-751.
28. Elder JT, Nair PJ, Voorhess JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *J Invest Dermatol* 1994; 102: 24-27.

29. Ergun T. Psoriasisın Etiyopatogenezi. *Turkderm* 2008; 42: 18-22.
30. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 14: 1-7.
31. Kundakçı N, Oskay T, Ölmez 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.
32. Barker J. Genetic aspect of psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 321-325.
33. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002; 16: 241-248.
34. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, van de Kerkhof PC, Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol* 2004; 14: 259-61.
35. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. *CUIT Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 137-44.
36. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
37. Odom RB, James WD, Berger TG. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis and Erythema. *Andrew's Disease Of The Skin. Clinical Dermatology*. 9 th edi, Philadelphia: W.B Saunders Company, 2000: 214-253.
38. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis: recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 159-165.
39. Tsankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. *Clin Dermatol* 1998; 16: 333-51.
40. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 107-10.
41. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriasis patogenezinde psikonöroimmünolojik mekanizmalar ve hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 50-5.
42. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies; U.S experiences. *Br J Dermatol* 2004; 151: 3-15.

43. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmunds H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.
44. Kapsenberg ML. Dendritic-cell control of pathogen-driven T cell polarization. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 984-93.
45. Mosmann TR, Sad S. The expanding universe of T cell subsets: Th1, Th2 and more. *Immunol Today* 1996; 17: 138-46.
46. Friedrich M, Krammig 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.
47. Austin LM, Ozawa M, Kikuchi T, Walters IB, Krueger JO. The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin-2, and tumor necrosis factor-alpha, defining T<sub>H</sub>1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: a type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113: 752-9.
48. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004; 113: 1664-75.
49. 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 Tumor necrosis factor  $\alpha$ . *JEM* 2004; 199: 731-6.
50. Mehrlis SL, Gordon KB. The immunology of psoriasis and biologic immunotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49 :44-50.
51. Bos JD. Psoriasis, innate immunity and gene pools. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 468-71.
52. Pernet I, Reymermier C, Guezennec A, Branka JE, Guesnet J, Perrier E, et al. Calcium triggers  $\beta$ -defensin (hBD-2 and hBD-3) and chemokine macrophage inflammatory protein-3 $\alpha$  (MIP-3 $\alpha$ /CCL20) expression in monolayers of activated human keratinocytes. *Exp Dermatol* 2003; 12: 755-60.
53. Boyman O, Conrad C, Dudli C, Kielhorn E, Nickoloff BJ, Nestle FO. Activation of dendritic antigen-presenting cells expressing common heat shock protein receptor CD91 during induction of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152: 1211-8.

54. Bos JD, De Rie MA. The pathogenesis of psoriasis: immunological facts and speculations. *Immunol Today* 1999; 20: 40-6.
55. Kerkhof PCM, Gerritsen MJP, Jong EMG. Transition from symptomless to lesional psoriatic skin. *Clin Exp Dermatol* 1996; 21: 323-9.
56. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999; 38: 241-51.
57. Barker JNWN. Pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol* 1998; 25: 778-81.
58. Bilen N. Non-püstüler psoriasis, *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 22-26.
59. Akkaya VB, Ceyhan M. Psoriasisite tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 62-7.
60. 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.
61. Katsambas A, Sstavropoulos PG, Katsboula V, Kostakis P, Panayiotopoulos A, Cristofidou E, Petridis A. Impetigo herpetiformis during puerperium. *Dermatology* 1999; 198: 400-402.
62. Aktaş A. Püstüler psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 27-31.
63. Şanlı H. Tırnak psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 39-45.
64. Tuncer S. Psoriyatik artrit. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 32-38.
65. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-7.
66. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, Peterson KS, Kane DJ, Bresnihan B, Fitzgerald OM. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 2878-86.
67. Jones SM, Armas J, Cohen M, Lovell CR, Evison G, McHugh NJ. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-9.
68. Marsal S, Armadans Gil L, Martinez M, Gallardo D, Ribera A, Lience E. Clinical radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Br J Rheum* 1999; 38: 32-7.

69. Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 133-8.
70. Bahadır S, Yaylı S. Psoriyazise eşlik eden sistemik bozukluklar. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 56-61.
71. Schneider JM, Matthews JH, Graham BS. Reiter's syndrome. *Cutis* 2003; 71: 198-200.
72. Kataria RK, Brent LH. Spondyloarthropathies. *AM Fam Physician* 2004; 69: 2853-2860.
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. Lee CW, Ro YS, Kim JH. Concurrent development of pemphigus foliaceus and psoriasis. *Int J Dermatol* 1985; 24: 316-317.
75. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat* 2008; 19: 5-21.
76. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospitalbased case-control study. *Br J Dermatol* 2007; 157: 68-73.
77. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527-34.
78. Brasie FRA. Psoriyaziste dermatopatolojik özellikler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 16-21.
79. 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.
80. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; 15: 379-82.
81. Linden KG, Weinstein GD. Psoriasis: Current perspectives with an emphasis on treatment. *Am J Med* 1999; 107: 595-605.
82. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 487-98.

83. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002; 146: 351-64.
84. Lebwohl M. Innovations in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: 40-1.
85. Akan T. Topikal kortikosteroid kullanımı. *Katkı Pediatri Dergisi* 2000; 21: 599-604.
86. Nathan AW, Rose GL. Fatal iatrogenic Cushing's syndrome. *Lancet* 1979; 1: 207.
87. Kaya Tİ. Psoriasisin topikal tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 68-73.
88. Koo J, Cuffi CA, Tanner DJ, Brensinck R, Cornell RC, DeVillez RL, et al. Mometasone furoate 0.1% salicylic acid 5% ointment versus mometasone furoate 0.1% ointment in the treatment of moderate to severe psoriasis: a multicenter study. *Clin Ther* 1998; 20: 283-91.
89. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 447-50.
90. Ashcroft DM, Li Wan Po A, Griffiths CEM. Therapeutic strategies for psoriasis. *J Clin Pharm Therap* 2000; 25: 1-10.
91. Van De Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizza JL, Rapini RP, editors. *Dermatology*. 1. Ed. Edinburgh: Mosby, 2003: 125-149.
92. Capella GL, Finzi AF. Psoriasis, lichen planus, and disorders of keratinization: Unapproved treatments or indications. *Clin Dermatol* 2000; 8: 159-169.
93. Carroll GL, Clarke J, Camacho F, Balkrishnan R, Feldman SR. Topical tacrolimus ointment combined with 6% salicylic acid gel for plaque psoriasis treatment. *Arch Dermatol* 2005; 141: 43-46.
94. Gupta AK, Chow M. Pimecrolimus: a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003; 17: 493-503.
95. Leman J, Burden D. Psoriasis in children. *Pediatr Drugs* 2001; 3: 673-680.
96. Koo J, Lebwohl M. Duration of remission of psoriasis therapies. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43: 325-6.
97. Kerkhof PC. Therapeutic strategies rotational therapy and combinations. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 356-61.

98. Orfanos C, Geilen CC. Standard and innovative therapy of psoriasis. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 81-87.
99. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 649-51.
100. Kirby B, Lyon CC, Griffiths CE, Chalmers RJ. The use of folic acid supplementation in psoriasis patients receiving methotrexate: a survey in the United Kingdom. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25: 265-268.
101. French AE, Koren G; Motherisk Team. Effect of methotrexate on male fertility. *Can Fam Physician* 2003; 49: 577-578.
102. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-30.
103. Gulliver WP. Cyclosporine in the treatment of psoriasis. *Cutis* 2000; 66: 365-369.
104. Aytekin S. Psoriyazis tedavisinde sistemik ilaçlar ve tedavi rejimleri. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 74-79.
105. Griffiths CE, Dubertret L, Ellis CN, Finlay AY, Finzi AF, Ho VC, et al. Cyclosporin in psoriasis clinical practice: an international consensus statement. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1-23.
106. Tauscher AE, Fleischer AB Jr, Phelps KC, Feldman SR. Psoriasis and pregnancy. *J Cutan Med Surg* 2002; 6: 561-570.
107. 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.
108. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008; 21: 131-41.
109. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Van Voorhees AS, Leonardi CL, Gordon KB et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 826-50.
110. 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.

111. Zeichner JA, Lebwohl M. Potential complications associated with the use of biologic agents for psoriasis. *Dermatol Clin* 2007; 207-213.
112. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, Goffe BS, Zitnik R, Wang A, Gottlieb AB. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *N Engl J Med* 2003; 20: 2014-2022.
113. Strober BE. The treatment of psoriasis with etanercept. *Semin Cutan Med Surg* 2005; 24: 28-36.
114. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, Papp K, Evans R, Guzzo C, et al. A randomized comparison of continuous vs intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 1- 15.
115. Furst DE, Wallis R, Broder M, Beenhouwer DO. Tumor necrosis factor antagonists: different kinetics and/or mechanisms of action may explain differences in the risk for developing Granulomatous Infection. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 36: 159-67.
116. Smith CH, Anstey A, Barker JN, Burden AD, Chalmers RJ, Chandler D, et al. British association of dermatologists guidelines for use of biologic interventions in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 153: 486-97.
117. Nast A, Kopp I, Augustin M, Banditt KB, Boehncke WH, Follmann M, et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch Dermatol Res* 2007; 299: 111-38.
118. Boehncke WH, Prinz J, Gottlieb AB. Biologic therapies for psoriasis: a systematic review. *J Rheumatol* 2006; 33: 1447-51.
119. Papp KA, Coro I, Leung HM, Ganovoy M, Mease PJ. Efalizumab for the treatment of psoriatic arthritis. *J Cutan Med Surg* 2007; 11: 57-66.
120. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 55-79.
121. Patel T, Gordon KB. Adalimumab efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther* 2004; 17: 427-31.
122. Gordon K. Efficacy and safety of adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: a double-blind, randomized clinical trial. *Psoriasis Forum* 2007; 13: 4-11.
123. Cantürk MT, Aydın F. Psoriasis tedavisinde fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005; 1: 80-83.

124. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH. Multifonksiyonel hormon: leptin. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2004; 30: 113-8.
125. Meier U, Gressner AM. Endocrine regulation of energy metabolism: review of pathobiochemical and clinical chemical aspects of leptin, ghrelin, adiponectin, and resistin. Clin Chem 2004; 50: 1511-25.
126. Emral D. Adiponektin ve diğer sitokinler. T Klin J Med Sci 2006; 26: 409-20.
127. Hekimoglu A. Leptin ve fizyopatolojik olaylardaki rolü. Dicle Tıp Dergisi 2006; 33: 259-67.
128. Santos-Alvarez J, Goberna R, Sánchez-Margalet V. Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes. Cell Immunol 1999; 194: 6-11.
129. Matarese G, Moschos S, Mantzoros CS. Leptin in immunology. J Immunol 2005; 174: 3137-42.
130. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. FASEB J 1998; 57-65.
131. Özbalcı D, Şahin M. Leptin ve immün sistem. S.D.Ü. Tıp Fak Derg 2007; 14; 51-5.
132. Wisłowska M, Rok M, Jaszczuk B, Stepień K, Cicha M. Serum leptin in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int 2007; 27: 947-54.
133. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M. Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. Rheumatol Int 2008; 28: 585-91.
134. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O, Tarkowski A. Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis 2003; 62: 952-6.
135. Garcia-Gonzalez A, Gonzalez-Lopez L, Valera-Gonzalez IC, Cardona-Muñoz EG, Salazar-Paramo M, González-Ortiz M, et al. Serum leptin levels in women with systemic lupus erythematosus. Rheumatol Int 2002; 2: 138-41.
136. Romero-Gómez M, Castellano-Megias VM, Grande L, Irlés JA, Cruz M, Nogales MC, et al. Serum leptin levels correlate with hepatic steatosis in chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1135-41.
137. Pamuk GE, Demir M, Harmandar F, Yesil Y, Turgut B, Vural O. Leptin and resistin levels in serum of patients with hematologic malignancies: correlation with clinical characteristics. Exp Oncol 2006; 28: 241-4.

138. Canavan B, Salem RO, Schurgin S, Koutkia P, Lipinska I, Laposata M, Grinspoon S. Effects of physiological leptin administration on markers of inflammation, platelet activation, and platelet aggregation during caloric deprivation. *Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5779-85.
139. Matsuzawa Y. Adiponectin: Identification, physiology and clinical relevance in metabolic and vascular disease. *Atherosclerosis Supplements* 2005; 67-74.
140. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Adiponectin increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 2005-2010.
141. Ryo M, Nakamura T, Kihara S, Kumada M, Shibazaki S, Takahashi M, et al. Adiponectin as a biomarker of the metabolic syndrome *Circ J* 2004; 68: 975-81.
142. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 251: 471-476.
143. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 84: 1162-117.
144. Habata Y, Fujii R, Hosoya M. Apelin, the natural ligand of the orphan receptor APJ, is abundantly secreted in the colostrum. *Biochim Biophys Acta* 1999; 1452: 25-35.
145. Lee DK, Cheng R, Nguyen T. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34-41.
146. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. *Regul Pept* 2005; 126: 233-40.
147. Matsumoto M, Hidaka K, Akiho H. Low stringency hybridization study of the dopamine D4 receptor revealed D4-like mRNA distribution of the orphan seven-transmembrane receptor, APJ, in human brain. *Neurosci Lett* 1996; 219: 119-22.
148. Choe H, Farzan M, Konkel M. The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72: 6113-18.

149. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279: 26274–79.
150. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. Apelin- 13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255–60.
151. Kasai A, Shintani N, Oda M. Apelin is a novel angiogenic factor in retinal endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 325: 395–400.
152. Cox CM, D'Agostino SL, Miller MK, Heimark RL, Krieg PA. Apelin, the ligand for the endothelial G-protein-coupled receptor, APJ, is a potent angiogenic factor required for normal vascular development of the frog embryo. *Dev Biol* 2006; 296: 177–189.
153. Kojima Y, Quertermous T. Apelin-APJ signaling in retinal angiogenesis arterioscler. *Thromb Vasc Biol* 2008; 28: 1717–1722.
154. Szokodi I, Tavi P, Foldes G. Apelin the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434–40.
155. Brailoiu GC, Dun SL, Yang J, Ohsawa M, Chang JK, Dun NJ. Apelin immunoreactivity in the rat hypothalamus and pituitary. *Neurosci Lett* 2002; 327: 193–197.
156. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 10464–69.
157. Boucher J, Masri B, Daviaud D. Apelin, a newly identified adipokine upregulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-71.
158. Wei L, Hou X, Tatemoto K. Regulation of apelin mRNA expression by insulin and glucocorticoids in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Regul Pept* 2005; 122: 46-51.
159. Zhou N, Zhang X, Fan X, Argyris E, Fang J, Acheampong E, et al. The N-terminal domain of APJ, a CNS-based coreceptor for HIV-1, is essential for its receptor function and coreceptor activity. *Biochemistry* 2003; 42: 10163-8.
160. Puffer BA, Sharron M, Coughlan CM, Baribaud F, McManus CM, Lee B, et al. Expression and coreceptor function of APJ for primate immunodeficiency viruses. *Virology* 2000; 276: 435-44.

161. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J. Cell Biochem Suppl* 1998; 30-31: 92-102.
162. Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, Fisher LW. cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin. *Genomics* 1990; 7: 491-502.
163. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin a molecule for all seasons. *QJM* 2002; 95: 3-13.
164. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001; 107: 1055-61.
165. Yamate T, Tsuji H, Amasaki N, Iguchi , Kurita T, Kohri K. Analysis of osteopontin DNA in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2000; 28: 159-66.
166. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993; 7: 1475-1482.
167. Patarca R, Saavedra RA, Cantor H. Molecular and cellular basis of genetic resistance to bacterial infection: the role of the early T-lymphocyte activation-1/osteopontin gene. *Crit Rev Immunol* 1993; 13: 225-246.
168. Koszewski NJ, Reinhardt TA, Horst RL. Vitamin D receptor interactions with the murine osteopontin response element. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 377-388.
169. Guo H, Cai CQ, Schroeder RA, Kuo P.C. Osteopontin is a negative feedback regulator of nitric oxide synthesis in murine macrophages. *J Immunol* 2001; 166: 1079-1086.
170. Yu XQ, Fan JM, Nikolic-Paterson DJ, Yang N, Mu W, Pichler R, et al. IL-1 up-regulates osteopontin expression in experimental crescentic glomerulonephritis in the rat. *Am J Pathol* 1999; 154: 833-841.
171. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; 4: 860-864.
172. Liew FY. Th1 and Th2 cells: a historical perspective. *Nat Rev Immuno* 2002; 2: 55-60.
173. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000; 19: 615-622.

174. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998; 152: 353-358.
175. Lampe MA, Patarca R, Iregui MV, Cantor H. Polyclonal B cell activation by the eta-1 cytokine and the development of systemic autoimmune disease. *J Immunol* 1991; 47: 2902-2906.
176. Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, et al. Osteopontin inhibits mineral deposition and promote regression of ectopic calcification. *Am J Pathol* 2002; 161: 2035-2046.
177. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM, Teti A, Grano M, Colucci S, et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an alpha v beta 3 integrin stimulates immediate cell signal in osteoclasts. *J Biol Chem* 1991; 266: 20369-20374.
178. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli CM, Alpers CE, et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995; 92: 2163-2168.
179. Shen M, Marie P, Farge D, Carpentier S, De Pollak C, Hott M, et al. Osteopontin is associated with bioprosthetic heart valve calcification in humans. *C R Acad* 1997; 320: 49-57.
180. Rajamannan NM, Nealis TB, Subramaniam M, Pandya S, Stock SR, Ignatiev CI, et al. Calcified rheumatic valve neoangiogenesis is associated with vascular endothelial growth factor expression and osteoblast-like bone formation. *Circulation* 2005; 111: 3296-3301.
181. Rumberger JA, Simons DB, Fitzpatrick LA, Sheedy PF, Schwartz RS. Coronary artery calcium area by electron beam computed tomography and coronary atherosclerotic plaque area: a histopathologic correlative study. *Circulation* 1995; 92: 2157-2162.
182. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1764 patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 451-457.
183. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1993; 92: 1686-1696.
184. Kwon HM, Hong BK, Kang TS, Kwon K, Kim HK, Jang Y, et al. Expression of osteopontin in calcified coronary atherosclerotic plaques. *J Korean Med Sci* 2000; 15: 485-493.

185. Hwang SM, Lopez CA, Heck DE, Gardner CR, Laskin DL, Laskin JD, et al. Osteopontin inhibits induction of nitric oxide synthase gene expression by inflammatory mediators in mouse kidney epithelial cells. *J Biol Chem* 1994; 269: 711-5.
186. Rollo EE, Laskin DL, Denhardt DT. Osteopontin inhibits nitric oxide production and cytotoxicity by activated RAW264.7 macrophages. *J Leukoc Biol* 1996; 60: 397-404.
187. Noiri E, Dickman K, Miller F, Romanov G, Romanov VI., Shaw R, et al. Reduced tolerance to acute renal ischemia in mice with a targeted disruption of the osteopontin gene. *Kidney Int* 1999; 56: 74-82.
188. Narita I, Nakayama H, Goto S, Takeda T, Sakatsume M, Saito A, et al. Identification of genes specifically expressed in chronic and progressive glomerulosclerosis. *Kidney Int Suppl* 1997; 63: 215-217.
189. Yu XQ, Wu LL, Huang XR, Yang N, Gilbert RE, Cooper ME, et al. Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney: role of angiotensin II. *Kidney Int* 2000; 58: 1469-80.
190. Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int* 1999; 56: 571-80.
191. Murry CE, Giachelli CM, Schwartz SM, Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1994; 145: 1450-1462.
192. Tuck AB, O'Malley FP, Singhal H, Tonkin KS, Harris JF, Bautista D, et al. Osteopontin and p53 expression are associated with tumor progression in case of synchronous, bilateral, invasive mammary carcinomas. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121: 578-584.
193. Martinetti A, Bajetta E, Ferrari L, Zilembo N, Seregini E, Del Vecchio M, et al. Osteopontin and osteopontin serum values in postmenopausal advanced breast cancer patients treated with anastrozole. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 771-779.
194. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N, et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *NEJM* 2005; 353: 1564-1573.
195. Coppola D, Szabo M, Boulware Muraca P, Alsarraj M, Chambers AF, Yeatman TJ, et al. Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a wide variety of tumor histologies. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 184-190.
196. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S,

197. Ergün A. Obezite, besin alımı ve vücut ağırlığının kontrolünde leptin. *T Klin J Med Sci* 1998; 18: 220-5.
198. 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: 41-8.
199. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm* 2008; 42: 31-41.
200. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne DY, Vardy DA. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol* 2007; 87: 506-9.
201. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M: Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
202. Schulze PC, Kratzsch J. Leptin as a new diagnostic tool in chronic heart failure. *Clin Chim Acta* 2005; 362: 1-11.
203. Beltowski J, Jamroz-Wisniewska A, Widomska S. Adiponectin and its role in cardiovascular diseases. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2008; 8: 7-46.
204. Heinonen MV, Purhonen AK, Miettinen P, Paakkonen M, Pirinen E, Alhava E, et al. Apelin, orexin-A and leptin plasma levels in morbid obesity and effect of gastric banding. *Regul Pept* 2005; 130: 7-13.
205. Sunter D, Hewson AK, Dickson SL. Intracerebroventricular injection of apelin-13 reduces food intake in the rat. *Neurosci Lett* 2003; 353: 1-4.
206. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E, Kennedy A, Dhillon W, et al. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1208-1212.
207. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMPactivated protein kinase. *Nat Med* 2002; 8: 1288-95.
208. Matsuzaka Y. The metabolic syndrome and adipocytokines. *FEBS Lett* 2006; 580: 2917-21.
209. Günaydın R, Kaya T, Atay A, Ölmez N, Hür A, Köseoğlu M. Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 2006; 99: 1078-83.

210. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A, Loch O, Schattenkirchner M. Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999; 48: 745-8.
211. Gönül T, Başak PY, Kara Y, Akkaya VB, Vural H. Psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin araştırılması. *Turkderm Deri Hastaliklari ve Frengi Arsivi* 2009; 43: 48-52.
212. Hegyi K, Fülöp K, Kovacs K, Tóth S, Falus A. Leptin-induced signal transduction pathways. *Cell Biol Int* 2004; 28: 159-69.
213. Masri B, Knibiehler B, Audigier Y. Apelin signalling: a promising pathway from cloning to pharmacology. *Cell Signal* 2005; 17: 415-426.
214. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1134-5.
215. Nakajima H, Nakajima K, Nagano Y, Yamamoto M, Tarutani M, Takahashi M, et al. Circulating level of chemerin is upregulated in psoriasis. *J Dermatol Sci* 2010 Oct; 60: 45-7.
216. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, Chen CM. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1571-5.
217. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009; 51: 758-64.
218. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; 23: 1468-3083.
219. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 202-4.
220. Takahashi H, Tsuji H, Takahashi I, Hashimoto Y, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of obesity/adiposity in Japanese psoriasis patients: adiposity is correlated with the severity of psoriasis. *J Dermatol Sci* 2009; 55: 74-6.
221. Çerman AA, Bozkurt S, Sav A, Tulunay A, Elbasi MO, Ergun T. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008; 159: 820-6.

222. Ercin CN, Dogru T, Tapan S, Kara M, Haymana C, Karadurmus N, et al. Plasma apelin levels in subjects with nonalcoholic fatty liver disease. *Metabolism* 2010; 59: 977-81.
223. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 101-103.
224. Denhardt DT, Noda M. Osteopontin expression and function: role in bone remodeling. *J. Cell Biochem Suppl* 1998; 30-31: 92-102.
225. Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW, Fisher LW. cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin. *Genomics* 1990; 7: 491-502.
226. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin a molecule for all seasons. *QJM* 2002; 95: 3-13.
227. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest* 2001; 107: 1055-61.
228. Yamate T, Tsuji H, Amasaki N, Iguchi , Kurita T, Kohri K. Analysis of osteopontin DNA in patients with urolithiasis. *Urol Res* 2000; 28: 159-66.
229. Denhardt DT, Guo X. Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993; 7: 1475-1482.
230. Patarca R, Saavedra RA, Cantor H. Molecular and cellular basis of genetic resistance to bacterial infection: the role of the early T-lymphocyte activation-1/osteopontin gene. *Crit Rev Immunol* 1993; 13: 225-246.
231. Koszewski NJ, Reinhardt TA, Horst RL. Vitamin D receptor interactions with the murine osteopontin response element. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1996; 59: 377-388.
232. Chen G, Zhang X, Li R, Fang L, Niu X, Zheng Y. Role of Osteopontin in Synovial Th17 Differentiation in Rheumatoid. *Arthritis Arthritis & Rheumatism* DOI 10.1002/art.27603.
233. Guo H, Cai CQ, Schroeder RA, Kuo P.C. Osteopontin is a negative feedback regulator of nitric oxide synthesis in murine macrophages. *J Immunol* 2001; 166: 1079-1086.
234. Yu XQ, Fan JM, Nikolic-Paterson DJ, Yang N, Mu W, Pichler R, et al. IL-1 up-regulates osteopontin expression in experimental crescentic glomerulonephritis in the rat. *Am J Pathol* 1999; 154: 833-841.

235. Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S, et al. Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science* 2000; 4: 860-864.
236. Sato T, Nakai T, Tamura N, Okamoto S, Matsuoka K, Sakuraba A, Fukushima T, Uede T, Hibi T. Osteopontin/Eta-1 upregulated in Crohn's disease regulates the Th1 immune response. 2005; 54: 1213-1215.
237. Giachelli CM, Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998; 152: 353-358.
238. Liew FY. Th1 and Th2 cells: a historical perspective. *Nat Rev Immuno* 2002; 2: 55-60.
239. Giachelli CM, Steitz S. Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol* 2000; 19: 615-622.
240. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Takahashi R, Kusuhara M, Nakamura H, Ohsuzu F. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003; 170: 333-337.
241. Murry CE, Giachelli CM, Schwartz SM, Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1994; 145: 1450-1462.

## **6. ÖZGEÇMİŞ**

20-07-1973 tarihinde Malatya'da doğdum. İlk, orta ve Lise öğrenimimi Malatya'da tamamladım. 1991 yılında Ankara üniversitesi Tıp Fakültesi'ni kazandım ve 1997 yılında mezun oldum. 2001 yılında Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanı, 2006 yılında aynı dalda doçent ve 2011 yılında da prof. oldum. Halen aynı görevime devam etmekteyim.