



**MERAM
TIP FAKÜLTESİ**

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSÖRİASİS HASTALARINDA OBEZİTE İLİŞKİLİ MELANOKORTİN 4
RESEPTÖR GEN MUTASYONUNUN ARAŞTIRILMASI VE BUNUN
HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ DÖNEMİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR.ASLIHAN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

**KONYA
2019**

**T.C.
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ
MERAM TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI**

**PSÖRİASİS HASTALARINDA OBEZİTE İLİŞKİLİ MELANOKORTİN 4
RESEPTÖR GEN MUTASYONUNUN ARAŞTIRILMASI VE BUNUN
HASTALIĞIN BAŞLANGIÇ DÖNEMİ VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

DR.ASLİHAN ÖZDEMİR

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
DR.ÖĞRETİM ÜYESİ İLKAY ÖZER**

**KONYA
2019**

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, her konuda destek ve yardımlarını gördüğüm, saygıdeğer hocam ve tez danışmanım Sayın Dr Öğretim Üyesi İlkey ÖZER'e ,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki deneyimleriyle yardımlarını esirgemeyen, çalışmaktan büyük memnuniyet duyduğum hocalarım anabilim dalı başkanımız Prof.Dr. Şükrü BALEVİ'ne , Prof. Dr. Ali Haydar PARLAK, Doç. Dr. Recep DURSUN, Doç. Dr. Arzu ATASEVEN ve Doç. Dr. Munise DAYE'ye,

Tezime genetik çalışmalarla katkıda bulunan Prof.Dr.Selman YILDIRIM ve Doç.Dr.Ayşegül ZAMANİ hocalarıma, teknik personele,

Tezimin istatistiksel analizine katkılarına ötürü Sayın Sinan İYİSOY ve Dr. Öğretim Üyesi Mehmet Uyar'a,

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşime,

Sevgisi, sabrı ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma Necmettin Erbakan Üniversitesi Bilimsel Araştırmal Projeleri tarafından 181518020 proje numarası ile desteklenmiştir.

DR.ASLIHAN ÖZDEMİR

MAYIS 2019

ÖZET

Psöriasis Hastalarında Obezite İlişkili Melanokortin 4 Reseptör Gen Mutasyonunun Araştırılması Ve Bunun Hastalığın Başlangıç Dönemi Ve Hastalık Şiddeti İle İlişkisinin İncelenmesi

Dr.Aslıhan Özdemir

Uzmanlık Tezi

Konya 2019

Amaç

Bu çalışmada psöriasis vulgarisli hastalarda obezite ile ilişkilendirilmiş melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu olup olmadığı araştırılarak, bu mutasyonun psöriasisin başlangıç dönemi ve eşlik eden ek hastalıklar ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Gereç ve Yöntem

Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine başvuran, histopatolojik ve/veya klinik olarak psöriasis vulgaris tanısı konmuş olan 101 hasta çalışmaya dahil edilerek hastalarda melanokortin reseptör geni mutasyon analizi yapıldı.

Çalışmada yer alan psöriasis hastalarının dermografik özellikleri, ek sistemik hastalıkları, bel ve kalça çevresi, vücut ağırlığı, boy uzunluğu, vücut kitle indeksi değerleri kaydedildi.

Bulgular

Çalışmaya katılan 101 psöriasis vulgaris hastasının 50'si kadın 51'i erkek idi. Yaş ortalamaları $41,99 \pm 12,60$ idi. Hastaların medyan VKI değeri $28,2 \pm 5,27$ bulundu. Çalışmada yer alan 101 hastanın 6'sında melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu saptandı. Mutasyon saptanan hastaların 5(%83)'i erken başlangıçlı, 1(%17)'i geç başlangıçlı psöriasis grubundaydı. Erken ve geç başlangıçlı hastalar arasında mutasyon görülme sıklığı anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p=0,84$). Geç başlangıçlı psöriasis hastalarında diyabet, hipertansiyon ve hiperlipidemi görülme sıklığı erken başlangıçlı gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu (sırası ile $p=0,001$, $p=0,01$, $p=0,039$)

Sonuç

Sonuçlarımız melanokortin 4 reseptör mutasyonunun görülme sıklığının erken ve geç başlangıçlı hastalar arasında farklı olmadığını gösterdi. Melanortin 4 reseptör gen mutasyonunun psöriasis gelişimde ve progresyonunda rolünün ortaya konabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: psöriasis, obezite, genetik, erken başlangıçlı psöriasis, metabolik sendrom, psöriasis alan şiddet indeksi

ABSTRACT

Investigation of obesity-related melanocortin 4 receptor gene mutations in psoriasis patients and their relationship with the onset of disease and disease severity

Dr.Aslıhan ÖZDEMİR

Master Thesis

Konya 2019

Objective

In this study, we aimed to investigate whether there is a melanocortin 4 receptor gene mutation associated with obesity in patients with psoriasis vulgaris, and to evaluate the association of this mutation with the onset period of psoriasis and its associated comorbidities.

Materials and Methods

A total of 101 patients with histopathological and / or clinical diagnosis of psoriasis vulgaris were included in the study and melanocortin receptor gene mutation analysis was performed.

The dermographic features, additional systemic diseases, waist and hip circumference, body weight, height, body mass index values were recorded.

Results

Of the 101 patients with psoriasis vulgaris, 50 were female and 51 were male. The mean age was $41,99 \pm 12,60$. Median BMI was 28.2 ± 5.27 . Melanocortin 4 receptor gene mutation was detected in 6 of 101 patients. Five (83%) of the patients with mutations were in early onset and 1 (17%) were in the late onset psoriasis group. The frequency of mutation was not significantly different between early and late onset patients ($p=0,84$). The incidence of diabetes, hyperlipidemia, hypertension was significantly higher in patients with late-onset psoriasis than in the early-onset psoriasis ($p=0,001$, $p=0,01$, $p=0,039$ respectively).

Conclusion

Our results showed that the incidence of melanocortin 4 receptor mutation was not different between early and late onset patients. Further studies are needed to demonstrate the role of melanocortin 4 receptor gene mutation in the development and progression of psoriasis.

Keywords: psoriasis, obesity, genetics, early-onset psoriasis, metabolic syndrome, psoriasis area severity index

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ	xii
KISALTMA VE SİMGELER	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	4
2.3. ETİYOLOJİ	5
2.3.1. Genetik Faktörler	5
2.3.2. Enfeksiyonlar	11
2.3.3. İlaçlar	11
2.3.4. Fiziksel travma	12
2.3.5. Endokrin faktörler	12
2.3.6. Psikojenik Faktörler	13
2.3.7. Güneş ışığı	13
2.3.8. Sigara ve Alkol kullanımı	13
2.3.9. Beslenme Özellikleri	14
2.4. PATOGENEZ	14
2.4.1. İmmun Sistem Aktivasyonu	15
2.4.2. Psöriasis patogeneğinde efektör hücreler:	15
2.5. KLİNİK	18
2.5.1. Psöriasis vulgaris	19

2.5.2.	Eritrodermik psöriasis	19
2.5.3.	Guttat Psöriasis	20
2.5.4.	Püstüler Psöriasis	20
2.5.5.	İnvers Psöriasis	21
2.5.6.	Diğer Formlar	21
2.5.6.1.	Psöriatik Artrit	21
2.5.6.2.	Tırnak Psöriasisi	22
2.5.7.	Çocukluk Çağı Psöriasisi	23
2.6.	PSÖRİASİSDE FENOMENLER.....	24
2.7.	PSÖRİASİS TANI.....	25
2.8.	PSÖRİASİS HİSTOPATOLOJİSİ	25
2.9.	PSÖRİASİS AYIRICI TANISI.....	26
2.10.	PSÖRİASİS VE KOMORBİDİTELER	26
2.10.1.	Psöriatik Artrit	27
2.10.2.	İnflamatuvar Barsak Hastalıkları	28
2.10.3.	Üveit	28
2.10.4.	Psikiyatrik Bozukluklar	28
2.10.5.	Malignensi	29
2.10.6.	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı.....	29
2.10.7.	Kardiyovasküler Hastalık	29
2.10.8.	Metabolik Sendrom.....	30
2.10.8.1.	Psöriasis ve Hipertansiyon.....	31
2.10.8.2.	Psöriasis ve Dislipidemi	31
2.10.8.3.	Psöriasis ve Tip 2 Diyabet	31
2.10.9.	Obstrüktif Uyku Apne/Hipopne Sendromu (OSAHS).....	31
2.10.10.	Diğer Hastalıklar	32
2.11.	PSÖRİASİS ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	32

2.12. PSÖRİASİS TEDAVİSİ.....	35
2.12.1. TOPIKAL TEDAVİLER.....	36
2.12.1.1. Kortikosteroidler:	36
2.12.1.2. D Vitamini Anologları.....	37
2.12.1.3. Kalsinörin İnhibitörleri: Takrolimus-Pimekrolimus	37
2.12.1.4. Salisilik asit	38
2.12.1.5. Antralin	38
2.12.1.6. Katran	38
2.12.1.7. Tazaroten	38
2.12.1.8. Nemlendiriciler	39
2.12.2. SİSTEMİK TEDAVİLER	39
2.12.2.1. Fototerapi ve Fotokemoterapi	39
2.12.2.2. Metotreksat	40
2.12.2.3. Asitretin	41
2.12.2.4. Siklosporin	42
2.12.2.5. Biyolojik Tedaviler.....	43
2.12.2.5.1. Etanercept.....	44
2.12.2.5.2. İnfliksımab	44
2.12.2.5.3. Adalimubab	44
2.12.2.5.4. Ustekinumab.....	45
2.12.2.5.5. Sekukinumab	45
2.12.2.5.6. Efalizumab	45
2.12.2.5.7. Diğer Biyolojik Ajanlar	45
2.13. PSÖRİASİS VE OBEZİTE.....	46
2.13.1. OBEZİTE.....	49
2.13.1.1. Tanım.....	49
2.13.1.2. Epidemiyoloji.....	49

2.13.1.3. Patogenez	50
2.13.1.4. Genetik ve Çevresel Faktörler.....	53
2.13.1.5. Melanokortin 4 Reseptör Geni.....	56
4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	63
5. BULGULAR	64
6. TARTIŞMA.....	69
7. SONUÇ	76
KAYNAKLAR.....	77



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1 Psöriasis ilişkili genler	10
Tablo 2 Psöriasis İlişkili Komorbiditeler	27
Tablo 3 Psöriasis Alan Şiddet İndeksi Vücut Alanı Dağılımı Puanlaması	33
Tablo 4 Monogenik Obezite Formları	55
Tablo 5 Poligenik Obezite Formlarından Bazıları	56
Tablo 6 Vücut Kitle İndeksi Sınıflandırılması	58
Tablo 7 MC4R gen mutasyonu ve demografik parametrelerin karşılaştırılması.....	65
Tablo 8 MC4R gen mutasyonu ve klinik özelliklerin karşılaştırılması	67
Tablo 9 Erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması.....	68

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

Resim 1 Psöriasis Tırnak Bulguları	23
Resim 2 SimpliAmp termalcycler (Applied Biosystem)	59
Resim 3 Genetic Analyzer Hitachi cihazı	60
Resim 4 MC4R geni S139C mutasyonu	61
Resim 5 MC4R geni K71N mutasyonu	61
Resim 6 MC4R geni V103I mutasyonu	62
Şekil 1 Psöriasis Patogenezi	18
Şekil 2 Psöriasis Histopatolojisi	26

KISALTMA VE SİMGELER

ACEI	: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
ACT1	: Actin 1
AgRP	: Aguti ilişkili Protein
anti-DNaz B	: anti-Deoksiribonukleaz B
BDNF	: Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör ();
BMI	: Body Mass Index
BSA	: Body Surface Area/Vücut Yüzey Alanı
cAMP	: Cyclic Adenosine Monophosphate
CARD	: Caspase Recruitment Domains
CASPAR	: Classification of Psoriatic Arthritis
CCL	: Kemokin (C-C) Motif Ligand
CCR	: C-C Kemokin Reseptör
CD	: Cluster of Differentiation
CRP	: C Reaktif Protein
CXCL	: CXC Kemokin Ligandı
dbUVB	: dar-bant Ultraviyole B
DDX58	: Dead Box Polypeptide 58
DIF	: Distal İnterFalangial
DLQI	: Dermatology Life Quality Index
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
dNTP	: Deoksi Nükleozit Trifosfat

DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
dsRNA	: Çift Zincir/Double strand Ribo Nükleik Asit
ERAP1	: Endoplasmik Retikikulum Aminopeptidaz 1
FFA	: Free Fatty Acids
GM-CSF	: Granulocyte-Macrophage Colony–Stimulating Factor
GWAS	: Genome-Wide Association Study
HDL	: High Density Lipoprotein/Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HLA	: Human Lökosit Antijeni
ICAM	: İnterselüler Adezyon Molekül
IFIH1	: Interferon Induced With Helicase C Domain 1
IFN	: İnterferon
Ig	: İmmunglobülin
IL	: İnterlökin
IMID	: Immune Mediated Inflammatory Disease
IRF3	: Interferon regulatory factor 3
IκB	: İnhibitory kappa B
JAK-STAT	: Janus Kinase/Signal Transducers And Activators Of Transcription
LFA	: Lökosit Fonksiyon Antijen
LL37	: Cathelicidin-related antimicrobial peptid 37
LS-PGA	: Lattice Sistem Physician Global Assessment
M.Ö.	: Milattan Önce
MC4R	: Melanokortin 4 reseptörü

MDA5	: Protein Melanoma Differentiation-Associated protein 5
MED	: Minimal Eritem Dozu
MHC	: Major Histokompabilite Kompleksi
miRNA	: Mikro Ribo Nükleik Asit
MSH α	: Melanokortin Situmulan Hormon α
NAPSI	: Nail Area of Psoriasis Severity Index
NFκB	: Nükleer Faktör Kappa Beta
NFκBIA	: Nükleer Faktör Kappa Beta Inhibitor Alpha
NK	: Natural Killer
NKT	: Natural Killer T Hücreler
NSAİİ	: Nonsteroid Antiinflamatuvar İlaçlar
NTRK2	: Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptör 2
OSAHS	: Obstrüktif Uyku Apne/Hipopne Sendromu
PAI-1	: Plasminojen Aktivatör İnhibitör-1
PASI	: Psöriasis Alan Şiddet İndeksi (Psoriasis Area Severity Index)
PGA	: Physician Global Assessment
PIIINP	: Tip III kollajen aminoterminal propeptid
POMC	: Proopiomelanokortin
PSORS	: Psoriasis Susceptibility Locus
PUVA	: Psoralen + ultraviyole A
PZR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RANKL	: Nükleer Faktör Kapa Beta Ligand Reseptör Aktivatörü
re-dbUVB	: Retinoik asitle dar-bant Ultraviyole B

RF	: Romatoid Faktör
RFLP	: Restriksiyon Parça Uzunluk Polimorfizmi Tekniği
RIG-I	: Retinoic Acid-İnducible Gene I
RUNX	: Runt-Related Transcription Factor
SAPASI	: Self Assesed Psoriasis Area Severity Index
SNP	: Single Nucleotide Polymorphisms
SNV	: Single Nucleotide Variant
STAT	: Signal Transducer And Activator Of Transcription
Tc	: Cytotoxic/sitotoksik T hücresi
TG	: Trigliserit
TGF	: Transforming Growth/Transforme Edici Büyüme Faktörü
Th	: T helper /T yardımcı Hücresi
TLR	: Toll Like Receptor
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TNFAIP3	: Tumour Necrosis Faktor Alpha Induced Protein 3
TNIP1	: TNF- α -induced protein 3-interacting protein 1
TRAF3	: Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 37
TRAF3IP2	: Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 3 İnhibitory Kappa B Protein 2
Treg	: T Regülatuar Hücresi
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B
VCAM	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

VEGF : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

VKI : Vücut Kitle İndeksi

ZC3H12C : Zinc Finger CCCH-Type Containing 12C



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psöriasis toplumun yaklaşık %2'sini etkileyen; çevresel ve genetik faktörlerin rol oynadığı kronik, kompleks inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık başlıca diz, dirsek ve saçlı deride olmak üzere tüm vücutta görülebilen eritemli, net sınırlı skuamlı plaklarla karakterize olup eklem ve tırnak tutulumu yapabilmektedir. Etyopatogeneizde başlıca T lenfositler olmak üzere çeşitli hücreler, inflamatuvar sitokinler ve kemokinler rol almaktadır. Ailede psöriasis öyküsü, yeme bozukluğu, emosyonel stres, sigara kullanımı, enfeksiyon öyküsü, çeşitli ilaçların kullanımı gibi pek çok faktör hastalığın seyrini ve şiddetini etkilemektedir. Psöriasis; psöriatik artrit, kardiyovasküler hastalık, metabolik sendrom ve obezite gibi bir çok hastalık ile ilişkilendirilmiştir. Son yıllarda ise psöriasisin metabolik sendrom ve onun bir komponenti olan obezite ile genetik, epidemiyolojik ve patogenik ilişkisi gösterilmiştir. Bir halk sağlığı sorunu olan obezite; enerji alımı ve tüketimi arasında dengenin sağlanamamasından ötürü vücutta yağ birikimi ile sonuçlanan; çeşitli proinflamatuvar adipokin ve sitokinlerin salındığı kronik inflamatuvar bir durumdur. Metabolik sendrom, diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanserle ilişkilendirilen obezitenin aynı zamanda psöriatik hastalarda da hastalığın şiddeti ile seyrini etkilediği bir çok çalışmada ortaya konmuştur.

Melanokortin 4 reseptörü (MC4R) melanokortin stimulan hormon α ile aktive olarak gıda alımının azalması ve enerji harcamasının artmasında rol oynayan, 7 transmembran bölgesi bir G proteini ile eşleşen bir reseptördür. Kromozom 18 q22 de lokalize olan MC4R geni tarafından kodlanmaktadır. MC4R geninde meydana gelen mutasyonlar hiperfaji, hiperinsülinemi, hiperglisemi, hiperleptinemi ve artmış yağ depolanması ile ilişkilidir. MC4R gen mutasyonu monogenik insan obezitesinin ülkemiz dahil pek çok popülasyonda bilinen en yaygın nedenidir. Psöriasisli hastalarda obezite sık olarak görülmektedir. Hem metabolik sendromun komponenti olan obezite hem de psöriasis kişinin sosyal ve emosyonel yaşantısını etkileyen, fiziksel ve ruhsal anlamda hayat kalitesini düşüren birbiri ile sıkı ilişkili durumlardır. Psöriasis ve obezite arasındaki bu kompleks ilişkide hangisinin daha önce başladığı yani obezitenin mi psöriasisi tetiklediği, ya da mevcut psöriasisin mi obeziteye yol açtığı konusu henüz kesin net değildir. Yapılan çalışmalarda obezite ve psöriasisde ortak patogenik mekanizmalar olduğu keşfedilmiştir. Adipositlerden salınan leptin, resistin, adiponektin, visfatin, apelin gibi mediyatörlerin,

TNF- α , IL-6 ve IL-1 gibi sitokinlerin psöriasis patogenezi ve eşlik eden komorbiditelerin gelişmesinde rol oynadığı düşünülmektedir. Psöriasis patogenezinde önemli rol alan TNF- α serbest radikallerin artışı ile oksidatif stresse neden olmakta bu da dislipidemi, hipertansiyon ve vücut kitle indeksinde artışla sonuçlanmaktadır. Ortak patogenetik mekanizmaları paylaşan ve genetik faktörlerin rol oynadığı bu iki hastalıkta genetik ilişkinin olup olmadığının ortaya konması söz konusu hastalıklara yaklaşıma ve tedavilerine yeni bir bakış açısı kazandıracaktır. Bu çalışmada psöriasis ve obezite ilişkisinin genetik boyutta incelenmesi planlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Psöriasis; sık görülen, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan; etiyolojisi belli olmayan, deride eritemli sedefimsi-beyaz skuamlı plaklarla karakterize, çeşitli komorbiditelerin eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Skuamların renginden dolayı “sedef hastalığı” olarak da bilinmektedir (2). Sınırlı bir hastalıktan şiddetli tutulumla kadar değişen klinikte görülmesi, iyileşme ve relaps dönemleriyle seyretmesi, kişinin hayat kalitesini önemli derecede etkilemesi ve eşlik eden komorbiditeler nedeni ile psöriasis günümüzde sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (3).

2.1.TARİHÇE

Psöriasis hakkında ilk bilgiler lepra ve diğer inflamatuvar deri hastalıklarının psöriasisle aynı hastalık olduğu düşünülen antik çağda başlamıştır (4). Hipokrat (M.Ö. 416-377) kepekli cilt döküntülerini ‘hypopsorodea’ olarak tanımlamıştır (4). Yunanca’da kaşıntılı ve kepekli cilt lezyonlarını tanımlamak için kullanılan ‘psora’ kelimesi ilk kez Galen (M.Ö. 129-99) tarafından skrotum ve göz kapağında skuamlı lezyonları tanımlamak amacıyla kullanılmış; Celcus (M.Ö. 50-25) *De Re Medica* isimli kitabında ilk defa psöriasisin klinik özelliklerinden bahsetmiş ve hastalığı impedigo grubunda sınıflamıştır (4,5). Psöriasisin diğer kutanöz hastalıklardan ayrımı 19 yüzyıla değin sürmüştür; 1841’de Ferdinand von Hebra hastalığı ilk kez tariflemiş ve hastalığı “psoriasis” terimiyle adlandırmıştır (5). Heinrich Auspitz (1835-1886) skuamların kaldırılması ile oluşan kanama odaklarını tanımlamış ve bu bulgu Auspiz bulgusu olarak tanımlanmıştır (6). Heinrich Köbner 1872’de psöriasisli lezyonların etiyolojisinde travmanın rolünü göstermiş ve “Köbner Fenomeni” kavramı ortaya çıkmış; 1898’de Munro histopatolojik olarak mikro abseleri tanımlamış ve “Munro Mikroabsesi” olarak adlandırılmıştır (7). 20. yüzyılın başlarında Leo van Zumbush generalize püstüler psöriasisi; Woronoff “Woronoff halkası” olarak bilinen iyileşen psöriasis lezyonlarının etrafındaki hipopigmete halkayı tanımlamışlardır (8).

2.2.EPIDEMİYOLOJİ

Psöriasis sık görülen ve dermatolojik hastalıklar içerisinde popülaritesini koruyan bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü 2014'te hastalığı "kürü olmayan, kronik, ağrılı, görüntüyü bozan, bulaşıcı olmayan, hastanın yaşam kalitesini düşüren ve işlev kaybına neden olan" bir hastalık olarak tanımlamıştır (9). Psöriasis epidemiyolojisi ile ilgili yapılan en güncel araştırmada hastalığın prevalansı tüm dünyada yetişkinlerde %0.52 ile %11,43; çocuklarda %0,01 ile %1,37 arasında, ortalama %2-4 oranında bulunmuştur (10). Psöriasis sıklığı; etnik yapı, coğrafik ve çevresel şartların değişimi ile farklılık göstermektedir (10). Tropik iklimlere kıyasla soğuk iklimlerde daha çok görülen psöriasis en yüksek prevalans %11.43 ile Norveç'tedir (10). İngiltere'de ortalama %1.3, doğu Avrupa'da %2 , Amerika Birleşik Devletleri'nde %1.3 ile %3.1 arasında değişen sıklıkla bildirilmiştir (10). Geniş bir popülasyon olan Asya ırkında prevalans %0.3 oranındadır (10). Afrika popülasyonunda yeterli çalışma olmamakla birlikte sıklık doğu Afrikalılarda ortalama %2, Batı Afrikalılarda %0.3'tür (10). Hastalık beyaz ırkta %2,5, siyah ırkta %1,3 oranında bulunmuş ve hastalığın beyaz tenli bireyleri daha çok etkilediği görüşü ortaya çıkmıştır (11). Çocukluk çağında görülen dermatozların %4'ünü psöriasis oluşturmaktadır ve çocukluk çağında sıklık kızlarda erkeklerden 2 kat fazla saptanmıştır (12).

Ülkemizde epidemiyolojik çalışmalar sınırlı olmakla birlikte bu konuda yapılan en geniş kapsamlı çalışmalardan biri Trabzon ilinde yapılmış ve psöriasis sıklığı %1,3 oranında bulunmuştur (13). Diğer toplum tabanlı çalışmada Bolu ilinin Mudurnu ilçesindeki psöriasis prevalansı %0,5 bulunmuştur (14). Ülkemizdeki psöriasis prevalansının dünya ortalamasının altında olması ülkemizin ekvatora yakın konumu ve iklim özellikleri ile ilişkilendirilmiştir (14).

Yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilse de psöriasisin her iki cinsi de eşit sıklıkla etkilediği görüşü kabul görmüştür (2). Kadınlarda başlangıç yaşının daha erken olduğunu gösteren bazı çalışmalar mevcuttur (15). En sık 15-30 yaşlarda görülmekle beraber her yaşta ortaya çıkabilmektedir (2). Ülkemizde yapılan en güncel çalışmalardan biri olan TUR-PSO'da hastaların %52.3'ü erkek, %47.7 'si kadın, ortalama başlangıç yaşı 30 olarak bulunmuştur (16).

1985 te Henseler ve arkadaşları HLA-Cw6 ilişkisine göre psöriasisi; Tip 1 psöriasis; 40 yaşından erken başlangıçlı, HLA ilişkili ve aile öyküsü olan, Tip 2 psöriasis; 40 yaşından sonra başlayan ve HLA ilişkisiz olmak üzere ikiye ayırmışlardır (17).

İkiz populasyon çalışmaları ve çeşitli soyağacı analizleri psöriasisin poligenetik kalıtıldığını destekler niteliktedir (18-20). Ailede psöriasis öyküsü olmayan bir bireyde psöriasis ortaya çıkma riski ortalama %2 iken, bir evebeynde psöriasis öyküsünün varlığı riski %10'a, her iki evebeynin de psöriasis olan birinde psöriasis görülme ihtimali %50'ye yükseltmektedir (21). Ülkemizde yapılan aile öyküsü ile psöriasis ilişkisini inceleyen çalışmalarda, ailede psöriasis öyküsü %18,3 ve %30 gibi oranlarda bulunmuştur (12, 22).

2.3.ETİYOLOJİ

Psöriasis etiyolojisini aydınlatmaya yönelik çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen hala tam bir açıklık sağlanmamıştır. Hastalığının genetik yatkınlığı olan bireylerde; ilaç kullanımı, travma, emosyonel stres, enfeksiyon vb. tetkikleyici faktörlerin etkisi ortaya çıktığı düşünülmektedir (23).

2.3.1. Genetik Faktörler

Psöriasis multifaktöriyel ve kronik bir inflamatuvar hastalıktır. Etiyoloji tam olarak bilinmemekle birlikte yapılan bir çok çalışmada genetik yatkınlığın hastalığın ortaya çıkmasında ve şiddetinde önemli rol oynadığını ortaya koymuştur (18, 24). Psöriasisin genetik temeli; aile çalışmaları, Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları (Genome-Wide Association Study, GWAS), epidemiyolojik çalışmalar, İnsan Lökosit Antijeni (HLA) ilişkisi araştırılan çalışmalar ve aday gen çalışmaları ile desteklenmiştir (25). İnsan genomunda 40'tan fazla bölge psöriasis ile ilişkilendirilmiştir (25). Psöriasisin klasik Mendeliyan kurallardan farklı olarak multipl lokusta multifaktöriyel ve poligenik kalıtımı günümüzde en çok kabul gören görüştür (25).

Psöriasisin genetik kalıtım paterninin ortaya konması maksadıyla yapılan aile çalışmalarının bazıları multifaktöriyel kalıtımı desteklerlerken, bazıları da otozomal

dominant ve çift resesif geçişin etkili olduğunu savunmuşlardır (26). Yapılan aile çalışmalarında her iki ebeveynde psöriasis olan bir bireyin, ebeveynlerinde psöriasis olmayan birine göre psöriasis olma olasılığı % 15-20 arasında değişmektedir (10). Psöriasisli bir bireyde aile anamnezi çeşitli çalışmalarda % 11-33 arasında bulunmuştur (10). Monozigotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla psöriasis görülme riski 3 kat fazla olarak değerlendirilmiştir (19).

Psöriasis; oluşumunda immünojenetik faktörlerin rol aldığı, insan lökosit antijenleri ile birlikteliği ortaya konan hastalıklardan biridir (25). Psöriasis ile en çok ilişkilendirilen gen lokusu 6p21 de bulunan Psöriasis Sorumlu Gen bölgesi 1 (PSORS1)'dir (24). PSORS1 psöriasis kalıtımının % 35-50'sinden sorumlu tutulmaktadır (24). PSORS1 aleli olan HLA-Cw6 erken başlangıçlı psöriasisle en çok ilişkilendirilen gendir (24). Ayrıca HLA-B27, HLA-A1, HLA-B47 ve HLA-B13; PSORS1 de yer alan psöriasis ilişkili alellerdir (24). PSORS1 dışında; 17q25 'de bulunan PSORS2, 4q da bulunan PSORS3, 3q21'de bulunan PSORS4, 3q21'de bulunan PSORS5, 19p'de PSORS6, 1p de PSORS7 ve 4q31'de bulunan PSORS9 psöriasis de sorumlu tutulan diğer genlerdir (24).

Genetik değişimlerin yanında epigenetik bağlantılar psöriasis gibi multifaktöriyel hastalıkların anlaşılmasında önem arz etmektedir. Monozigotik ikizlerde psöriasis gelişiminin konkordansının %100 olmaması çevresel ve bir takım epigenetik faktörlerin rolünü ortaya koymaktadır (24). Etiyolojide rol alan; enfeksiyon, duygusal stress, travma, obezite, sigara/alkol kullanımı, ilaç kullanımı gibi faktörlerin epigenetik değişiklikler üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (24). DNA metilasyonu; genom instabilitesi, hücre farklılaşması üzerindeki etkileri ile hastalık patogenezinde rol alan önemli epigenetik faktörlerden biridir (24). Psöriatik hastaların periferik mononükleer hücrelerindeki DNA Metil Transferaz enzim aktivitesi kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (24). Psöriasis patogenezinde etkili olan bir diğer epigenetik faktör de histon modifikasyonudur. Psöriasis hastalarının kanlarından izole edilen mononükleer hücreler, kontrol grubuna göre genel bir Histon H4 hipoasetilasyonu göstermektedir (27).

Posttranskripsiyonel düzeyde gen ifadesini düzenleyen Micro RNA (miRNA)'lardan bazılarının psöriasis ve başka dermatozların patogenezinde rol aldığı gösterilmiştir (28). MiRNA 17-25 nükleotid uzunluğunda, hedef mRNA'ya bağlanarak gen baskılanması yapan, kodlanmayan RNA parçacıklarıdır. Psöriasis hastalarında yüksek düzeyde saptanmış ilk miRNA'lerden miRNA 203'nin hedefi; hücre farklılaşması ve

gelişiminde rol oynayan sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü 3 (signal transducer and activator of transcription 3: STAT-3) yolağının inhibisyonudur (28). Ayrıca miRNA 221, 222, 125b, 21 da psöriasis patogeneğinde etkili olduğu gösterilmiştir (28).

Genetik defekt; T hücrelerinde, antijen sunan hücrelerde, keratinositlerde, salınan sitokinlerde fonksiyon kaybı, artışı veya değışikliği ile sonuçlanarak psöriasisin ortaya çıkmasında etkili olmaktadır (29). Tüm bu saptanan genetik değışikliklerin patogeneğinde ne gibi etkilerinin olduğunun keşfedilmesi psöriasisin daha iyi anlaşılmasını sağlamaktadır (29).

Erken başlangıçlı psöriasisle yakından ilişkilendirilmiş *HLA-Cw6* Majör Histokompabilite Kompleks I (MHCI) moleküllerini kodlar (18). MHCI molekülleri intraselüler peptitleri immun sisteme sunmada ve CD8 sitotoksik T Hücrelerinin aktivasyonunda rol oynar (18). Endoplasmik retikikulum aminopeptidaz 1 (*ERAP1*) geni, ERAP1 adlı; peptidleri küçük aminoasit dizilerine çevirerek MHCI kompleksine yükleyen ve antijen sunumuna dolaylı katkısı olan bir enzimi kodlar (18). Bu gendeki varyasyonlar yine psöriasis ile ilişkilendirilmiştir (18).

İnterlökin 12 (IL 12); dendritik hücrelerden salınan ve T hücrelerinin Th1 (T helper 1) yönünde farklılaşmasında, IL 23 ise Th17 (T helper 17) hücrelerine dönüşmesinde etkilidir. Yapılan çalışmalarda IL12B, IL23R, ve IL23A genlerindeki varyasyonlar psöriasis gelişiminden sorumlu tutulmuşlardır (30). IL-23'ün psöriasis gelişiminde immünogenetik etkisinin oldukça güçlü olduğu kanıtlanmıştır. IL23 ün her iki alt birimi IL12Bp40 ve IL23Ap19 için genleri barındıran genomik bölgelerde tanımlanmış tek nükleotit polimorfizmlerinin (single nucleotide polymorphisms, SNP) ve IL-23 reseptörüne ilişkin (IL23R) SNP' lerin psöriasis gelişiminde rol oynadığı ortaya konmuştur (30).

Runt Related Transcription Factor 3 ve 1 (RUNX3 ve RUNX1) genlerindeki mutasyonlar T hücrelerinin Th17 yönünde farklılaşmasına neden olarak psöriasis fenotipinin gelişiminde etkili olmuşlardır (25).

Psöriatik lezyonlarda fosforile ve aktif halde bulunan ve IL23 sinyal kaskadında etkili STAT3'ü kodlayan gende mutasyonun IL23 reseptörünün uyarı eşiğini düşürerek, hücrelerin Th17 yönünde farklılaşmasını sağladığı gösterilmiştir (25).

Psöriasisli bireylerde, 5q31 bölgesinde yer alan olası SNP'ler (rs20541; Q144R of IL1), Th2 gelişimde etkili IL4, IL5 ve IL13'ü barındıran bir bölge ile ilişki bulunmuştur (25). Bu sitokinlerin psöriasis patogenezinde rol oynamakla birlikte T hücre dengesinin Th17 yönünde ilerlemesini engellediği ve psöriasisle karşı koruyucu olduğu ortaya konmuştur (25).

Doğal immunité bileşenleri psöriasisle primer rol oynamamakla birlikte; patojenik adaptif immün yanıtı başlatmak için gereken eşiği azaltarak etki göstermektedir (31).

NF-κB (Nuclear Factor kappa B), doğal immunité ve apoptoziste etkili bir transkripsiyon faktörüdür (31). NF-κB yolağının bazı genleri psöriasis ile ilişkili bulunmuştur (31). Toll-like-reseptör (TLR), Tümör Nekrozis Faktör (TNF), IL-17, IL-1 gibi sitokinlerle ille uyarılan sinyal kaskadı ile aktifleşen NF-κB hücre içinde inhibitör protein ailesinden IκB (inhibitory kappa B)'ye bağlanarak inaktif halde tutulur. NF-κB, birkaç farklı alt birim, p50, p52, RelA (p65), c-Rel ve Rel-B kombinasyonlarından oluşur (31). NF-κB'in bileşenlerinden biri olan c-Rel için bir geni barındıran SNP'ler psöriasis gelişimi ile ilişkilidir (31). C-Rel ayrıca keratinosit büyümesini ve hücre döngüsü ilerlemesini doğrudan düzenleyebilir (32).

Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 3 inhibitory kappa B protein 2 (TRAF3IP2) adlı gen içindeki bir SNP, Actin 1(ACT1) olarak da bilinen Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 3 (TRAF3) etkileşimli protein 2'yi kodlar. ACT1 hem IL-17 sinyalizasyonunda hem de NF-κB aktifleşmesinde etkilidir (33). TRAF3IP2 genindeki varyasyon ACT1'in inhibitörü TRAF6'ya bağlanmasını engeller ve böylece NF-κB'nin artmış aktivasyonuna ve inflamatuvar ürünlerin artmış üretimine neden olur (33). TRAF3IP2'de kodlama değişikliği hem psöriasis vulgaris hem de psöriatik artrit ile ilişkili bulunmuştur (33).

Caspase Recruitment Domains (CARD) proteinleri NF-κB'nin aktivasyonunda etkili olan iskele proteinlerdir (34). CARD proteinlerden, CARD9 baskın olarak miyeloid hücrelerde, CARD10 hematopoietik olmayan hücrelerde ve CARD11 hematopoietik hücrelerde spesifik olarak bulunmuştur (34). CARD ailesinin üzerinde daha az çalışılmış bir üyesi olan CARD14'ün, yakın zamanda PSORS2'de yer aldığı gösterilmiştir (34). CARD14'deki psöriasis ile ilişkili mutasyonlar, hem keratinositlerde hem de endotel hücrelerinde artmış NF-κB sinyal aktivasyonu ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesiyle sonuçlanır (34).

İmmunolojik ve genetik çalışmalar psöriasis patogeneğinde doğal antiviral immunité yolakların yer aldığını göstermiştir. Interferon Induced With Helicase C Domain 1 (IFIH1) tarafından kodlanan Protein Melanoma Differentiation-Associated protein 5 (MDA5) ve Dead Box Polypeptide 58 (DDX58)'in geni içindeki Retinoic Acid-İnducible Gene I (RIG-I) geninin kodladığı proteinler çift zincirli RNA'ların saptanması için kritik olan hücre içi, doğal immünitenin elemanlarıdır (35). Her ikisi de çift zincirli RNA (double strand RNA, dsRNA) virüslerinin veya dsRNA replikasyon ara ürünlerini kullanan virüslerin tanınması ve tip-I interferon yanıtının ortaya çıkarılması için önemlidir (35). RIG-I veya MDA5 aktivasyonu, esas olarak IRF3 (Interferon regulatory factor 3) ve NF- κ B'nin aracılık ettiğı gen ekspresyonu değışikliklerine yol açar (35). Tip-I interferonların yanı sıra doğal immünitenin ve antimikrobiyal sitokinlerin üretilmesi RIG-I ve MDA5 aktivasyonunun ortak bir sonucudur. Psöriatik lezyonlarda tip-1 interferonun arttığı gösterilmiştir (35).

Psöriasis; aşırı aktif immün yanıtın bir hastalığıdır. Bu nedenle immunsupresyonda önemli olan genlerdeki mutasyonların hastalık duyarlılığı ile ilişkili olması beklenen bir durumdur. NF- κ B yolağını negatif yönde etkileyen TNF- α -induced protein 3-interacting protein 1 (TNIP1), Tumour Necrosis Faktor Alpha Induced Protein 3 (TNFAIP3), NFKB Inhibitor Alpha (NFKBIA) ve Zinc Finger CCCH-Type Containing 12C (ZC3H12C) genleri psöriasis ile ilişkili bulunmuştur (36). Üzerinde çok fazla çalışma olmayan negatif düzenleyicilerdeki mutasyonlar, inflamasyonun kontrol altında tutulma yeteneğinin azalmasıyla sonuçlanır ve aşırı mutant immün yanıtlara neden olan mutasyonlar kadar önemli bir rol oynayabilir (37). Bahsedilen genler tablo 1 de özetlenmiştir.

Tablo 1 Psöriasis ilişkili genler

BULUNDUĞU KROMOZOM	GEN	BİYOLOJİK YOLAK	PROTEİNİN İŞLEVİ
1p (PSORS7)	RUNX3	Kazanılmış immünite	T hücrelerinin Th17 yönünde farklılaşması
1	IL23R	Kazanılmış İmmünite	IL-23/Th17 yolunda Th17 yönünde farklılaşma
1q21 (PSORS4)	LCE3A,3B,3C	Doğal immünite	Epidermal bariyer
3q21 (PSORS5)	CSTA, SCL12A8	Doğal İmmünite	Epidermal bariyer
4q (PSORS3)	IL 2, IL-21	Kazanılmış İmmünite	İnflamatuvar sitokinler
4q31-34 (PSORS9)	IL-15	Kazanılmış İmmünite	Apopitoz inhibisyonu
5q15	ERAP1	Kazanılmış İmmünite	Antijen sunumu
5	IL-4,IL-13	Kazanılmış İmmünite	Th2 hücre yanıtı
5	TNIP1	Doğal İmmünite	NF-κB yolağının düzenlenmesi
5 (PSORS11)	IL12B	Kazanılmış İmmünite	IL-23/Th17 aksı
6p21	HLA-Cw6,w7 HLA-B27,B39,B57 (PSORS1)	Kazanılmış immünite, antijen sunumu	MHC Sınıf I
6q21 (PSORS13)	TRAF3IP2	Doğal immünite	NF-κB yolağının düzenlenmesi
6	TNFAIP3	Doğal immünite	NF-κB yolağının düzenlenmesi
11	ZC3H12C	Doğal immünite	Makrofaj aktivasyonu
12	IL23A	Kazanılmış İmmünite	IL-23/Th17 aksı
14	NFKBIA	Doğal immünite	NF-κB yolağının inhibisyonu
16q (PSORS8)	NOD2 CARD15 CYLD	Doğal immünite	NF-κB yolağının aktivasyonu
17q25 (PSORS2)	STAT3	Kazanılmış İmmünite	İnflamatuvar Sitokin salınımı yolağı
19p13 (PSORS6)	ILF3,JUN-B	Kazanılmış İmmünite	

2.3.2. Enfeksiyonlar

Psöriasis alevlenmesi ve lezyonların artışıyla *Streptococcus pyogenes*, *Staf aureus* gibi bakteriler, *Malassezia*, *Candida* gibi mantarlar; *Papillomavirus*, *Retrovirus* gibi virusler gibi belli başlı patojenler ilişkilendirilmiştir. Hem akut alevlenmelerde hem de kronik psöriasisde en güçlü bağ *Streptococcus pyogenes* ile kurulmuştur (38). Streptokoklara bağlı akut üst solunumu yolu enfeksiyonunu takiben 1-2 hafta içinde guttat lezyonlar oluşabilmektedir (38). Olası mekanizmalardan biri *S.pyogenes* /*Staf.Aureus* tarafından üretilen süperantijenlerin dendritik hücreler aracılığıyla T hücre aktivasyonu ve bu yolla psöriasis alevlenmesine yol açmasıdır (38). Streptokokkal süperantijen ‘Streptokokkal M protein’in Tip 1 keratin ile moleküler benzerliğine ikincil otoreaktif T hücrelerinin oluşması da muhtemel mekanizmalardan biridir (38). Antifungal tedavilerle psöriatik lezyonların gerilemesi, psöriasis hastalarına inaktive edilmiş *Malassezia* ile yapılan yama testinde; lezyonsuz alanlardan psöriasis benzeri lezyonların gelişmesi *Malassezia*’nın da etiolojide rol alan bir patojen olduğunu göstermektedir (39). Olası mekanizma organizmanın glikoproteinlerinin antijenik yapı oluşturmalarıyla inflamatuvar kaskadı aktifleştirmesidir (39). Yapılan çalışmalarda HIV-enfekte kişilerde psöriasisin daha şiddetli seyrettiği gözlenmiştir (40). HIV-enfekte immun hücrelerden salınan nöropeptid Substase P keratinosit proliferasyonu ve immun sistem regülasyonu etkileyerek patogeneizde rol aldığı düşünülmektedir (40). Ayrıca solunum yolu enfeksiyonları, genitoüriner ve gastrointestinal sistem enfeksiyonlarının da psöriasis alevlenmelerine neden olabileceği gösterilmiştir (23).

2.3.3. İlaçlar

Psöriasisi indüklediği veya var olan psöriasisi şiddetlendirdiği düşünülen bir çok ilaç mevcuttur (23). En fazla suçlanan ilaçlar beta blokörler, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID), lityum ve anjiyotensin converting enzim inhibitörleri (ACEI) ve antimalaryallerdir (41). Bunların dışında olanzapin, benzodiyazepin, fluoksetin, penisilin, doksosiklin, amoksisilin gibi ilaçların mevcut psöriasisi alevlendirdiği raporlanmıştır (41). Son yıllarda kullanımı artan biyolojik tedavilerden interferonlar, interleukinler, anti-TNF- α tedavilerin de psöriasis gelişimini tetkikleyebildiği gösterilmiştir (42, 43).

2.3.4. Fiziksel travma

Köbner fenomeni (izomorfik yanıt), derinin travmatik ya da nonspesifik uyarılmasına sekonder dermatolojik hastalığın uyarılma bölgesine sınırlı şekilde ortaya çıkmasıdır (44). Psöriasis Köbner pozitif bir dermatozdur (44). Lezyonsuz deride fiziksel travma, dermabrazyon, yanık, cerrahi insizyon, böcek ısırıkları, kaşıma, ovalama gibi durumlara sekonder psöriasis lezyonlarının geliştiği bilinmektedir (45). Köbner yanıtı (izomorfik yanıt); travmaya uğrayan normal deride 10-20 gün sonra ortaya çıkar (45). Psöriasis hastalarında Köbner yanıtı %11 -%75 oranında değişmektedir ve hastalığın aktif olduğunu gösterir (45).

2.3.5. Endokrin faktörler

Hipokalsemi ve D vitamini eksikliği durumlarında psöriasis şiddetinin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur.

Hamilelik hastalığın aktivitesini değiştirebilir (46). Bazı çalışmalarda gebelikte hastalıkta remisyon gözlenmesine karşın hamile kadınlarda şiddetli bir püstüler form olan impetigo herpetiformis de gelişebilmektedir (47).

Östrojen seviyesi ile psöriasis şiddetinin ters orantılı olduğu gösterilen çalışmaların yanında; yüksek doz östrojenin hastalığı şiddetlendirdiğine dair de bulgular mevcuttur (48). Östrojen psöriasis patogenezinde rol alan çeşitli hücre ve sitokinleri etkileyerek antiinflamatuvar yanıtı destekler (49). Progesteronun psöriasis şiddetlendirdiği gösterilmiştir (49). Epidermis, dermis ve kıl folikülü ve ilişkili sebace bezler androjen reseptörleri eksprese ederler ve dolayısıyla deri önemli bir androjen hedefidir (49). Androjen hormonları, epidermal bariyerin homeostazisini ve hücrelerin farklılaşmasını etkilerler, makrofajlar tarafından üretilen vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) üretimini antagonize ederler; böylece anti psöriatik etki oluştururlar (49). Anti androjenik tedavilerin psöriasisi alevlendirdiğini gösteren çeşitli vaka bildirileri mevcuttur (50).

Prolaktin; T hücre farklılaşması ve IL-17 üretimini indükleyerek psöriasis etiyolojisinde rol oynar (51). Prolaktinomali bir hastada hastalığın alevlenmesi,

antiprolaktin tedavinin psöriasis şiddetini azaltması prolaktinin psöriasis etiyolojisindeki önemini göstermiştir (51).

Serbest tiroksin hormon seviyeleri psöriasisli bireylerde göreceli olarak artmış olarak bulunmuş, anti tiroidal tedavinin psöriasis lezyonlarında iyileşme sağladığı gözlemlenmiştir (52).

2.3.6. Psikojenik Faktörler

Psikojenik stres psöriasis alevlenmesinde tanımlanmış önemli bir etiyolojik faktör olup, stresli olaydan sonraki birkaç hafta içinde lezyonlarda alevlenme görülebilmektedir (53). Psöriasis psikosomatik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (53). Görünür yerlerdeki psöriasis lezyonları hastaların yaşam kalitelerini düşürmekte; utanma, çekinme, depresyon, sosyal ve fiziksel aktivitede kısıtlanma, özgüven eksikliği, içe çekilme gibi pek çok psikososyal sorun hastalığa eşlik etmektedir (53). Psöriasis hastalarında depresyon ve anksiyete düzeyleri normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (54).

2.3.7. Güneş ışığı

Genel olarak güneşlenmek; içerdiği UVA ve UVB sayesinde epidermal proliferasyonun azalması ve hücre farklılaşması gibi etkilerinden ötürü psöriasis lezyonlarında gerileme sağlasa da aşırı miktarda güneş maruziyetinin yol açabileceği güneş yanığı lezyonların köbnerize olmasına neden olabilir (55).

2.3.8. Sigara ve Alkol kullanımı

Psöriatik bireylerin sigara ve alkol kullanımlarının arttığı bildirilmiş, ayrıca psöriasis hastalarının başka dermatolojik hastalığa sahip olanlardan daha fazla sigara kullanmakta oldukları tespit edilmiştir (56). Sigara ve alkol kullanımının psöriasis üzerine olumsuz etkileri bir çok çalışmada gösterilmiştir (57). Sigara içiciliği ile en çok ilişkilendirilen psöriasis tipi palmoplantar püstülozdur (57-59). Sigara içimiyle, psöriasis patogeneğinde rol alan polimorfonükleer hücrelerin fonksiyonu ve morfolojileri

değişmekte, keratinosit differansiyasyonu uyaran kolinerjik reseptörleri aktive etmektedir (58). Aynı zamanda oksidatif strese neden olmakta ve hücre hasarı oluşturmaktadır (58).

Alkolizm nedeni ile tedavi gören bireylerde psöriasis 3 kat daha fazla görülmüştür (59). Ayrıca aşırı miktarda alkol kullanımının/alkol bağımlılığının psöriasisin alevlenmesine ve şiddetli seyretmesine neden olduğu ortaya konmuştur (59). Bu durumun olası mekanizması oksidatif stres, hücre aracılı immunitenin baskılanması, lenfosit proliferasyonu, proinflamatuvar sitokin salınımı olduğu gösterilmiştir (59).

2.3.9. Beslenme Özellikleri

Obezitenin psöriasis şiddetini artırdığı pek çok çalışmada gösterilmiştir (60-62). Batı tipi yüksek kalorili beslenmenin psöriasis etiyojisinde rol oynadığı savunulmuştur (60). Bazı çalışmalarda, n-3 poliansatüre yağ asidinden zengin balık yağıyla beslenmenin, psöriasisde antiinflamatuvar etki sağladığı öne sürülmüştür (63). Gluten sensitif enteropatinin, her hangi bir semptom oluşturmaksızın, psöriasis ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir (64). Çölyak hastalığı olan psöriasisli bireylerde , glutensiz diyetle psöriasis semptomlarının düzelmesi bu ilişkiyi desteklemektedir (64).

2.4.PATOGENEZ

Psöriasis; nedeni tam olarak ortaya konamamış, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile gelişen immun aracılı kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bununla birlikte patogenezi her geçen gün daha iyi aydınlatılmaktadır. Psöriasisin sadece keratinosit bozukluğundan ileri gelen bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır. Etiyojisinde immunitenin rolü; transplantasyon sonrası siklosporin kullanan hastalarda psöriasisin iyileşmesinin gözlemlenmesi ve psöriatik donörden allojenik kemik iliği transplantı olan kişilerde psöriasis geliştiğinin fark edilmesi ile keşfedilmiştir (65, 66). Son 20 yıl süresince başta T-lenfositler olmak üzere endotelial hücreler, dendritik hücreler, monositler, nötrofiller, sitokinler ve kemokinlerin de patogenezdaki rolleri keşfedilmiştir (67).

Deri, antijen sunan hücreler, endotelyal hücreler, doku makrofajları, fibroblastlar, sitokine duyarlı keratinositlerle primer lenfoid organ özelliği taşımaktadır (68). Henüz tanımlanmamış antijenik bir uyarının, doğal ve kazanılmış immunité yolaklarını aktive etmesi ile psöriasisin klinik bulgularının ortaya çıktığı görüşü ön plandadır (68).

Başta Langerhans hücreleri olmak üzere antijen sunan hücreler T hücrelerini aktive etmekte, T lenfositler tarafından üretilen sitokinler, nötrofilleri de içeren immün efektör hücrelerin inflamasyon alanına toplanmasına neden olmakta, bu inflamasyon deride hiperproliferasyon, inflamasyon ve vasküler değişikliklerle sonuçlanmaktadır (29).

2.4.1. İmmün Sistem Aktivasyonu

Psöriasis klinik bulgularında immün sistemin doğal ve kazanılmış immunité kollarından birinin zaman zaman öne çıkabileceği ön görölmektedir. Örneğin vulgar tip psöriasisde T-lenfosit aracılı kazanılmış immün sistem ağırlıktayken, püstüler ve guttat formlarda doğal immunité daha ön plandadır (69).

2.4.2. Psöriasis patogeneğinde efektör hücreler:

T lenfositler: Psöriasis patogeneğinde temel faktörlerden biri T hücre aktivasyonudur (70). Antijenik yapılar dentritik hücreler tarafından işlenir ve hücre yüzeyinde MHC ile kompleks oluştururlar (69). Bu süreçte olgunlaşan ve migrasyon yeteneği kazanan dentritik hücreler lenf noduna ulaşır. Burada T-lenfositlerle immunolojik sinaps oluşturarak T lenfositlerin aktifleşmesini sağlarlar (69). Bu aktivasyon sonrası T hücreleri; Th1, Th2, IL-17 üreten T17 hücreleri, deride yerleşen bellek T hücreleri, NK T hücreleri ya da regülatuar T hücreleri (Treg) yönünde farklılaşırlar (70). T hücre aktivasyonu oluştuktan sonra CD4⁺ T hücreleri; IL-12 ve IFN- γ uyarısı altında Th1 fenotipine, CD8⁺ T hücreleri ise sitotoksik T hücreleri (Tc) alt grubu olan Tc1 fenotipine farklılaşarak TNF- α , IL-2 ve IFN- γ salgırlarlar (70). Th1 hücreleri interferon γ , TNF α , interlökin-2, interlökin-12 salgırlarken, Th2 hücreleri interlökin-4 ve interlökin-5 üretirler (70). Psöriatik dokuda Th1 yolağına ait sitokinlerin (interferon γ , TNF α , interlökin-2, interlökin-12) artmış olarak gözlemlenmesi nedeni ile psöriasis bir T-helper 1 hastalığı olarak düşünölmektedir (71). Son yıllarda psöriatik deride Th17 popülasyonun artmış miktarı Th1 hipotezinin tekrar gözden geçirilmesine neden olmuştur (72, 73). Bir diğér yaklaşım Treg hücrelerinin fonksiyonel bozukluğunun psöriasis patogeneğinde etkili olduğunu savunur (74).

Dendritik Hücreler: Psöriasis lezyonlarında; langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler, myeloid dendritik hücreler gibi bol miktarda dendritik hücre tipi saptanmıştır (72). Dendritik hücreler antijen sunumları ve salgıladıkları sitokinlerle; özellikle IL23 ile hem T hücre aktivasyonu hem de T hücre farklılaşmasında anahtar rol oynar (72). Salgıladıkları diğer önemli sitokinler INF γ ve Interlökin 12'dir (72).

Keratinositler: Keratinositlerin psöriasis oluşumundaki en temel katkısı epidermal hasara ikincil; doğal ve kazanılmış immunitenin uyarılmasına neden olacak inflamatuvar sitokin, kemokin ve antimikrobiyal peptitlerin üretilmesidir (75). Keratinositler ayrıca Th1 hücrelerinin yanı sıra Th17, makrofajlar ve dendritik hücreler tarafından salınan TNF α , INF γ , IL 17A, IL 22 gibi mediyatörlerle aktive ve proliferasyon olurlar. Salgıladıkları TGF α (Transforming Growth Factor α) ile VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)'yi artırır ve anjiyogenezisi uyarır, aktive nötrofillerin göçünü sağlayan ve T hücrelerini aktive eden IL8, IL-1, IL-23, IL-17, INF- γ gibi proinflamatuvar sitokinleri, kemokinleri, antimikrobiyal peptitleri üreterek inflamatuvar reaksiyonda rol oynar (75). Güncel araştırmalarda antimikrobiyal bir peptit olan Cathelicidin-Related Antimicrobial Peptid 37 (LL37)'nin hem bakteriyel DNA'ya hem de hasarlanmış keratinositlerden açığa çıkan self-DNA'ya bağlandığını ve psöriasis gelişiminde bir otoantijen olduğu savunulmuştur (76).

Makrofajlar ve Monositler: Makrofajlar ve Monositler psöriasisde inflamasyon alanına en erken infiltre olan hücrelerdendir (77). Antijen sunma özelliğine sahiptirler (77). Ayrıca psöriasis patogenezinde anahtar sitokin olan TNF- α üretiminde önemli rol oynarlar ve IL-8 ve IL-6 ile keratinosit aktivasyonu yaparlar (77).

Nötrofiller: Nötrofiller deri hasarında keratinositlerden salınan IL18 etkisi ile dokuya göç ederek psöriasis patogenezinde erken evrede rol alırlar (78). Özellikle guttat ve püstüler tip psöriasisde dokuda saptanmaktadır (78). Ayrıca nötrofillerin lökosit elastaz enzimleri ile keratinosit proliferasyonu, epidermal antijenlerin ortaya çıkmasını kolaylaştırdığı ortaya konmuştur (79). Munro mikroabselerinde kümeleşme gösteren nötrofiller, IL-1, IL-6, IL-8 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin yanında psöriasis patogenezinde kilit rolü olan IL17'yi üretirler (78).

Mast Hücreleri: Mast hücreleri salgıladıkları TNF α , INF γ , IL-8 gibi sitokinler VEGF gibi büyüme faktörleri ile inflamasyona katkıda bulunur ve keratinosit proliferasyonu sağlarlar (78).

2.4.3. Psöriasis patogeneğinde etkili belli başlı sitokinler ve kemokinler

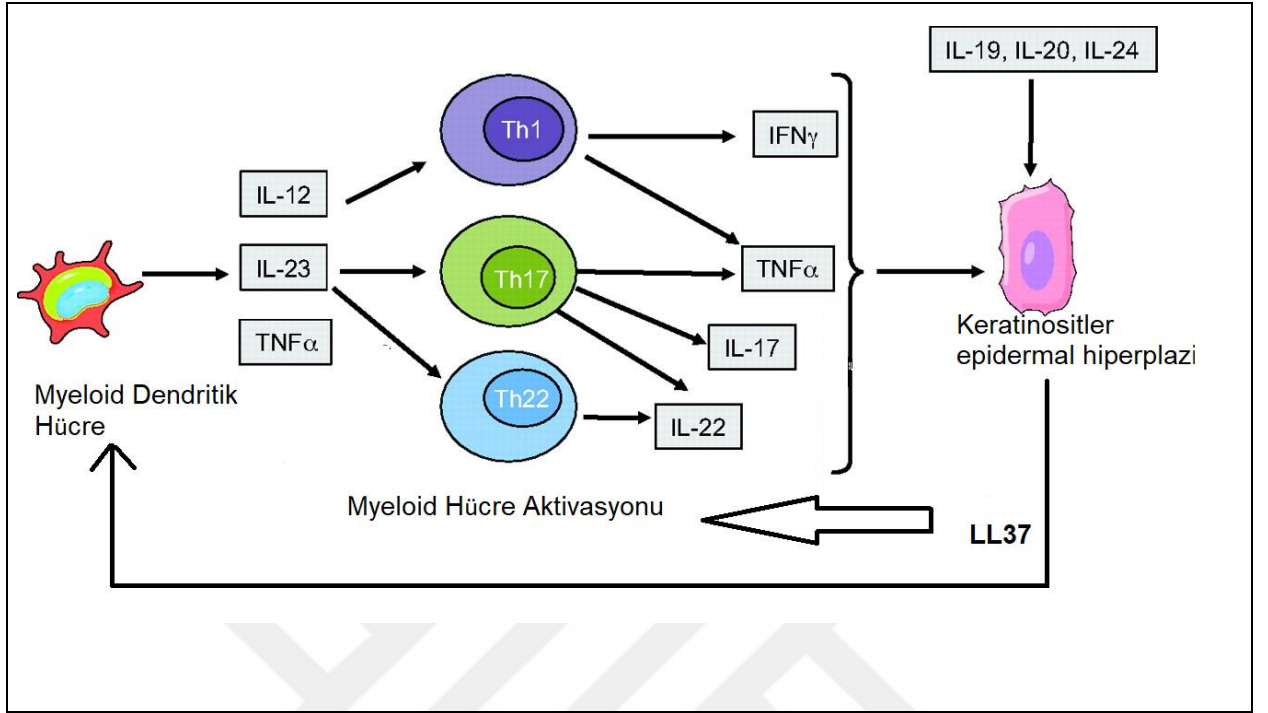
Sitokinler, hücrelerin büyümesinde, farklılaşmasında, fonksiyon kazanmasında, immün cevap ve inflamasyonun oluşmasında ve hücreler arası etkileşimde rol oynayan biyolojik olarak aktif küçük proteinlerdir (80). İmmün sistemin önemli bir komponenti olan proinflamatuvar sitokinler ve kemokinlerin fazla miktarda salgılanması psöriasisi de içeren bir çok hastalığın ortaya çıkmasına neden olmaktadır (80).

Psöriatik lezyonlarda *IL-1*, *IL-6*, *IL-8*, *IL-12*, *IL-15*, *IL-17*, *IL-19*, *IL-20*, *IL-22*, *IL-23*, *INF-γ* ve *TNFα* düzeylerinin arttığı saptanmıştır ve bu durum kronik inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundan sorumlu tutulmuştur (81, 82).

IL-2; T lenfositlerin büyümesini uyaran önemli bir sitokindir. *IL-8* kemoatraktan olarak başta nötrofiller olmak üzere hücrelerin inflamasyon alanının göçünü, angiogenezi ve keratinosit proliferasyonunu uyarır. Makrofaj ve dendritik hücrelerce salınan *IL-23*; Th-17 hücrelerini uyarak psöriasis patogeneğinde anahtar sitokinlerden birini oluşturur. Aynı zamanda *TNFα* ve *IL-22* üretimini uyarır (82). Son yıllarda *IL-23/Th17* yolunun psöriasisin patogeneğinde kritik öneminin olduğu keşfedilmiştir (83). *IL-23* reseptöründeki genetik varyantların psöriasis için risk faktörü olduğu ortaya konmuş ve bu yolağın önemi daha da vurgulanmıştır (83). *IL-22*; epidermal hiperplazi ve çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınımından sorumludur (84). *IL-17*; makrofaj ve endotelial hücrelerden proinflamatuvar sitokinlerin salınmasını ve keratinositlerin aktivasyonunu sağlar (78). Vasküler proliferasyon ve anjiyogenezi *TNF-α*, *TGF-β*, *IL-8*, *VEGF* etkilidir (85).

Plazmositik dendritik hücreler *INF-α* salınımı ile myeloid dendritik hücreleri uyarak inflamasyon kaskadını başlatır (86). Keratinositler (*IL-1*, *IL-6*, *TNF-α* salınımı ile), NK T hücreleri (*INF-γ* ve *TNF-α* salınımı ile) ve makrofajlar (*TNF-α* salınımı) proinflamatuvar stimülasyonu destekler. Aktive olmuş myeloid dendritik hücreler *IL-12* ile T hücrelerinin Th1'e, *IL-23* ile Th17 hücrelerinin farklılaşmasını sağlar. Sitokinler; JAK-STAT, siklik AMP gibi hücre içi sinyal yollarını uyarak etkili olurlar. *INF-γ*, *IL-12*, *IL-22* ve *IL-23* JAK-STAT yolunun aktivasyonu ile proinflamatuvar gen transkripsiyonu uyarır. *TNF-α*, hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozunda rol alan transkripsiyon faktörü NF-κB'i aktiveleştirerek etkili olur. Keratinosit ve T hücrelerinde hücre içi sinyal yolağı cAMP etkilidir (86). *IL-17*; keratinosit proliferasyonu ve proinflamatuvar sitokin, kemokin ve antimikrobiyal peptitlerin salınımını pozitif geri besleme ile uyarır ve

inflamasyonu güçlendirmiş olur (87). Bu inflamasyon deride hiperproliferasyon, inflamasyon ve vasküler değişikliklerle sonuçlanır (Şekil 1).



Şekil 1 Psöriasis Patogenezi

2.5.KLİNİK

Psöriasis; epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve hücre yenilenme hızının arttığı inflamatuvar, kronik ve multifaktöriyel bir hastalıktır (88). Diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral alan ve intergluteal alan tutulumu belirgin ve hastaların %30 unda eklem tutulumu söz konusudur (89). Hastalık klinik olarak;

- Diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral alan ve intergluteal alan gibi predileksiyon bölgelerinde uzun süreli sebat eden eritemli skuamli plaklar (özellikle vulgar tip),
- Ani başlangıçlı eritemli yaygın plaklar (eritrodermik psöriasis),
- Ağrı (eklem ağrısı ve eritrodermik psöriasis)
- Tüm vücutta yaygın 1 cm'den küçük eritemli skuamli papüler lezyonlar (guttat psöriasis),
- Aksiller, inguinal, meme altı gibi fleksural ve kıvrım alanlarda skuamsız, ince eritemli inflame lezyonlar,

- Tırnak distrofisi gibi bulgularla presente olabilir (90).

Psöriasis klinik tiplerinin kesin bir sınıflaması yoktur. Bununla birlikte deri tutulumunun vulgar tip, eritrodermik tip, püstüler tip, gutttat tip ve invers tip şeklinde temel olarak 5 tipi mevcuttur (90). Bu sınıflamaya dahil edilmeyen seboreik psöriasis, lineer psöriasis, saçlı deri psöriasisi gibi klinik formlar da görülmektedir (90).

2.5.1. Psöriasis vulgaris

En sık görülen psöriasis formudur. Sedef renkli skuamlarla karakterize; yuvarlak, diskoid, oval olabilen, belirgin sınırlı eritemli plaklarla karakterizedir (91). Diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral alan ve intergluteal alanlar lezyonların sık görüldüğü yerlerdir. Psöriatik plağın rengi skuam miktarına göre beyazdan kırmızıya değişkenlik gösterir (91). Küçük papüllerin bir araya gelmesiyle harita benzeri plaklar “jeografik psöriasis” lezyonları oluşturabilir (91). Merkezden çevreye iyileşme gösteren “annuler” psöriatik plaklar iyi prognozla karakterizedir (91). Aşırı hiperkeratotik lezyonlar için rupioid, elefantın ve osseöz terimleri de kullanılmıştır (91).

2.5.2. Eritrodermik psöriasis

Eritrodermi; vücudun en az %90'ını tutan yaygın eritem ve skuamla seyreden ciddi ve hayatı tehdit edici bir durumdur (92). Psöriasis önemli bir eritrodermi sebebidir; bununla birlikte eritrodermik psöriasis nadir görülen bir psöriasis formudur (90). Eritrodermik psöriasis; kronik plak tip psöriasisten gelişebileceği gibi direkt eritrodermik form olarak da başlayabilir (90). Yaygın eritem, değişken derecelerde deskuamasyon, genel durum bozukluğu, ateş, lenfadenopati ve protein kaybı eşlik edebilir (93). Derideki generalize vazodilatasyon; sıvı –elektrolit kaybı, kardiyak yükün artması, dispne ve periferik ödeme neden olabilir (94). Tırnak kaybı görülebilir (93). Sistemik streoidlerin veya metotreksatın ani kesilmesi, güneş yanığı, enfeksiyonlar, ilaç reaksiyonları, emosyonel stres gibi faktörler eritrodermik psöriasisi tetkikleyebilir (95). Öncesinde psöriasis öyküsü olmayan hastalarda klinik olarak tanı koymak güçtür ve diğer eritrodermi nedenleri açısından biyopsi gerekebilir. Eritrodermik psöriasis iyileşme dönemi sonrasında plak tip hastalığa dönüşebilir (93, 95).

2.5.3. Guttat Psöriasis

Latince ‘damla’ manasına gelen ‘gutta’ kelimesinden gelen guttat psöriasis, gövde ve ekstremitte proksimallerinde aniden ortaya çıkan 1 cm den küçük papüler lezyonlar ile karakterize formu tanımlar (96). Sentripedal yayılım gösterir ve monomorfik karakterdedir (96). Genellikle bir üst solunum yolu bakteriyel veya viral enfeksiyonu sonrası 2-4 hafta içinde ortaya çıkar (97). Çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sıktır (97). Hastaların yarısında öncesinde geçirilen bir streptokokal enfeksiyon olduğu gösterilmiştir (97). Etiyoloji net olmamakla birlikte genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (97). Guttat psöriasisli bireylerde artmış HLA-BW17, HLA-B13, HLA-Cw6*0602 pozitifliği gösterilmiştir (98). Hastaların yarısından fazlasında anti-streptolizin antikor, hiyalürinidaz, anti-DNase B seviyeleri yüksek bulunmuştur (99). Birkaç hafta içerisinde gerileyebileceği gibi kronik plak tip psöriasis de dönüşebilir (99).

2.5.4. Püstüler Psöriasis

Eritemli zemin üzerinde steril püstüllerle karakterize psöriasis tipidir (90). Artmış polimorfonükleer lökosit kemotaksisine sekonder steril püstüler lezyonlar ortaya çıkar. Lokalize ve generalize tipleri mevcuttur (90):

Lokalize formlar; Akrodermatitis Continua Hallopeau ve Palmoplanar Püstülozdur.

Akrodermatitis continua Hallopeau, akral bölgelere lokalize eritem ve püstüler lezyonlar ile karakterize kronik ve tekrarlayıcı inflamatuvar bir hastalıktır (100). Tırnak distrofisi, matriks hasarı, paronişiyal eritem, kemik-eklem deformasyonları da tabloya eşlik edebilir (100).

Palmoplanar püstüler psöriasis; palmar plantar alanda eritemli zemin üzerinde püstüller ve skuamalar ile karakterize lokalize tiptir (90). Hiperkeratotik ve fissüre lezyonlar ağrı ve fonksiyon kaybına yol açabilir (90). Beta blokörler, lityum, tetrasiklinler, non steroid antiinflamatuvar ilaçlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaç ilişkili palmoplanar püstüler psöriasis olguları bildirilmiştir ve ayrıca sigara kullanımının etiyolojide önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (90, 101) Psöriatik tırnakla birlikteliği sıktır (90).

Generalize püstüler psöriasis (von Zumbush tipi); yaygın püstüler lezyonların görüldüğü, ateş ve sistemik bulgularla seyreden tiptir (90). Generalize püstüler psöriasis;

plak tip psöriasis zemininde gelişebileceği gibi; doğrudan da ortaya çıkabilir (102). Lokal iritanlar, sistemik tedavilerin aniden kesilmesi, ilaçlar, enfeksiyonlar, emosyonel stres, hipokalsemi ve gebelik tetikleyici faktörler arasındadır (102). Püstüller kolayca rüptüre olabilir, ateş halsizlik gibi semptomlar; lökositoz, artmış eritrosit sedimentasyon hızı gözlenir (102). Generalize püstüler psöriasisin seyri değişkendir ve hayatı tehdit edebilir (103). Püstüllerin bir kısmı eritemli bir zemin bırakarak gerilerken, diğer yandan yeni püstüller oluşur. Coğrafik dil, poliartirit ve kolestaz ile ilişkilendirilmiştir (102). Generalize püstüler psöriasis hastalarının sıklıkla genel durumları bozulma eğilimindedir. Hastaların hospitalize edilerek takip edilmesi gerekebilmektedir (102).

İmpetigo Herpetiformis: Genellikle 3.trimesterde görülen, erken doğum ve fetal anomalilerle ilişkili olabilen gebelik ilişkili püstüler psöriasis varyantı olarak kabul edilen bir gebelik dermatozudur (47). Bulantı, kusma, ishal, lökositoz, sedimentasyon artışı ve hipokalsemiye neden olabilir (47). Elektrolit dengesizlikleri, plasental yetmezlik, intrauterin gelişme geriliği erken membran rüptürü gibi komplikasyonlar görülebilir (47). Aynı hastada sonraki gebeliklerinde ve oral kontrseptif kullanımı ile nüks edebilir (47).

2.5.5. İnvers Psöriasis

Klasik tip psöriasisden farklı olarak; aksiler, inguinal, meme altı gibi fleksural ve kıvrım alanlarda görülmesi nedeni ile invers (tersine) olarak adlandırılan bu tipte belirtilen alanlarda skuamsız, ince eritemli inflame ve lezyonlar görülür (104). Masserasyon eşlik etmesi nedeni ile tipik skuamlar görülmeyebilir (104). Ayırıcı tanısında seboreik dermatit, kandidiyaz, bakteriyel intertrigo, Hailey-Hailey hastalığı düşünülmelidir (104).

2.5.6. Diğer Formlar

2.5.6.1.Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit; psöriasis hastalarının %6-42'sinde görülen Romatoid Faktör negatif (seronegatif) eklem ve ya entezal inflamasyonla seyreden inflamatuvar bir artritir (105). Çoğu olguda deri bulgularını takiben ortaya çıksa da hastaların yaklaşık %14-20'sinde kutanöz belirtilerden önce ya da eş zamanlı olarak da ortaya çıkmaktadır (105). HLA-Cw6, HLA-B27 ve HLA-B39 grupları ile ilişkili bulunmuştur (106). Kadınlarda nispeten siktir

(105). Erken yaşta başlayan olgularda seyir daha hızlıdır ve psöriatik artrit sıklığı psöriasis şiddeti ve süresi arttıkça artmaktadır (105). Olguların yaklaşık %80'inde eşlik eden tırnak tutulumu mevcuttur ve tırnak tutulumunun artrit gelişimi için prediktör bir faktör olduğu düşünülmektedir (107).

Psöriatik artrit tipik bulguları; distal interfalangial eklem tutulumu (DIF), asimetrik tutulum, entezit, daktilit ve sakroileit/spondilitir (108). Kesin patogenezi bilinmemekle beraber deri psöriasisi ile ortak mekanizmaları paylaştığı düşünülmektedir (108). Psöriatik artrit günümüzde de hala kullanılan Moll ve Wright sınıflandırması ile 5 klinik gruba ayrılmıştır(105, 108):

- Oligoartiküler, asimetrik tip ((%70-80) (5'ten az eklem etkilendiği)
- Romatoid artrit benzeri; simetrik poliartiküler tip (%5-20)
- Distal interfalangial atropati (%10)
- Artiritis mutilans (Nadir)
- Sakroileit ve/veya spondilit (%5-20)

Psöriatik artrit kronik hastalık anemisi, hipoalbuminemi, eritrosit sedimentasyon hızında artma, C-Reaktif Protein (CRP) ve fibrinojen düzeylerinde artma görülür (109). IgG ve IgA düzeylerinde artışla beraber poliklonal hipergamaglobülinemi saptanabilir (109). CRP ve eritrosit sedimentasyon hızında artış, poliartiküler seyirli tipinde inflamatuvar hastalığın aktivitesi ile birliktelik gösterir ve inflamatuvar belirteçler artrit olmayan hastalara kıyasla daha yüksek bulunmuştur (109, 110). Hastaların çok büyük kısmında Romatoid Faktör (RF) negatif olmasına rağmen, %5-10'unda RF pozitif olabilir (109). Psöriatik artrit; eklem fonksiyonunda azalma ve yaşam kalitesinde düşüklüğe neden olan bir klinik tablodur (109). Diğer seronegatif artropatilerden ayırıcı tanısı eşlik eden kutanöz ve radyolojik bulgular ile yapılır (105).

2.5.6.2.Tırnak Psöriasisi

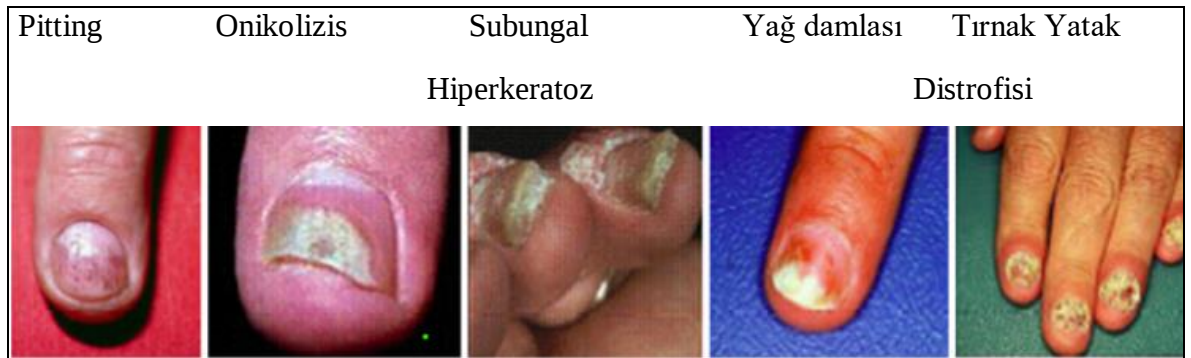
Psöriasis hastalarının %50-78'inde tırnak bulguları görülmektedir (111, 112). Psöriatik tırnak %5 oranında ise kutanöz bulgular olmaksızın ortaya çıkabilir (112). Psöriatik tırnak kozmetik ve fonksiyonel olarak hastanın yaşam kalitesini etkileyen bir durumdur (111). Tırnaklarda ağrı, ince işleri yapmada zorluk, sekonder mantar enfeksiyonu gibi sonuçlara

neden olabilir (111). Tedaviye dirençli ve yaşla beraber prevalansı artan psöriatik tırnak tutulumunda el tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir (111).

Psöriasisde tırnak yatağı ve matriksin etkilemesiyle etkilenen bölgeye göre çeşitli tırnak değişiklikleri ortaya çıkar. Psöriatik tırnakta;

- tırnak matriksinin tutulumuna bağlı olarak; pitting (toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar, parakeratoz sunucu), Beau Çizgileri (transvers çizgilenme), Salmon lekeleri (lunulada sarımsı-kırmızı lekeler), lökonişi, onikomadezis, longitudinal çizgilenme, trakionişi, onikoşisiz bulguları (111)
- tırnak yatağının tutulması sonucu; onikoliz, subungal hiperkeratoz, splinter hemoraji, diskolorasyon (111)
- tırnak çevresinin tutulması ile paronişi ve akropüstüloz gözlemlenebilir (111) (Resim 1 (113)).

Tırnak tutulumunun değerlendirilmesi ve tedavi etkinliğinin gözlemlenmesi amacıyla en yaygın kullanılan şiddet skorlama yöntemi 'Psöriasis Tırnak Alan Şiddet İndeksi' (Nail Area of Psoriasis Severity Index-NAPSI)'dir (113). NAPSI; her bir tırnağın dikey olarak 4 bölüme ayrılarak her bir kadran için tırnak matriksi ve tırnak yatağı bulgularının değerlendirilmesi ile hesaplanır (113).



Resim 1 Psöriasis Tırnak Bulguları

2.5.7. Çocukluk Çağı Psöriasisi

Çocukluk çağında en sık görülen psöriasis klinik tipi yetişkinlerde olduğu gibi vulgar tiptir (114). Lezyonlar çocukluk çağında erişkinlere nispeten daha kaşıntılı, daha az skuamlı ve induredir. Çocukluk çağına özgü nadir görülen; Blaschko çizgilerine paralel

uzanan psöriasis tipi '*lineer psöriasis*' olarak adlandırılır (115). Bir diğer çocukluk çağı ilişkili form; bez bölgesinde sıklıkla iritan kontakt dermatit ile klinik olarak karışan '*psöriatik diaper dermatiti*'dir (115). Guttat psöriasis; çocuklukta sık görülen tiplerdendir. Çocukluk çağı psöriasisi (konjenital veya infantil başlangıçlı); infantil psöriasis, erken başlangıçlı psöriasis ve psöriatik artrite eşlik eden psöriasis olarak sınıflandırılmıştır (116).

2.6.PSÖRİASİSDE FENOMENLER

Mum lekesi fenomeni; psöriatik lezyonun üstünün ucu künt bir cisimle kazınması sonucu skuamaların kazınan mum damlası parçalarını andırır şekilde beyaz, kuru lameller şeklinde dökülmesini tanımlar ve histopatolojik olarak parakeratoz ve hiperkeratozun klinik yansımasıdır (117).

Son zar fenomeni; psöriatik lezyonun skuamaları kaldırıldıktan sonra kazınma işlemine devam edilirse lezyondan kalkan; histopatolojik olarak papiller dermisteki son epidermis tabakasını temsil eden yapışık ve nemli bir tabakayı tarif eder. Psöriasis için patognomoniktir (117).

Auspitz fenomeni; psöriatik lezyon skuam kaldırıldıktan sonra kazınmaya devam etmesi durumunda elonge dermal papillalara karşılık gelen noktasal kanama odaklarını tanımlar (117).

Woronoff halkası; 1926 yılında Woronoff tarafından; iyileşen psöriasis lezyonlarının çevresindeki hipopigmente zona verilen isimdir ve lezyon çevresinde salınan prostoglandinlerin lokal vazokonstriktif etkisine bağlı olduğu düşünülmektedir (117).

Koebner fenomeni; 1876 yılında Heinrich Koebner tarafından tanımlanmıştır ve kutanöz travmaya sekonder daha önce lezyon olmayan bölgede ortalama 10-20 gün sonra psöriaziform lezyonların ortaya çıkmasını ifade etmektedir. Hastalık alevlenmelerinde ve stabil olamayan hastalıkta Koebner fenomenine yatkınlık görülür. Psöriasis hastalarında % 38-76 arasında pozitiflik gösterir (45, 117).

Ters Koebner fenomeni; değişik travmalarla çeşitli lokalizasyonlardaki psöriasisin gerilemesini tanımlayan fenomendir (45).

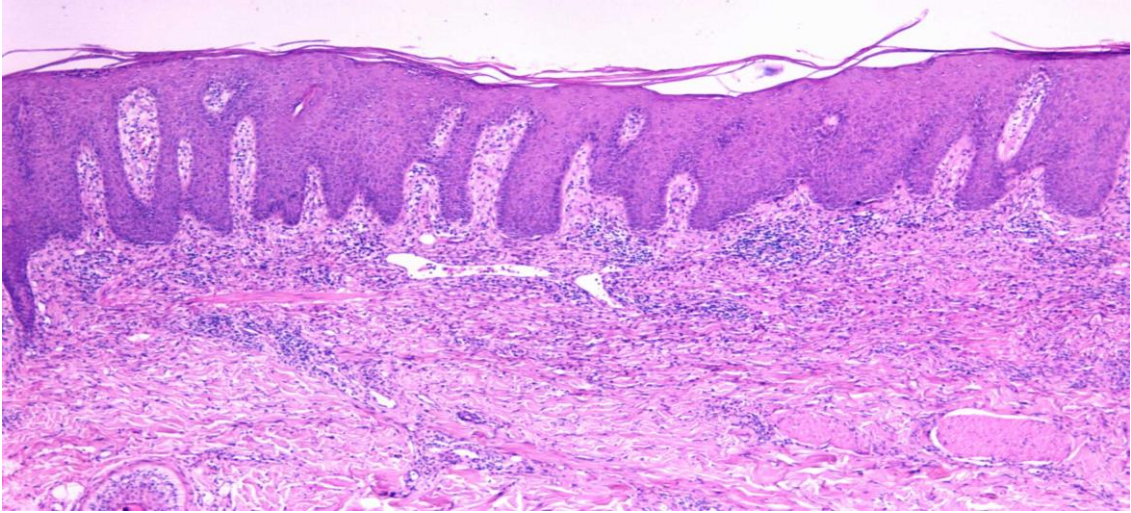
2.7.PSÖRİASİS TANI

Psöriasis lezyonun gelişiminde göre çeşitli morfolojik bulguların görüldüğü dinamik bir dermatozdur. Genel olarak hastanın klinik görüntüsü ile psöriasis tanısı konulabilmekle beraber, tanıyı doğrulamak ve ayırıcı tanı amacıyla histopatolojik incelemeye başvurulmaktadır (118).

2.8.PSÖRİASİS HİSTOPATOLOJİSİ

Erken evre psöriasis lezyonların histopatolojisinde; papiller dermisde ödem, kan damarlarında genişleme ve uzama, perivasküler lenfositik infiltrasyon görülür (119). Kısa bir süre sonra granüler tabakada kayıpla beraber epidermal kalınlaşma ve keratinositlerde hücresel turnoverin hızlandığının göstergesi olarak da parakeratoz gözlenir (119). Parakeratotik alanda nötrofil infiltrasyonu “Munro Mikroabseleri” olarak adlandırılır (119).

Tipik eritemli, skuamlı psöriasis lezyonlarının histopatolojisinde ise regüler akantoz, retelerde uzama, parakeratoz, granüler tabaka kaybı belirgindir (119). Stratum spinosumda nötrofil birikimi “Kogoj Mikroapsesi” olarak adlandırılır (119). Epidermal alanda aynı zamanda T- lenfositler ve CD11 pozitif makrofajlar da bulunur (119). Geç lezyonlarda ortokeratoz ve hafif derece inflamatuvar hücre infiltrasyonu bulunur (Şekil 2) (119).



Şekil 2 Psöriasis Histopatolojisi: Hiperkeratoz, parakeratoz, irregüler akantoz, retelerde uzama, hipogranüloz

2.9.PSÖRİASİS AYIRICI TANISI

Psöriasis tanısı ekstansör alanda tipik eritemli sedef renginde skuamli plaklar ile klinik olarak konabilmekle beraber atipik alanlarda yerleşim, farklı klinik tipler, lezyonların değişik evrelerde olabilmesi sebebi ile tanıda histopatolojik incelemeye başvurulabilir (120).

Eritemli skuamli plaklarla seyreden plak tip psöriasisin ayırıcı tanısında; seboreik dermatit, pitriazis rubra pilaris, nummuler dermatit, Mikozis fungoides, atopik dermatit, pitriazis rosea, tinea corporis, sifiliz vb. gibi eritemli skuamli plaklarla seyreden hastalıklar; püstüler psöriaste, püstüler erupsiyonlar, subkorneal püstüloz gibi durumlar; eritrodermik psöriaste eritrodermiye yol açabilecek diğer patolojiler; tırnak psöriasisinde başta onikomikoz olmak üzere diğer tırnak distorofileri göz önünde bulundurulmalıdır (120).

2.10. PSÖRİASİS VE KOMORBİDİTELER

Psöriasis immun aracılı mekanizmalarla gelişen bir hastalık olması sebebiyle ‘Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID)’ olarak tanımlanan hastalıklar içinde yer alır (121). Yapılan klinik çalışmalar söz konusu inflamatuvar durumun etkisinin deriyle

sınırlı kalmadığını göstermiş ve psöriasisin bazı inflamatuvar patolojilerle sıkı ilişkili olduğunu ortaya koymuştur (122). Önceden beri bilinen psöriatik artrit, depresyon, malignensi gibi komorbiditelerin yanı sıra son yıllarda psöriasis ile ilişkili inflamatuvar barsak hastalıkları, metabolik sendrom, obezite, kardiyovasküler hastalıklar, insülin direnci ve tip 2 diyabetes mellitus, ateroskleroz, uyku apne sendromu gibi yeni komorbiditeler tanımlanmıştır (Tablo 2) (122).

Tablo 2 Psöriasis İlişkili Komorbiditeler

Olası Mekanizma	Eşlik Eden Hastalıklar
Sık birliktelik ,ortak patogeneze	Psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, üveit
Kutanöz T hücre Aktivasyonu ilişkili	Kutanöz T hücreli lenfoma
Kronik inflamasyon	İnsülin direnci, obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, dislipidemi, hipertansiyon ,non alkolik hepatosteatoz
Yaşam kalitesinin bozulması sonucu	Depresyon, anksiyete, alkolizm, sigara bağımlılığı
Tedaviye bağlı	Nefrotoksite, Hepatotoksite, Hipertansiyon, Enfeksiyon
Diğer	Parkinson, Uyku Apnesi, Çölyak Hastalığı

2.10.1. Psöriatik Artrit

Psöriatik artrit psöriasisli hastalarda ve nadir de olsa psöriasisi olmayan hastalarda görülen bir seronegatif spondiloartropatidir (105). Periferik eklem inflamasyonu, entezit, tenosinovit şeklinde presente olur (105). Saçlı deri, intergluteal alan ve tırnak tutulumu ile sık ilişkilendirilmiştir (105). Patogeneze tıpkı psöriasisle olduğu gibi otoimmün inflamasyon rol almaktadır ve tıpkı psöriasisle olduğu gibi psöriatik artrit HLA-Cw6 ve daha az oranda HLA-B27, HLA-B39 gibi genler yatkınlık oluşturmaktadır (106).

2.10.2. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Genel popölasyona göre; psöriasis hastalarında inflamatuvar barsak hastalıklarının prevalansı daha yüksek bulunmuştur (123). İnflamatuvar barsak hastalıkları ve psöriasis ‘immun mediated inflammatory disease’ grubunda yer alır, ayrıca ortak genetik riskleri ve patogenetik mekanizmaları paylaşırlar (123). Psöriasis, ülseratif kolit ve Crohn Hastalığı için yatkınlık geni 6p21 gen lokusunda yer alır (123). Th17 hücreleri, IL-23 ve IL-12B reseptör genlerinin de psöriasis, Ülseratif kolit ve Crohn hastalığı ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir (123). Psöriasis ve inflamatuvar barsak hastalıkları patogeneizde etkili olan anahtar sitokinlerin benzerliği nedeni ile tedavilerinde de örtüşmeler mevcuttur (124).

2.10.3. Üveit

İntaroküler inflamatuvar hastalıklar içerisinde özellikle üveit; psöriasis ile ilişkilendirilmiştir (125). Kutanöz psöriasisli hastalarda prevalansı yaklaşık %2’dir (125). Psöriatik artrit ve püstüler psöriasisde diğer formlara nazaran daha sıktır (125). Erkek ve geç başlangıçlı psöriasis hastalarda yaygındır ve HLA-B27 ile ilişkili bulunmuştur (125). Üveit tedavisiz bırakıldığında hipopiyon, posterior sineşi ve retinal vaskülit gibi ciddi komplikasyonlara yol açabileceğinden hastaların göz septomlarının sorgulanmasında ve belli periyotlarla göz muayenesi olmalarında yarar vardır (125).

2.10.4. Psikiyatrik Bozukluklar

Psöriasis kişinin sosyal ve emosyonel yaşantısını etkileyen, fiziksel ve ruhsal anlamda hayat kalitesini düşüren kronik bir hastalıktır. Psöriasis ile en çok ilişkilendirilen psikolojik bozukluklar; düşük benlik saygısı, seksüel disfonksiyon, depresyon, intihar düşünceleri ve anksiyetedir (126). Psöriasis hastalarında depresyon ve anksiyete sıklığının sağlıklı kontrollere göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (126). Psikolojik stres hastalığın alevlenmesine, şiddetlenmesine ve tedaviye yanıt alınmasına neden olabilir (126). Depresyon, psöriasis patofizyolojisine doğrudan benzerlik göstermekle beraber meydana gelen vakalar deri lezyonları nedeni ile ortaya çıkan davranışsal bozukluklarla daha fazla ilişkilidir (127). TNF- α seviyesini azaltan tedavilerin depresyonun hem psikodinamik hem de patofizyolojik gelişiminde olumlu katkıları olduğu gösterilmiştir (128).

2.10.5. Malignensi

Psöriasis ile en çok ilişkilendirilen malignite Kutanöz T hücreli lenfomalardır (129). Bunun dışında pankreas, kolon, safra kesesi, böbrek karsinomlarında artmış risk söz konusudur ve bunda psöriasis patogenezinde yer alan immunolojik değişikliklerin olduğu savunulmuştur (129).

2.10.6. Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı; alkol kullanmayan kişilerin karaciğerinde alkol alımındakine benzer histopatolojik değişikliklerin görüldüğü, genellikle asemptomatik seyreden bir inflamatuvar patolojidir (130). Psöriasis hastalarında; %17-%60 arasında değişen oranlarda görülür (131). Psöriasis hastalarında obeziteden bağımsız olarak non alkolik yağlı karaciğer hastalığı gelişme riski normal popülasyona göre artmış olarak bulunmuştur (132). Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı seyrinde salınan reaktif oksijen radikallerinin ve çeşitli sitokinlerin psöriasis şiddetini artırdığı düşünülmektedir (131). Ayrıca psöriasis hastalarından artmış TNF- α , IL-6 ve azalmış adiponektin düzeylerinin nonalkolik yağlı karaciğer gelişiminde etkili olduğu savunulmuştur (133).

2.10.7. Kardiyovasküler Hastalık

Psöriasisin koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar ve periferik damar hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (134). Psöriasis oluşturduğu kronik inflamatuvar süreç ile kardiyovasküler hastalık gelişiminde etkili olmaktadır (135). Psöriasis ve kardiyovasküler hastalıkların patogenezinde rol alan inflamatuvar sitokinler, inflamatuvar belirteçler ve gelişen immunolojik olaylar açısından ortak özellikleri paylaştığı gösterilmiştir (135). Yapılan geniş bir meta analiz çalışmasında psöriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık riskinin %24 oranında arttığını göstermiştir (136). Th-1 hücreleri tarafından üretilen TNF- α , endotelyal disfonksiyon ve ateroskleroz gelişimine zemin hazırlamaktadır (135). Psöriasis şiddeti ve hastalığın süresi arttıkça kardiyovasküler hastalık riskinde de artış olduğu gösterilmiştir (135).

2.10.8. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; hipertansiyon, santral obezite, dislipidemi ve tip 2 diyabet gelişimi ile ilişkili bir grup anormalliği kapsar (137). Aşağıda yer alan kriterlerden 3 tanesinin bulunması ile metabolik sendrom tanısı konulur (137):

- 1) Bel çevresinin erkeklerde 102 cm, kadınlarda 88 cm ya da daha fazla olması.
- 2) Trigliserit (TG) düzeyinin 150 mg/dl veya üzerinde olması
- 3) Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün erkeklerde 40 mg/dl, kadınlarda 50 mg/dl ya da daha düşük olması
- 4) Kan basıncının sistolik 130 mmHg, diastolik 85mmHg ya da üzerinde olması ve ya hipertansiyon öyküsü, antihipertansif ilaç kullanımı
- 5) Açlık kan glukozunun 100 mg/dl veya üzerinde olması

Farklı ülkelerden pek çok hasta ile yapılan çalışmalarda psöriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığının genel popülasyona göre iki kat arttığını gösterilmiştir (138). Metabolik sendromun varlığı psöriasisi şiddetlendirirken; psöriasis ne kadar şiddetli ise metabolik sendrom görülme riski de o kadar artmaktadır (138).

Metabolik sendrom ve psöriasis gelişiminde etkili ortak patogenik mekanizma karmaşıktır ve henüz tam olarak anlaşılamamıştır (139). Psöriasis ve metabolik sendrom ortak genetik ve çevresel faktörler olmak üzere bir çok inflamatuvar ve sitokin aracılı mekanizmaları paylaşmaktadır (139). Psöriasis gelişiminden sorumlu tutulan PSORS2, PSORS3 ve PSORS4 genlerinin metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve diyabet ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir (138).

Abdominal bölgede oluşan yağ dokusu ürettiği TNF- α , IL-6, leptin, resistin, kimerin, vasküler endotelyal büyüme faktörü gibi proinflamatuvar sitokinler ve adipokinlerle metabolik sendrom komponentlerinden insülin direnci, dislipidemi ve ateroskleroz gelişiminde etkili olmaktadır (138). Psöriasis patogenezinde rol oynayan Th1, Th17 ve Th22 hücreleri ve TNF- α , IL-6, IL-1, IL-17, IL-22, IL-23, vasküler endotelyal büyüme faktörü ve İnterferon- γ gibi sitokinlerin oluşturduğu kutanöz inflamasyonun sistemik etkiye neden olduğu ve böylece metabolik sendrom komponentlerine zemin hazırladığı bilinmektedir (139).

2.10.8.1. Psöriasis ve Hipertansiyon

Psöriasis patogeneğinde anahtar sitokinlerden olan TNF- α 'nın insülin sinyal yollarında defekte yol açtığı yağ asidi ve glukoz metabolizmasında önemli rolü olan adiponektin üretimini azalttığı ve endotelial hücrelerde adezyonu uyardığı ve hipertansiyon oluşumunda rol aldığı ortaya konmuştur (139). Psöriasis hastalarında hipertansiyon sıklığı normal popülasyona göre yaygın bulunmuş ve hastalık şiddeti arttıkça hipertansiyon şiddetinin de arttığı gözlemlenmiştir (140).

2.10.8.2. Psöriasis ve Dislipidemi

Psöriasis hastalarında yapılan lipid profili değerlendirmesinde psöriasis hastalarının genel popülasyona göre daha aterojenik bir lipid profiline sahip olduğu gösterilmiştir (141).

2.10.8.3. Psöriasis ve Tip 2 Diyabet

Psöriasis gelişimde etkili bir diğer sitokin IL-6, insülin direnci ve artmış CRP seviyesi ile ilişkilendirilmiştir (139). İnsülin direnci ve diyabet riskinin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak psöriasis şiddeti ile arttığı savunulmuştur (142).

2.10.9. Obstrüktif Uyku Apne/Hipopne Sendromu (OUAHS)

Obstrüktif uyku apne/hipopne sendromu (OUAHS); uyku esnasında tekrarlayan, üst solunum yolu tam veya parsiyel obstrüksiyonları ve sıklıkla buna eşlik eden oksijen saturasyonunda azalma ve uyanmalar ile karakterize bir sendromdur (142). Obezite, ileri yaş, erkek cinsiyet, endokrin bozukluklar, anatomik anormallikler, aile öyküsü, sedatif hipnotik kullanımı, sigara ve alkol tüketimi risk faktörleridir (142). Psöriastide OUAHS prevalansı normal popülasyona göre daha yüksek saptanmıştır (143). Bu durum psöriasis hastalarında artmış abdominal obezite oranı ve salınan inflamatuvar mediyatörler ile bağlantılandırılmıştır (143).

2.10.10. Diğer Hastalıklar

Romatoid artrit, Multipl Skleroz, Sistemik Skleroz, vitiligo, Sjögren sendromu, ülseratif kolit, kronik glomerulonefrit, tip 1 diyabetes mellitus, Çölyak hastalığı, Graves Hastalığı gibi otoimmün patolojilerin de psöriasis ile birlikteliği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (144).

2.11. PSÖRIASIS ŞİDDETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Psöriasis hastalık şiddetinin belirlenmesinde geçmişten günümüze çeşitli yöntemler kullanılmıştır. Hastalık şiddetinin iyi bir şekilde tanımlanması, uygun tedavinin seçilmesi, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi, bilimsel çalışmalarda standardizasyon sağlanması açısından kullanılan yöntemlerin doğruluğu ve objektifliği önem arz etmektedir. Bu testlerden; geçerlilik, uygulanabilirlik ve kalite açısından BSA (Body Surface Area), LS-PGA (Lattice Sistem Physician Global Assessment), PASI (Psoriasis Area Severity Index), PGA (Physician Global Assessment), SAPASI (Self Administered Psoriasis Area Severity Index) yöntemleri ön plana çıkmıştır (145). Bunun yanında hastanın psikososyal değerlendirilmesinde en çok kabul gören yöntemler DLQI (Dermatology Life Quality Index) , SF36 (Short Form 36) olmuştur (146).

Vücut Yüzey Alanı (Body Surface Area: BSA): BSA tutulan vücut alanın 9'lar kuralı olarak bilinen yöntemle yüzde olarak ifade edildiği temel şiddet değerlendirme yöntemlerinden biridir (147). 9'lar kuralına göre; baş boyun bölgesi %9, gövde ön ve arka yüz her biri % 18, her bir alt ekstremité %18 , her bir üst ekstremité % 9 ve genital bölge % 1'lik bir alan teşkil eder (148). Ölçüm sonucunun kişisel farklılık gösterebilmesi ve lezyon şiddeti hakkında fikir vermemesi en önemli dezavantajlarından (147).

Psöriasis Alan ve Şiddet İndeksi (Psoriasis Area Severity Index: PASI): PASI hastalık şiddetini belirleme ve tedavinin izleminde yaklaşık 25 yıldır kullanılan; bazı eksiklerine rağmen altın standart olarak kabul edilen bir ölçekleme yöntemidir (147). Lezyonların; vücut alanını tutma yüzdesi ile eritem, skuam ve endurasyon derecesi

beraber değerlendirilir. BSA ile belirlenen tutulum yüzdesine göre aşağıdaki gibi puanlanır(147).

Tablo 3 Psöriasis Alan Şiddet İndeksi Vücut Alanı Dağılımı Puanlaması

Vücut Yüzeyi	Şiddet	Toplam Şiddet(D) (A+B+C)	Tutulum alanı (E)
	Eritem (A)	İnfiltrasyon (B)	Deskuamasyon (C)
Baş	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Üst ekstremiteler	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Gövde	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Alt ekstremiteler	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
Şiddet skorlaması		Tutulum Yüzdesi	Puan
0; semptom yok		% 0	0
1; hafif semptomlar		<%10	1
2, orta şiddette semptomlar		% 10-29	2
3;şiddetli semptomlar		%30-49	3
4; çok şiddetli semptomlar		%50-69	4
Toplam PASI skoru: DXE		%70-89	5
		%90-100	6

Eritem, indurasyon ve skuamlanma şiddeti ise 0-4 arasında puanlanır. PASI değeri 0-72 arasında olmakla birlikte pratikte 36 üzeri değerlere çok nadir rastlanır. PASI klinik pratikte ve bilimsel araştırmalarda en çok kullanılmış yöntem olmuştur. PASI'nın en önemli kısıtlılıkları; sadece plak tip psöriaste kullanılması, zaman alıcı olması ve duyarlılığının düşük olmasıdır. Genel bir konsensus olamamakla birlikte PASI <7 hafif; 7-12 arası orta ve 12 üzeri şiddetli hastalık olarak kabul edilmiştir (147).

Doktorun Global Değerlendirmesi (Physician Global Assessment: PGA): PGA hastalığın tutulum alanı dikkate alınmaksızın şiddetinin değerlendirildiği ölçektir (147).

Genellikle 0-6 arasında bir puanlama ile değerlendirilir (147). Tedaviye yanıtı değerlendirmede kullanışlıdır. Hastalığın yaygınlığını değerlendirememesi en önemli kısıtlılıklarıdır (147).

Hastanın Kendi Uyguladığı Psöriasis Alan ve Şiddet

İndeksi (Self Assesed Psoriasis Area Severity Index: SAPASI):

SAPASI hastanın kendisi tarafından bir vücut silueti bulunan kağıt üzerine lezyonlarını işaretleyerek uyguladığı ölçektir (147). Ayrıca lezyonların eritem, indurasyon ve skuamasyon dereceleri de hasta tarafından değerlendirilir (147).

Kafes Algoritması Sistemi Uygulanan PGA

(Lattice Sistem Physician Global Assessment, LS-PGA):

LS-PGA, PGA'ya benzer fakat PGA'dan farklı olarak BSA'da hesaplamaya katılır. Çok yaygın olmayan tutulumlarda el içi ölçüsü, yaygın tutulumlarda vücut yüzeyinin 4'te biri, 3'te biri, yarısı ve yarısından fazlası değerleri kullanılır. Lezyonların eritem, skuamasyon ve indurasyon özellikleri 0-4 arasında skorlanır ve iki değer bilgisayarlı sistemde kafes algoritması yöntemi ile hesaplanır. Hastalık 0-7 arasında 8 kategoride değerlendirilir. LS-PGA yönteminin geçerliliği ve güvenilirliği iyi bulunmuştur (147).

Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (Dermatology Life Quality Index: DLQI): DLQI, psöriasis de dahil olmak üzere dermatolojik hastalıkların hayat kalitesi üzerine etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan 10 sorudan oluşan bir ölçektir (149). Her soru hasta tarafından bir önceki haftaki durumu göz önünde bulundurularak; 0: hiç, 1: az, 2: çok, 3: oldukça çok şeklinde 0-4 arasında değerlendirilir ve sonuçta 0-30 arasında bir değer elde edilir (149). DLQI değerinin artması yaşam kalitesinin düştüğünün göstergesidir (149). DLQI'ye göre ; 0-1 arası hastanın etkilenmediğini, 2-5 arası hastanın hafif derece etkilendiği, 6-10 hastanın orta şiddette etkilendiğini, 11-20 arası şiddetli etkilendiğini, 21-30 arası hastanın aşırı şiddetli etkilendiğini gösterir (149). Tedavi seçimi ve hastanın takibinde DLQI'nin önemi büyüktür (150, 151).

2.12. PSÖRIASİS TEDAVİSİ

Psöriasis kişinin hem fiziksel hem de sosyal yaşantısını etkileyen bir hastalıktır. Psöriatik artrit, metabolik sendrom, psikolojik ve psikiyatrik hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, insülin direnci, obezite, alkolizm gibi eşlik eden komorbiditelerin olması, psöriazideki yaşanan kronik inflamatuvar sürecin bir çok organda hasara yol açtığını göstermektedir (152). Ayrıca psöriasis, hastaların yaşam kalitesinin düşürmesi, içe kapanma ve depresif yapıya neden olması nedeni ile sosyal ve iş yaşamda sorunların ortaya çıkmasına neden olmaktadır (152). Sonuç olarak psöriasis tedavi seçiminde hastanın hastalığının şiddeti, eşlik eden komplikasyon ve komorbiditeler yanında hastanın yaşam kalitesindeki düşüş de göz önünde bulundurularak bireysel düzenlemeler yapılmalıdır (153).

Hastanın yaşı, psöriasis başlangıç yaşı, ek hastalıkları, kullandığı ilaçlar, eklem ve tırnak tutulumu, hastanın mesleği, sosyal yaşantısı, tedaviye uyum sağlayıp sağlayamayacağı, hastalığının şiddeti, yaşam kalitesinin etkilenme derecesi tedavi düzenlenmesinde önemli faktörlerdir. Öncelikle hastalar psöriasis hakkında bilgilendirilmeli, psöriasisin genetik ve çevresel faktörlerle oluşan bir hastalık olduğu belirtilmeli, oluşabilecek komplikasyonlar hakkında hastalara bilgi verilmelidir. Etiyolojide rol alabilecek; streptokokal enfeksiyon, sigara kullanımı, emosyonel stres, bir takım ilaçlar gibi tetkikleyici faktörlerin hastalığın alevlenmesinde ve tetkiklenmesinde rolü olduğu belirtilmelidir. Psöriasis tedavisindeki amacın hastalığı tam olarak ortadan kaldırılması değil, hastayı mümkün olduğu sürece remisyonda tutmak olduğu vurgulanmalıdır.

2016 Türkiye Psöriasis Tedavi Kılavuzunda;

Hafif plak Psöriasisi; BSA $\leq$ 10/ PASI $\leq$ 10 / PGA $\leq$ 2 ve DLQI $\leq$ 10 olarak tanımlanmaktadır (154).

Orta-Şiddetli Plaks Psöriasis; BSA $\leq$ 10 / PASI $\leq$ 10 / PGA $>$ 2 ve DLQI $>$ 10 ve BSA $>$ 10 / PASI $>$ 10 / PSA $>$ 2 ve DLQI $>$ 10 olarak tanımlanmıştır (154).

PASI ≤ 10 olmasına rağmen DLQI > 10 olması; eşilik eden artrit varlığı, saçlı deride şiddetli tutulum, genital bölgede tutulum, avuç içi ve/veya ayak tabanı tutulumu, görünür yerlerin tutulumu gibi durumların olması ile açıklanır ve bunların olması hastalığı orta şiddetli hale getirir (154).

Psöriasis hastalığının tedavisi indüksiyon ve idame fazı olarak ikiye ayrılır. İndüksiyon fazında lezyonlara tam veya tama yakın silinme, idame fazında ise silinmenin devamlılığının sağlanması amaçlanmaktadır (154). İndüksiyon fazı ortalama 10-16 haftadır (154). İdame fazında hastalar belirli periyotlarla ilaçların etkinliği ve güvenirliliği açısından PASI ve DLQI eşliğinde değerlendirilir. Konvansiyonel sistemik ajanlarda ortalama iki ayda bir, biyolojik tedaviler için üç ayda bir takipler yapılarak; klinik seyir değerlendirilir (154).

Psöriasis tedavisinde minimum hedef PASI de % 50 azalma; yani PASI50'ye ulaşılması, DLQI'inde en az 5 puan azalma olmasıdır (154). İndüksiyon fazı sonunda PASI'de %75 azalma görülmesi durumunda tedaviye devam edilir, %50 -%75 arasında bir gerileme durumunda DLQI değerlendirilir ve 5 veya 5 puandan fazla gerileme varsa tedaviye devam edilir; yoksa tedavi modifiye edilir (154). Tedavi ile PASI50 skoruna ulaşamaması durumunda tedavi yeniden gözden geçirilmelidir (154). İdeal tedavi hedefi PASI90'dır. Tedavi bitimini takip eden 3 ay içerisinde PASI de %125 artış ve eritrodermik veya püstüler tipe dönüşümü 'rebound' olarak tanımlanır (154).

Psöriaste temel olarak tedavi seçenekleri; topikal tedaviler, fototerapi, sistemik konvansiyonel ve biyolojik tedavilerdir. Hafif şiddetli psöriaste topikal tedaviler tercih edilirken, orta-şiddetli psöriaste sistemik tedaviler ön plana çıkar (109).

2.12.1. TOPİKAL TEDAVİLER

2.12.1.1. Kortikosteroidler:

Kortikosteroidler psöriaste en sık tercih edilen topikal tedavi seçeneğidir (155). Lokalize psöriaste tek başına ya da yaygın hastalıkta diğer ajanlarla kombine olarak kullanılır (155). Hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak antienflamatuar, antiproliferatif, immunsupresif etki ortaya çıkarırlar (155). Genellikle günde iki kez uygulanmakla birlikte kortikosteroidin gücü, uygulanma süresi ve formu (jel, krem,

losyon); lezyonun lokalizasyonu, infiltrasyonu, eritem ve skuam durumuna göre düzenlenir (155). Güçlü streroidlerin kullanımının 4 haftayı geçmemesi gerektiği savunulmakta, hastalık kontrol altına alınınca doz sıklığının azaltılması ve steroidin gücünün düşürülmesi önerilmektedir (155). Topikal streoidlerin lokal olarak deri atrofisi, telenjektazi, yara iyileşmesinin gecikmesi, lokal enfeksiyon, stria oluşumu, hipertrikoz gibi yan etkileri söz konusudur (155). Uzun süreli ve geniş vücut alanlarına uygulanan steroidler sistemik emilimine bağlı hipotalamik-pituiter-adrenal aks baskılanması ve nadiren Cushing sendromuna neden olabilir (155). Ayrıca aralıksız sürekli topikal kortikosteroid kullanımları etkisizlik (taşıflaksi) ile sonuçlanabilir (155).

2.12.1.2. D Vitamini Anologları

Ülkemizde bulunan tek D vitamini analogu kalsipotriol, kortikostreoidlerden sonra en sık kullanılan ikinci topikal tedavi seçeneğidir (156). Etki mekanizması net bilinmemekle beraber keratinositler üzerinde antiproliferatif ve farklılaşmayı uyarıcı etkileri olduğu gösterilmiştir (156). Streoidlerle kombine kullanımları steroidlere bağlı yan etkileri azaltmakta tedavi etkinliğini artırmaktadır (157). İritasyon yan etkisi oldukça azdır (157) . Haftalık dozu 120 gramı geçmemelidir ve ultraviyole absorbe edici özelliğinden ötürü fototerapi alan hastalarda fototerapi sonrası uygulanmalıdır (156).

2.12.1.3. Kalsinörin İnhibitörleri: Takrolimus-Pimekrolimus

Topikal kalsinörin inhibitörleri psöriasis patogenezinde rol alan IL-2, 4, 5, 13, GM-CSF, IFN-gama ve TNF-alfa üretimini azaltarak etki gösterirler (158). Atrofi yan etkilerinin olmaması nedeni ile özellikle intertriginöz alanlarda tercih edilir ve günde iki kez önerilirler (158). Topikal kalsinörin inhibitörlerinin hafif kaşıntı ve yanma hissi dışında belirgin bir yan etkisi yoktur (158). Hayvan deneylerinde ultraviyole ile birlikteliğinde artmış karsinojenite riski söz konusudur (159).

2.12.1.4. Salisilik asit

Salisilik asit, keratolitik etkisi ile psöriasis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır (160). Korneum tabakasında pH değerini düşürerek keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatır (160). Topikal steroidlerle veya vaselin, hint yağı zeytin yağı gibi solusyonlar içerisinde tedavi başlangıç dönemlerinde tercih edilir (160). Saçlı deride, yoğun hiperkeratotik palmoplantar alanda kullanımı söz konusudur (160). Hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda, fototerapiden hemen önce ve vücut yüzey alanının %20 sinden fazlasından tutulum olduğunda kullanılması uygun değildir (161). Yüksek konsantrasyonlarda iritan özelliktedir (161).

2.12.1.5. Antralin

Plak tip psöriaste uzun yıllar tercih edilen ve epidermal hücrelerde DNA sentez inhibisyonu ile antimitotik, antiprolifetif etki oluşturarak etki eden antralin, deri irritasyonu ve giysileri boyması nedeni ile son yıllarda yerini kozmetik olarak daha kabul edilebilir diğer topikal tedavi seçeneklerine bırakmıştır (162).

2.12.1.6. Katran

Psöriasis tedavisinde kullanılan en eski ajanlardan biri olan katran, DNA sentezini inhibe ederek, epidermal proliferasyonu azaltır (163). Kalın skuamlı plaklarda, özellikle saçlı deride şampuan formunda oldukça etkilidir (163). İritasyon, kötü koku ve giysileri boyaması kullanımını sınırlamaktadır (163). Ultraviyole duyarlılığını artırma özelliği prensibine dayanan Goeckerman yönteminde kömür katranı ultraviyole ile kombine edilir ve bu tedavinin tek başına ultraviyolede daha etkili olduğu gösterilmiştir (163).

2.12.1.7. Tazaroten

Selektif olarak RAR- γ retinoik asit reseptörlerine bağlanarak keratinosit hiperproliferasyonunu azaltan ve keratinosit farklılaşmasını uyararak etki gösteren tazarotenin günde bir kez uygulanması önerilmektedir (164). En sık yan etkisi lokal

irritasyondur (164). Gebelik ve laktasyonda, vücut yüzey alanının % 20 sinden fazlasında kullanılmamalı ve kullanılırken güneş koruması yapılmalıdır (165).

2.12.1.8. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler psöriasis hastalarında günlük deri bakımının bir bileşeni olarak önerilmektedir. Tedavi aralarında kullanımının relapsı geciktirdiği gösterilmiştir (166).

2.12.2. SİSTEMİK TEDAVİLER

2.12.2.1. Fototerapi ve Fotokemoterapi

Güneş ışığının psöriasis lezyonlarının azalttığı gözlemlenmesi ile psöriasis tedavisinde geçtiğimiz yıllarda bir takım fototerapi çeşitleri geliştirilmiş ve uygulanmıştır (167). Fototerapi; topikal tedavilere yanıt alınamayan hastalarda etkili ve maliyet etkin bir tedavi seçeneğidir (167). 1970'li yıllarda uygulanan 290-320 nm dalga boyundaki geniş band UVB, 1988'de yerini daha etkili olan 311 nm dalga boyundaki dar band-UVB ye bırakmıştır (168). Bitkilerden elde edilen fotosensitizan psoranlerin topikal veya sistemik uygulanması ile kombine edilen 320-400 nm ultraviyole dalga boyu ile PUVA 1970 yılında geliştirilmiştir (167).

Fototerapinin bilinen en temel etki mekanizmaları; keratinosit proliferasyonun inhibisyonu, keratinositlerde, dendritik hücrelerde ve Th1 ve Th 17 lenfositlerde apoptozisin indüksiyonu ve Th2 hücrelerinin stümulasyonu, sitokin sekresyonun inhibisyonudur (167). Fototerapi genel olarak hastane şartlarında, bir ışık kabini içinde birkaç saniye ile birkaç dakika arasında değişen aralıklarla ve haftada 2 ila 5 kez uygulanır (167). Başlangıç dozu dbUVB de minimal eritem dozu (MED), PUVA da ise minimal fototoksik doza veya Fitzpatrick deri tipine göre belirlenir (167). MED; maruz kalan ciltte 24 saat sonra gözlenen eritemi üreten en düşük radyasyon dozu olarak tanımlanmaktadır (167). Fototerapi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilir (167).

Fototerapi tedavisi başlanmadan önce hastanın yaşı, deri tipi, deri kanseri öyküsü, güneş ışığı toleransı, bir kabin içerisinde durup durmayacağı, daha önce fototerapi alıp almadığı ve maruz kalınan kümülatif ultraviyole dozu değerlendirilmelidir.

Fototerapi diğer sistemik ajanların kontrendike olduğu şiddetli psöriasis hastalarında, çocuklarda, gebe hastalarda önemli bir tedavi seçeneğidir (167). dbUVB fototerapisi; kalsipotriol, katran ve antralin gibi topikal tedavilerle; sistemik retinoid ve metotreksat gibi konvansiyonel sistemik tedavilerle; adalimumab, etanersept, ustekinumab gibi biyolojik tedavilerle kombinasyonu etkilidir (169). Siklosporin ile kombinasyonu ise deri kanseri riskini artırdığından kontrendikedir (167).

Hedefe yönelik fototerapi ile sınırlı alanların etkilendiği hastalarda lezyonlu bölgelere uygulanarak etkilenmeyen bölgelerin korunması sağlanır. Fototerapi sonrası akut olarak deride kızarıklık, kaşıntı, bül oluşumu gibi yan etkiler ortaya çıkabilir (167). Uzun dönem yan etkileri arasında karsinojenite, fotoyaşlanma ve katarakt yer almaktadır (167).

2.12.2.2. Metotreksat

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz ve timidilat redüktaz enzimlerini inhibe ederek DNA sentezini engelleyen bir antimetabolittir ve aynı zamanda antiinflamatuvar etkili adenozin seviyesini artırarak anti-psöriatik etki gösterir (170). Topikal tedavilere yanıt alınamayan, orta ve şiddetli psöriasis, eritrodermik ve püstüler formlarda psöriatik artritte kullanılan etkili ve maliyeti düşük bir tedavidir (170). Yapılan klinik araştırmalarda tek başına ve adalimumab, infliksimab gibi biyolojik tedavilerle kombinasyonunun etkili olduğu gösterilmiştir (171, 172).

Metotreksat tedavisi öncesi hastalar hastalığın şiddeti, eklem tutulumunun olup olmadığı, renal ve hepatik yetmezlik ve enfeksiyon açısından değerlendirilmeli; tam kan sayımı, karaciğer enzimleri ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalı ve gebelik dışlanmalıdır (170). Metotreksatın oral ve parenteral formları vardır (170). Tedaviye kontrendike bir durum yoksa genellikle 10-20 mg/hafta dozunda başlanır (170). İlacın ilk uygulanmasında 5-10 mg ile test dozu önerilir (173). Ortalama 15 mg/hafta ile %75 hastada PASI 75 yanıtının sağlandığı gösterilmiştir (173). Oral form 24 saat içinde 12 saatlik aralarla, parenteral form haftada tek doz alınır (173). Bulantı, kusma, midede rahatsızlık, ağızda yara ve stomatit gibi gastrointestinal belirtiler ve hepatotiksite gibi yan etkileri azaltmak için metotreksat alımından 24-48 saat sonra 15 mg/hafta dozunda folik asit alınması önerilir (173). Optimal klinik iyileşme için 12-16 hafta beklenilmelidir (173). Remisyon sağlanınca en düşük etkili doz ile tedaviye devam edilir.

Metotreksat tedavisinde karşılaşılan yan etkiler genel olarak mide bulantısı kusma, ağızda yara ve stomatit gibi gastrointestinal semptomlar , hepatotoksite, pulmoner fibrozis, pnömoni, alveolit, enfeksiyon gibi ciddi yan etkilerdir (173). Hepatotoksite açısından düşük risk grubunda olan hastalar için önerilen kümülatif doz 3,5-4 gram iken, alkolizm, kronik karaciğer hastalığı gibi risk faktörü olan hastalarda kümülatif doz 1-1,5 grama ulaşılmca karaciğer biyopsisi yapılması önerilir (173). İnvaziv bir girişim olan karaciğer biyopsisi altın standart olsa da hepatotoksitenin uzun dönem takibi non-invaziv bir teknik olan tip III kollajen aminoterminal propeptid (PIIINP) ölçümü ile de yapılabilmektedir (173).

Metotreksat gebelik ve laktasyonda kesin (173), renal hastalık, immun yetmezlik, Hepatit B ve C enfeksiyonu, aktif enfeksiyon durumlarında rölatif kontrendikedir (173). İlaç kesilmesi sonrasında hem erkek hem de kadın hastalarda 3 ay kontrasepsiyon sağlanmalıdır (173). Her 4-12 haftada bir tam kan ve karaciğer fonksiyon testleri, her 12-24 haftada bir böbrek fonksiyon testlerinin değerlendirilmesi önerilmektedir (173).

2.12.2.3. Asitretin

Psöriasis tedavisinde yer alan ajanların bir çoğunun immunsupresyon etkisinin yanında asitretin, güvenlik profili ve immun supresyon etkisinin olmayışı ile önemli bir tedavi seçeneği olan retinoid türevi etretinatın aktif metabolitidir (174). Etretinat 1970'lerde psöriasis ve bazı keratinizasyon bozukluğu ile giden hastalıkların tedavisinde kullanılan ilk retinoid türevidir. Etretinat teratojenite riski nedeni ile piyasadan kaldırılmıştır. Asitretin etki mekanizması net ortaya konmamakla birlikte; epidermal büyüme hızında azalma, keratinosit farklılaşmasını uyarma, korneositlerin deskuamasyonunu düzenleme, stratum korneum kalınlığında incelme ve endotelial büyüme faktörünü baskılayarak antianjiojenik etki oluşturmaları söz konusudur (174).

Asitretin; plak tip psöriasis, eritrodermik psöriasis, generalize püstüler psöriasis, palmoplantar püstüler psöriasis endikasyonlarında etkindir. 10 ve 25 mg oral kapsül formasyonları mevcuttur (175). Tedaviye genellikle 10-25 mg/gün gibi düşük dozda başlanılır ve hasta tolerasyonuna göre doz yükseltilir.

Asitretine bağlı yan etkiler doz bağımlıdır ve uygun hasta seçimi, yakın takip ve dozun dikkatli bir biçimde belirlenmesi ile en aza indirgenebilir. En sık görülen yan etkiler

mukokutanöz kuruluk ve eritemdir (176). Tedaviye devam edildikçe tolerasyon gelişir. Asitretinle ilişkili olarak tırnaklarda değişiklik (onikoreksiz, onikoşizi, periungal piyojenik granulom), baş ağrısı, psödötümör serebri, gece körlüğü, hiperostozis, karın ağrısı ve bulantı gibi yan etkiler de bildirilmiştir (176). Hastaların % 25-40'ında doz orantılı olarak hiperlipidemi görülür (176). Diyet değişiklikleri, egzersiz ve gereğinde hipokolestrolemik ilaçların tedaviye eklenmesi gündeme gelebilir (176). Obez, alkol kullanan, ailevi hiperlipidemi öyküsü olan, sigara kullanan hastalarda hiperlipidemi açısından yakın takip gereklidir (176). Transaminazlarda artış % 15 hastada görülür (176). Asitretinin bilinen en ciddi yan etkisi teratojenitedir (176). Gebelik Kategorisi X'dir ve tedavi kesildikten sonrasında üç yıl boyunca da etkili kontrasepsiyon uygulanmalıdır (176).

Hastaların asitretin tedavisi öncesi tam kan sayımı, transaminaz tetkikleri, serum üre-kreatinin değerleri, serum lipidleri değerlendirilmeli, kadın hastalarda gebelik mutlaka dışlanmalıdır (176).

Asitretin, kronik plak tip psöriasisde etkinliğinin nispeten geç başlaması ve hastalarının toleransı göz önünde bulundurulduğunda diğer tedavi seçenekleri ile sık kombine edilir. UV fototerapi ile kombine edildiğinde (re-dbUVB) etkinliği artar (177). Biyolojik ajanlarla da kombinasyonu güvenli ve etkindir (178).

2.12.2.4. Siklosporin

Siklosporin A, 1990'lü yıllardan beri psöriasis tedavisinde kullanılan bir oral kalsinörin inhibitörüdür (179). Siklofilin ile kompleks oluşturarak, aktive T hücrelerinin nükleer transkripsiyon faktörünün aktivitesini azaltır (179). IL-2, IFN- γ ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salınımını engelleyerek antipsöriatik etki gösterir (179). Plak tip psöriasis, püstüler psöriasis ve eritrodermik psöriasis hastalarında endikedir (179). Özellikle hızlı bir semptomatik iyileşme istenen hastalarda, gebelik kategorisi C olması sebebi ile gebelik düşünen veya gebe hastalarda tercih edilebilecek bir tedavi seçeneğidir (179). Psöriasis tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2,5 mg/kg gün olup genellikle 12 saat aralıklarla alınır (179). Randomize klinik çalışmalarda 12-16 haftada 2,5-5 mg/kg dozunda hızlı bir remisyon sağladığı gösterilmiştir (179).

Sikloporinin en önemli yan etkileri nefrotoksite (intersitisyel fibrozis ve renal tubuler atrofi), malignite riskinde artış (deri, lenfoproliferatif maligniteler) ve

immunsupresyondur (180). Hastalar ayrıca hiperlipidemi, hiperkalemi, hipomagnezemi, myalji, hipetriköz, gingival hiperplazi gibi yan etkiler açısından da değerlendirilmelidir (180). Tedavi öncesi tam kan, serum üre, kreatinin, magnezyum, potasyum değerleri, Hepatit B, C ve HIV serolojisi tetkikleri yapılmalı, başlangıç kan basıncı değeri ölçülmelidir (180). Hastalar ilk 3 ay her 4 haftada 1 kez sonrasında 6-8 haftada bir klinik ve laboratuvar olarak değerlendirilmelidir (180).

Siklosporin tedavisi açısından hipertansiyon, uzun süre veya hali hazırda fototerapi alıyor olmak rölatif kontrendike durumlardır (180). Serum kreatinin değerinde % 30 dan fazla artış olması durumunda ilaç dozu azaltılması veya ilacın kesilmesi önerilir (180). Hızlı ve etkin bir tedavi olmasına karşın kümülatif tedavi süresinin 2 yıl olması uzun dönem tedavide dezavantaj oluşturmaktadır (180).

2.12.2.5. Biyolojik Tedaviler

Biyolojik ilaçlar; metotreksat, asitretin, siklosporin fototerapi/fotokemoterapi tedavilerinden yanıt alınamayan, bu tedavileri tolere edemeyen veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta -şiddetli psöriasis, ayrıca görünür alanların tutulduğu ve fonksiyonel kaybın meydana geldiği durumlarda kullanılan yeni nesil tedavi ajanlarıdır (109). Ülkemizde TNF- α blokörlerinden etanersept, infliksimab ve adalimumab; interlökin 12-23 monoklonal antikoru ustekinumab ve interlökin 17A monoklonal antikoru sekukinumab psöriasis tedavisinde endike ve ödeme kapsamındadır. Psöriasis patogenezinde rol alan sitokinlerin keşfiyle, bu molekülleri hedef alan daha spesifik tedaviler geliştirilmiştir.

Biyolojik tedavi öncesi ayrıntılı anamnez, fizik muayene, hastalık şiddeti, dermatolojik yaşam kalite indeksi, biyolojik tedaviye kontrendike bir durum olmadığı değerlendirilmelidir (181).

Tedavi öncesinde tam kan sayımı, transaminazlar, enfeksiyon belirteçleri, Akciğer grafisi, böbrek fonksiyon testleri ve tüberküloz açısından PDD tetkiklerinin yapılması önerilir (109). Aktif enfeksiyon varlığında, aktif tüberkülozda, 5 yıldan daha kısa süreçte malignite öyküsü, ileri derece kalp yetmezliği ve demiyelinizan hastalık durumunda biyolojik tedaviler kontrendikedir (182). Ülkemizde mevcut biyolojik tedavilerin kullanımı

sırasında her üç yada bir; deri ve zührevi hastalıkları, göğüs hastalıkları ve iç hastalıkları tarafından onaylanan “İlaç Güvenlik İzlem Formu” nun doldurulması zorunludur.

2.12.2.5.1. Etanercept

Etanercept; insan rekombinan TNF reseptör p75 füzyon proteinidir (183). TNF- α ve β 'ya bağlanarak TNF- α aracılı hücrel yanıtı engeller ve proinflatuar sitokinlerin aktivitelerini regüle eder (183). 2002 yılında psöriatik artrit, 2004 yılında da psöriasis tedavisinde endikasyon almıştır (183). Önerilen indüksiyon dozu (ilk 12 hafta) haftada 2 kez 25 mg veya 50 mg'dır. İdame dozu (12. Hafta sonrası) haftada 25 mg veya 50 mg'dır (183). Hastaların %25'inde ortalama 6-7 haftada PASI75 yanıtı sağlanır (183). Etanercept aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur (183). Tedavi etkinliğinin artırılması amacıyla düşük doz metotreksat ile kombine edilebilir (171).

2.12.2.5.2. İnfliksimab

İnfliksimab hem çözünebilir hem de transmembran TNF- α ya bağlanarak stabil kompleksler oluşturan kimerik monoklonal bir antikordur (184). 5mg/kg dozunda infüzyon şeklinde uygulanır; 0.,2. ve 6 haftalarda indüksiyon sonrasında her 8 haftada bir idame yapılır (184). Avantajı hızlı ve belirgin klinik yanıt göstermesidir (184). Düzensiz kullanımı antikor gelişimine neden olarak ilaç etkinliğini azaltır (184). Akut infüzyon reaksiyonları sıklıdır. Ortalama 3.5 hafta sonrasında % 25 hastada PASI75 yanıtına ulaşılması beklenir (184).

2.12.2.5.3. Adalimumab

TNF- α 'a karşı monoklonal antikor olan adalimumab, etkinliğini TNF ile TNF reseptörleri arasındaki etkileşimi engelleyerek gösterir (185). Psöriasis, psöriatik artrit dışında; Crohn Hastalığı, Ülseratif kolit, Romatoid artrit, Hidradenitis Suppurativa, Üveit gibi endikasyonlarda da kullanılmaktadır (185). Ortalama 4.6 haftada %25 hastada PASI 75 değerine ulaşılması beklenir. Başlangıçta 80 mg, 1 hafta sonrasında 40 mg ile indüksiyon yapıp, 2 haftada 1 kez 40 mg ile idame edilir (185). Yetersiz klinik yanıt durumunda doz haftada 40 mg'a yükseltilebilir (185). Enjeksiyon yeri reaksiyonları sıklıdır (185).

2.12.2.5.4. Ustekinumab

Ustekinumab, interlökin 12 ve 23'ün p40 subünitesini hedef alarak etki gösteren monoklonal antikordur (186). P40 subünitesinin bağlanması ile interlökin 12 ve 23 reseptöre bağlanamaz ve böylece Th1 ve Th17 hücrelerinin IL-12 ve 23 aracılığıyla gerçekleşen differansiasyonu önlenir (186). İlaç vücut ağırlığı 100 kg'den az olan hastalarda 45 mg, 100 kg'den fazla olan hastalarda ise 90 mg subkutan yolla uygulanır (186). Sıfırıncı ve 4. haftalarda yapılan indüksiyondan sonra 12 haftada bir enjeksiyona devam edilir (186). 12 haftada bir uygulanması hasta uyumu açısından avantajdır.

2.12.2.5.5. Sekukinumab

Sekukinumab interlökin 17A'yı hedef alan insan monoklonal antikorudur (187). 2015 yılında psöriasis tedavisi için FDA onayı almış ve ülkemizde 2018 yılında psöriasis endikasyonunda geri ödeme kapsamına alınmıştır. Psöriatik artritte ve dirençli saçlı deri psöriasisinde de etkili olduğu ortaya konmuştur (187). Önerilen doz ilk 4 hafta boyunca haftada bir kez 300 mg sonrasında her 4 haftada 1 kez 300 mg'dır (187).

2.12.2.5.6. Efalizumab

Efalizumab orta ve şiddetli psöriaste kullanılan Lökosit-Fonksiyon-Antijen tip 1 (LFA-1)'in α subünitesine bağlanarak T hücre aktivasyonunu engelleyen rekombinan humanize IgG1 monoklonal antikorudur (188). İlaç ilişkili bildirilen progresif multifokal lökoensefalopati olguları nedeniyle ilacın kullanımı askıya alınmıştır.

2.12.2.5.7. Diğer Biyolojik Ajanlar

Tildrakizumab ve Guselkumab IL-23, İksekizumab IL-17A, Brodalumab ise IL-17RA monoklonal antikorları diğer biyolojik tedavilerdir (189, 190). Sitokinleri hedef alarak etki eden bu biyolojik ajanların klinik çalışmalarında güvenli ve etkili oldukları gösterilmiştir. Bimekizumab IL-17A, Risankizumab IL-23'ü hedefleyen ve henüz araştırma aşamasında olan biyolojik ajanlardır (191, 192).

2.13. PSÖRİASİS VE OBEZİTE

Psöriasis toplumda ortalama %2-4 sıklıkta görülen; fiziksel ve sosyal etkileri olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). İnsulin bağımlı diyabet, depresyon, koroner kalp hastalıkları kadar yüksek mortaliteye sahip olmamasına karşın yaşam kalitesini en az bu hastalıklar kadar etkilediği gösterilmiştir (9). Ayrıca psöriatik artrit, diyabet, metabolik sendrom, deri kanseri gibi bazı eşlik eden komorbiditelerin varlığı psöriasisin patogenezinin iyi anlaşılması ve etkin tedavi edilmesi gerekliliğini doğurmaktadır (152). Son 20 yılda patogenezin daha net anlaşılması ile tedavi modalitelerinde önemli gelişmeler olmasına karşın psöriasis gelişiminde halen aydınlatılmamış noktalar mevcuttur (68).

Günümüzün kabul gören görüşü; psöriasisin genetik yatkınlık temelinde çevresel faktörler ve immunitenin etkileşimi ile ortaya çıkan sistemik bir hastalık olduğudur (24). Son yıllarda immün aracılı hastalıklar gibi psöriasisin de prevalansının arttığı gözlemlenmiştir (193). 2009'da yapılan 1970 ve 2000 yılındaki psöriasis prevalansını kıyaslayan bir çalışmada prevalansın 2000 yılında neredeyse iki katına çıktığı ortaya konmuştur (193). Genetik faktörler sabit tutulduğunda; söz konusu prevalans artışı değişen çevresel faktörlerle açıklanmaya çalışılmıştır (193). Yüksek yağlı, fazla tuzlu, yüksek şekerli diyet ve azalmış fiziksel aktivite gibi değişiklikler son 30 yılın çevresel değişikliklerinde ön sıralarda yer almaktadır (193). Psöriasis prevalansındaki artışa bu yaşam tarzı değişikliği sebep gösterilmiş ve buradan psöriasis hastalarının vücut yağ oranının normal popülasyona göre daha yüksek olduğu iddiası doğmuştur (58). Diğer taraftan yağ oranı yüksek obez olarak nitelendirilen psöriasis hastalarında psöriasisin daha şiddetli seyrettiği çeşitli çalışmalarda gözlemlenmiştir (58). Psöriasisli bireylerde artmış vücut yağ oranının net patogenezi henüz ortaya konmamıştır (194). Obez bireylerde artmış psöriasis şiddeti ise adipositlerden artan inflamatuvar mediyatör salınımı ile ilişkilendirilmiştir (194). Özetle obezite ile psöriasis arasındaki ilişkinin iki yönlü olduğu; günümüzün kabul gören hipotezidir (195, 196). Her iki hastalığın da genetik yatkınlık zemininde çevresel ve immunolojik faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıktığı gerçeği ve ortak patogenik faktörlerin keşfi bu sık görülen ve fiziksel ve ruhsal yaşantıyı etkileyen iki hastalığın ilişkisini ortaya koymak adına yapılacak çalışmalara ilham oluşturmıştır (196).

Psöriasis ile obezite arasındaki ilişkiye dair ilk araştırmalardan biri 10 yıl süresince takip edilen 159 200 İsveç’li bireyde yapılan psöriasis ile ilişkili hastalıkları değerlendiren çalışmadır (197). Söz konusu çalışmada psöriasis ve obezite birlikteliği kayda değer anlamlı bulunmuştur (197). 1995 yılında yaklaşık %7’sinin psöriasisli olduğu 40000 kişi ile yapılan bir çalışmada obezite prevalansı psöriasisli bireylerde önemli derecede yüksek saptanmıştır (17).

Psöriasisli 560 ve psöriasis olmayan 690 bireyle ile yapılan bir çalışmada psöriasis gelişme riskinin fazla kilolu ve obez kişilerde daha yüksek olduğu saptanmıştır (58). Hafif –orta şiddette 127706, şiddetli 3854 psöriasisli hastanın incelendiği bir çalışmada obezite gelişme riskinin hafif ve orta şiddetli psöriasis hastalarına kıyasla şiddetli psöriasis hastalarında daha yüksek olduğu gösterilmiştir (198).

Herron ve ark.’ı 557 psöriasisli hastaya geçmişe yönelik vücut ağırlığı durumlarını sorgulayarak yaptıkları retrospektif çalışmada; psöriasisli hastaların tanı aldıktan sonra kilo aldığını göstermiş ve psöriasisin obeziteyi tetiklediğini öne sürmüşler ve psöriasisin obeziteden önce olduğu görüşünü desteklemişlerdir (199).

Rucevic ve ark.’ı ise 82 psöriasisli yatan hastaya 4 hafta boyunca yağ oranı azaltılmış düşük kalorili diyet vermiş, 4 hafta sonrasında düşük kalorili diyet alan hastaların normal diyet alan hastalara göre daha belirgin klinik düzelme gösterdiğini ve obezitenin psöriasisi tetiklediğini ve şiddetlendirdiğini savunmuşlardır (200).

On altı gözlemsel çalışmanın meta analizini sunan 2.1 milyon hastanın değerlendirildiği çalışmada psöriasis hastalarında obezite gelişim riskinin normal popülasyona göre yüksek olduğu ve psöriasis şiddeti ile obezite gelişim riskinin de orantılı olduğu ortaya konmuştur (194).

Sekizyüz doksan ikisinin psöriasis olduğu 78626 hemşirenin 14 yıllık gözlemi ile yapılan çalışmada VKI ve psöriasis gelişim riski arasında pozitif bir korelasyon olduğu gösterilmiş ve obezitenin psöriasis için bağımsız bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (201).

Bryld ve ark. obezite ve psöriasis arasındaki zamansal ilişkiyi araştıran 309157 çocuğun değerlendirildiği çalışmada; kadın cinsiyet için yetişkinlikte gelişen şiddetli psöriasisin 12 yaşında artmış VKI ile yakın ilişkili olduğu ortaya konmuştur (202).

Psöriasis ve obezite arasındaki ilişkinin mekanizmasının daha net anlaşılması adına bir çok çalışma yürütülmüştür (195, 203-205). Psöriasisli hastaların diyet alışkanlıklarının değerlendirildiği bir çalışmada; kontrol grubuna kıyasla psöriasis hastalarının daha yüksek yağlı yiyecekler ve daha fazla alkol tükettikleri tespit edilmiştir (206). Ayrıca sosyal izolasyon, depresyon, kendine güven kaybı yaşayan psöriasis hastalarının fiziksel aktivitelerinde de azalma olduğu gözlemlenmiştir (206).

Obez bireylerde yağ dokusundan salınan artmış IL-6, TNF- α , gibi sitokinler ve leptin, resistin gibi adipokinlerin meydana getirdiği kronik bir inflamasyonun; Th17'nin uyarılması ile psöriasis gibi otoimmün hastalıkların gelişim sürecinde etkili olduğu ortaya konmuştur (207). Batı tipi yüksek kalorili ve yağlı diyetin barsak mikrobiyomunu değiştirerek Th17/T reg dengesini bozarak psöriasis gelişimde etkili olduğu iddia edilmiştir (208).

Ortak patogenetik mekanizmaları aydınlatmaya yönelik yapılan çalışmalardan birinde psöriasis hastalarında adiponektin, apelin ve leptin gibi adipoz dokulardan sekrete edilen maddelerin düzeylerini araştırılmıştır (209). Bu çalışmada psöriasisli hastalarda kontrol grubuna göre serum adiponektin düzeylerinde anlamlı düşüklük; leptin, apelin düzeylerinde anlamlı yükseklik saptanmış, adiponektin ve psöriasis patogeneğinde önemli role sahip olan TNF- α 'nın hedef hücrelerde birbirlerinin etkilerini antagonize ettiği gösterilmiştir (209). Bir kaç çalışmada psöriasisli obez hastalarda serum leptin ve resistin seviyelerinin psöriasis şiddeti ile korele olduğu ortaya konmuştur (203, 210, 211). Diğer bir çalışmada leptinin bir T hücresi uyarıcısı olduğu ve adipoz dokudan salınan leptinin otoimmün patofizyolojide etkili olarak psöriatik inflamasyonu tetiklediği gösterilerek obezite ve psöriasis arasında patofizyolojik ilişkinin olduğu savunulmuştur (203).

Danimarka'da ikizler arasında yapılan bir çalışmada, psöriasis, tip 2 diyabet ve obezite arasında güçlü bir ilişki ve üç durum arasında genetik bir bağlantı olduğunu gösteren bazı kanıtlar bulunmuştur (205). Yapılan bir çalışmada psöriasis ile en çok ilişkilendirilen gen HLA-Cw6 pozitif obez hastalarının psöriasis geliştirme riskinin 35 kat normal kilolu HLA-Cw6 pozitif bireylerde 8,3 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur (212).

2.13.1. OBEZİTE

2.13.1.1. Tanım

Obezite; besin alımının ve enerji harcamasından fazla olması sonucu, vücuttaki fazla enerjinin yağ dokusunda depolanması ve bunun sonucu olarak ve artmış vücut ağırlığı ve yağ oranı ile karakterize kronik bir durumdur (213). Dünya sağlık örgütü sınıflamasına göre; kilogram cinsinden vücut ağırlığının metrekare cinsinden boyun karesine bölünmesi ile elde edilen Vücut Kitle İndeksi (VKİ, Body Mass Index(BMI)) 18.8-24.9 arasında olan bireyler normal kilolu, 25-29,9 arasındaki bireyler fazla kilolu ve 30 üzerinde olan bireyler obez olarak değerlendirilir (213).

Obezite; genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan ve kronik inflamasyon oluşturan bir durumdur (213). Kardiyovasküler ve endokrin sistemde çeşitli patolojilere yol açan önemli ve yaygın bir halk sağlığı problemi olan obezite Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından en riskli 10 hastalık içinde değerlendirmiştir (213).

2.13.1.2. Epidemiyoloji

Genetik, beslenme alışkanlıkları, yaş, cinsiyet, fiziksel aktivite, sosyoekonomik durum, psikolojik etmenler gibi birçok değişik faktöre bağlı olarak ortaya çıkan obezite; tüm dünyada sıklığı giderek artan, genel sağlık üzerinde bir çok olumsuz etkileri olan bir hastalıktır (214). Başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada obezite prevalansı gün geçtikçe artmaktadır (214). Dünyada obezite sıklığı Dünya Sağlık Örgütü 2014 verilerine göre; 18 yaş üzeri kadınlarda %14.9, erkeklerde %10.8'dir (214). Fazla kilolu ve obezite prevalansının en yüksek olduğu bölge Amerika (fazla kilolu birey: %62, obez birey: %26), en düşük olduğu bölge Güneydoğu Asya (fazla kilolu birey: %14, obez birey: %3)'dir (214). Avrupa, Doğu Akdeniz ve Amerika'da kadınların %50'sinden fazlasının fazla kilolu olduğu, tüm bölgelerde de obezite prevalansının kadınlarda daha fazla olduğu görülmüştür (214). Eğer artış bu şekilde devam ederse 2030 yılına gelindiğinde, dünyadaki yetişkin nüfusun yaklaşık % 38'inin fazla kilolu ve % 20'sinin de obez olacağı tahmin edilmektedir (214).

Ülkemizde tıpkı dünyada olduğu gibi obezite prevalansı artmaktadır (215). 1997-1998 yılları arasında 540 merkezde gerçekleştirilen Türk Diyabet Epidemiyoloji çalışmasında (TURDEP-I) obezite prevalansı kadınlarda %30, erkeklerde %13 bulunurken; 2010 yılında aynı merkezlerde yapılan çalışmada (TURDEP-2) prevalans kadınlarda %44, erkeklerde %27, genel toplumda %35 olarak bulunmuştur (215, 216). Obezite sıklığı Doğu Anadolu’da en düşük, diğer bölgelerde birbiri ile benzer oranda gözlemlenmiştir (216). Çalışmanın yapıldığı iller içerisinde Erzurum obezitenin en düşük, Adana ise %43,5 ile obezite prevalansının en yüksek saptandığı il olmuştur. İstanbul, Ankara, Bursa, Konya, Samsun ve Malatya’da ise obezite sıklığı %35’in üzerinde olup 12 yıl önceki ilk çalışmaya kıyasla ciddi artış göstermiştir (216).

2.13.1.3. Patogenez

Obezitenin gelişiminde genetik/epigenetik etmenler ile çevresel faktörler, davranışsal/sosyal etmenler, kronik stres arasındaki etkileşimler sorumlu tutulmuştur (217).

İnsan vücudunda üç çeşit yağ dokusu bulunur (218). Beyaz yağ dokusu, enerji depolanmasından; kahverengi yağ dokusu ve bej yağ dokusu ise enerji harcanmasından sorumludur (201). Beyaz (ve bej) adipoz doku esas olarak cilt altında bulunmakla birlikte, kalp, karaciğer, pankreas ve iskelet kaslarında ektopik olarak birikebilir (218). Günümüzde yağ dokunun enerji depolama görevinin yanında endokrin, otokrin ve parakrin bir organ olduğu; lipid ve glukoz metabolizmasında, insülin aracılı mekanizmalarda rolünün olduğu görüşü kabul görmüştür (218, 219).

Yağ dokusunun temel hücresi adipositlerden salınan adipokinler; sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar sitokinler olarak sınıflandırılabilir (219). C- reaktif protein (CRP), Transforme edici büyüme faktörü β (TGF β), plasminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), IL 6, leptin, adiponektin ve TNF- α gibi sitokinler obezitedeki kronik inflamatuvar durumun meydana gelmesinde rol oynamakta, ayrıca diğer inflamatuvar hastalıklarla ilişkisini açıklamaktadır (219). Adipokinler bu etkileri ile; insülin direnci, dislipidemi, hiperkoagülasyon ve endotelial disfonksiyon gelişiminde rol oynamaktadır (219).

Adiponektin; adipositlerden salınan, IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistlerini indükleyerek ve TNF α , IL-6 ve ICAM-1 salınımını engelleyerek antiinflamatuvar etki

gösteren bir adipokindir (220). Düzeyleri VKI değeri ile ters orantılı bulunmuş ve psöriasis, tip 2 diyabet ve metabolik sendromda da düşük düzeyde olduğu görülmüştür (220).

Leptin; büyüme ve gelişme için yağ depolarının yeterliliğinin düzenlenmesi ve iştah kontrolünde görev aldığı düşünülen bir hormondur (203). Yüksek leptin seviyelerinin T helper 1 yanıtını indüklediği, makrofaj aktivasyonu ile IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerini dolaylı yoldan yükselttiği ve böylece inflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (203). Psöriasis hastalarında yapılan çalışmalarda saptanan yüksek leptin seviyeleri kronik inflamasyon ve keratinosit hiperproliferasyonundan sorumlu tutulmuş ve hastalık şiddeti ile doğru orantılı olarak bulunmuştur (203, 221). Ayrıca bir çalışmada obezite ve metabolik sendrom olmayan psöriasisli hastalarda kan ve doku leptin seviyesi yüksek saptanmıştır (221).

Omentin; visseral yağ dokusundaki vasküler ve stromal hücrelerden salınan, insülin duyarlılığını artıran bir protein olup, düzeyleri obezite ile ters orantılı bulunmuştur (222). Psöriasis hastalarında da omentin seviyelerini araştıran çalışmalarda psöriasislilerde omentin seviyesi psöriasisi olmayan bireylere kıyasla düşük saptanmıştır (222).

Kimerin; hepatik ve glukoz metabolizmasında rol oynayarak yağ doku gelişimini düzenleyen bir proteindir (223). Aynı zamanda plazmositik dendritik hücrelerde ve nötrofillerde kemotaksis sağlar. Kimerin seviyeleri obez hastalarda yüksek saptanmıştır (223). Kimerinin, kronik inflamasyon ve metabolizma arasında bir ilişki kurduğu ve tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık gibi hastalıklara bağlantı sağladığı gösterilmiştir (223). Psöriasis hastalarında kimerin seviyeleri obezitedeki gibi yüksek saptanmış; psöriatik lezyonlardan kültüre edilen fibroblastlarda; yüksek seviyelerde kimerin mRNA'sının eksprese edildiği bulunmuştur (223). Kimerin/ChemR23 yolağının plazmositik dendritik hücre migrasyonunu teşvik ederek; psöriasis gelişiminin erken evrelerinde etkili olduğu savunulmuştur (224).

Lipocalin; yüksek seviyeleri obezite, hipertansiyon, diyabet ve çeşitli malignitelerle ilişkisi ortaya konmuş antimikrobiyal özellikli bir adipokindir. Psöriasis hastalarında serum lipokalin düzeyleri yüksek bulunmuştur (224).

Apelin; obezite ve artmış insülin seviyesi ile miktarı artan; insülin direncini düzenleyen ve adiponektin seviyelerini etkileyen biyoaktif bir peptittir (225). Psöriasis hastalarında

serum apelin seviyeleri yüksek bulunmuş, fakat hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmemiştir (225).

Vaspin; yağ depolarının düzenlenmesinde rol alan, antiinflamatuvar özellikte; obezite ve insülin direnci durumlarında seviyeleri artan bir adiponektindir (226). Ayrıca keratinositlerin de önemli bir vaspin kaynağı olduğu ve keratinosit proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (227). Obezitenin aksine psöriatik lezyonlarda vaspin seviyesi düşük bulunmuştur (227).

Serbest yağ asitleri (Free Fatty Acids,FFA); yağ dokudan üretilen; oksidatif stress oluşturarak inflamasyona neden olan maddelerdir. Artan plazma FFA seviyeleri obezite ile ilişkili insülin direncinin ve kardiyovasküler hastalığın önemli bir sebebidir. Serbest yağ asitleri dendritik hücreleri uyarak Th1/Th17 üzerinden proinflamatuvar yanıt oluşturarak psöriasis gelişiminde etkili olurlar (228).

Resistin; yağ dokusu makrofajları ve monositlerden salınan ve artmış seviyeleri inflamasyon, endotelial disfonksiyon, obezite ve insülin direnci ile ilişkilendirilmiş bir moleküldür (229). Yapılan çalışmalar psöriasis hastalarında resistin seviyesinin arttığını göstermiş ve bu insülin direnci ve obezite ile bağlantılandırılmıştır (229). Ayrıca tedavi öncesinde yüksek bulunan resistin seviyelerinin tedavi sonrası düştüğü gösterilmiş ve serum resistin seviyesinin hastalık şiddeti ile korelasyonu ortaya konmuştur (222).

Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1); doku plazminojen aktivatör etkisini engelleyerek antifibrinolitik etki gösteren bir inhibitördür (230). Serum PAI-1 seviyeleri artmış visseral yağ dokusu ile doğru orantılıdır (230). Ortaya çıkan hiperkoagülasyon; kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde rol oynamaktadır (230). Yapılan çalışmalarda psöriasis hastalarında PAI-1 seviyelerinin yüksek, iyileşme döneminde ise düşük olarak bulunması; PAI-1 in psöriasis patogeneğinde rolü olabileceğini düşündürmüştür (230).

Tümör Nekrozis Faktör (TNF α); başta makrofajlar olmak üzere, monositler, lenfositler, yağ doku makrofajları, mast hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar bir sitokindir (231). Obezlerde TNF α 'ya ait mRNA'nın ekspresyonu, normal insanlara göre 2-2,5 kat yüksek bulunmuştur (231). Aynı şekilde kilo kaybı ile TNF- α seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir (231). TNF- α , adipoz dokuda kendinin, IL-6, resistin, visfatin gibi sitokinlerin salınımını uyarır ve inflamasyonda anahtar rol oynar (231). TNF- α ayrıca insülin reseptör substrat 1'in serin fosforilasyonunun indüksiyonu yoluyla insülin direnci

gelişimine katkıda bulunur (231). Yüksek TNF α seviyeleri ayrıca serbest yağ asitlerinin salınımına ve oksidatif strese neden olur (231). Psöriasis patogeneğinde de TNF α 'nın önemi büyüktür (232). Psöriasteki yüksek TNF α ; seviyeleri bozulmuş lipid metabolizması, insülin direnci, artmış VKI, endotelial disfonksiyon ile ilişkilendirilmiştir (232).

İnterlökin-6 (IL-6); antiinflamatuvar ve proinflamatuvar özelliği olan önemli sitokinlerden biridir (233). Hematopoez ve immun cevap oluşumunda düzenleyici rolü vardır (233). IL-6, fibroblast, monosit, makrofaj ve endotelial hücreler tarafından üretilir (233). Dolaşan IL-6'nın %30'unun yağ doku kaynaklı olduğu gösterilmiştir (233). Artmış IL-6 seviyeleri; artmış VKI, insülin direnci ve aterosklerozla ilişkilendirilmiştir (233). Psöriaste aktif keratinosit ve monositlerden IL-6 salınımının arttığı gösterilmiştir (234).

2.13.1.4. Genetik ve Çevresel Faktörler

Obezite de tıpkı psöriasis gibi genetik ve çevresel faktörlerin birlikte etkili olduğu kronik hastalıklardan biridir. Yapılan aile ve ikiz çalışmalarında, kalıtımın BKI üzerindeki etkisi %40- 70 oranında bulunmuştur (235). Diğer yandan obezitenin ortaya çıkmasında ve son yıllarda fazla kilolu ve obez popülasyonun artmasında çevresel koşulların etkisi büyüktür (236). Günümüzde lezzetli, ucuz ve enerji içeriği yüksek gıdalara ulaşmak oldukça kolay, fiziksel aktivite ile harcanan enerji ise gelişen teknoloji sayesinde oldukça düşüktür (236). Enerji alımı ve harcanması arasında dengesizlik genetik zemini olan kişilerde artmış vücut yağ oranı ve obezite ile sonuçlanmaktadır (236). Bunun yanı sıra kişinin yeme alışkanlıkları, mesleği, sosyoekonomik çevresi intestinal mikrobiyotadaki değişiklikler, eşlik eden kronik hastalık ve ilaç kullanımı, anne sütü ile beslenme durumu, erken çocukluk dönemindeki beslenme alışkanlıkları, deneyimledikleri duygusal stres, eşlik eden depresyon, dürtü kontrol bozuklukları da obezite gelişiminde önem arzeden çevresel faktörler arasındadır (237, 238) Bireylerin 'obesojenik' değişimlere verdikleri yanıtların farklı olmasında genetik yapının anahtar rolü vardır (238).

Günümüzde obezitede suçlanan genetik faktörler 3 temel grupta incelenmektedir (239):

- a) Sendromik obezite; zeka geriliği, organ anomalileri ve bir takım kromozomal bozuklukların eşlik ettiği olgulardır.

- b) Monogenetik obezite; tek gen bozukluklularının obezite gelişiminde etkili olduğu gösterilen gruptur.
- c) Poligenik obezite; birden fazla genin toplumda sık rastlanan obezite ile ilişkili genetik varyantlarının etkili olduğu olguları tanımlar.

a)Sendromik Obezite

Bazı fiziksel ve gelişimsel anomalilerle birliktelik gösteren sendromik obezite ; Mendeliyan kalıtım gösteren yaklaşık 30 klinik kompleks içermektedir (240). En çok bilinen sendromik obezite olguları; Prader-Willi Sendromu, Bardet Biedl Sendromu, Alström Sendromu'dur (240). Prader-Willi sendromu; mental retardasyon, hiperfaji, hipogonadizm ve obezite ile karakterize bir sendromdur. Suçlanan genetik defekt 15q11.2-q12 'da paternal segment yokluğudur (241). Bardet Biedl sendromu; erken başlangıçlı obezitenin yanında parmak anomalileri, mental problemler, renal bozuklukların görüldüğü ve gelişimde 11q13, 16q21 , 3p13, 2q31 gibi 11 kromozom lokusunun ilişkilendirildiği bir sendromdur (242).

b)Monogenik Obezite

Günümüzde obezite ile ilişkilendirilmiş yaklaşık 11 ayrı gende 200 tek gen mutasyonu tanımlanmıştır (243). Tek gen mutasyonlarının neden olduğu obezite olgularında genlerin bir çoğu *Leptin-Melanokortin* yolağının komponentlerinin kodlanmasında rol alır (244).

Vücutta fazla miktarda yiyecek alımı yağ olarak depolanır ve yağ dokusu hücrelerinden leptin salınımını uyarır (244). Leptin; kan beyin bariyerini geçerek hipotalamustaki arkuat nükleusu uyarır. Burada melanokortin nöronlarından Proopiomelanokortin (POMC) üretimi indüklenir. POMC'un ürünlerinden biri olan Melanokortin Stimule Edici Hormon (MSH); melanokortin reseptör 4'ü stimüle eder ve böylece besin alımı azaltılır (244). MSH; melanokortin 3 reseptörünü uyararak da enerji depolanmasını engeller. Leptin ayrıca melanokortin reseptörlerini bloke ederek besin alımını dolaylı yoldan tetkikleyen Aguti ilişkili Protein (AgRP) ve Nöropetit Y üreten nöronları inhibe eder. Beyin Kaynaklı Nörotropik Faktör (BDNF); metabolizmayı hızlandırır ve gıda alımını azaltır (244). Leptin eksikliği, leptin reseptör bozukluğu, POMC eksikliği, POMC'u ara ürünlere çeviren prohormon konvertaz 1 enziminde defekt,

melanokortin 3 ve 4 reseptöründe defekt, beyin kaynaklı nörotrofik faktörde defekte yol açan genler insan obezitesinin en çok suçlanan monogenetik bozukluklarını oluşturmaktadır (244). Monogenik obeziteden sorumlu genler tablo 4’te özetlenmiştir.

Tablo 4 Monogenik Obezite Formları

GEN ADI	BULUNDUĞU KROMOZOM
Leptin (LEP)	7q31.3
Leptin Reseptör (LEPR)	1p31
Melanokortin 4 reseptör (MC4R)	18q22
Prohormon Konvertaz1 (PCSK1)	5q15
Proopiomelanokortin (POMC)	2p23.3
Nörotrofik Tirozin Kinaz reseptör 2(NTRK2)	6q16.3
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)	11p13
Single-minded Homolog 1 (SIM1)	6q16.3

c)Poligenik Obezite

Vücut ağırlığının belirlenmesinde etkili olan gen varyantları poligenik obezitenin gelişiminden sorumlu tutulmaktadır. Poligenik obezite ile ilişkili olabileceği düşünülen genler; tek nükleotid polimorfizm (SNP) analizleri, sorumlu tutulan aday gendeki ya da yakındaki nükleotit tekrarlarının değerlendirilmesi ile ortaya çıkarılmaktadır (245). Söz konusu aday genler enerji homeostazisinde ve yeme alışkanlıklarındaki biyolojik etkileri; nöronal fonksiyonlar, iyon kanalları üzerindeki tesirleri sebebiyle obezitede rolü olduğu düşünülen genlerdir (245). Aile çalışmaları, farklı etnik gruplarda çalışmalar ile bazı genlerin vücut kitle indeksi üzerine etkilerini desteklemiştir (245). Obezite ile ilişkili olabileceği ortaya konan 244 aday genden lojistik regresyon analizi ile 22 tanesi aday gen olarak kabul görmüştür (245). Yapılan çalışmalarda yağ kütlesi ve obezite ilişkisi 16q12.2’de yer alan FTO geninin birinci intronik bölgesindeki bazı tek nükleotit polimorfizmlerinin artmış vücut ağırlığı ve beden kitle indeksi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur (245). Poligenik obezitede MC4R varyantı I103’ün MC4R de fonksiyon artışına neden olarak bu varyanta sahip olmayan bireylere göre daha az kilolu olduğu;

rs9939609 varyantının A alelinin %30 oranında obezite gelişme riskini artırdığı ortaya konmuştur (246). BDNF ve MC4R gibi bazı genetik değişiklikler monogenik obezite ile örtüşen poligenik obezitede rol alan bazı aday genler tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 5 Poligenik Obezite Formlarından Bazıları

GEN ADI	BULUNDUĞU KROMOZOM
Yağ kitlesi ve obesite ilişkili gen (FTO)	16Q12.2
Beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF)	11p13
Melanokortin 4 reseptör (MC4R)	18q22
Neureksin 3 (NRX3)	14q31
Transkripsiyon Faktör AP2 (TFAP2B)	6p12
Transmembran protein 18(TMEM18)	2p25.3
Potasyum kanal tetramerizasyon domaini 15 (KCTD15)	19q13.1
Nöral büyüme düzenleyici (NEGR)	1p31.1

2.13.1.5. Melanokortin 4 Reseptör Geni

Vücutta enerji homeostazisinde rol alan önemli molekül ve reseptörlerin yer aldığı melanokortin yolağı; insan obezitesi ilişkisi en çok ortaya konmuş ve incelenmiş genlerini içermektedir (247). Melanokortin 4 reseptörü; kromozom 18q22'de bulunan melanokortin 4 reseptör (MC4R) geni tarafından kodlanan, 7 transmembran bölgesi bir G proteini ile eşleşen reseptördür (247). MC4R, hipotalamusun paraventriküler nükleusu gibi bazı beyin bölgelerindeki nöronlarda bulunur (248). Bu reseptör; proopiomelanokortin (POMC)'in Prokonvertaz 1 (PC1) enzimi ile parçalanmasından oluşan MSH- α tarafından uyarılır (248). MC4R uyarılması ile hücre içi cAMP artırarak; BDNF ve Nörotrofik Tirozin Kinaz Reseptör 2 (NTRK2) sinyalizasyonu ile hipofajiyi indükler (248). Agutibenzeri peptit (AgRP) ise MC4R'ye bağlanarak MSH- α 'yı inhibe ederek, besin alımını uyarır (248).

MC4R'ün vücut ağırlığı üzerinde etkisi ilk olarak 1997 de fareler üzerinde yapılan çalışmada; MC4R defektif farelerde hiperfaji, hiperinsülinemi ve obezite gözlemlenmesi ile ortaya konulmuştur (249). 1998'de yapılan iki çalışmada obez bireylerde ve akrabalarında MC4R geninde heterozigot çerçeve kayma mutasyonu gözlemlenmiştir (250). 2006 yılında farklı etnik gruplardan obez bireylerle yapılan bir çalışmada yaklaşık 100 adet, tam veya kısmi fonksiyon kaybı ile sonuçlanan heterozigot ve homozigot yanlış anlamlı ve çerçeve kayma MC4R gen mutasyonu saptanmıştır (251). Günümüzde MC4R gen bölgesinde 376 tek nükleotit varyantı (SNV) ve 189 kopya numarası varyantı bildirilmiştir. SNV'lerin toplam 182'si yanlış anlamlı mutasyon, 10'u anlamsız mutasyon ve 12 tanesi çerçeve kayma varyantlardır (252). Bu SNV'lerden 69'u patojenik veya muhtemelen patojenik olarak tahmin edilmektedir(252).

Genel olarak otozomal dominant kalıtıma sahip MC4R gen mutasyonu; gen penetransı epigenetik ve çevresel faktörlerin etkisi ile fenotipik değişikliklere neden olmaktadır (253). MC4R geninde kısmi ve tam fonksiyon kaybı fenotip yansıma olarak kıyaslandığında obezitenin şiddetinin tam fonksiyon kaybında daha fazla olduğu ortaya konmuştur (253).

MC4R gen mutasyonu; monogenik insan obezitesinin ülkemiz dahil pek çok popülasyonda bilinen en yaygın nedenidir ve olguların %2-4'ünden sorumlu tutulmaktadır (254). Söz konusu genetik mutasyon ayrıca hiperinsülinemi ve hiperlipidemi ile de ilişkilendirilmiştir (254).

3.YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları polikliniğine Haziran 2018- Şubat 2019 tarihleri arasında başvuran; 18-65 yaş arası 101 klinik ve/veya histopatolojik olarak psöriasis vulgaris tanısı konulmuş hasta çalışmaya dahil edildi. Prospektif çalışmamız randomize ve tek kör olarak planlandı. Gebelik ve emzirme öyküsü bulunan hastalar çalışmaya alınmadı.

Çalışmaya dahil edilen psöriasis vulgaris hastalarının yaş, cinsiyet, hastalığın başlangıç yaşı, ek hastalıklar, almakta olduğu tedavilere dair bilgiler kayıt edildi. Hastaların boy uzunluğu santimetre cinsinden, vücut ağırlığı kilogram cinsinden, bel çevresi; arcus costarum ve spina iliaca anterior superior arası mesafenin orta noktasından, kalça çevresi; santimetre cinsinden arkada gluteus maksimusun önde ise simfiz pubisin üzerinden geçen en geniş çap ölçülüpve vücut ağırlığının kilogram cinsinden boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastalar vücut kitle indeksine göre tablodaki gibi sınıflandırıldı (Tablo 6). Psöriasis eklem tutulumu açısından hastalar değerlendirildi.

Tablo 6 Vücut Kitle İndeksi Sınıflandırılması

VÜCUT KİTLE İNDEKSİ (kg/m ²)	SINIFLAMA
≥18.5 - <24.9	Normal
≥25.0 - <29.9	Fazla kilolu
≥30.0 - < 39.9	Obez
≥ 40.0	Morbid obez

Hastaların genel tıbbi değerlendirilmeleri sonrasında yapılan tetkiklerden arta kalan kanlar hastanın izni alınarak melanokortin 4 reseptör gen analizi için kullanıldı.

Çalışmada Melanokortin 4 reseptör geni ve mutasyonları tayini Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim dalında gerçekleştirildi.

Genlerdeki mutasyon analizleri polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve çeşitleri, restriksiyon parça uzunluk polimorfizmi tekniği (RFLP), DNA dizi analizi (Sanger yöntemi) ve DNA mikrodizin yöntemleri gibi çeşitli yöntemlerle

yapılabilmektedir. Amaca uygun olarak yöntemlerden biri kullanılabilir. Örneğin tek bir nükleotit değişimini saptamak için RFLP tekniği uygun olabilirken, genin tamamını mutasyon açısından taramak için en garantili yöntemlerden biri Sanger DNA dizileme yöntemidir. Nokta mutasyon ve küçük delesyon/insersiyonların tespitinde Sanger DNA dizileme yöntemi altın standart olarak kullanılmaktadır. MC4R geni tek ekzonlu ve 1666 nükleotitli (ENST00000299766.4) küçük bir gendir. Sanger DNA dizileme yöntemi bu gen için mutasyon taraması hızlı, pratik ve ekonomik olması nedeni ile tercih edildi.

Dört santigrat derecede muhafaza edilen kanlardan DNA izolasyonu için otomatik izolasyon yapan DNA izolasyon cihazı/ MagPurix (Zirexts) kullanıldı. İzole edilen DNA örneklerinin kalite ve miktarının ölçümü Nanodrop/ Thermo Scientific cihazı ile değerlendirildi. DNA dizilenmesi için temel olarak üç aşamalı Sanger Yöntemi (enzimatik izolasyon) uygulandı:

1. Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile DNA örneğinin çoğaltılması
2. DNA polimeraz, primer kalıp DNA ve dNTP'ler ortama konulup işaretli nükleotitin yapıya katılmasının sağlanması
3. Jel elektroforez ile ürünlerin ayrıştırılması

Polimeraz Zincir reaksiyonu (PZR) için PZR cihazı / SimpliAmp termalcycler (Applied Biosystem) kullanıldı (Resim 2).



Resim 2 SimpliAmp termalcycler (Applied Biosystem)

PZR için 6 µl PCR Master Mix, 1µ PZR primeri, 1µ Enhancer, 1µ DNA, 1µ distile su karışımı PZR cihazında 10 dakika 95 °C inkübe edildikten sonra 40 saniye 95°C, 1 dakika 60°C ve 50 saniye 70°C 35 döngü şeklinde inkübasyon gerçekleştirildi. Ardından 7

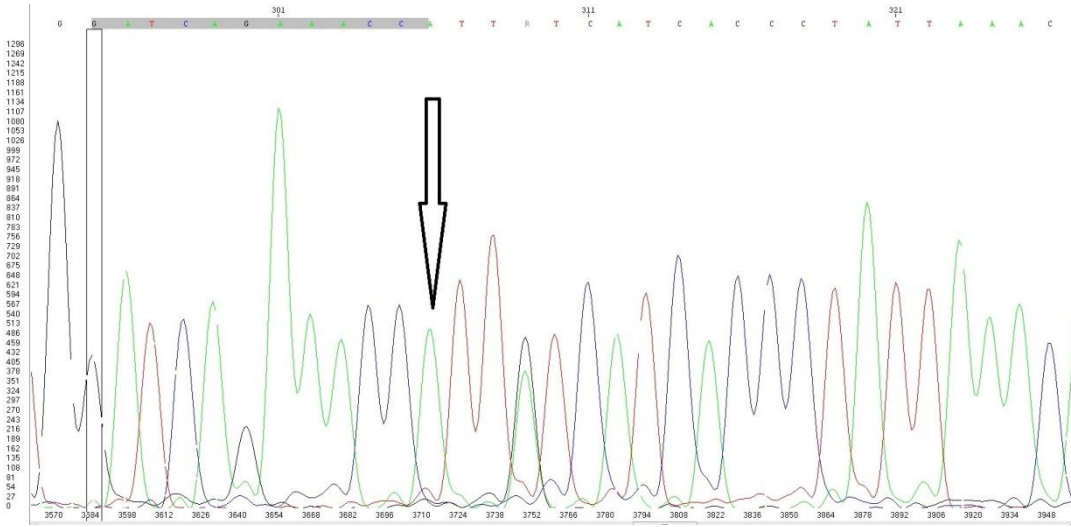
dakika süre ile 72°C inkübasyon uygulandı ve DNA tek zincir şeklinde elde edildi. Karışımdan her bir tüpte 2 µl PZR ürünü, her birinde farklı flörsan ile etiketlenmiş 1µl deoksiniükleotit (Big Dye) , 4 µ Tampon (5X buffer), 1µl primer sekans, 2µl distile su olacak şekilde 4 tüp hazırlandı. Karışımların her biri 1 dakika 96°C inkübasyonun ardından; 96°C’ de 10 saniye denatürasyon, 50 °C’de 5 saniye primer bağlanma ve 60°C de 4 dakika primer uzatma şeklinde 25 döngü inkübasyon tamamlandı.

Sekans PZR protokolü biten örnekler üzerine 180µl Bindin Buffer eklendi. Örneğin tümü kolonlu tüplere aktararak 10 000 devir de 1 dakika süre ile santrifüj edildi. Kolonlar 1,5’ lik ependorflara yerleştirildi ve 25µl distile su eklendi. Tekrar dakikada 10000 devir santrifüj uygulanan 4 tüp ayrı ayrı Sekans sistemi/ 3130xl Genetic Analyzer Hitachi cihazı (Resim 3) ile agarose gel elektroforeze tabi tutularak segmentler boylarına göre seperasyona tabi tutuldu. Ardından örnekler otoradyografi ile belirgin siyah bantlar haline getirildi ve baz sıraları saptandı.



Resim 3 Genetic Analyzer Hitachi cihazı

Baz dizileri her bir hasta için tüm genetik hastalıklar ve genlerle ilişkili son bilgilerin bulunduğu OMİM veri tabanında MC4R geni (* 155541) ile ilgili hastalık yapıcı 23 allelik varyant ile karşılaştırıldı.



Resim 6 MC4R geni V103I mutasyonu

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi İÇİN SPSS for Windows 20 paket programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler, numerik değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, nominal değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak gösterildi.

İki grup için gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği t testi ile, ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Mann-Whitney U Testi ile analiz edildi. Nominal değişkenler Pearson Ki-Kare Testi ile değerlendirildi ve $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen psöriasis vulgaris hastalarının yaşları 18-65 yaş arasında değişmekte olup; yaş ortalamaları $41,99 \pm 12,60$ idi. Çalışmada 50 (%49,5) kadın, 51 (%50,5) erkek psöriasis hastası yer aldı. Psöriasisin çocukluk çağında başladığı hasta sayısı 21 (%20,8), çocukluk çağından sonra başladığı olgu sayısı 80 (%79,2) idi. Psöriasisin başlangıç yaşına göre hastaların 81 (%80,2)'i erken başlangıçlı (40 yaş öncesi), 20 (%19,8)'si geç başlangıçlı (40 yaş sonrası) psöriasis idi. Hastalığın başlangıç yaşı 7-62 yaş arasında ve ortalaması $27,75 \pm 13,27$ bulundu.

Mevcut tedavi durumu değerlendirilmesinde 1 (%0,9) hasta tedavisiz takipte, 21 (%20,7) hasta topikal tedavi, 79 (%78,4) hasta sistemik tedavi almaktaydı. Hastaların 27(%26,7)'sinde hipertansiyon, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı komorbiditelerinden en az biri bulunurken, 74 (%73)'ünde psöriasisle eşlik eden başka hastalık öyküsü yoktu. Ek hastalığı olan 27 hastanın 4 (%14,8)'ünde hipertansiyon, 8 (%28,2)'inde tip 2 diyabet, 1 (%3,7)'inde hiperlipidemi, 6 (%21)'sında hipertansiyon ve diyabet, 1 (%3,7)'inde koroner arter hastalığı ve diyabet, 4(%14)'ünde diyabet ve hiperlipidemi, 1 (%3,7)'inde hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet, 1(%3,7)'inde ülseratif kolit, 1 (%3,7)'inde epilepsi, 1 (%3,7)'inde astım öyküsü mevcuttu.

Vücut kitle indeksine göre 101 hastanın 27 (%27,7) hasta normal kilolu, 44(%43,6) hasta fazla kilolu, 26 (%25,7) hasta obez ve 4 (%4) hasta morbid obez olarak değerlendirildi. Hastaların vücut kitle indeksi ortalaması $28,2 \pm 5,27$ idi.

Hastaların ortalama bel çevresi $92,71 \pm 13,5$ cm, ortalama kalça çevresi $102,1 \pm 11,1$ cm bulundu.

Melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu çalışmasında 101 hastadan 6 (%5,9)'sında heterozigot mutasyon saptandı. Mutasyon olan hastaların 3 (%50)'ünde s139c heterozigot, 2 (%33)'sinde v103i heterozigot ve 1 (%17)'inde kt1n heterozigot mutasyonu olduğu değerlendirildi.

Mutasyon saptanan hastaların 5 (%83)'i erken başlangıçlı, 1 (%17)'i geç başlangıçlı psöriasis hastasıydı. Erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastaları arasında, erken başlangıçlı hastalar çoğunlukta olmakla beraber mutasyon görülme sıklığı istatistiksel

olarak anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p=0,84$). Cinsiyet açısından mutasyon sıklığına bakıldığında; mutasyon pozitif hastaların 5 (%83)'i kadın, 1 (%17)'i erkek idi ve kadın-erkek arasında; kadın çoğunluğuna rağmen mutasyon görülmesi açısından her iki cinsiyet arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,82$). Mutasyon saptanan psöriasis hastalarının yaş ortalaması $45,2\pm11,2$; hastalık başlangıç yaş ortalaması $30,8\pm11,8$ iken; mutasyon saptanmayan hastaların yaş ortalaması $41,8\pm12,7$; hastalık başlangıç yaş ortalaması $27,6\pm13,4$ idi. Hastaların yaş ortalaması ve hastalığın başlangıç yaş ortalaması açısından mutasyon olan ve olmayan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Mutasyon olan hastaların hepsinde hastalık başlangıcının çocukluk çağı sonrası olduğu görüldü. MC4R gen mutasyonu görülmesine göre hastaların demografik özellikleri tablo 7 de özetlenmiştir.

Tablo 7 MC4R gen mutasyonu ve demografik parametrelerin karşılaştırılması

		Mc4r Pozitif Hastalar(n=6) Ort±SD	Mutasyon Mc4r Negatif Hastalar(n=95) Ort±SD	P
Cinsiyet	Erkek (%)	[n 1(%16,67)]	50(%53,63)	>0,05
	Kadın (%)	[n 5(%85,3)]	45(%47,37)	>0,05
<i>p</i>		0,087		
Hastalık Başlangıç Yaşı		30,8±11,8	27,6±13,4	0,56
Tipi	Erken başlangıç	5(%83,3)	76(%80)	>0,05
	Geç başlangıç	1(%16,67)	19(%20)	>0,05
<i>p</i>		0,84		
Başlangıç;	Çocukluk çağı	0(%0)	18(%18,95)	>0,05
	Çocukluk çağı sonrası	6(%100)	77(%81,05)	>0,05
<i>p</i>		0,58		

Melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu görülen 6 hastanın 2(%33,3)'u topikal, 4(%66,7)'ü sistemik tedavi almaktaydı. Mutasyon görülme sıklığı açısından topikal tedavinin yeterli olduğu hastalarla, sistemik tedavi ihtiyacı duyulan hastalar arasında anlamlı düzeyde fark saptanmadı ($p=0,71$)

Mutasyon görülen 6 hastanın 5 (%83)'inde eşlik eden tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığından herhangi biri yokken; 1 (%17)'inde hipertansiyon ek hastalığı mevcuttu ve söz konusu bu komorbiditeler ve mutasyon açısından anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Mutasyon görülmeyen grupla kıyasla mutasyon görülen hastalarda tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığından en az birinin görülmesi ve eklem tutulumun olması açısından anlamlı bir fark görülmedi ($p>0,05$).

Psöriasisin başlangıcına göre mutasyon sıklığı değerlendirildiğinde; mutasyon görülen hastalarda başlangıç yaşı $30,8\pm11,75$, mutasyon olmayan hastalarda psöriasis başlangıç yaşı $27,55\pm13,39$ olarak bulundu; mutasyon grubunda hastalığın daha geç başlangıca sahip olduğu görüldü; fakat kullanılan istatistiksel yöntemle göre anlamlı düzeyde farklı bulunmadı ($p>0,05$).

Beden kitle indeksi ortalama değeri mutasyon pozitif hastalarda $28,07\pm5,8$ kg/m²; mutasyon negatif hastalarda $28,22\pm5,38$ kg/m² olduğu görüldü ve her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Bel çevresi ortalaması mutant grupta $89,33\pm16,63$ cm, mutasyon görülmeyen hasta grubunda $92,93\pm13,37$; ortalma kalça çevresi mutasyon görülen grupta 104 ± 13 cm; mutasyon saptanmayan hastalarda 101 ± 11 cm hesaplandı ve her iki grup arasında istatistiksel anlamlı düzeyde fark bulunmadı ($p>0,05$). MC4R gen mutasyonu ve hastaların klinik özellikleri tablo 8' de özetlenmiştir.

Tablo 8 MC4R gen mutasyonu ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	Mc4r Mutasyon Pozitif Hastalar(n=6)	Mc4r Mutasyon Negatif Hastalar(n=95)	p
Topikal tedavi alan hastalar	2(%1,9)	19(%18,8)	>0,05
Sistemik tedavi alan hastalar	4(%3,9)	75(%74,5)	>0,05
<i>p</i>	0,71		
Komorbidite* varlığı	1(%16,67)	26 (%27,37)	1
Artrit Varlığı	0(%0)	13(%13,68)	1
VKI (kg/m ²)	28,07±5,8	28,22±5,38	0,95
Bel Çevresi (cm)	89,33±16,63	92,93±13,37	0,53
Kalça Çevresi (cm)	104±13	101±11	0,66

**Komorbidite ile kastedilen; hipertansiyon, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığından en az birinin varlığı*

Çalışmaya dahil edilen ve hastalığın başlangıcına göre erken başlangıçlı psöriasis (40 yaşından önce başlangıç, tip 1) ve geç başlangıçlı (40 yaş sonrası başlangıç, tip 2) şeklinde iki gruba ayrılan hastaların ortalama yaşları sırası ile 38,5±11 ve 56±7,8 bulundu. Geç başlangıçlı psöriasis hastalarının ortalama yaşı istatistiksel olarak erken başlangıçlı hastalara kıyasla daha yüksek idi ($p>0,05$). Cinsiyet dağılımı açısından erken ve geç psöriasis hastaları arasında fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastalarında komorbidite (hipertansiyon, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığından en az birinin varlığı) sıklığı; geç başlangıçlı hastalarda erken başlangıçlı hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Aynı şekilde tip 2 diyabet geç başlangıçlı hastalarda, erken başlangıçlı hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı derecede daha sık saptandı ($p<0,05$). Geç başlangıçlı psöriasis hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı erken başlangıçlı

psöriasis hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0,05$). Eklem tutulumu açısından erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastaları arasında anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$).

Erken başlangıçlı hastaların ortalama vücut kitle indeksi $27,88\pm5,37$ kg/m² iken geç başlangıçlı hastaların ortalama beden kitle indeksi $29,56\pm5,3$ kg/m² olarak daha yüksek hesaplandı; fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$). Bel çevresi ortalaması erken başlangıçlı psöriasis hastalarında $91,3\pm13,3$ cm, geç başlangıçlı psöriasis hastalarında $98,5\pm13,3$ cm olarak hesaplandı ve geç başlangıçlı hastalarında bel çevresi ortalaması erken başlangıçlı hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı ($p<0,05$). Kalça çevresi ortalaması erken başlangıçlı psöriasis hastalarında $101,9\pm9,4$ cm, geç başlangıçlı hastalarda $103\pm16,7$ cm idi ve her iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastalarının demografik ve klinik özellikleri tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9 Erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastalarının demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırılması

	Erken başlangıçlı psöriasis (n=81)	Geç başlangıçlı psöriasis (n=20)	p
Yaş	38,5±11	56±7,8	0,001*
Komorbidite** varlığı	17(%16,8)	10(%9,9)	0,009*
Tip 2 Diyabet varlığı	6(%5,9)	7(%6,9)	0,001**
Hipertansiyon varlığı	3(%2,9)	4(%3,9)	0,01*
Hiperlipidemi varlığı	1(%0,9)	2(%1,9)	0,039*
Eklem tutulumu	10(%9,9)	3(%2,9)	0,7
MC4R gen mutasyonu varlığı	5(%6,17)	1(%5)	0,84

6. TARTIŞMA

Psöriasis; toplumda %2-4 sıklıkta görülen, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan; etiyojisi belli olmayan çeşitli komobiditelerin eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Günümüzdeki geçerli görüş psöriasisin genetik zeminde çeşitli çevresel etmenler ve immunitenin etkileşimi ile meydana gelen sistemik bir hastalık olduğudur (24). Psöriasis patogenezi ve ilişkili tetikleyicileri daha iyi anlamak adına son yıllarda bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların bazıları da psöriasis ve obezite arasındaki epidemiyolojik ve patojenik ilişkiyi anlamaya yönelik gerçekleştirilmiştir (195, 196, 203).

Obezite; %10-15 sıklıkta görülen vücut ağırlığının ve yağ oranının artması olarak tanımlanan; çevresel faktörlerin yanında genetiğin de rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (213). Dünya Sağlık Örgütü tarafından obezite en riskli 10 hastalık içinde tanımlanmıştır (213). Psöriasis ve obezite toplumda sık görülmekte; fiziksel ve ruhsal açıdan bireyleri etkilemektedir. Metabolik sendrom, tip 2 diyabet, kardiyovasküler hastalıklar ve bazı kanserle ilişkilendirilen obezitenin aynı zamanda psöriatik hastalarda da hastalığın şiddetini ve seyrini etkilediği ortaya konmuş ve obezitenin psöriasis için bağımsız bir risk faktörü olduğu kabul edilmiştir (121).

Psöriasis ve obezite arasında yapılan epidemiyolojik çalışmalarla keşfedilmeye başlanan ilişki; her iki hastalığın patogenezi de rol oynayan ortak faktörlerin gösterilmesiyle daha da pekiştirilmiştir (197, 203). İlk olarak Henseler ve ark.'nın çalışmasında psöriasisle VKI değerlerinin normal popülasyona göre yüksek olduğu ortaya konulmuştur (17). Setty ve ark.'nın hemşireler üzerinde yaptığı çalışmada artmış VKI'nin psöriasis gelişimi için bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (201). Obez psöriatik olgularda gastrik bypass cerrahisi sonrası psöriasis remisyonu görüldüğü bildirilmiştir (255). Kumar ve ark. 18 yaşından sonra kilo alımının artmış psöriasis gelişim riski ile bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir (204). Neimann ve ark. 1987-2002 yılları arasında 51 000 hastadan oluşan bir popülasyonda psöriasis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek VKI değerleri saptamışlar; Langan ve ark. da yaklaşık 13 000 psöriasis ve kontrol hastalarından oluşan grupta benzer verilere ulaşmıştır (256, 257). 2007 yılında psöriasis hastalarında yapılan bir çalışmada hastaların ortalama VKI 26,9; Jacobi ve ark. yaptığı 1265 hastadan oluşan çalışmada VKI ortalaması 28,0 kg/m² olduğu gösterilmiştir (258).

Bizim çalışmamızda da bu bulgulara paralel olarak hastaların VKI'si ortalama 28,21 kg/m² bulundu.

Epidemiyolojik ve patogenik mekanizmalar açısından bir çok kez irdelenen obezite psöriasis ilişkisi, son yıllarda olası ortak genetik faktörlerin ortaya konması adına bazı genetik çalışmalarda incelenmiştir (212, 259, 260). Psörazise yatkınlık oluşturduğu bir çok çalışmada gösterilen HLA Cw6 geni ile obezite ilişkisini araştıran bir çalışmada HLA Cw6'nin pozitif olduğu hastalarda psöriasis riski, negatif olanlara göre 8,33 kat daha fazla bulunmuştur (212). Bu riskin HLA Cw6 pozitif obezlerde 35 kat, bel kalça oranı 0,8 den fazla olan HLA Cw6 pozitif hastalarda 17 kat daha fazla olduğu görülmüştür (212). Tupikowska ve ark. obezite ilişkili FTO gen polimorfizminin psöriasis üzerine etkilerini araştırmış ve riskli alel taşıyan hastalarının hastalık şiddetinin ve CRP değerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymuşlardır (259). POMC sistemi gen polimorfizminin plak tip psöriasis ile bağlantısını araştıran Traks ve ark. çalışmalarında; CRH-POMC aksının pro-ve antiinflamatuvar immunmodulator etkisi ve bunun inflamatuvar deri hastalıklarında rolü olabileceği fikrinden yola çıkmışlardır. Çalışmalarında daha önce obezite ile ilişkilendirilmiş MC4R geninin 3' ucunun hemen yanında rs6567166 tek nükleotid polimorfizmini plak tip psöriasisle bağlantılı bulmuşlardır (260). Budu-Aggrey ve ark 356 9256 hastada yaptıkları VKI ile bağlantılı 97 tek nükleotid polimorfizmini araştıran çalışmada; yüksek VKI değerinin psöriasis gelişimi için risk faktörü olduğunu ortaya koymuşlardır. Ancak araştırmacılar çalışmalarında psöriasis genetik riskinin VKI üzerinde olası nedensel etkisinin çok güçlü olmadığını da vurgulamışlardır (261).

Psöriasis hastalarının obezite ve ilişkili durumlara genetik predispozisyonun incelenmesi adına biz de çalışmamızda insan obezitesinin en sık tek gen mutasyonu olan Melanokortin 4 reseptör gen mutasyonunu psöriasis hastalarında araştırarak, bu gende mutasyonu olan hastaların psöriasis gelişiminde, başlama yaşında ve şiddetinde gen mutasyonu olmayan psöriasis hastaları ile aralarında fark olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık. Obez popülasyonun %2-6'sında görülen melanortin 4 reseptör gen mutasyonu oranı (248), psöriasis hastalarından oluşan çalışmamızda %5,9 olarak normal popülasyona benzer sıklıkta saptandı. Çalışmamız literatürde Melanokortin 4 reseptör tüm gen analizi şeklinde yapılan ilk çalışma olmuştur. Benzer bir çalışma Voiculescu ve ark. tarafından Roman popülasyonunda psöriasis hastalarında, TNF ve MC4R genlerine ilişkin tek nükleotid polimorfizminin incelendiği çalışmadır (262). Bu çalışmada Roman psöriasis

hastalarında MC4R gen bölgesine ait rs17782313 tek gen polimorfizmi obezite varlığı ile ilişkilendirilmiştir (262).

Erken başlangıçlı psöriasis hastaları HLA Cw6, B13 ve Bw57 ile ilişkili, 40 yaşından önce ortaya çıkan, aile öyküsünün kuvvetli olduğu ve klinik olarak generalize olmaya eğilimli tip, geç başlangıçlı psöriasis hastaları da HLA Cw6 ile ilişkisi zayıf, aile öyküsünün sık olmadığı ve 40 yaş sonrası başlayan tip olarak tanımlanmıştır (263). Henseler ve ark.'nın çalışmasındaki verilerle uyumlu olarak hasta grubumuz %80,2 erken başlangıçlı, % 19,8 geç başlangıçlı hasta içermekteydi (17).

Çalışmamızın hipotezlerinden biri melanokortin 4 reseptör gen mutasyonunun hastalığın başlangıç tipi ile ilişkili olabileceği yönündeydi. Mutasyon görülen hastaların 5(%83)'i erken başlangıçlı, 1(%17)'i geç başlangıçlı olmakla birlikte bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Çalışmamızda psöriasis başlangıç yaşı ülkemizde yapılan güncel çalışmalardan TUR-PSO verileri ile benzer (30,8) olarak 28 bulundu (16).

Tupikowska ve ark. çalışmalarında obezite ilişkili FTO gen riskli alel taşıyan psöriasis hastalarında hastalığın şiddetini riskli alel taşımayan hastalara kıyasla yüksek bulmuşlardır (259). Bizim çalışmamızda topikal tedavi ile takip edilen hafif şiddette psöriasis olguları ile sistemik tedavinin gereksinim duyulduğu orta-şiddetli psöriasis hastalarının arasında melanokortin 4 reseptör gen mutasyon sıklığı açısından anlamlı düzeyde fark bulunmadı.

Epidemiyolojik olarak psöriasisle eşlik eden bir çok hastalık gözlenmiştir. Psöriatik artrit, inflamatuvar barsak hastalıkları, psikiyatrik patolojiler, kardiyovasküler hastalıklar, ateroskleroz, tip 2 diyabet, insülin direnci, hipertansiyon, nonalkolik hepatosteatoz, uyku apnesi, lenfoma gibi hastalıklar bunların başlıcalarıdır (264). Psöriasisle meydana gelen kronik sistemik inflamasyonun; endotelial disfonksiyon, insülin direnci ve ateroskleroza neden olarak, kardiyovasküler hastalıklar, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite gelişimde etkili olduğu düşünülmektedir (265). Diğer taraftan bu sebep sonuç ilişkisinin yönü tartışmalıdır. Söz konusu bu hastalıkların oluşturduğu inflamatuvar durumun psöriasis patogenezinin etkili olabileceğini belirten araştırmacılar da mevcuttur (122).

Psöriasis ile ilişkisi son çalışmalarda çoğu kez irdelenen metabolik sendrom; hipertansiyon, santral obezite, dislipidemi ve tip 2 diyabet gibi bir grup anormalliği kapsayan klinik bir antitedir (137). Kim ve ark. yaptıkları çalışmada metabolik profili bozuk (diyabet, hipertansiyon veya hiperlipidemiden en az birinin varlığı) obezite olmaksızın psöriasis riskinin %30 arttığını belirtmişlerdir (266).

Metabolik sendrom komponentlerinden biri olan hipertansiyonun; Amstrong ve ark.'nın toplamda 2,7 milyon psöriasis hastasından oluşan meta analiz çalışmasında psöriasisli bireylerde normal popülasyona kıyasla 1,58 kat daha sık saptanmıştır (140). Ambulatuvar hipertansiyonun genç ve obez olmayan psöriasis hastalarında yüksek bulunduğu Bacaksız ve ark.'nın çalışmasında psöriatik hastaların kan basıncı monitörizasyonunun önemini vurgulanmıştır (267). Queiro ve ark. 600 psöriasis hastasında yaptıkları kesitsel-gözlemsel çalışmada; psöriatik artriti olan hastalarda hipertansiyon sıklığının daha fazla olduğu, her bir birim VKI artışı ile hipertansiyon riskinin %13 arttığını ve 40 yaş sonrası her yıl hipertansiyon riskinin %4 arttığını belirtmişlerdir (268). Heredi ve ark.'nın çalışmasında erken-geç başlangıçlı gruplar arasında hipertansiyon sıklığı açısından fark bulunmadığı belirtilmiş, diğer yandan Phan ve ark.'nın 2210 psöriasis hastasından yaptıkları çalışmada hipertansiyon görülen hastaların hastalık başlangıç yaşını daha yüksek, aile öyküsü sıklığını daha düşük bulmuşlardır (269, 270). Biz de çalışmamızda geç başlangıçlı hastalardaki hipertansiyon sıklığının erken başlangıçlı bireylerdekine kıyasla anlamlı derece yüksek olduğunu gözlemledik.

Metabolik sendromun bileşenlerinden bir diğeri olan tip 2 diyabet gelişim riskinin; Coto-segura ve ark.'nın 557 697 psöriasis ve 5 186 485 kontrol hastasından oluşan meta analiz çalışmasında; psöriasis hastalarında kontrol grubuna göre 1,76 kat daha fazla olduğu, şiddetli psöriaste ve psöriatik artritte bu riskin daha da arttığı sonucuna varılmıştır (271). Lønnberg ve ark.'nın çalışmasında 456 tip 2 diyabet ve 1370 diyabet olmayan hastada psöriasis prevalansını sırası ile %7,6 ve %4,1 bulmuşlardır (205). Psöriasis ve tip 2 diyabet bağlantısını inceleyen Armesto ve ark., Grönlund ve ark. çalışmasındakine benzer şekilde, psöriasis hastalarında ve özellikle geç başlangıçlı psöriaste artmış tip 2 diyabet insidansı gözlemlemişlerdir (272, 273). Çalışmamızda biz de geç başlangıçlı psöriasis hastalarında; erken başlangıca göre diyabet sıklığını anlamlı derecede yüksek bulduk. Armesto ve ark. bu durumu psöriasis hastalarında artmış visseral yağ oranı ve iki kat sık görülen non alkolik hepatostatozun insülin direncine neden olması ve tip 2 diyabet gelişiminde tetkikleyici olması ile açıklamışlardır (272). Yine Lønnberg

ve ark.'nın çalışmasında psöriasis olan ikizlerle olmayan ikizleri tip 2 diyabet sıklığı açısından karşılaştırmışlar ve anlamlı bir fark bulamamışlar; genetik olarak psöriasis ile tip 2 diyabet korelasyonu açısından anlamlı korelasyon saptamamışlardır (205). Bu bulgular ile psöriasis ve tip 2 diyabet ilişkisinin genetik bağlantının zayıf olduğu geç başlangıç psöriasisle tip 2 diyabet bağlantısının daha belirgin olduğu sonucuna varmışlardır (205).

Hiperlipidemi kardiyovasküler hastalıklar açısından önemli risk oluşturan metabolik bir sorundur (274). İngiltere'de 127 706 hafif, 3854 şiddetli psöriasis hastasında yapılan prevalans araştırmasında, hiperlipidemi sıklığı kontrol grubuna göre 2 kat fazla bulunmuştur (275). Mirza ve ark., 106 psöriasisli olgu ve yaş-cinsiyet açısından eşleştirilmiş 106 kontrol olgusu ile yaptıkları çalışmada psöriasisin ve şiddetinin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak dislipidemi ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuşlar; kardiyovasküler hastalıklar riski açısından psöriasis hastaların rutin değerlendirmesinde lipid profili kontrollerinin önemini vurgulamışlardır (276). Heredi ve ark. çalışmasında hiperlipidemi erken ve geç başlangıçlı hastalar arasında fark bulunmadığı belirtilirken; bizim çalışmamızda geç başlangıçlı hastalarda hiperlipidemi prevalansının erken tipe göre daha yüksek olduğu görüldü. Diğer taraftan Malbris ve ark. 2000 yeni tanı psöriasis hastasının lipid değerlerini eşleştirilmiş kontrollerle kıyaslamışlar ve psöriasis hastalarında kontrollere göre artmış dislipidemi saptayarak, psöriasisdeki dislipideminin kazanılmış bir faktörden çok genetik zeminde geliştiğini savunmuşlardır (277).

Metabolik sendromun yukarıda sözü edilen patolojilerinin yanında psöriasisle en çok araştırma konusu olan ve psöriasis için bağımsız risk faktörü kabul edilen patoloji obezitedir. Obezite prevalansının psöriasisle yaşa ve hastalık başlangıç tipine göre araştırıldığı çalışma sayısı ise oldukça azdır (270, 278). Augustin ve ark.'nın 33 981 psöriasis hastasından oluşan çalışmasında 20 yaş altı psöriasis hastalarında obezite prevalansı %8,4, 21-40 yaş arası %11,6, 41-60 yaş arası %19,7, 61-80 yaş arasında %24,5 olarak bulunmuştur (278). 377 psöriasis olgusunun erken ve geç başlangıçlı şeklinde sınıflandırılarak, obezite sıklığının karşılaştırılmalı incelendiği Heredi ve ark.'nın çalışmasında, erken başlangıçlı psöriasis hastalarında ortalama VKI 26,6 kg/m², geç başlangıçlı hastalarda 29,5 kg/m² bulunmuştur (270). Bizim çalışmamızda benzer şekilde erken başlangıçlı hastalarda VKI 27,8 kg/m², geç başlangıçlı hastalarda 29,5 kg/m² idi. Yine aynı çalışmada geç başlangıçlı psöriasisli hastaların bel çevresi ortalamasının erken başlangıçlı psöriasisli hastalarıninkinden daha yüksek olduğu gösterilmiş ve obezite sıklığının geç başlangıçlı hastalarda daha yüksek olduğu ve yaşla beraber artma eğiliminde

olduğu sonucuna varılmıştır (270). Bu bulgulara paralel olarak biz de çalışmamızda geç başlangıçlı hastaların bel çevresi ortalamasını erken başlangıçlı gruba göre daha yüksek bulduk.

Psöriasis hastalık şiddeti ile VKI değerleri arasında korelasyonun araştırıldığı 134 823 hastadan oluşan meta analiz çalışmasında hastalık şiddeti ile ve VKI arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (279). Huang ve ark.'nın 399 psöriasis hastası içeren çalışmalarında obez hastaların hastalık şiddetinin obez olmayan hastalara kıyasla daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir (280). Araştırmacılar, adipositlerden salınan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin oluşturduğu inflamasyonun; psöriasis patogenezinde etkili olduğunu savunmuşlardır (280). Diğer taraftan şiddetli psöriasis; emosyonel stress, azalmış fiziksel aktivite, kötü beslenme alışkanlıkları gibi durumların artmış VKI'ye yol açabileceğini belirtmişlerdir (280). Araştırmacılar bu iç içe geçmiş ilişkiyi daha iyi anlamak için psöriasis ve obezitenin ortak genetik köken açısından incelenmesinin gerekli olduğu sonucuna varmışlardır (280).

Son yıllarda psöriasis ile ilgili çalışmalarda psöriasis patogenezinin ilişkin bir çok nokta aydınlatılmıştır ve psöriasis kutanöz bir patoloji olmaktan ziyade sistemik bir hastalık olarak kabul edilmiştir (121). Gerek eşlik eden hastalıkların olması, gerek kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olması sebebi ile psöriasis hastasının takibinde ve tedavi düzenlenmesinde çok yönlü değerlendirme önem teşkil etmektedir.

Komorbiditelerin psöriasisin oluşturduğu kronik inflamasyon zemininde meydana geldiğini savunan araştırmacıların yanında; psöriasisin bu hastalıklar tarafından tetkiklenebileceği ve şiddetlenebileceğini vurgulayan çalışmalar da mevcuttur (17, 56, 255, 264, 273) . Söz konusu sebep sonuç ilişkisinin yönü belli olmamakla birlikte; iki yönlü etkileşim olması en muhtemel gibi gözükmemektedir. Psöriasis, obezite, insülin direnci ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde ortak sitokinler ve inflamatuvar hücrelerin rol oynadığı bir çok kez gösterilmiştir (121, 269, 273, 276). Bu hastalıkların ortak genetik bozukluğunun birer bileşenleri olmaları da mümkün olabilir. Çalışmamızda bu fikirden yola çıkarak psöriasisli hastalarda ile obezite ile ilişkisi gösterilmiş melanokortin 4 reseptör gen mutasyon varlığını inceleyerek bu gen lokusunun psöriasis ve eşlik eden komorbiditeler ile ilişkisini gözlemledik.

Çalışmamızın kısıtlayıcı yönü, genetik çalışmaların pahalı ve zaman alıcı olması nedeni ile hasta sayımızın sınırlı olmasıdır. Bu araştırmanın psöriasis ve obezitenin ele alınan genetik ilişki boyutunu anlamaya yönelik bir bakış açısı sunduğunu ve melanortin 4 reseptör gen mutasyonunun psöriasis gelişimde ve progresyonunda rolünün ortaya konabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.



7. SONUÇ

Psöriasis vulgaris hastalarında obezite ilişkili melanokortin 4 reseptör gen mutasyonunun hastalığın başlangıç dönemi ve hastalık şiddeti ile ilişkisinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara varıldı:

1. Çalışmada erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastaları arasında melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu görülme sıklığı açısından fark saptanmadı.
2. Melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu sıklığı açısından kadın ve erkek psöriasis hastaları arasında anlamlı bir fark gözlenmedi.
3. Melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu olan hastaların hepsinde psöriasis başlangıcının çocukluk çağı sonrası olduğu görüldü.
4. Melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu görülmeyen grupla kıyasla, mutasyon görülen hastalarda tip 2 diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığından en az birinin görülmesi ve eklem tutulumun olması açısından anlamlı bir fark görülmedi.
5. Beden kitle indeksi ortalaması açısından melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı.
6. Kalça çevresi ve bel çevresi ortalamaları melanokortin 4 reseptör gen mutasyonu pozitif ve negatif hastalar arasında anlamlı düzeyde farklı bulunmadı.
7. Erken ve geç başlangıçlı psöriasis hastalarında komorbidite (hipertansiyon, tip 2 diyabet, hiperlipidemi ve koroner arter hastalığından en az birinin varlığı) sıklığı; geç başlangıçlı psöriasis hastalarında erken başlangıçlı psöriasis hastalarına kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu.
8. Geç başlangıçlı psöriasis hastalarında obezite sıklığı erken başlangıçlı hastalara kıyasla yüksek saptandı.
9. Tip 2 diyabet geç başlangıçlı psöriasis hastalarında, erken başlangıçlı psöriasis hastalarına kıyasla istatistiksel anlamlı derecede sık saptandı.
10. Geç başlangıçlı psöriasis hastalarında hipertansiyon görülme sıklığı erken başlangıçlı psöriasis hastalarına göre anlamlı derecede yüksek bulundu.
11. Geç başlangıçlı psöriasis hastalarında bel çevresi ortalaması erken başlangıçlı psöriasis hastalarinkine göre anlamlı derecede yüksek saptandı.

KAYNAKLAR

1. Bologna J L J, Rapini P R, Van de Kerkhof P C M, Schalkwijk J N Psoriasis. 2008.
2. Güneş AT AD. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. *Klin Dermatol* 2005; 13:1.
3. Braun-Falco O PG, Wolff HH, Burgdorf. *Dermatology*. 2nd edition. 2000.
4. Cameron JB, Van Voorhees AS. History of Psoriasis. *Advances in Psoriasis*: Springer, 2014.
5. Brajac I, Gruber F. History of Psoriasis. *Psoriasis-A Systemic Disease*: InTech, 2012.
6. Shareef S, Shareef F, Tongdee E, et al. Acantholysis or the Auspitz sign? A revelation of the life of Carl Heinrich Auspitz. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2017; 83.
7. Zhong LS, Wei ZP, Liu YQ. Sensitivity and specificity of Munro microabscess detected by reflectance confocal microscopy in the diagnosis of psoriasis vulgaris. *The Journal of dermatology*. 2012; 39: 282-83.
8. Varma S, Finlay A. The Woronoff ring in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2003; 148: 170-70.
9. Organization WH. Global report on psoriasis. 2016. who int/iris/bitstream/10665/204417/1/9789241565189_eng.pdf (last accessed: 17 March 2017). 2016.
10. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017; 31: 205-12.
11. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, et al. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005; 52: 23-6.
12. Kundakci N, Türsen Ü, Babiker MO, et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *International journal of dermatology*. 2002; 41: 220-24.
13. Yaylı S, Topbaş M, Arica DA, et al. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2016; 50.
14. Serdaroğlu S, Parlak A, Engin B. The prevalence of psoriasis and vitiligo in a rural area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol*. 2012; 6: 1261-66.
15. Merola J, Li T, Li WQ, et al. Prevalence of psoriasis phenotypes among men and women in the USA. *Clinical and experimental dermatology*. 2016; 41: 486-89.
16. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *The Journal of dermatology*. 2016; 43: 298-304.
17. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995; 32: 982-86.
18. Strange A, Capon F, Spencer CC, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nature genetics*. 2010; 42: 985.

19. Gervin K, Vigeland MD, Mattingsdal M, et al. DNA methylation and gene expression changes in monozygotic twins discordant for psoriasis: identification of epigenetically dysregulated genes. *PLoS genetics*. 2012; 8: e1002454.
20. Rosbotham J, Trembath R, Glover M, et al. An association between psoriasis and hereditary multiple exostoses. A clue for the mapping of a psoriasis susceptibility gene? *British Journal of Dermatology*. 1994; 130: 671-74.
21. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. *Journal of autoimmunity*. 2010; 34: J314-J21.
22. Gurer MA, Adisen E. Psoriasis, introduction, general information, epidemiology/Psoriasis, genel bilgiler, epidemiyoloji. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology*. 2008: 15-18.
23. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology*. 2007; 25: 606-15.
24. Chandra A, Ray A, Senapati S, et al. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Molecular immunology*. 2015; 64: 313-23.
25. AlShobili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, et al. Genetic Background of Psoriasis. *International Journal of Health Sciences*. 2010; 4.
26. Pietrzyk J, Turowski G, Kapińska-Mrówka M, et al. Family studies in psoriasis. *Archives of dermatological research*. 1982; 273: 287-94.
27. Zhang P, Su Y, Zhao M, et al. Abnormal histone modifications in PBMCs from patients with psoriasis vulgaris. *European Journal of Dermatology*. 2011; 21: 552-57.
28. Sonkoly E, Wei T, Janson PC, et al. MicroRNAs: novel regulators involved in the pathogenesis of psoriasis? *PloS one*. 2007; 2: e610.
29. Ogawa E, Sato Y, Minagawa A, et al. Pathogenesis of psoriasis and development of treatment. *The Journal of dermatology*. 2018; 45: 264-72.
30. Chang M, Li Y, Yan C, et al. Variants in the 5q31 cytokine gene cluster are associated with psoriasis. *Genes and immunity*. 2008; 9: 176.
31. Lizzul PF, Aphale A, Malaviya R, et al. Differential expression of phosphorylated NF- κ B/RelA in normal and psoriatic epidermis and downregulation of NF- κ B in response to treatment with etanercept. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 124: 1275-83.
32. Lorenz VN, Schön MP, Seitz CS. c-Rel downregulation affects cell cycle progression of human keratinocytes. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014; 134: 415-22.
33. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. *Nature genetics*. 2010; 42: 991.
34. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *The American Journal of Human Genetics*. 2012; 90: 784-95.
35. Laman JD, Prens EP, Verschuren MC. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated, whereas interferon- α sensitivity is unaltered. *Journal of Investigative Dermatology*. 2004; 122: 51-60.
36. Zuo X, Sun L, Yin X, et al. Whole-exome SNP array identifies 15 new susceptibility loci for psoriasis. *Nature communications*. 2015; 6: 6793.

37. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. *Nature genetics*. 2012; 44: 1341.
38. Gudjonsson J, Thorarinnsson A, Sigurgeirsson B, et al. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *British Journal of Dermatology*. 2003; 149: 530-34.
39. Baroni A, Paoletti I, Ruocco E, et al. Possible role of *Malassezia furfur* in psoriasis: modulation of TGF- β 1, integrin, and HSP70 expression in human keratinocytes and in the skin of psoriasis-affected patients. *Journal of cutaneous pathology*. 2004; 31: 35-42.
40. Menon K, Van Voorhees AS, Bebo Jr BF, et al. Psoriasis in patients with HIV infection: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 62: 291-99.
41. Milavec-Puretić V, Mance M, Èeović R, et al. Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerologica Croatica*. 2011; 19: 0-0.
42. Sari I, Akar S, Birlik M, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha-induced psoriasis. *The Journal of rheumatology*. 2006; 33: 1411-14.
43. Yurci A, Guven K, Torun E, et al. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *European journal of gastroenterology & hepatology*. 2007; 19: 811-15.
44. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2002; 16: 241-48.
45. Sagi L, Trau H. The koebner phenomenon. *Clinics in dermatology*. 2011; 29: 231-36.
46. Karvonen S-L, KorkiamaÈki T, YlaÈ-Outinen H, et al. Psoriasis and Altered Calcium Metabolism: Downregulated Capacitative Calcium Influx and Defective Calcium-Mediated Cell Signaling in Cultured Psoriatic Keratinocytes1. *Journal of investigative dermatology*. 2000; 114: 693-700.
47. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. *Dermatology research and practice*. 2018; 2018.
48. Lin X, Huang T. Impact of pregnancy and oestrogen on psoriasis and potential therapeutic use of selective oestrogen receptor modulators for psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2016; 30: 1085-91.
49. Roman II, Constantin A-M, Marina ME, et al. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Medical*. 2016; 89: 11.
50. Atzeni F, Straub RH, Cutolo M, et al. Psoriatic arthritis: Clinical improvement and correlation with hormone axes in etanercept-treated patients. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2010; 1193: 176-78.
51. Keen MA, Hassan I. Serum prolactin levels in psoriasis and its association with disease activity: A case-control study. *Indian journal of dermatology*. 2014; 59: 562.
52. Arican O, Bilgic K, Koc K. The effect of thyroid hormones in psoriasis vulgaris. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology*. 2004; 70: 353.
53. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australasian journal of dermatology*. 2004; 45: 155-61.

54. Köşger F, Bilgili ME, Genek M, et al. Psoriasis Hastalarında Depresyon, Anksiyete ve Yaşam Kalitesinin Hastalığın Şiddeti ile İlişkisi. *Journal of Mood Disorders*. 2014; 4: 157-62.
55. Rosen RM. Annular pustular psoriasis induced by UV radiation from tanning salon use. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991; 25: 336-37.
56. Gülekon A, Adıyın E. Psoriasis and Co-morbidities. *TURKDERM*. 2008; 42: 23-25.
57. Cox NH, Ray S. Neutrophil leukocyte morphology, cigarette smoking, and palmoplantar pustulosis. *International journal of dermatology*. 1987; 26: 445-47.
58. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2005; 125: 61-67.
59. Brenaut E, Horreau C, Pouplard C, et al. Alcohol consumption and psoriasis: a systematic literature review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27: 30-35.
60. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *British Journal of Dermatology*. 2005; 153: 706-14.
61. Naldi L, Conti A, Cazzaniga S, et al. Diet and physical exercise in psoriasis: a randomized controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2014; 170: 634-42.
62. Pona A, Haidari W, Kolli SS, et al. Diet and psoriasis. *Dermatology online journal*. 2019; 25.
63. Simopoulos AP. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases. *Journal of the American College of nutrition*. 2002; 21: 495-505.
64. Michaëlsson G, Gerden B, Hagforsen E, et al. Psoriasis patients with antibodies to gliadin can be improved by a gluten-free diet. *British Journal of Dermatology*. 2000; 142: 44-51.
65. Bos J, Van Joost T, Powles A, et al. Use of cyclosporin in psoriasis. *The Lancet*. 1989; 334: 1500-02.
66. Gardembas-Pain M, Ifrah N, Foussard C, et al. Psoriasis after allogeneic bone marrow transplantation. *Archives of dermatology*. 1990; 126: 1523-23.
67. Krueger J, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64: ii30-ii36.
68. Schleicher SM. Psoriasis: Pathogenesis, Assessment, and Therapeutic Update. *Clinics in podiatric medicine and surgery*. 2016; 33: 355-66.
69. Capra JD, Janeway CA, Travers P, et al. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. Garland Publishing, 1999.
70. Lowes MA, Kikuchi T, Fuentes-Duculan J, et al. Psoriasis vulgaris lesions contain discrete populations of Th1 and Th17 T cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2008; 128: 1207-11.
71. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007; 25: 574-80.
72. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129: 79-88.
73. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 71: 141-50.

74. Zhang L, Yang X-Q, Cheng J, et al. Increased Th17 cells are accompanied by FoxP3+ Treg cell accumulation and correlated with psoriasis disease severity. *Clinical immunology*. 2010; 135: 108-17.
75. Barker JN, Griffiths C, Nickoloff BJ, et al. Keratinocytes as initiators of inflammation. *The Lancet*. 1991; 337: 211-14.
76. Lande R, Botti E, Jandus C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature communications*. 2014; 5: 5621.
77. Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA, et al. Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *The Journal of clinical investigation*. 2006; 116: 2094-104.
78. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2011: 1100123.
79. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Experimental Dermatology: Review Article*. 2000; 9: 1-10.
80. Dinarello CA. Proinflammatory cytokines. *Chest*. 2000; 118: 503-08.
81. Krueger JG, Krane JF, Carter DM, et al. Role of growth factors, cytokines, and their receptors in the pathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 1990; 94: s135-s40.
82. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, et al. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Current rheumatology reports*. 2007; 9: 461-67.
83. Di Cesare A, Di Meglio P, Nestle FO. The IL-23/Th17 axis in the immunopathogenesis of psoriasis. *Journal of Investigative Dermatology*. 2009; 129: 1339-50.
84. Wolk K, Witte E, Warszawska K, et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with potential relevance in psoriasis. *European journal of immunology*. 2009; 39: 3570-81.
85. Ergun T. Psoriasisin Etiyopatogenezi. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm*. 2008; 42.
86. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, et al. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *International journal of dermatology*. 2012; 51: 389-98.
87. Raychaudhuri SP. Role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013; 44: 183-93.
88. Griffiths C, Jo SJ, Naldi L, et al. A multidimensional overview of the burden of psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2018; 179: e67-e67.
89. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33: 210-12.
90. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity reviews*. 2014; 13: 490-95.
91. Naldi L, Gambini D. The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2007; 25: 510-18.
92. Toonstra J, Hezemans-Boer M, van Vloten WA. Erythroderma: a clinical and follow-up study of 102 patients, with special emphasis on survival. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 35: 53-57.

93. Green MS, Prystowsky JH, Cohen SR, et al. Infectious complications of erythrodermic psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1996; 34: 911-14.
94. Sadeh JS, Rudikoff D, Gordon ML, et al. Pustular and erythrodermic psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Archives of dermatology*. 1997; 133: 747-50.
95. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989; 21: 985-91.
96. Alanazi S, Arafat N, Alghamdi W. Unusual presentation of psoriasis. *cytokines*. 2018; 3: 4.
97. Telfer NR, Chalmers R, Whale K, et al. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Arch Dermatol*. 1992; 128: 39-42.
98. Borroni R, Costanzo A. HLA-C* 06 and psoriasis: susceptibility, phenotype, course and response to treatment. *British Journal of Dermatology*. 2018; 178: 825-25.
99. Naldi L, Peli L, Parazzini F, et al. Family history of psoriasis, stressful life events, and recent infectious disease are risk factors for a first episode of acute guttate psoriasis: results of a case-control study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 44: 433-38.
100. Ranugha PS, Kumari R, Thappa DM. Acrodermatitis continua of hallopeau evolving into generalised pustular psoriasis. *Indian journal of dermatology*. 2013; 58: 161.
101. Williams HC. Smoking and psoriasis. *BMJ: British Medical Journal*. 1994; 308: 428.
102. Zelickson BD, Muller SA. Generalized pustular psoriasis: a review of 63 cases. *Archives of dermatology*. 1991; 127: 1339-45.
103. Meinardi M, Westerhof W, Bos J. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. *British Journal of Dermatology*. 1987; 116: 269-70.
104. Syed ZU, Khachemoune A. Inverse psoriasis. *American journal of clinical dermatology*. 2011; 12: 143-46.
105. Gladman D, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005; 64: ii14-ii17.
106. Winchester R, Minevich G, Steshenko V, et al. HLA associations reveal genetic heterogeneity in psoriatic arthritis and in the psoriasis phenotype. *Arthritis & Rheumatism*. 2012; 64: 1134-44.
107. Langenbruch A, Radtke M, Krensel M, et al. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2014; 171: 1123-28.
108. Cansu DÜ, Korkmaz C. Psöriatik Artrit Tedavisi: 2015 Güncelleme/Psoriatic Arthritis Treatment: 2015 Update. *Osmangazi Journal Of Medicine*. 2016; 38.
109. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58: 826-50.
110. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006; 54: 2665-73.
111. Kaul S, Singal A, Grover C, et al. Clinical and histological spectrum of nail psoriasis: A cross-sectional study. *Journal of cutaneous pathology*. 2018.

112. Salomon J, Szepietowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery: Incorporating Medical and Surgical Dermatology*. 2003; 7: 317-21.
113. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003; 49: 206-12.
114. Morris A, Rogers M, Fischer G, et al. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatric dermatology*. 2001; 18: 188-98.
115. Özden MG. Çocukluk Çağında Psöriasis/Childhood Psoriasis. *Turkderm*. 2011; 45: 127.
116. Silverberg NB. Pediatric psoriasis: an update. *Therapeutics and clinical risk management*. 2009; 5: 849.
117. Pedace FJ, Muller S, Winkelmann R. The biology of psoriasis. An experimental study of the Koebner phenomenon. *Acta dermato-venereologica*. 1969; 49: 390-400.
118. Camisa C. *Handbook of psoriasis*. John Wiley & Sons, 2008.
119. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. 2007; 59: 46-48.
120. Lisi P. Differential diagnosis of psoriasis. *Reumatismo*. 2007; 59: 56-60.
121. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clinics in dermatology*. 2014; 32: 343-50.
122. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 130: 1785-96.
123. Cohen A, Driehar J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009; 23: 561-65.
124. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, et al. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012; annrheumdis-2011-201244.
125. Fraga NAdA, Oliveira MdFPd, Follador I, et al. Psoriasis and uveitis: a literature review. *Anais brasileiros de dermatologia*. 2012; 87: 877-83.
126. Bangemann K, Schulz W, Wohlleben J, et al. Depression and anxiety disorders among psoriasis patients: protective and exacerbating factors. *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete*. 2014; 65: 1056-61.
127. D'orme A, Zanieri F, Campolmi E, et al. Therapeutic implications of adding the psychotropic drug escitalopram in the treatment of patients suffering from moderate–severe psoriasis and psychiatric comorbidity: a retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 28: 246-49.
128. M Schmidt F, C Kirkby K, Himmerich H. The TNF-alpha inhibitor etanercept as monotherapy in treatment-resistant depression—report of two cases. *Psychiatria Danubina*. 2014; 26: 0-290.
129. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, et al. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case–control analysis. *Journal of investigative dermatology*. 2009; 129: 2604-12.
130. Smith BW, Adams LA. Non-alcoholic fatty liver disease. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2011; 48: 97-113.

131. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, et al. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology*. 2009; 51: 758-64.
132. Prussick R, Miele L. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a consequence of systemic inflammatory burden? *British Journal of Dermatology*. 2018; 179: 16-29.
133. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, et al. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2015; 29: 656-62.
134. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, et al. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Archives of Dermatology*. 2009; 145: 700-03.
135. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, et al. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *International journal of medical sciences*. 2010; 7: 284.
136. Miller IM, Ellervik C, Yazdanyar S, et al. Meta-analysis of psoriasis, cardiovascular disease, and associated risk factors. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69: 1014-24.
137. Alberti KGM, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *The Lancet*. 2005; 366: 1059-62.
138. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PloS one*. 2017; 12: e0181039.
139. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. Association between Psoriasis and the Metabolic Syndrome. *Dermatology*. 2008; 216: 152-55.
140. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of hypertension*. 2013; 31: 433-43.
141. Pereira RR, Amladi ST, Varthakavi PK. A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian journal of dermatology*. 2011; 56: 520.
142. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology*. 2013; 149: 84-91.
143. Karaca S, Fidan F, Erkan F, et al. Might psoriasis be a risk factor for obstructive sleep apnea syndrome? *Sleep and Breathing*. 2013; 17: 275-80.
144. Wu JJ, Nguyen TU, Poon K-YT, et al. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012; 67: 924-30.
145. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with psoriasis area and severity index, psoriasis global assessment, and lattice system physician's global assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 51: 563-69.
146. Lundberg L, Johannesson M, Silverdahl M, et al. Health-related quality of life in patients with psoriasis and atopic dermatitis measured with SF-36, DLQI and a subjective measure of disease activity. *ACTA DERMATOVENEREOLOGICA-STOCKHOLM*-. 2000; 80: 430-34.

147. Spuls PI, Lecluse LL, Poulsen M-LN, et al. How good are clinical severity and outcome measures for psoriasis?: quantitative evaluation in a systematic review. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010; 130: 933-43.
148. Long C, Finlay A, Averill R. The rule of hand: 4 hand areas= 2 FTU= 1 g. *Archives of dermatology*. 1992; 128: 1129-30.
149. Finlay AY, Khan G. *Dermatology Life Quality Index (DLQI)—a simple practical measure for routine clinical use*. *Clinical and experimental dermatology*. 1994; 19: 210-16.
150. Mattei P, Corey K, Kimball A. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and the Dermatology Life Quality Index (DLQI): the correlation between disease severity and psychological burden in patients treated with biological therapies. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014; 28: 333-37.
151. De Korte J, Mombers FM, Bos JD, et al. Quality of life in patients with psoriasis: a systematic literature review. *Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings*: Elsevier, 2004.
152. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58: 1031-42.
153. Zaghloul SS, Goodfield MJD. Objective assessment of compliance with psoriasis treatment. *Archives of Dermatology*. 2004; 140: 408-14.
154. Akyol M, Alper S, Atakan N, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm*. 2016; 50: 2.
155. Mason A, Mason J, Cork M, et al. Topical treatments for chronic plaque psoriasis: An abridged Cochrane Systematic Review*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013; 69: 799-807.
156. Ashcroft DM, Po ALW, Williams HC, et al. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *Bmj*. 2000; 320: 963-67.
157. Kaufmann R, Bibby A, Bissonnette R, et al. A new calcipotriol/betamethasone dipropionate formulation (Daivobet™) is an effective once-daily treatment for psoriasis vulgaris. *Dermatology*. 2002; 205: 389-93.
158. Rallis E, Nasiopoulou A, Kouskoulis C, et al. Successful treatment of genital and facial psoriasis with tacrolimus ointment 0.1%. *Drugs under experimental and clinical research*. 2005; 31: 141-45.
159. Niwa Y, Terashima T, Sumi H. Topical application of the immunosuppressant tacrolimus accelerates carcinogenesis in mouse skin. *British Journal of Dermatology*. 2003; 149: 960-67.
160. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *International journal of dermatology*. 1999; 38: 16-24.
161. Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014; 70: 788-92.
162. McGill A, Frank A, Emmett N, et al. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *The FASEB journal*. 2005; 19: 1012-14.
163. Parrish JA, Morison WL, Gonzalez E, et al. Therapy of psoriasis by tar photosensitization. *Journal of Investigative Dermatology*. 1978; 70.

164. Weinstein GD, Krueger GG, Lowe NJ, et al. Tazarotene gel, a new retinoid, for topical therapy of psoriasis: vehicle-controlled study of safety, efficacy, and duration of therapeutic effect. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997; 37: 85-92.
165. Weinstein G. Safety, efficacy and duration of therapeutic effect of tazarotene used in the treatment of plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1996; 135: 32-36.
166. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2008; 26: 380-86.
167. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001; 45: 487-502.
168. GREEN C, Ferguson J, Lakshminpathi T, et al. 311 nm UVB phototherapy—an effective treatment for psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1988; 119: 691-96.
169. Lebwohl M, Menter A, Koo J, et al. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004; 50: 416-30.
170. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, et al. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60: 824-37.
171. Zachariae C, Mørk N-J, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. *Acta dermato-venereologica*. 2008; 88: 495-501.
172. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology*. 2006; 54: 26-37.
173. Montaudie H, Sbidian E, Paul C, et al. Methotrexate in psoriasis: a systematic review of treatment modalities, incidence, risk factors and monitoring of liver toxicity. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011; 25: 12-18.
174. Katz HI, Waalen J, Leach EE. Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999; 41: S7-S12.
175. Koo J. Systemic sequential therapy of psoriasis: a new paradigm for improved therapeutic results. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1999; 41: S25-S28.
176. Gupta AK, Goldfarb MT, Ellis CN, et al. Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989; 20: 1088-93.
177. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, et al. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis: comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991; 24: 591-94.
178. Dai W, Moore AY. combination regimen of acitretin and adalimumab for moderate to severe psoriasis: p3335. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2010; 62: AB132.
179. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, et al. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun®) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1994; 130: 366-75.

180. Krupp P, Monka C. Side-effect profile of cyclosporin A in patients treated for psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 1990; 122: 47-56.
181. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002; 46: 1-26.
182. Sterry W, Barker J, Boehncke WH, et al. Biological therapies in the systemic management of psoriasis: International Consensus Conference. *British Journal of Dermatology*. 2004; 151: 3-17.
183. Papp K, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology*. 2005; 152: 1304-12.
184. Reich K, Nestle FO, Papp K, et al. Infliximab induction and maintenance therapy for moderate-to-severe psoriasis: a phase III, multicentre, double-blind trial. *The Lancet*. 2005; 366: 1367-74.
185. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008; 58: 106-15.
186. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet*. 2008; 371: 1665-74.
187. McInnes IB, Mease PJ, Kirkham B, et al. Secukinumab, a human anti-interleukin-17A monoclonal antibody, in patients with psoriatic arthritis (FUTURE 2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2015; 386: 1137-46.
188. Lebwohl M, Tying SK, Hamilton TK, et al. A novel targeted T-cell modulator, efalizumab, for plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2003; 349: 2004-13.
189. Papp K, Thaçi D, Reich K, et al. Tildrakizumab (MK-3222), an anti-interleukin-23p19 monoclonal antibody, improves psoriasis in a phase IIb randomized placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology*. 2015; 173: 930-39.
190. Sofen H, Smith S, Matheson RT, et al. Guselkumab (an IL-23-specific mAb) demonstrates clinical and molecular response in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014; 133: 1032-40.
191. Glatt S, Helmer E, Haier B, et al. First-in-human randomized study of bimekizumab, a humanized monoclonal antibody and selective dual inhibitor of IL-17A and IL-17F, in mild psoriasis. *British journal of clinical pharmacology*. 2017; 83: 991-1001.
192. Papp KA, Blauvelt A, Bukhalo M, et al. Risankizumab versus ustekinumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *New England Journal of Medicine*. 2017; 376: 1551-60.
193. Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, et al. Trends in incidence of adult-onset psoriasis over three decades: a population-based study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009; 60: 394-401.
194. Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition & diabetes*. 2012; 2: e54.
195. Sterry W, Strober B, Menter A, et al. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *British Journal of Dermatology*. 2007; 157: 649-55.

196. Carrascosa J, Rocamora V, Fernandez-Torres R, et al. Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)*. 2014; 105: 31-44.
197. Lindegård B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatology*. 1986; 172: 298-304.
198. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55: 829-35.
199. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Archives of dermatology*. 2005; 141: 1527-34.
200. Ručević I, Perl A, Barišić-Druško V, et al. The role of the low energy diet in psoriasis vulgaris treatment. *Collegium antropologicum*. 2003; 27: 41-48.
201. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Archives of internal medicine*. 2007; 167: 1670-75.
202. Bryld LE, Sørensen TI, Andersen KK, et al. High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization. *Acta dermato-venereologica*. 2010; 90: 488-93.
203. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson J, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *British Journal of Dermatology*. 2008; 159: 342-50.
204. Kumar S, Han J, Li T, et al. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2013; 27: 1293-98.
205. Lønnberg AS, Skov L, Skytthe A, et al. Association of psoriasis with the risk for type 2 diabetes mellitus and obesity. *JAMA dermatology*. 2016; 152: 761-67.
206. Zamboni S, Zanetti G, Grosso G, et al. Dietary behaviour in psoriatic patients. *Acta dermato-venereologica Supplementum*. 1989; 146: 182-83.
207. Versini M, Jeandel P-Y, Rosenthal E, et al. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmunity reviews*. 2014; 13: 981-1000.
208. van der Meer JW, Netea MG. A salty taste to autoimmunity. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368: 2520-21.
209. Alataş ET, Kökçam İ. Psoriasis vulgarisli hastalarda adiponektin, leptin ve apelin düzeylerinin araştırılması. *Dicle Medical Journal/Dicle Tip Dergisi*. 2014; 41.
210. Wang Y, Chen J, Zhao Y, et al. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *British Journal of Dermatology*. 2008; 158: 1134-35.
211. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, et al. Effects of treatment for psoriasis on circulating levels of leptin, adiponektin and resistin: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2018.
212. Jin Y, Zhang F, Yang S, et al. Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *Journal of dermatological science*. 2008; 52: 123-29.
213. Organization WH. Global Health Observatory Data Repository-Obesity. 2016.
214. Peralta M, Ramos M, Lipert A, et al. Prevalence and trends of overweight and obesity in older adults from 10 European countries from 2005 to 2013. *Scandinavian journal of public health*. 2018; 1403494818764810.

215. Satman I, Yilmaz T, Sengül A, et al. Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes care*. 2002; 25: 1551-56.
216. Satman İ, Grubu TÇ. TURDEP-II Çalışması ilk sonuçlar, 32. TEMH Kongresi. 2010; 13: 17.
217. Drong A, Lindgren C, McCarthy M. The genetic and epigenetic basis of type 2 diabetes and obesity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2012; 92: 707-15.
218. Ràfols ME. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinología y Nutrición (English Edition)*. 2014; 61: 100-12.
219. Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical endocrinology*. 2006; 64: 355-65.
220. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, et al. Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression. *Diabetes*. 2003; 52: 1779-85.
221. Cerman A, Bozkurt S, Sav A, et al. Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2008; 159: 820-26.
222. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, et al. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Archives of dermatological research*. 2013; 305: 113-16.
223. Ernst MC, Sinal CJ. Chemerin: at the crossroads of inflammation and obesity. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2010; 21: 660-67.
224. Albanesi C, Scarponi C, Pallotta S, et al. Chemerin expression marks early psoriatic skin lesions and correlates with plasmacytoid dendritic cell recruitment. *Journal of Experimental Medicine*. 2009; 206: 249-58.
225. Alataş ET, Kökçam İ. Investigation of adiponectin, leptin and apelin levels in patients with psoriasis vulgaris. *Dicle Tıp Dergisi*. 2014; 41.
226. Feng R, Li Y, Wang C, et al. Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes research and clinical practice*. 2014; 106: 88-94.
227. Saalbach A, Tremel J, Herbert D, et al. Anti-inflammatory action of keratinocyte-derived vaspin: relevance for the pathogenesis of psoriasis. *The American journal of pathology*. 2016; 186: 639-51.
228. Stelzner K, Herbert D, Popkova Y, et al. Free fatty acids sensitize dendritic cells to amplify TH1/TH17-immune responses. *European journal of immunology*. 2016; 46: 2043-53.
229. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*. 2001; 409: 307.
230. Nielsen HJ, Christensen IJ, Svendsen M, et al. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. *Inflammation Research*. 2002; 51: 563-67.
231. Nieto-Vazquez I, Fernández-Veledo S, Krämer DK, et al. Insulin resistance associated to obesity: the link TNF- α . *Archives of physiology and biochemistry*. 2008; 114: 183-94.
232. Victor F, Gottlieb A. TNF- α and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2002; 1: 264-75.
233. Park EJ, Lee JH, Yu G-Y, et al. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell*. 2010; 140: 197-208.

234. Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators of inflammation*. 2005; 2005: 273-79.
235. Hebebrand J, Hinney A, Knoll N, et al. Molecular genetic aspects of weight regulation. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2013; 110: 338.
236. Gedik O. Obezite ve çevresel faktörler. *Turkish Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2003; 2: 1-4.
237. Huang T, Hu FB. Gene-environment interactions and obesity: recent developments and future directions. *BMC medical genomics*. 2015; 8: S2.
238. Sanmiguel C, Gupta A, Mayer EA. Gut microbiome and obesity: a plausible explanation for obesity. *Current obesity reports*. 2015; 4: 250-61.
239. Barness LA, Opitz JM, Gilbert-Barness E. Obesity: genetic, molecular, and environmental aspects. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2007; 143: 3016-34.
240. Herrera BM, Keildson S, Lindgren CM. Genetics and epigenetics of obesity. *Maturitas*. 2011; 69: 41-49.
241. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. *Pediatrics*. 1993; 91: 398-402.
242. Mykytyn K, Nishimura DY, Searby CC, et al. Identification of the gene (BBS1) most commonly involved in Bardet-Biedl syndrome, a complex human obesity syndrome. *Nature genetics*. 2002; 31: 435.
243. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med*. 2005; 56: 443-58.
244. Dubern B, Clement K. Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity. *Biochimie*. 2012; 94: 2111-15.
245. Hinney A, Vogel CI, Hebebrand J. From monogenic to polygenic obesity: recent advances. *European child & adolescent psychiatry*. 2010; 19: 297-310.
246. Hinney A, Hebebrand J. Polygenic obesity in humans. *Obesity facts*. 2008; 1: 35-42.
247. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA, et al. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *European journal of cancer*. 2011; 47: 8-32.
248. Loos RJ. The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants. *European journal of pharmacology*. 2011; 660: 156-64.
249. Huszar D, Lynch CA, Fairchild-Huntress V, et al. Targeted disruption of the melanocortin-4 receptor results in obesity in mice. *Cell*. 1997; 88: 131-41.
250. Vaisse C, Clement K, Guy-Grand B, et al. A frameshift mutation in human MC4R is associated with a dominant form of obesity. *Nature genetics*. 1998; 20: 113.
251. Lubrano-Berthelier C, Dubern B, Lacorte J-M, et al. Melanocortin 4 receptor mutations in a large cohort of severely obese adults: prevalence, functional classification, genotype-phenotype relationship, and lack of association with binge eating. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006; 91: 1811-18.
252. Consortium GP. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015; 526: 68.

253. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, et al. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. *New England Journal of Medicine*. 2003; 348: 1085-95.
254. Semerci CN. Obezite ve genetik. *Gülhane Tıp Dergisi*. 2004; 46: 353-59.
255. Higa-Sansone G, Szomstein S, Soto F, et al. Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Obesity surgery*. 2004; 14: 1132-34.
256. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55: 829-35.
257. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012; 132: 556-62.
258. Jacobi A, Langenbruch A, Purwins S, et al. Prevalence of obesity in patients with psoriasis: results of the national study PsoHealth3. *Dermatology*. 2015; 231: 231-38.
259. Tupikowska-Marzec M, Kolačkov K, Zdrojowy-Welna A, et al. The Influence of FTO Polymorphism rs9939609 on Obesity, Some Clinical Features, and Disturbance of Carbohydrate Metabolism in Patients with Psoriasis. *BioMed research international*. 2019; 2019.
260. Traks T, Keermann M, Karelson M, et al. Polymorphisms in Corticotrophin-releasing Hormone-proopiomelanocortin (CRH-POMC) System Genes are Associated with Plaque Psoriasis. *Acta dermatovenereologica*. 2019; 99: 444-45.
261. Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J, et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS medicine*. 2019; 16: e1002739.
262. Voiculescu VM, Solomon I, Popa A, et al. Gene polymorphisms of TNF-238G/A, TNF-308G/A, IL10-1082G/A, TNFAIP3, and MC4R and comorbidity occurrence in a Romanian population with psoriasis. *Journal of medicine and life*. 2018; 11: 69-74.
263. Schmitt-Egenolf M, Boehncke WH, Christophers E, et al. Type I and type II psoriasis show a similar usage of T-cell receptor variable regions. *The Journal of investigative dermatology*. 1991; 97: 1053-6.
264. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017; 76: 377-90.
265. Shlyankevich J, Mehta NN, Krueger JG, et al. Accumulating evidence for the association and shared pathogenic mechanisms between psoriasis and cardiovascular-related comorbidities. *The American journal of medicine*. 2014; 127: 1148-53.
266. Kim G-W, Park H-J, Kim H-S, et al. Analysis of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Korean patients with psoriasis. *Annals of dermatology*. 2012; 24: 11-15.
267. Bacaksiz A, Erdogan E, Sonmez O, et al. Ambulatory blood pressure monitoring can unmask hypertension in patients with psoriasis vulgaris. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2013; 19: 501.
268. Queiro R, Lorenzo A, Tejón P, et al. Hypertension is associated with increased age at the onset of psoriasis and a higher body mass index in psoriatic disease. *Clinical Rheumatology*. 2019.
269. Phan C, Sigal ML, Lhafa M, et al. Metabolic comorbidities and hypertension in psoriasis patients in France. Comparisons with French national databases. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2016; 143: 264-74.

270. Herédi E, Csordás A, Clemens M, et al. The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. *Annals of Epidemiology*. 2013; 23: 688-92.
271. Coto-Segura P, Eiris-Salvado N, González-Lara L, et al. Psoriasis, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology*. 2013; 169: 783-93.
272. Armesto S, Santos-Juanes J, Galache-Osuna C, et al. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. *Australasian Journal of Dermatology*. 2012; 53: 128-30.
273. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2019; 9: 1.
274. Nelson RH. Hyperlipidemia as a risk factor for cardiovascular disease. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2013; 40: 195-211.
275. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 55: 829-35.
276. Mirza UA, Hussain I, Iftikhar U. Association of dyslipidemia with psoriasis. *Journal of Pakistan Association of Dermatology*. 2019; 28: 532-39.
277. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006; 54: 614-21.
278. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Dermato-Venereologica*. 2010; 90: 147-51.
279. Fleming P, Kraft J, Gulliver WP, et al. The Relationship of Obesity With the Severity of Psoriasis: A Systematic Review. *Journal of Cutaneous Medicine and Surgery*. 2015; 19: 450-56.
280. Huang Y-H, Yang L-C, Hui R-Y, et al. Relationships between obesity and the clinical severity of psoriasis in Taiwan. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010; 24: 1035-39.