

# Psoriasisli Hastalarda Serum Leptin Düzeylerinin Araştırılması

## Investigation of Serum Leptin Levels in Psoriatic Patients

Türkan Gönül, Pınar Yüksel Başak, Yusuf Kara\*,  
Vahide Baysal Akkaya, Hüseyin Vural\*

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji ve \*Biyokimya Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Psoriasis kronik seyirli, T hücre aracılı hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Leptin, Th1 yanıtını sitümüle ederken Th2 yanıtını baskılayan bir adipokindir. Leptinin T hücre immünitesi üzerinde önemli rol oynaması nedeniyle psoriasis immünopatogenezinde de yeri olabileceği düşünülerek bu çalışmada leptin ile psoriasis arasındaki olası ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntem:** Ellidört psoriasisli hasta ile yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksleri uyumlu sağlıklı 50 kişide serum leptin, interlökin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve nitrik oksit (NO) düzeyleri ölçüldü.

**Bulgular:** Psoriasisli hastalar ile kontrol grubunun serum leptin konsantrasyonları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p=0,568). Serum leptin düzeyi ile PASI değeri, hastalık süresi, tipi, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve NO arasında korelasyon saptanmadı. Serum IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeyleri psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla p=0,002 ve p=0,020). Hasta ve kontrol grubu arasında IL-1 $\beta$ , IL-6 ve NO düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

**Sonuç:** Bu sonuçlar psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyi ölçülmesinin patogenez açısından belirleyici rol oynamadığını ve leptinin psoriasis şiddeti ve kronikliği ile ilgili bir belirteç olmadığını göstermektedir. (*Türkderm 2009; 43: 48-52*)

**Anahtar Kelimeler:** Immunité, leptin, psoriasis

### Summary

**Background and Design:** Psoriasis is a chronic, T cell mediated hyperproliferative skin disease. Leptin is an adipokine that stimulates Th1 immune response while suppressing Th2 immune response. Because that leptin plays an important role in the T cell immunity, it is aimed to investigate the relation between psoriasis and leptin and whether leptin plays a role in the immunopathogenesis of psoriasis in the present study.

**Material and Method:** Serum leptin, interleukin (IL)-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and nitric oxide (NO) levels were measured in 54 psoriatic patients and age, sex and body mass index matched 50 healthy control subjects.

**Results:** The mean serum leptin concentration was not statistically different in psoriatic patients compared with the controls (p=0.568). Serum leptin levels were not correlated with PASI score, duration and clinical type of the disease as well as IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  and NO levels. IL-8 and TNF- $\alpha$  levels were significantly higher in patients with psoriasis than healthy control subjects (p=0.002 and p=0.020 respectively). The mean serum IL-1 $\beta$ , IL-6 and NO levels were not statistically different in patients when compared with control subjects.

**Conclusion:** These results showed that leptin may not play a significant role in the immunopathogenesis of psoriasis and leptin could not be accepted as a marker to assess severity of the disease. (*Türkderm 2009; 43: 48-52*)

**Key Words:** Immunity, leptin, psoriasis

### Giriş

Psoriasisin patogenezi henüz tam olarak açıklanamamış olmakla birlikte genetik yatkınlık zemininde, otoimmün süreçlerde rol oynayan T hücre aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir<sup>1</sup>. Leptin, si-

tokinlere aşırı benzerliği nedeniyle sınıf 1 sitokin reseptör ailesinden sayılmaktadır. Leptin, interlökin (IL)-6 ve IL-11 ile, leptin reseptörleri ise IL-6 ile benzerlik göstermektedir<sup>2</sup>. Leptin ve leptin reseptör anormallığı olan farelerde immün fonksiyonların bozulduğu tespit edilmiştir<sup>2,3</sup>. Leptin lökosit sentezini

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Türkan Gönül, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye E-posta: turkangonul@yahoo.com **Geliş Tarihi/Received:** 26.01.2009 **Kabul Tarihi/Accepted:** 03.03.2009

*Türkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır. Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venerology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



uyarır, makrofajları aktive ederek fagositozu güçlendirir ve makrofajlardan pro ve anti-inflamatuvar sitokin üretimini uyarır. Aynı zamanda yara iyileşme süresini kısalttığı ve neovaskülarizasyonu artırdığı da tespit edilmiştir<sup>2</sup>. Leptin endotel hücrelerde kendi spesifik reseptörleri ile nitrik oksit (NO) üretimini indükler<sup>4</sup>. Behçet hastalığı, romatoid artrit, tip 1 otoimmün diyabet, multipl skleroz, endometriyozis gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıklarda, infeksiyonlarda ve bazı malinitelerde leptin düzeyinin yükseldiği bulunmuştur<sup>5</sup>. Psoriasisde leptin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalardan birinde serum leptin düzeyleri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunurken<sup>6</sup>, son yıllarda yapılan bir çalışmada sadece şiddetli hasta grubunda serum leptin düzeyi yüksekliği bildirilmiştir<sup>7</sup>. Bununla birlikte daha önce yapılan çalışmalarda psoriasisde serum leptin düzeyleri kontrol grubundan farklı bulunmamıştır<sup>8-10</sup>.

Leptinin T hücre immünesinde önemli rol oynaması ve psoriasisin T hücre aracılı inflamatuvar bir deri hastalığı olması nedeniyle psoriasisli hastalar ve sağlıklı kontrollerden alınan serumlarda leptin, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve NO düzeyleri ölçülerek hastalık patogenezindeki rolü araştırılmış, hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilişkisi değerlendirilmiştir.

## Gereç ve Yöntem

Çalışma Mart 2007-Ekim 2007 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış hastalar ve sağlıklı kontroller ile yapıldı. Son iki ay içinde oral asitretin, metotreksat, siklosporin, fototerapi ve diğer sistemik tedaviler ile son iki hafta içinde topikal tedavi alan psoriasis hastaları çalışmaya dahil edilmedi. Hipertansiyon, diyabet, iskemik kalp hastalığı, beslenme bozukluğu, nörolojik, kronik renal ve karaciğer hastalığı olanlar ve sistemik tedavi alanlar çalışma dışı bırakıldı.

Hasta ve kontrol grubunun kadın ve erkek sayıları, yaşları ve vücut kitle indeksleri (VKİ)'nin benzer olmasına dikkat edildi. Hastalık süresi, aile öyküsü, sistemik hastalık ve ilaç kullanımı sorgulandı. Hasta grubunun psoriasis tipi belirlenmesi ve PASI skorlaması aynı hekim tarafından yapıldı. PASI skoru <15 olan hastalar hafif-orta şiddetli,  $\geq$ 15 olanlar ise şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi<sup>7</sup>. Tüm olgulardan serum leptin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve NO düzeylerinin belirlenmesi amacıyla en az sekiz saatlik gece boyu açlığı takiben periferik venöz kan örnekleri alındı. Hasta ve kontrol grubundan tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) düzeyleri istendi.

### Vücut Kitle İndekslerinin Hesaplanması

En çok kullanılan obezite belirleme yöntemi olan VKİ için, 20'nin altı zayıf, 20-25 arası normal, 25-30 arası fazla kilolu, 30-40 arası obez ve 40'dan fazla olması aşırı obez olarak kabul edilmiştir. Vücut ağırlığının boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile hesap edilir<sup>11</sup>.

### Serum Leptin Ölçümü

Kan örnekleri 3500 devirde 4 dakika santrifüj edildikten sonra serumları ayrılıp çalışılincaya kadar -80 °C' de saklandı. Serum leptin ölçümü Biosource kiti ile (Biosource Europe S.A, Belgium) ELx 808 IU Ultra Microplate cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı. Kitin normal değer aralığı erkeklerde 2,4 +/-1,1 ng/ml, kadınlarda 6,6 +/-3,0 ng/ml'dir.

### Serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve NO Ölçümü

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ölçümü Biosource kiti (Biosource Europe S.A, Belgium) ile ELx 808 IU Ultra Microplate cihazında, NO ölçümü ise Coyman kiti (Coyman Chemical Company, USA) ile ELx 808 IU Ultra Microplate cihazında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

### İstatistiksel Analiz

Hasta ve kontrol gruplarının yaş, cinsiyet, meslek, VKİ ve sigara içiminin karşılaştırılması için Fisher ki kare testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda T-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubu içindeki bağımsız örneklerin korelasyonunun değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman Korelasyonu kullanıldı. Tüm istatistiksel testlerde p<0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 54 psoriasisli hastadan 19'u (%35,2) kadın, 35'i (%64,8) erkek idi. Kontrol grubu ise 17 (%34) sağlıklı kadın, 33 (%66) sağlıklı erkek olmak üzere toplam 50 kişiden oluşmaktaydı. Hasta ve kontrollerin yaş ortalamaları 39,01 $\pm$ 17,1 ve 38,22 $\pm$ 14,6 olarak bulundu. Hasta grubunda 20 (%37), kontrol grubunda 13 (%26) kişi sigara içmekte idi (Tablo 1). Gruplar arasında yaş, cinsiyet, sigara içme ve VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grupları cinsiyetler açısından karşılaştırıldığında VKİ'leri arasında fark saptanmadı.

Hasta grubunda 42 olguda (%77,8) plak tip, 9'unda (%16,7) guttat tip ve 3'ünde (%5,6) palmoplantar tip psoriasis mevcuttu. Hastaların 46'sı hafif-orta şiddetli, 8'i şiddetli psoriasis olarak değerlendirildi. PASI skoru ortalaması hafif-orta şiddetli hastalarda 3,65 $\pm$ 0,4, şiddetli psoriasisde ise 29,70 $\pm$ 3,9 idi. Hastaların 18'inde (%33,3) ailede psoriasis öyküsü vardı. Tüm hasta grubunda VKİ ile PASI değerleri arasında korelasyon saptanmadı (Pearson korelasyon, p=0,039 ve r=0,282). Hasta kadın grubu VKİ ile PASI değerleri arasında negatif yönde orta düzeyde korelasyon saptanırken hasta erkek grubunda VKİ ile PASI değerleri arasında ilişki bulunmadı (Spearman/Pearson korelasyon, p=0,048 ve r=-0,458, p=0,202 ve r=0,221).

Psoriasisli hastaların leptin düzeyi ortalaması 4,09 $\pm$ 4,4 ng/ml, sağlıklı kontrollerin 4,62 $\pm$ 4,7 ng/ml olarak bulundu, iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Bağımsız iki grup ortalaması T testi, p=0,568), (Şekil 1). Hafif-orta şiddetli hastalarda serum leptin değeri ortalaması 2,77 $\pm$ 0,6, şiddetli psoriasisde ise 0,74 $\pm$ 1,1 olarak hesaplandı ve iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol
Kadın/Erkek	19/35	17/33
Yaş	39,01 $\pm$ 17,1	38,22 $\pm$ 14,6
VKİ	24,47 $\pm$ 3,9	23,86 $\pm$ 2,8
Sigara içme	20	13
Hastalık süresi	12,34 $\pm$ 10,0	
Aile öyküsü	18	
PASI	8,85 $\pm$ 10,7 (1,40-53,40)	

saptanmadı (Mann-Whitney U testi,  $p=0,062$ ). Psoriasisli kadın hastalarda erkek hastalara göre leptin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla  $6,68\pm 5,2$  ng/ml,  $2,69\pm 3,2$  ng/ml,  $p=0,006$ ). Kontrol grubunda da kadınlarda erkeklere göre serum leptin düzeyi anlamlı olarak daha yüksek idi. Kadın psoriasisli hasta grubu VKİ ile leptin düzeyi arasında güçlü düzeyde pozitif yönde korelasyon saptanırken (Spearman korelasyon,  $p=0,005$ ,  $r=0,615$ ) erkek hasta ve erkek-kadın kontrol grubu leptin düzeyi ile VKİ arasında ilişki bulunmadı (Tablo 2).

Hasta ve kontrol gruplarında yaş ve serum leptin düzeyleri arasında ilişki bulunmadı. PASI değerleri ile leptin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı. Psoriasisin klinik tipi ve hastalık süresi ile leptin düzeyi arasında ilişki saptanmadı. Ailede psoriasis tanısı olan hastalar ile aile öyküsü olmayan hastalarda leptin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sigara içmeyen ve içen olguların leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

Hasta grubunda IL-8 ve TNF- $\alpha$  ortalamaları kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (Bağımsız iki grup ortalaması T testi,  $p=0,002$  ve  $p=0,020$ ) (Şekil 2). Hasta ve kontrol grubu arasında IL-1 $\beta$ , IL-6 ve NO düzeyi ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 3).

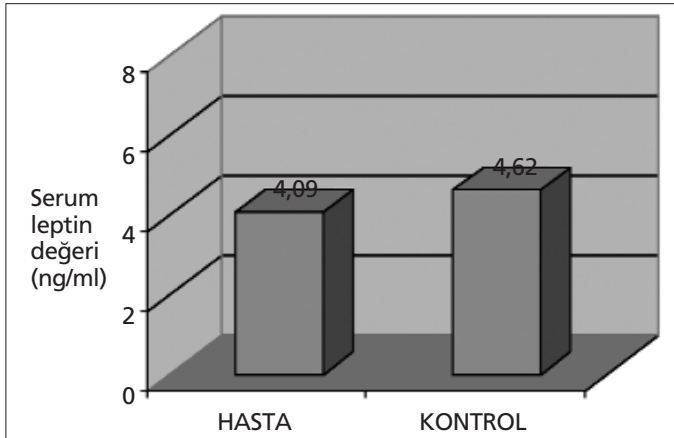
PASI değeri ile IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\alpha$  arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon, sırasıyla  $p=0,008$ ,  $p=0,007$ ,  $p=0,028$ ,  $p=0,009$  ve  $r=0,355$ ,  $r=0,364$ ,  $r=0,299$ ,  $r=0,354$ ). Leptin, VKİ ve hastalık süresi ile serum TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve NO düzeyleri arasında istatis-

tiksel açıdan ilişki saptanmadı. Sigara içen ve sigara içmeyenler arasında NO düzeyi ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

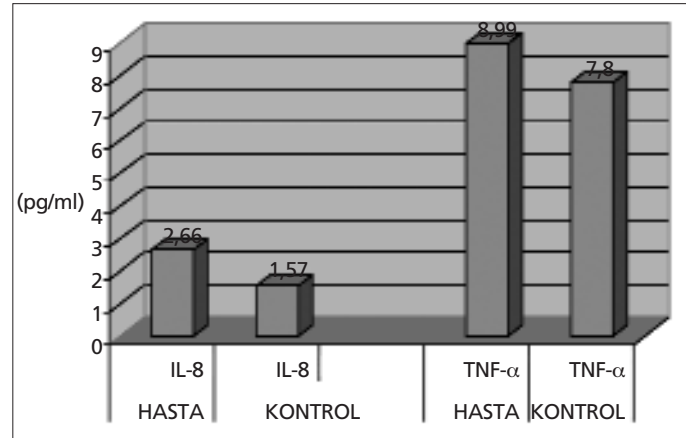
Hasta grubunda ESR  $11,46\pm 14,1$  mm/saat ve CRP ortalaması  $5,12\pm 7,2$  mg/dl olup bu değerler kontrol grubunda  $7,20\pm 7,8$  mm/saat ve  $3,72\pm 3,4$  mg/dl olarak hesaplandı. ESR ve CRP değerleri hasta grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (Bağımsız iki grup ortalaması T testi, sırasıyla  $p=0,059$  ve  $p=0,214$ ). PASI ile CRP değerleri arasında orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon,  $p=0,002$  ve  $r=0,417$ ). PASI ile ESR değerleri arasında korelasyon saptanmadı. CRP ile IL-6 düzeyleri arasında çok güçlü, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında ise orta düzeyde pozitif yönde korelasyon mevcuttu (Pearson korelasyon, sırasıyla  $p=0,00$ ,  $p=0,00$ ,  $p=0,001$  ve  $r=0,857$ ,  $r=0,503$ ,  $r=0,455$ ). Leptin düzeyleri ile CRP arasında korelasyon yoktu.

## Tartışma

T lenfositlerin proliferasyonu ve gelişmesi için gerekli olan leptinin Th1 sitokin üretimini artırdığı, Th2 sitokin üretimini baskıladığı<sup>3</sup> ve CD4+ T hücrelerinde adezyon moleküllerinin gösterimini başlattığı gösterilmiştir<sup>12</sup>. Leptin, hayvanlarda deneysel olarak oluşturulmuş hastalıklarda otoimmün yanıtın başlatılması ve düzenlenmesinde rol oynar. Ayrıca timik homeostazi, IL-1 ve TNF- $\alpha$  gibi akut faz reaktanlarının sekresyonlarını etkiler<sup>13</sup>.



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunun serum leptin ortalamalarının karşılaştırılması



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunun serum IL-8 ve TNF- $\alpha$  ortalamalarının karşılaştırılması

Tablo 2. Hasta ve kontrol grubunun serum leptin ve VKİ ortalamaları arasındaki ilişki

	Serum leptin (ng/ml)	VKİ	p
Kontrol grubu	$4,62\pm 4,7$	$23,86\pm 2,8$	$p=0,309$
Kadın	$8,51\pm 5,2$	$22,05\pm 2,6$	$p=0,237$
Erkek	$2,48\pm 2,6$	$24,79\pm 2,5$	$p=0,288$
Hasta grubu	$4,09\pm 4,4$	$24,47\pm 3,9$	$p=0,150$
Kadın	$6,68\pm 5,2$	$23,58\pm 4,4$	$p=0,005^*$
Erkek	$2,69\pm 3,2$	$24,95\pm 3,6$	$p=0,605$

\* $p<0,05$  (Spearman korelasyon testi)

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının serum IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve NO ortalamaları

	Hasta	Kontrol	p
IL-1 $\beta$	$0,65\pm 0,2$ pg/ml	$0,75\pm 0,1$ pg/ml	0,185
IL-6	$2,32\pm 5,9$ pg/ml	$0,90\pm 0,8$ pg/ml	0,87
IL-8	$2,66\pm 2,0$ pg/ml	$1,57\pm 1,3$ pg/ml	0,002*
TNF- $\alpha$	$8,99\pm 2,1$ pg/ml	$7,80\pm 2,8$ pg/ml	0,020*
NO	$53,42\pm 27,7$ $\mu$ mol	$53,34\pm 30,9$ $\mu$ mol	0,989

\* $p<0,05$  (Bağımsız iki grup ortalaması T testi)

Behçet hastalığı, romatoid artrit, tip 1 diyabet, multipl skleroz, endometriyozis, enfeksiyonlar ve bazı malinitelerde leptin düzeyinin yükseldiği bildirilmiştir<sup>4,5,14</sup>. Leptinin Behçet hastalarında hastalığın şiddeti ve kronikliği ile ilgili bir belirleyici olabileceği öne sürülmüştür<sup>4</sup>. Romatoid artritli hastalarda serum leptin düzeylerinin arttığı, leptin düzeyinin hastalık aktivitesini ve progresif destrüktif gidişi değerlendirmede yardımcı olabileceği bildirilmişken<sup>15,16,17</sup> başka çalışmalarda ise romatoid artritli hastaların leptin düzeyleri kontrollerden yüksek bulunmamış ve hastalık aktivitesi ve leptin düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır<sup>18,19</sup>.

Psoriasisde de leptin düzeylerinin araştırıldığı çalışmalar son yıllarda güncellik kazanmıştır. Çerman ve arkadaşlarının 43 psoriasisli hasta, psoriasis dışı hastalığı olan 10 kontrol ve 10 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada serum leptin düzeyi, doku leptin ve leptin reseptör gösterimi şiddetli psoriasisli hastalarda, orta şiddetli psoriasisli hastalardan ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Serum leptin düzeyi ile PASI arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Serum ve doku leptin düzeyleri ve leptin reseptör gösterimi ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon gösterilmiştir. Sonuç olarak leptinin psoriasis şiddetini değerlendiren bir belirteç ve hastalığın kronikleşmesine katkıda bulunan patojenik bir kofaktör olabileceği bildirilmiştir. Ayrıca leptinin proinflamatuvar etkilerini hedef alan ilaçların psoriasis tedavisinde yeni bir tedavi yaklaşımı olabileceği rapor edilmiştir<sup>7</sup>. Wang ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada farklı klinik tiplerde 144 psoriasisli hastada serum leptin düzeyi yüksek bulunmuş, PASI değeri ile korelasyon tespit edilmiştir<sup>6</sup>.

Özdemir<sup>8</sup> ve Aktan<sup>9</sup> ile arkadaşlarının yaptıkları iki ayrı çalışmada sırasıyla 38 ve 20 psoriasisli hasta ile sağlıklı kontrollerin serum leptin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Serum leptin düzeyi ile PASI değeri ve hastalık süresi arasında korelasyon saptanmamıştır. Johnston ve arkadaşları<sup>10</sup> psoriasisli 30 hastada serum leptin ve çözünür leptin reseptör düzeyinde artış olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte in vitro olarak leptinin kan monositlerinden TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  ve IL-1 reseptör antagonisti üretimini indükleyebileceği gösterilmiş, "ex vivo" kültüre edilmiş psoriasisli lezyonlu deride büyüme faktörü amfiregulin ve inflamatuvar sitokin salınımını artırarak kilolu hastalarda psoriasis patogenezinde rolü olabileceği rapor edilmiştir.

Özdemir<sup>8</sup>, Aktan<sup>9</sup> ve Johnston'un<sup>10</sup> çalışmaları ile karşılaştırıldığında olgu sayısı daha fazla olan çalışmamızda da, psoriasisli hastalarda serum leptin düzeyleri kontrol grubuna göre farklı bulunmamıştır. Çalışmamızda psoriasisin klinik tipi, PASI değeri ve hastalık süresi ile serum leptin düzeyi arasında ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte Wang ve arkadaşlarının hasta sayısı daha fazla olan serilerinde<sup>6</sup> serum leptin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu çalışmaya püstüler, eritrodermik, artropatik psoriasisli hastaların dahil edilmesinin sonuca katkıda bulunmuş olabileceği düşünülebilir. Benzer şekilde Çerman ve arkadaşlarının çalışmalarında da şiddetli psoriasisli hastalarda serum leptin düzeylerinin anlamlı olarak arttığı bulunmuştur<sup>7</sup>.

Wang<sup>6</sup> ve Aktan<sup>9</sup> tüm çalışma grubunda, Johnston<sup>10</sup> ise hasta grubunda VKİ ile serum leptin düzeyleri arasında korelasyon göstermişlerdir. Çalışmamızda sadece psoriasisli kadın hasta grubunda VKİ ile leptin düzeyi arasında korelasyon

mevcut olup leptin düzeyi ile IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$  ve NO arasında ilişki saptanmadı. Wang<sup>6</sup>, Özdemir<sup>8</sup> ve Aktan'ın<sup>9</sup> çalışmalarına benzer şekilde PASI ile leptin arasında korelasyon bulunmaması, leptinin hastalık şiddetini belirleyebilecek bir parametre olmadığı görüşünü desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalar, psoriasis olmayan hastalara göre daha obez bulunmuş, ancak hastalığın başlangıcında obezite ile ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte obezitenin psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık için morbidite nedeni olduğu bildirilmiştir<sup>20</sup>. Çalışmamızda da Özdemir ve arkadaşlarının<sup>8</sup> çalışmasına benzer şekilde tüm hasta grubunda PASI ile VKİ değerleri arasında ilişki saptanmaması, VKİ'nin hastalık yaygınlığı ve şiddetini etkilemediğini düşündürmektedir.

Nötrofiller ve T lenfositler için güçlü bir kemoatraktan olan IL-8 serum düzeyleri psoriasisli hastalarda yüksek bulunmuş, IL-8 ve mRNA'sı psoriatik lezyonda tespit edilmiştir<sup>21-25</sup>. TNF- $\alpha$ 'nın da serum ve psoriatik lezyonda arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur<sup>22,26-28</sup>. Mussi ve arkadaşları plak psoriasisli hastalarda plazma TNF- $\alpha$  düzeyinin hastalık şiddeti ile korele olarak arttığını ve etkili tedavi ile gerilediğini rapor etmişlerdir<sup>26</sup>. Biz çalışmamızda psoriasisli hastalarda serum IL-8 ve TNF- $\alpha$  düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulduk. PASI değeri ile IL-8 ve TNF- $\alpha$  arasında pozitif korelasyon mevcutken hastalık süresi ile IL-8 ve TNF- $\alpha$  arasında ilişki saptamadık. Sonuçlarımız, IL-8 ve TNF- $\alpha$ 'nın psoriasis patogenezinde rol oynadığını desteklemektedir.

IL-6'nın psoriatik lezyonlu deride ve plazmada arttığı gösterilmiştir<sup>22,23,29,30</sup>. Mizutani ve arkadaşları ise psoriasisde serum IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerini kontrol grubundan farklı bulmamışlar, ancak hastaların monositlerinden üretilen IL-1 $\beta$  ve IL-6 düzeylerinin anlamlı olarak artmış olduğunu bildirmişlerdir. IL-1 $\beta$  düzeyi ile psoriasis klinik şiddeti arasında pozitif ilişki olduğu saptanırken IL-6 artışı ile hastalığın klinik şiddeti arasında ilişki gösterilememiştir<sup>31</sup>. Gökhan ve arkadaşları psoriasisin kronik, eritrodermik ve püstüler tiplerinde serum NO seviyesini yüksek bulmuşlar ve aktif hastalıkta kontrol grubuna göre NO düzeyinde belirgin yükseklik tespit etmişlerdir<sup>31</sup>. Çalışmamızda psoriasislilerde kontrol grubuna göre IL-1 $\beta$ , IL-6 ve NO düzeyleri açısından anlamlı fark saptanmaması, hastaların PASI ortalamalarının düşük olması ile ilişkili olabilir. IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 ve TNF- $\beta$ 'nin PASI değeri ile korelasyon göstermesi, bu sitokinlerin gösteriminin psoriasis lezyonlarının yoğunluğuna bağlı olabileceğini düşündürmektedir. CRP, inflamasyon belirleyicisidir ve IL-6 etkisiyle karaciğerde sentezlenir. IL-1, TNF- $\beta$  gibi diğer proinflamatuvar sitokinler de CRP sentezine katkıda bulunur. Yükselmiş CRP değerinin kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir. Leptin de artmış kalp hızı, kan basıncı, sempatik nöral aktivasyon ile ilişkilidir ve platelet agregasyonuna neden olur. Son veriler leptinin de kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom için bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir<sup>33-35</sup>. Chodorowska ve arkadaşları PASI ortalaması 29,2 olan aktif psoriasisli 175 hastada CRP seviyesini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır ve psoriasisin lokal ve sistemik tedavisi sonrasında düşmekle beraber CRP yüksekliğinin devam ettiğini saptamışlardır<sup>36</sup>. Çalışmamızda istatistiksel olarak anlamlı fark olmamakla birlikte hasta grubunda CRP değerinin daha yüksek bulunması yanında PASI ile CRP ara-

sında pozitif korelasyon saptanması, psoriasisde hastalık şiddeti arttıkça kardiyovasküler hastalık ve metabolik sendrom riskinde de artış olabileceği şeklinde yorumlanabilir. CRP ile IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$  düzeyleri arasında saptanan korelasyon, IL-6, IL-1 $\beta$  ve TNF- $\alpha$ 'nın CRP sentezinde rol oynadığını desteklemektedir. Leptin ile CRP arasında ilişki saptamamız nedeniyle leptinin psoriasisde bir aktivasyon veya inflamasyon belirteci olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık, diyabet, koroner arter kalsifikasyonu ve metabolik sendrom riskinin arttığı bildirilmiştir<sup>20,37,38</sup>. Çalışmamızın sonuçları, kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olan CRP değerinin psoriasisde arttığını ortaya koymuş, ancak psoriasis ile serum leptin düzeyleri arasında herhangi bir ilişki olmadığı saptanmıştır. Bu nedenle hastalık süresinin daha uzun olduğu hastalarda, psoriasisin akut alevlenmelerinde ya da şiddetli inflamatuvar psoriasis klinik tiplerinde serum leptin düzeyinin araştırılması gerektiği görülmektedir.

## Kaynaklar

1. Yazıcı AC, Karabulut AA: Psoriasisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003;2:95-102.
2. Aslan K, Serdar Z, Tokullugil AH: Multifonksiyonel Hormon: Leptin. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2004;30:113-8.
3. Lord GM, Matarese G, Howard JK et al: Leptin modulates the T-cell immun response and reverses starvation-induced immunosuppression. *Nature* 1998;394:897-901.
4. Evereklioğlu C, İnalöz HS, Kırtak N et al: Serum leptin concentration is increased in patients with Behçet's syndrome and is correlated with disease activity. *Br J Dermatol* 2002;147:331-6.
5. Matarese G: Leptin in Autoimmune Diseases. Ed: Fantuzzi G, Mazzone T. *Nutrition and Health: Adipose Tissue and Adipokines in Health and Disease*. Totowa, NJ. Humana Press Inc 1997;91-100.
6. Wang Y, Chen J, Zhao Y et al: Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008;158:1134-5.
7. Cerman AA, Bozkurt S, Sav A et al: Serum leptin levels, skin leptin and leptin receptor expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:820-6.
8. Özdemir M, Okudan N, Gümüşel M et al: Serum leptin levels in patients with psoriasis vulgaris. *T Klin J Dermatol* 2006;16:98-101.
9. Aktan Ş, Rota S, Erdoğan B et al: A Role of leptin in psoriasis? *Turk J Med Sci* 2007;37:135-8.
10. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE et al: Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008;159:342-50.
11. Ergün A: Obezite, Besin Alımı ve Vücut Ağırlığının Kontrolünde Leptin. *T Klin J Med Sci* 1998;18:220-5.
12. Özbacı D, Şahin M: Leptin ve İmmün Sistem. *S.D.Ü. Tıp Fak. Derg* 2007;14:51-5.
13. Hekimoğlu A: Leptin ve Fizyopatolojik Olaylardaki Rolü. *Dicle Tıp Dergisi* 2006;33:259-67.
14. Fantuzzi G, Faggioni R: Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000;68:437-46.
15. Wisłowska M, Rok M, Jaszczak B et al: Serum leptin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27:947-54.
16. Targonska-Stepniak B, Majdan M, Dryglewska M: Leptin serum levels in rheumatoid arthritis patients: relation to disease duration and activity. *Rheumatol Int* 2008;28:585-91.
17. Bokarewa M, Bokarew D, Hultgren O et al: Leptin consumption in the inflamed joints of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:952-6.
18. Günaydın R, Kaya T, Atay A et al: Serum leptin levels in rheumatoid arthritis and relationship with disease activity. *South Med J* 2006;99:1078-83.
19. Anders HJ, Rihl M, Heufelder A et al: Leptin serum levels are not correlated with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Metabolism* 1999;48:745-8.
20. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, Krueger GG: Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
21. Borská L, Fiala Z, Krejsek J et al: Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF-alpha, sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol Res* 2006;55:699-706.
22. Arıcan O, Aral M, Şaşmaz S et al: Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm* 2005;2005:273-9.
23. Zalewska A, Glowacka E, Wyczółkowska J et al: Interleukin 6 and 8 levels in plasma and fibroblast cultures in psoriasis. *Mediators Inflamm* 2006;2006:1-6.
24. Ameglio F, Bonifati C, Fazio M et al: Interleukin-11 production is increased in organ cultures of lesional skin of patients with active plaque-type psoriasis as compared with nonlesional and normal skin. Similarity to interleukin-1 beta, interleukin-6 and interleukin-8. *Arch Dermatol Res* 1997;289:399-403.
25. Gillitzer R, Berger R, Mielke V et al: Upper keratinocytes of psoriatic skin lesions express high levels of NAP-1/IL-8 mRNA in situ. *J Invest Dermatol* 1991;97:73-9.
26. Mussi A, Bonifati C, Carducci M et al: Serum TNF-alpha levels correlate with disease severity and are reduced by effective therapy in plaque-type psoriasis. *J Biol Regul Homeost Agents* 1997;11:115-8.
27. Chodorowska G: Plasma concentrations of IFN-gamma and TNF-alpha in psoriatic patients before and after local treatment with dithranol ointment. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 1998;10:147-51.
28. Etehadı P, Greaves MW, Wallach D et al: Elevated tumour necrosis factor-alpha (TNF-alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
29. Grossman RM, Krueger J, Yourish D et al: Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;86:6367-71.
30. Szepletowski JC, Bielicka E, Nockowski P et al: Increased interleukin-7 levels in the sera of psoriatic patients: lack of correlations with interleukin-6 levels and disease intensity. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:643-7.
31. Mizutani H, Ohmoto Y, Mizutani T et al: Role of increased production of monocytes TNF-alpha, IL-1beta and IL-6 in psoriasis: relation to focal infection, disease activity and responses to treatments. *J Dermatol Sci* 1997;14:145-53.
32. Gokhale NR, Belgaumkar VA, Pandit DP et al: A study of serum nitric oxide levels in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2005;71:175-8.
33. Eren ES, Öner FA, Gül et al: Metabolik Sendrom, C-Reaktif Protein ve Fibrinojen ilişkisi. *Nobel Med* 2006;2:31-5.
34. Wallace AM, McMahon AD, Packard CJ et al: Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS). *Circulation* 2001;104:3052-6.
35. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Wolk R et al: Independent association between plasma leptin and C-reactive protein in healthy humans. *Circulation* 2004;109:2181-5.
36. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M: C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18:180-3.
37. Gottlieb AB, Chao C, Dann F: Psoriasis comorbidities. *J Dermatol Treat* 2008;19:5-21.
38. Gisondi P, Tessari G, Conti A et al: Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.

