

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ/DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI



**PSORİASİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROM VARLIĞI İLE
KARDİYOTROPİN-1 ve HS-CRP DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu ALPTEKİN AVCI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sevilay KILIÇ

ÇANAKKALE 2020

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ

KLİNİK TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ / DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

ANABİLİM DALI

**PSORİASİS HASTALARINDA METABOLİK SENDROM VARLIĞI İLE
KARDİYOTROPİN-1 ve HS-CRP DÜZEYLERİNİN İLİŞKİSİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu ALPTEKİN AVCI

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Sevilay KILIÇ

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir. Proje Kodu: 1057

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim ve tez sürecim boyunca bilgi ve tecrübesiyle bana yol gösteren ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım değerli hocam sayın Doç. Dr. Sevilay KILIÇ'a,

Bilgi ve tecrübelerinden faydalanma şansı bulduğum meslek hayatıma önemli katkıları olan Dr. Selda IŞIK MERMUTLU ve Prof. Dr. Zerrin ÖĞRETMEN hocalarıma,

Tezimi bilimsel anlamda desteklediği için ÇOMÜ BAP birimine,

Tezimin laboratuvar çalışma sürecinde destek olan Dr. Hakan TÜRKON hocam ve arkadaşım Dr. Hasan GÜL'e,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi hep şanslı hissettiğim asistanlık eğitimimi güzelleştiren arkadaşlarım Dr. İsmail DAĞ, Dr. Bengisu ÖZARSLAN, Dr. Ekin Özge AYKAN, Dr. Ceren GÜL, Dr. Alper EKİNCİ ve Dr. Sevgi ÖZTÜRK'e sevgili hemşiremiz arkadaşımız Dilek BULGAN'a,

Tezimin istatistiksel analizine sabır ve anlayışla katkı sağlayan canım arkadaşım Buse YÜKSEL'e her alanda her sorumu yılmadan cevaplayan canım arkadaşım Dr. Deniz Ceylan'a, tez yazım süresince desteğini esirgemeyen arkadaşım Dr. Taner KARAKAYA'ya,

Hayatımın her alanında yanımda olan canım babam ve kardeşime, tez yazım süresince bana destek olan Nihat AVCI ve Cemile AVCI'ya teşekkür ederim.

Canım Gökhan ve Deniz siz olmasaydınız bu tez daha erken biterdi ama sizsiz olan pek çok şey gibi daha az anlamlı olurdu. Hayatımda olduğunuz için çok teşekkür ederim.

ÖZET

Amaç: Psoriasis patogeneğinde rol alan kronik inflamasyon ve metabolik sendrom (MS) başta olmak üzere birçok komorbidite nedeni ile kardiyovasküler riskin arttığı immün aracılı bir cilt hastalığıdır. Bu tez çalışmasında psoriasis hastalarında kardiyovasküler risk artışının Framingham risk skoru ve high sensitive- CRP (hs-CRP) kullanılarak değerlendirilmesi, olası artışın psoriasis kendisinden mi yoksa psoriasis en önemli komorbiditelerinden biri olan metabolik sendromdan mı kaynaklandığının araştırılması planlanmıştır. Ayrıca psoriasis hastalarında daha önce çalışılmamış olan kardiyotropin-1 (CT-1) değerlerinin belirlenmesi ve CT-1 düzeyinin MS ve kardiyovasküler risk ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmamız gözlemsel vaka kontrol tipinde olup 3 ayrı grup ile yürütüldü. İlk gruba 47 MS tanısı olan psoriasis hastası, ikinci gruba MS tanı kriterleri taşımayan 35 psoriasis hastası ve üçüncü gruba 37 sağlıklı kontrol dahil edildi.

Kardiyovasküler hastalık riski Framingham Risk Skoru kullanılarak hesaplandı. Kardiyotropin-1 düzeyleri ELISA yöntemiyle, hs-CRP düzeyleri ise immünolojik aglütinasyon prensibiyle ölçülerek gruplar kendi arasında kıyaslandı.

Bulgular: Psoriasis hasta grubunda hs-CRP ve CT-1 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$). MS olan hasta grubunda CT-1 düzeyi MS olmayan hasta grubuna kıyasla yüksek ($p=0,024$) bulundu. MS olmayan psoriasis hasta grubunda hs-CRP ve CT-1 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,009$, $p=0,002$).

Framingham risk skoru düşük psoriasis hasta grubunun hs-CRP ve CT-1 düzeyleri kontrol grubundan yüksek saptandı (sırasıyla $p=0,0001$, $p=0,0001$).

Sonuç: Çalışmamızda psoriasis hastalarında eşlik eden MS olmadan da kardiyovasküler risk artışı saptanmıştır ve CT-1 psoriasis hastalarında kardiyovasküler riski belirlemede kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olabilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, Metabolik Sendrom, Kardiyotropin-1 (CT-1), hs-CRP, Framingham Risk Skoru



ABSTRACT

Objective: Psoriasis is an immune-mediated skin disease in which the cardiovascular risk increases due to chronic inflammation and many accompanying comorbidities especially metabolic syndrome (MS). In this thesis, it was planned to evaluate the increased cardiovascular risk using Framingham risk score and high sensitive-CRP (hs-CRP) and to investigate whether the potential increase is due to psoriasis itself or concomitant MS. In addition, it is aimed to evaluate a novel marker CT-1 level in psoriatic patients and its possible association with concomitant MS and cardiovascular risk.

Method: Our study is an observational case control study which was conducted with 3 separate groups. The first group included 47 psoriasis patients who were diagnosed with MS, the second group included 35 psoriasis patients who did not meet the criteria for MS diagnosis, and 37 healthy controls were included in the third group.

Cardiovascular disease risk was calculated using the Framingham Risk Score. Cardiotropin-1 levels were measured by ELISA method and hs-CRP levels were measured by immunological agglutination principle. Both groups are compared among themselves

Results: The hs-CRP and CT-1 levels were found higher in the psoriasis patient group compared to the control group ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$, respectively). The CT-1 level in the patient group with MS was higher than the non-MS patient group ($p = 0.024$). In non-MS psoriasis patient group, hs-CRP and CT-1 levels were higher than the control group ($p = 0.009$, $p = 0.002$, respectively).

The hs-CRP and CT-1 levels of the psoriasis patient group with low Framingham risk score were higher than the control group ($p = 0.0001$, $p = 0.0001$, respectively).

Conclusion: In our study, increased cardiovascular risk was detected in psoriasis patients without accompanying MS and CT-1 may be a novel biomarker that can be used to determine cardiovascular risk in psoriasis patients.

Keywords: Psoriasis, Metabolic Syndrome (MS), Cardiotropin-1 (CT-1), hs-CRP, Framingham Risk Score



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
KISALTMALAR VE SİMGELER	xi
ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Psoriasis.....	2
2.1.1. Tanım	2
2.1.2 Tarihçe.....	3
2.1.3 Epidemiyoloji	3
2.1.4 Etyopatogenez.....	4
2.1.4.1 Genetik.....	4
2.1.4.2 Çevresel faktörler	5
2.1.4.2.1 Enfeksiyonlar.....	5
2.1.4.2.2 İlaçlar	6
2.1.4.2.3 Sigara.....	6
2.1.4.2.4 Alkol	6
2.1.4.2.5 Psikolojik Faktörler	7
2.1.4.2.6 Travma.....	7
2.1.4.2.7 Diyet-Obezite	7
2.1.4.2.8 Hormonlar ve Metabolik Sebepler	8
2.1.4.3 immün Sistem.....	8
2.1.5 Klinik Bulgular	11
2.1.5.1 Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis).....	11

2.1.5.2 Guttat Psoriasis	11
2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis.....	11
2.1.5.4 Püstüler Psoriasis.....	12
2.1.5.5 Psoriatik Artrit (PsA)	12
2.1.5.6 Diğer Klinik Tipler	12
2.1.6 Histopatoloji	13
2.1.7 Komorbiditeler	13
2.1.7.1 immunolojik Hastalıklar.....	14
2.1.7.2 Psikiyatrik Bozukluklar.....	14
2.1.7.3 Kanser	14
2.1.7.4 Metabolik Sendrom ve Bileşenleri	14
2.1.7.5 Hipertansiyon	16
2.1.7.6 Dislipidemi	17
2.1.7.7 İnsulin Rezistansı ve Tip 2 DM	17
2.1.7.8 Kardiyovasküler Hastalıklar	18
2.1.7.9 Karaciğer Hastalıkları	21
2.1.8 Tedavi.....	22
2.2 KARDİYOTROPİN-1(CT-1)	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması	25
3.1.1 Hasta Grubuna Dahil Edilme Kriterleri	26
3.1.2 Hasta Grubundan Dışlanma Kriterleri	26
3.1.3 Çalışmanın Yürütülüşü	26
3.2.1. Psoriasis hastalarının klinik değerlendirmesi	28
3.2.2 Numunelerin Değerlendirilmesi.....	28

3.2.2.1 Kardiyotropin-1 Düzeylerinin ELISA Metoduyla Analizi	29
3.2.2.2 Hs-CRP'nin İmmunolojik Aglütinasyon ile Analizi	30
3.3 Etik İzinler ve Finansman	31
3.4 İstatistiksel Analiz	31
4. BULGULAR	31
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKÇA	63

KISALTMALAR VE SİMGELER

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

MS: Metabolik sendrom

TNF- α : Tümör Nekrozis Faktör Alfa

CRP: C- reaktif protein

hs-CRP: high sensitivity CRP (hs-CRP)

CT-1: Kardiyotropin-1

IL: İnterlökin

PSORS: Psoriasis ile İlişkili Gen

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

IFN: İnterferon

Nf- KB: Nükleer Faktör Kappa Beta

Th: Yardımcı T lenfosit

CNV: Kopya Sayısı Değişiklik

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü
PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
VKİ: Vücut kitle indeksi
IFN: İnterferon
AMP: Antimikrobiyal Peptid
LL-37: Kathelisidin
pDH: Plazmatositoid Dendritik Hücre
mDH: Myeloid Dendritik Hücre
TLR: Toll Benzeri Reseptör
OSM: Onkostatın-M
LİF: Lösemi İnhibitör Faktör
KVH: Kardiyovasküler hastalıklar
DM: Diyabetes Mellitus
PsA: Psoriatik Artrit
NAYKH: Non Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
İMİD: İmmün Aracılıklı İnflamatuar Hastalık
PUVA: Psoralen Ultraviyole A
NCEP ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Erişkin Tedavi Paneli III
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitör
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
MI: Miyokard Enfarktüsü
AHA: Amerikan Kalp Derneği
CDC: Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezi

VYA: Vücut Yüzey Alanı

DYKİ: Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi

DGD: Doktorun Global Değerlendirilmesi

LIFR: Lökemi İnhibitör Faktör Reseptörü

PI3K/Akt: Fosfoinositidil 3-Kinaz Aktivatör

ERK: Hücre Dışı Sinyal Düzenleyen Kinaz

JAK/STAT: Janus Kinaz Sinyal İleticisi Transkripsiyon Aktivatörü

Gp: Glikoprotein

CNTF: Siliyer Nörotrofik Faktör

CLC: Kardiyotropin Benzeri Sitokin

NP: Nöropoetin

PWV: Nabız Dalga Hızı

ELISA: Enzim Linked İmmunosorbent Assay

MACE: Major İstenmeyen Kardiyak Olay

ŞEKİL ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1 ve 2: Psoriasis patogenezi de rol alan hücreler sitokin ve kemokinler Şekil

Şekil 3: Psoriasis ve aterosklerozun patogenetik ortaklığı

Şekil 4: Sandviç ELISA yöntemi

Tablo 1a: Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırması

Tablo 1b: MS olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırması

Tablo 1c: MS olmayan hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırması

Tablo 2a: Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubunun vücut ve metabolik değerlerinin karşılaştırması

Tablo 2b: MS olmayan ve olan hasta gruplarının vücut ve metabolik değerlerinin karşılaştırması

Tablo 2c: MS olmayan hastaların ve kontrol grubunun vücut ve metabolik değerlerinin karşılaştırması

Tablo 3a: Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun HS-CRP ve CT-1 parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 3b: MS olan ve olmayan hasta grubunun HS-CRP ve CT-1 parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 3c: MS olmayan psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun HS-CRP ve CT-1 parametrelerinin karşılaştırması

Tablo 4: Hasta grubunun hastalık özelliklerinin dağılımı

Tablo 5: Grupların Framingham Skorunun karşılaştırması

Tablo 6: Hasta grubunda PAŞİ değerine göre parametrelerin karşılaştırması

Tablo 7: Hasta grubunda CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

Tablo 8: Hasta grubunda hastalık süresi ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

Tablo 9: Hasta grubunda tırnak tutulumuna göre parametrelerin karşılaştırması

Tablo 10: MS olan hasta grubunda HDL ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

Tablo 11: MS olmayan hasta grubunda HDL ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

Tablo 12: Kontrol grubunda HDL ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

Tablo 13: Framingham risk skoru düşük psoriasis hasta grubu ile tamamı düşük riskli kontrol grubunun hs-CRP ve CT-1 düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 14: Hasta grubunda Framingham risk skoru gruplarına göre hs-CRP ve CT-1 düzeylerinin değerlendirilmesi

Tablo 15: Hastalarda sistolik kan basıncı düzeyine göre grupların hsCRP ve CT-1 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 16: Hastalarda açlık kan şekeri düzeyine göre grupların hsCRP ve CT-1 düzeylerinin karşılaştırılması



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis, poligenik faktörler ve tetikleyici etkenler zemininde ortaya çıkan kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Toplumda %2 sıklıkta görülmekte olup eritemli, skuamli, keskin sınırlı plaklarla karakterizedir. Etyolojide immun, genetik ve çevresel faktörler birlikte rol oynar (2). Psoriasisin; psoriyatik artrit, Crohn hastalığı, kardiyovasküler hastalık (KVH), diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite, uyku apnesi gibi bozukluklarla birlikteliği sağlıklı popülasyona göre artmıştır (3,4). Metabolik sendrom (MS), santral obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı, artmış kan basıncı seviyeleri ile karakterize sistemik bir hastalıktır (5). Birçok epidemiyolojik çalışmada psoriasisli hastalarda MS bileşenlerinin sağlıklı bireylere göre daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (6).

Psoriasis patogenezinde yer alan sitokinler özellikle tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve adipokinler kronik düşük düzeyde sistemik inflamasyon gelişimine neden olur. Kronik inflamasyonun ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (7). Son yıllarda vasküler inflamatuvar göstergelerin plazma düzeyleri kullanılarak kardiyovasküler olay riskini ön görmek pek çok çalışmanın konusudur (8,9). C-reaktif protein (CRP) karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir. Subklinik inflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlılıklı yöntemler high sensitivity CRP (hs-CRP) uygulanmaya başlamıştır (9). Literatürde hs-CRP gibi biyokimyasal göstergelerin artmış konsantrasyonlarının ateroskleroz riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8,10). Ayrıca Hs-CRP'nin ileride gelişebilecek kardiyovasküler olayları öngörmede oldukça kullanışlı bir belirteç olduğu gösterilmiştir (11,12). Pek çok çalışmada psoriasis hastalarında hastalık şiddeti ile artış gösteren yüksek hs-CRP düzeyleri bildirilmiştir (13). Ancak bu artışın psoriasisle eşlik eden MS ile ilişkisini gösteren sınırlı sayıda çalışma mevcuttur.

Kardiyotropin-1 (CT-1); IL (interlökin)-6 sitokin ailesinde yer alan kardiyak gelişim ve disfonksiyon ile ilişkili aminoasit yapıda bir kemokindir. Kas dokusu, kalp, böbrekler ve karaciğer gibi pek çok organ ve organ sistemleri tarafından

üretir (14). Natal ve arkadaşları kardiyotropinin yağ dokusundan da sentezlendiğini ve artmış CT-1 düzeyinin MS gelişimi ile ilişkili olabileceğini saptamışlardır (15). Son yıllarda CT-1'in enerji metabolizması kontrolünde rol olarak diyabet ve obezite gelişimi ile yakın ilişkili olduğu saptanmıştır (16). Obez çocuklarda kilo verme ile CT-1 düzeyinin düştüğü ve MS gelişim riskinin azaldığı gösterilmiştir (17). Son yıllarda yapılan çalışmalarda CT-1'in ateroskleroz patogeneğinde rol aldığı ve ateroskleroza belirleyen bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (18). Doku düzeyinde yapılan çalışmalarda psoriatik plaklarda CT-1 ile aynı aileden olan kemokinlerin artışı gösteren çalışmalar mevcuttur (19). Henüz literatürde psoriasis hastalarında CT-1 düzeyi ile ilgili çalışma yoktur.

Bu tez çalışmasında psoriasis hastalarında kardiyovasküler risk artışının Framingham skoru ve hs-CRP kullanılarak değerlendirilmesi, olası artışın psoriasisin kendisinden mi yoksa psoriasisin en önemli komorbiditelerinden biri olan MS 'dan mı kaynaklandığının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca psoriasis hastalarında daha önce çalışılmamış olan CT-1 değerlerinin belirlenmesi ve psoriasis hastalarında CT-1 düzeyinin MS ve kardiyovasküler risk ile ilişkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis; eritemli, sedefi beyaz renkte, skuamlarla kaplı, keskin sınırlı plak veya papüller ile karakterize alevlenme ve remisyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar, immun sistem aracılı bir hastalıdır. Lezyonlar sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşmektedir. Hastalık her iki cinsi eşit sıklıkta etkilemekte ve doğumdan

itibaren her yaşta görülebilmekle birlikte başlangıç dönemi genellikle genç erişkin dönemdir

2.1.2 Tarihçe

Hipokrat (M.Ö.416-377) hastalıkla ilgili ilk tanımlamayı yaparak 'hypopsorodea' terimini kullanmıştır. Celsus (M.Ö25M.S45), papüloskuamoz hastalıkların ilk klinik tanımını yapmıştır, Galen (M.S133-200) hastalıkla ilgili daha ayrıntılı tanımlamalarda bulunup psoriasis göz kapakları ve skrotumun kaşıntılı skuamli lezyonları olarak tariflemiştir ve Yunanca'da kaşıntılı, skuamli lezyonları tarif eden psora terimini kullanmıştır. Psoriasis terimini ilk kez kullanan ve hastalığı tanımlayan ise Ferdinand Hebra (1841) olmuştur (20).

2.1.3 Epidemiyoloji

Psoriasisin görülme sıklığı çevresel, coğrafik ve irksal faktörlere bağılı olarak %0.5- %4.6 arasında değişmektedir (21). Genellikle beyaz ırkta ve soğuk kuzey ülkelerinde, tropikal bölgelere ve sarı ırka göre daha sık görülmektedir (22). Ülkemizde yapılan bir çalışmada psoriasis sıklığı %1,3 olarak bulunmuştur (23).

Hayatın herhangi bir döneminde başlayabilen hastalık iki dönemde pik yapar; bu pikler ortalama 22,5 ve 55 yaşında izlenirler (24). Hastalık kadın ve erkek cinsiyeti eşit sıklıkta etkilemektedir ancak kadınlarda hastalık başlangıç yaşı daha erkendir (25).

Pediyatrik ağda ise psoriasis prevalansı %0,5-2'dir. Semptomlar ortalama 7-10 yaşta başlarken kızlarda erkeklerden daha erken bulgu verir ve daha sık görülür (26,27).

2.1.4 Etyopatogenez

Psoriasisın etyopatogenezine yönelik birçok çalışmaya rağmen hastalığın nedeni ve nasıl bir mekanizma ile oluştuğu henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (28). Psoriasis; genetik yatkınlığı olan kişilerde çevresel tetikleyicilerin ve immün sistemin rol oynadığı multifaktöriyel etyolojili bir hastalıktır (19).

2.1.4.1 Genetik

Psoriasisın kalıtsal bir hastalık olduğuna dair ebeveyn ve ikiz çalışmaları ile kanıtlar elde edilmiştir (28–30). Aile öyküsü olmayan bir çocukta psoriasis gelişme riski %1-4 iken, bir ebeveyninde psoriasis varsa risk %20'ye, her iki ebeveyninde varsa risk %75'e kadar yükselmektedir. İkiz çalışmalarında ise ikiz eşlerinin birinde psoriasis varsa diğer ikiz eşinde psoriasis birlikteliği dizigotik ikizlerde yaklaşık %20 iken monozigotik ikizlerde yaklaşık %70'e varmaktadır (29,31). Kalıtım paterninin Mendel yasaları ile açıklanamaması; monozigot ikizlerle yapılan çalışmalarda %100 konkordans saptanmaması psoriasis kalıtımının multigenik olduğunu göstermektedir (2,29,30).

Psoriasis hastalığında genetik çalışmalar ile farklı kromozomlarda yer alan 13 adet psoriasis ile ilişkili gen (PSORS 1-13) tanımlanmıştır. Bu genlerin psoriasis gelişimindeki rolleri eşit olmayıp 6p23 de yer alan PSORS 1 geni başlıca sorumlu gen olarak bilinmektedir. PSORS1 geni 6p22.1 ile 6p21.3 arasında yer alan HLA(Human Lökosit Antijen) proteinlerini kodlayan gen bölgesi ile yakın ilişkidir. HLA gen kümesi ile olan ilişkiye göre psoriasis ikiye ayrılmaktadır. HLA ilişkisi belirgin olan Tip 1 psoriasis HLA Cw6, HLA B13, HLA B57 ile beraberdir, 40 yaşından önce başlar, aile öyküsü belirgindir ve kliniği şiddetlidir. Tip 2 psoriasis ise HLA Cw2 ve B27 ile ilişkili olup 40 yaşından sonra başlar, aile öyküsü daha azdır ve kliniği görece daha hafif seyreder. Ayrıca jeneralize püstüler psoriasisde HLA BW17, psoriatik artritde HLA B27, HLA B38 ve HLA B39, eritrodermik psoriasisde HLA B13 ve B17 birlikteliği bildirilmiştir (29,30,32,33).

Psoriasisle ilişkili genler fonksiyonel olarak değerlendirildiğinde, cilt bariyerini düzenleyen genler, nükleer factor-kappa B (NF-kB) ve interferon (IFN) sinyal yolları başta olmak üzere doğal bağışıklığı düzenleyen genler, CD8 T-lenfosit ve yardımcı T(Th)-17 lenfosit sinyal yolları başta olmak üzere kazanılmış bağışıklıkla ilişkili genler psoriasis patogenezinde rol almaktadır (34).

Günümüzde tüm genom dizileme, epigenetik çalışmalar ve kopya sayısı değişikliği (CNV) analizleri ile psoriasis genetiği üzerindeki çalışmalar devam etmektedir (28–30).

2.1.4.2 Çevresel faktörler

2.1.4.2.1 Enfeksiyonlar

Mikroorganizmalar otoimmün yanıtı uyararak ve immün toleransta bozulmaya neden olarak psoriasis tetikleyebilir veya alevlendirebilir. Stafilokok, streptokok grubu bakteriler, mantarlar ailesinden Candida albicans, Malassezia furfur, virüs ailesinden retrovirüsler ve papillomavirüsler psoriasis etyolojisinde rol alan enfektif mikroorganizmalardır (35–37).

Özellikle Streptokokus pyogenes enfeksiyonu ile guttat psoriasis lezyonları arasında güçlü ilişki mevcuttur (36).

İnsan immun yetmezlik (HIV) virüsü ile psöriyatik lezyonlarda aktivasyon izlenmiştir, ayrıca HIV pozitif kişilerde psoriasis insidansı normal popülasyondan daha yüksektir (38).

2.1.4.2.2 İlaçlar

İlaçların psoriasis patogenezindeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte sitokin salınımı ve sinyal yolları üzerinden immün sistemi etkilediği düşünülmektedir. Psoriasis hastalığının ortaya çıkmasına neden olabilecek ya da hastalığın kliniğini alevlendirebilecek ilaçların sayısı oldukça fazla olup bu liste giderek artmaktadır. Psoriasis ile güçlü ilişkisi olan iyi bilinen ilaçlar ise antiproliferatif ajanlar özellikle imiquimod, antiviraller, lityum, antidepresanlar, beta-blokörler ve anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri başta olmak üzere antihipertansifler, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, penisilin başta olmak üzere bazı antibiyotikler ile antimalaryal ilaçlardır (35,36,39).

Anti-TNF ajanlar psoriasis tedavisinde kullanılmakla birlikte alevlenmeye de neden olabilmektedir (40).

2.1.4.2.3 Sigara

Sigara içerisinde 7000'den fazla kimyasal bulunmaktadır. Bu kimyasalların hangi mekanizmalar üzerinden etki ettiği henüz bilinmediği için sigara ile psoriasis patogenezi arasındaki ilişkisi net olarak ortaya konmamıştır. Olası hipotez ise sigara kullanımının sitokin salınımı ve hücresel düzeyde oksidatif strese neden olarak serbest radikal oluşumu yoluyla psoriasis gibi inflamatuvar hastalıkları tetiklemesidir (43).

Sigara içenlerde psoriasis insidansı daha yüksek olup günlük içilen sigara miktarı arttıkça insidans artmaktadır. Sigara kullanan psoriasis hastalarında hastalık daha şiddetli seyretmekte ve tedavi yanıtı daha düşük olmaktadır (41,42).

2.1.4.2.4 Alkol

Etki mekanizması henüz tam anlamıyla bilinmemekle birlikte alkol kullanımı keratonosit proliferasyonunu uyararak ve proinflamatuvar sitokinler aracılığıyla sistemik inflamasyonu tetikleyerek psoriasis riskini arttırmakta ayrıca hastalığın seyrinin kötüleşmesine neden olmaktadır (43).

2.1.4.2.5 Psikolojik Faktörler

Stres ve vücudun stres yanıtının anormal T hücre aktivasyonu ve immün sistem regülasyonunda bozulma yoluyla psoriasis gelişiminde etkili olduğu ayrıca hastalığın kliniğini alevlendirdiği düşünülmektedir (35).

İlk ataktan önce yaşanan majör bir stresin hastalığı başlatabileceği gösterilmiştir. Stres seviyesini belirleyen ölçeklerde yüksek stresli hasta grubunda psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) daha yüksek iken, stres seviyesi düşük olan hasta grubunda PAŞİ daha düşüktür (44,45).

2.1.4.2.6 Travma

1876 yılında Heinrich Koebner tarafından psoriyatik hastaların cildinde kutanöz travma sonrası lezyonların geliştiğini gözlemlenmiştir, bu gözlem günümüzde hala Koebner feneomeni olarak bilinmektedir. Patogenez tam olarak bilinmese de travmanın sitokinler, stres proteinleri, adezyon molekülleri ve otoantijenler yoluyla inflamatuvar reaksiyonları tetiklediği düşünülmektedir (35).

2.1.4.2.7 Diyet-Obezite

Obezitede artmış intraabdominal yağ dokusu leptin, adiponektin IL-6, TNF α gibi pek çok proinflamatuvar mediyatör salgılayarak psoriasis oluşumunda ve alevlenmesinde rol oynamaktadır. PAŞİ değerinin vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile arttığı; kilo kaybı ile azaldığı gösterilmiştir (46,47).

Bu konu üzerinde daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç duymakla birlikte düşük kalorili ya da glutenden fakir bir beslenme programının; D vitamini, selenyum, B12 vitamini ve omega-3 yağ asitleri gibi nutrisyonel desteklerin psoriasis hastalığı ve komorbiditelerinin tedavisinde rol aldığı gösterilmiştir (48).

2.1.4.2.8 Hormonlar ve Metabolik Sebepler

Psoriasisın puberte ve menapoz döneminde pik yapması, postpartum dönemde kötü seyretmesi, menstrual siklus seyrine uygun relapslar göstermesi hormonların patogenez üzerinde etkili olduğunu göstermektedir. Olası mekanizma östrojen hormonların apoptozisi baskılamaları, keratinositleri proliferetmeleri ve neovaskülarizasyonu arttırıcı etkileri olmasıdır. Ayrıca östrojen hormonlar farklı sitokinlerin ekspresyonuna neden olarak immun sistemi de etkilemektedirler (49,50).

D vitamini deride keratinositlerin proliferasyonu ve differansiasyonu; kutanöz immun sistemin düzenlenmesi, antimikrobiyal peptid salınımı, cilt bariyer fonksiyonunun düzenlenmesi gibi etkilere neden olarak psoriasis patogenezinde rol almaktadır. D vitamini düzeyi psoriasis hastalarında hastalık şiddeti ile ters orantılı olacak şekilde düşük olup, D vitamini analogları tedavide kullanılmaktadır (51).

Hipokalsemi jeneralize püstüler psoriasis tetiklemekte ve psoriasis kliniğini şiddetlendirmektedir (52).

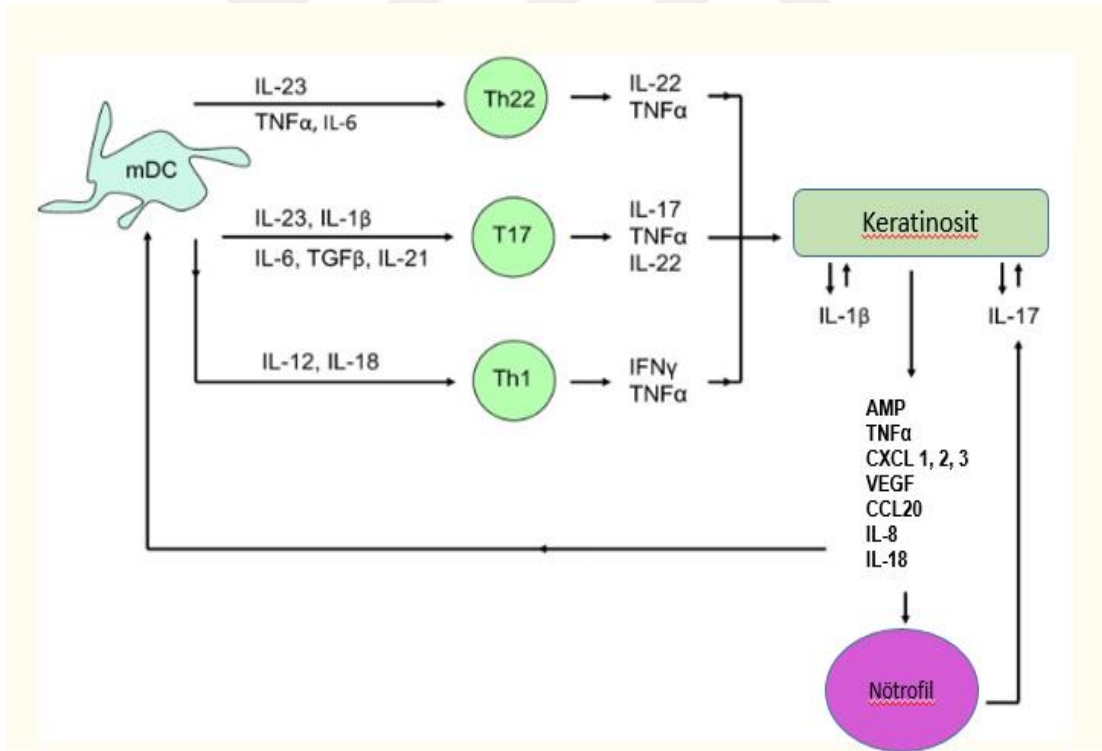
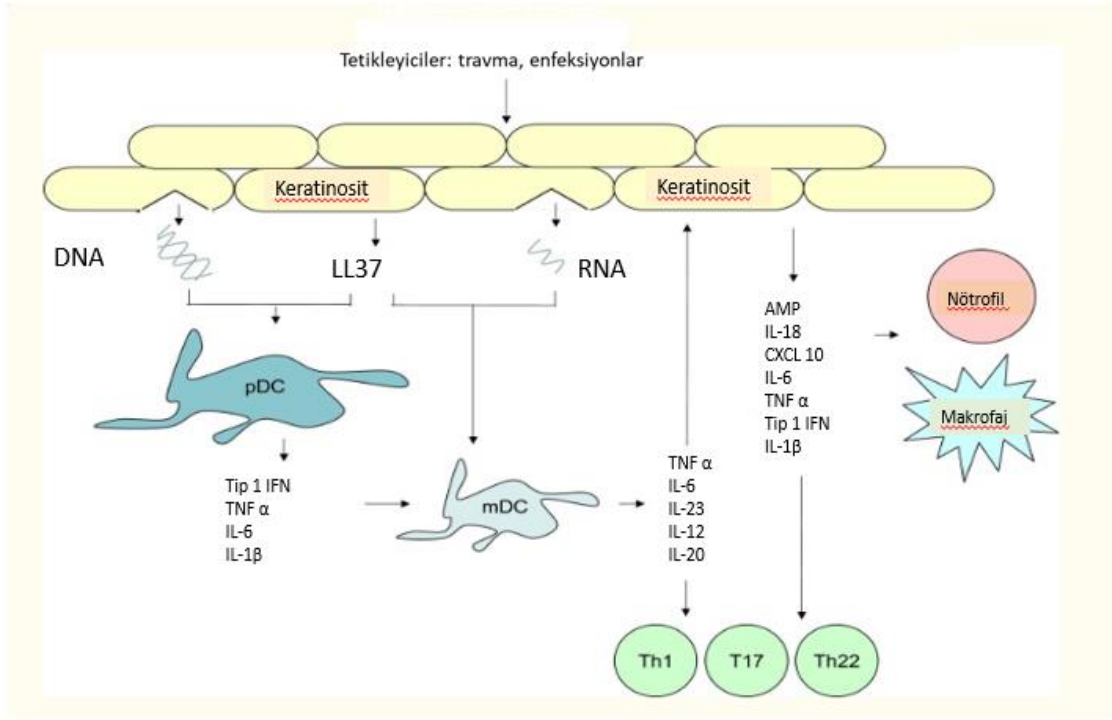
2.1.4.3 immun Sistem

Psoriasis patogenezinde genetik yatkınlığı olan kişilerde çeşitli çevresel faktörlerin uyarısıyla oluşan pek çok hücre tipi ve sitokinin dinamik etkileşimi rol alır.

İmmun aracılıklı patogeneizde rol alan hücreler ve yapısal değişikleri anlamak için psoriatik plağın histopatolojisi yol göstericidir. Psoriasis histopatolojisinde keratinositlerin sayıca artmasına bağlı epidermisin kalınlaştığı (akantoz), keratinositlerin yaşamsal döngüsünün hızlanmasına bağlı stratum korneumda çekirdekli keratinositlerin izlendiği (parakeratoz) görülür. Psöriyatik deride T hücre ve dendritik hücre infiltrasyonu mevcuttur. Bu hücreler TNF α , IFN γ , IL-17, IL-22, IL-23, IL-1 β başta olmak üzere proinflamatuvar sitokinler salgılayarak birbirlerini keratinositleri ve nötrofilleri uyarırlar. Uyarılan nötrofil kümeleri bir araya gelerek apse formasyonu oluşturur (Munro mikroapseleri). Psöriyatik plaklar hayli vaskülerdir ve plaklarda vasküler endotelial growth faktör gibi mediyatörler aracılığıyla yeni damar yapıları oluşmaktadır (53).

Çevresel tetikleyicilerin hangi mekanizmayla hastalık oluşturduğu tam olarak ortaya konmamıştır ancak yapılan çalışmalarda travma, enfeksiyon gibi tetikleyicilere maruz kalan keratinositlerde antimikrobia peptid (AMP), LL37 (kathelisinidin) salındığı, kathelisinidin stres altında olan ya da ölü hücrelerden salınan DNA' ya bağlanarak plasmaitoid dendritik hücrelerin (pDC) üzerindeki toll benzeri reseptör-9'u (TLR-9) aktive ettiği izlenmiştir (54). pDC' ler tip 1 IFN, TNF α , IL-6, IL-1 β salınımı ile myeloid dendritik hücreleri (mDC) aktive etmektedir. mDC lenf nodlarına drene olarak TNF α , IL-23, IL-12 gibi sitokinler salgılayarak allojenik T hücrelerini etkilemektedir. T hücreleri aktive olduktan sonra dolaşıma katılıp selektinler gibi adezyon molekülleri aracılığıyla inflame cilde yönelmektedir. T lenfositler inflamasyon alanına ulaştığında sitokinler, kemokinler salgılayarak keratinositleri aktive etmekte aktif inflamatuvar yanıtı arttırıp inflmasyonun diğer hücreselelemlerini da tetiklemektedir (55).

İmmun patogeneizde rol alan hücreler sitokin ve kemokinler şekil 1 ve 2 özetlenmiştir (53).



Şekil 1 ve 2: Psoriasis patogenezi de rol alan hücreler sitokin ve kemokinler (56)

Psoriatik ciltte, yukarıda özetlendiği gibi patogenezi de direkt rol alarak keratinositleri aktive ettiği düşünölen mediatörlerin yanında henüz üzerinde

araştırmalar yapılan farklı ve kemokin ve sitokinler de mevcuttur. Bonifati ve arkadaşları IL-6 sitokin ailesinden onkostatin-M (OSM), lösemi inhibitör faktör (LIF) düzeyinin psoriatik dokuda arttığını göstermişlerdir (18).

2.1.5 Klinik Bulgular

Psoriasis, keskin sınırlı, eritemli, beyaz sedefi skuamli papül ve plaklar ile karakterize, genelde remisyon ve relapslarla seyreden papüloskuamöz bir hastalıktır. Hastalığın; psoriasis vulgaris, guttat psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, invers psoriasis gibi çeşitli klinik formları mevcuttur (56).

2.1.5.1 Psoriasis Vulgaris (Kronik Plak Psoriasis)

Psoriasis vulgaris, psoriasisin en sık görülen formudur. Sıklıkla bilateral ve simetrik olarak diz ve dirsek gibi ekstansör bölgeler, saçlı deri, lumbosakral bölge yerleşimi görülse de her bölgeyi tutabilen sınırları keskin, eritemli, sedef rengi skuamli plaklar izlenir (56,57).

2.1.5.2 Guttat Psoriasis

Genellikle çocuklar ve adolesanlarda görülen, ani başlangıçlı, yaygın, yağmur damlası şeklinde, çok sayıda eritemli skuamli papüller ile karakterize psoriasis formudur. Sıklıkla öncesinde streptokokkal veya viral üst solunum yolu enfeksiyonu öyküsü bulunmaktadır. Klinik seyri ve prognozu diğer tiplere göre daha iyidir (20,59,60).

2.1.5.3 Eritrodermik Psoriasis

Vücut yüzey alanının %80' inden fazlasının eritem ve skuamli plaklarla kaplandığı psoriasis formudur. Ateş, halsizlik, lenfadenopati eşlik edebilir. Eritrodermi nedeniyle sıvı elektrolit dengesizliği, hipotermi, sepsis gibi ölümcül komplikasyonlar gelişebilir (20,59,60).

2.1.5.4 Püstüler Psoriasis

Jeneralize veya lokalize püstüler psoriasis olmak üzere iki klinik tipi vardır. Jeneralize püstüler psoriasis diğer adıyla Von-Zumbush sendromu genellikle erişkinlerde ortaya çıkar, eritemli zeminde çok sayıda steril püstüllerle karakterizedir. Yüksek ateş, halsizlik, bulantı, poliartralji gibi sistemik bulgular eşlik edebilir. Lokalize püstüler psoriasis ise el ve ayaklarda püstüler lezyonlar ile karakterizedir. Palmoplantar püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua Hallopeau olmak üzere iki klinik formu mevcuttur (20,59,60).

2.1.5.5 Psoriatik Artrit (PsA)

Eklem tutulumu psoriasis hastalarının %5-30'unda görülmektedir. Hastaların %10-15'inde eklem tutulumu kutanöz bulgulardan önce ortaya çıkmaktadır. Eklem tutulumunun tipi ve yeri göz önüne alınarak aşağıdaki klinik tipler tanımlanmıştır (20,59,60):

- ♣ Monoartrit ve asimetric oligoartrit
- ♣ Distal interfalangeal eklem tutulumu
- ♣ Romatoid artrit benzeri tutulum
- ♣ Artritis mutilans
- ♣ Spondilit ve sakroileit

2.1.5.6 Diğer Klinik Tipler

Yerleşim yerlerine göre sınıflandırıldığında psoriasis flexural bölgelerde keskin sınırlı simetrik skuamsız eritemli plaklarla seyreden **invers psoriasis**; saçlı deride sıklıkla oksipital ve postaurikular alanda diffüz eritem ve skuamla seyreden **saçlı deri psoriasis**; palmoplantar alanda tutulum yapan **palmoplantar psoriasis**; tırnakta pitting, Salmon lekeleri (yağ damlası), onikoliz,

onikodistrofi, splinter hemoraji, subungal hiperkeratoz, Beau çizgileri, onikoreksiz, eritemli lunula, lökonişi gibi bulgularla seyreden **tırnak psoriasis**; akrodermatidis continua Hallopeu ve jeneralize püstüler psoriasisli hastalarda sıklıkla dili tutup migratuar anular eritematoz lezyonlarla seyreden **oral mukoza psoriasis** gibi tipleri bulunmaktadır (20,59,60).

2.1.6 Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisi klinik tipe, lokalizasyona, lezyonun erken veya tam gelişmiş olmasına göre farklı özellikler gösterir. Tipik psoriasis lezyonlarının histopatolojik bulguları parakeratoz, akantoz, granüler tabakanın incilmesi veya kaybı, dermal papillalarda uzama ve ödem, elonge reteler, kıvrımlı ve dilate kapillerler, subkorneal tabakada parakeratoz ile çevrelenmiş nötrofil kümelerinden oluşan Munro mikroabseleri, stratum spinosumda nötrofillerin spongiotik bir püstül içine kümelendiği Kogoj'un spongiform mikropüstülleri, polimorfonükleer hücrelerin fokal ekzositozu olarak özetlenebilir (56).

2.1.7 Komorbiditeler

Psoriasis yalnızca deriye sınırlı bir hastalık değil, birçok komorbiditenin eşlik ettiği sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (59). Yapılan meta-analizlerde psoriasis hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi immünolojik hastalıklar, kardiyovasküler hastalıklar (KVH), obezite, hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 diyabetes mellitus (DM), MS, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gibi sistemik inflamasyonla ilişkili hastalıklar, psikolojik rahatsızlıklar, lenfoma ve bazı solid organ kanserleri, böbrek hastalığı, uyku apnesi ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) gibi bir çok hastalığa ait prevalansın sağlıklı popülasyona kıyasla arttığı gösterilmiştir. Bu hastalıklar psoriasis komorbiditeleri olarak değerlendirilmektedir (60). Komorbiditeler psoriasis hastalarının yaklaşık %15'inde görülür ve orta ve şiddetli psoriasis olan hastalarda görülme sıklığı artar (61).

2.1.7.1 immunolojik Hastalıklar

Psoriasis patogenezi göz önüne alınarak 'Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak tanımlanan, kronik inflamatuvar hastalıklardan biri olarak değerlendirilmektedir. Bu gruptaki diğer hastalıklar da psoriasis patogenezinde rol alan kilit sitokinler ile tetiklenmektedir. Bu hastalıklar arasında ülseratif kolit, Crohn gibi inflamatuvar barsak hastalıkları, psoriyatik artrit (PsA), ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklar ve üveit sayılmaktadır (62).

2.1.7.2 Psikiyatrik Bozukluklar

Psoriasis hastalarında depresyon, aleksitimi, suicidal eğilimi, anksiyete gibi psikiyatrik bozukluklar normal popülasyona oranla daha sık izlenmektedir. Bir metaanalizde hastaların %28'inde depresyon varlığı saptanmıştır (63). Depresyonun tedaviye uyumu olumsuz etkilediği, alkol kullanımına yatkınlığı arttırdığı ve KVH için risk oluşturduğu düşünülmektedir (60).

2.1.7.3 Kanser

Psoriasisın kanser gelişimine yatkınlık yaratıp yaratmadığı konusunda birçok çalışma mevcut olup konu halen tartışmalıdır. Psoriyatik hastalarda kanser riski normal popülasyondan yüksek saptanmıştır bu durum psoriasise bağlı kronik inflamasyon, immunsupresif tedavi, PUVA tedavisi, psoriyatik hastalarda artmış sigara ve alkol kullanımının kanser riskini arttırmasına bağlanmıştır (64,65).

2.1.7.4 Metabolik Sendrom ve Bileşenleri

MS; obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek dansiteli lipoprotein düşük olduğu klinik ve metabolik bozukluklarının birlikteliği

olarak tanımlanır. MS; KVH, diyabet ve inme riskinin artışı ile ilişkilidir. Pek çok çalışmada psoriasis hastalarında MS prevalansı kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek saptanmıştır (3,4,5). Armstrong ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizde psoriasis hastalarında MS birlikteliği %14 ile %40 arasında değişmekte olup 50 yaş üzerinde ve hastalık şiddeti arttıkça bu oran artmaktadır (66). Türkiye’den yapılan bir çalışmada Akçalı ve arkadaşları psoriasis hastalarında MS oranının kontrol grubuna göre yüksek olduğuna, bu yüksekliğin özellikle hipertansiyon komponentinden kaynaklandığına dikkat çekmişlerdir(67). Zindancı ve ark.nın çalışmasında, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre MS sıklığının artmış olmasının yanı sıra MS riskinin 40 yaşından sonra ve kadınlarda erkeklerden daha fazla olduğu bulunmuştur (68).

MS için pek çok tanı kriteri bulunmakla beraber en yaygın kullanılanı Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III) kriterleridir. Aşağıda yer alan NCEP ATP III tanı kriterlerinden her hangi üçü birlikte bulunan kişiler MS tanısı almaktadır (76).

- Bel çevresinin belirlenen standartların üzerinde olması: (erkeklerde bel çevresi ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)
- Trigliserid düzeyinin >150 mg/dl olması veya hipertrigliseridemiye yönelik tedavi alıyor olmak
- Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyinin erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl altında olması veya düşük HDL’ye yönelik tedavi alıyor olmak
- Hipertansiyon (sistolik kan basıncının >130 mmHg, diyastolik kan basıncının >85 mmHg olması veya antihipertansif tedavi kullanıyor olmak)
- DM tanısı olması veya açlık plazma glukozunun ≥ 110 mg/dl’nin üzerinde olması veya antidiabetik ilaç kullanıyor olması

MS tanı kriterleri tek tek ele alındığında nüfus tabanlı birçok epidemiyolojik çalışmada psoriyatik hastalarda obezite, arteryel hipertansiyon, hiperlipidemi ve tip 2 diyabet sıklığının arttığı görülmektedir (69–71). Ek olarak psoriyatik

hastalarda hastalık şiddeti arttıkça obezite, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi birlikteliği artmaktadır (72).

MS komponenteri ile psoriasisın artmış birlikteliği basitçe şu şekilde ilişkilendirilebilir. Psoriatik ciltte kronik inflamasyona yanıt olarak salınan Th1 ve Th17 gibi sitokinler sistemik inflamasyona neden olurlar.

TNF α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ise santral obezite, hipertansiyon ve insülin rezistansı gelişiminden sorumlu olan hipotalamopituitar aksı uyarır. Böylece psoriasis obezite, diyabet, tromboz ve aterosklerozu agra ve edebilir. Benzer şekilde IL-6, TNF α , plazminojen aktivatör inhibitör (PAI -1) gibi inflamatuvar mediyatör ya da leptin, rezistin gibi adipokin salınımına neden olan sistemik hastalıklar psoriasis gelişimine ya da hastalık alevlenmesine neden olabilirler (73).

2.1.7.5 Hipertansiyon

Hipertansiyon 60 yaş ve üzeri hastalarda sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg, 60 yaş altı hastalarda ise sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (74). Hipertansiyon, miyokard enfarktüsü, inme ve perifererel vasküler hastalık gelişimine neden olan bilinen bir risk faktörüdür (75). Psoriasis ve hipertansiyon birlikteliğinin altında yatan mekanizma henüz tam olarak anlaşılammıştır, olası bağlantılar psoriasisde oksidatif stres artışı, renin anjiotensin sisteminin disregülasyonu ve endotelin-1 artışının hipertansiyona neden olduğudur (76). Armstrong ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları bir metaanalizde psoriasis hastalarında genel popülasyona oranla 1.58 kat daha fazla hipertansiyon görüldüğünü belirtmiştir (OR=1.58); bu metaanalizde psoriasis şiddeti arttıkça hipertansiyon oranı artmaktadır(Orta şiddette psoriasis OR=1.30, şiddetli psoriasis OR=1.49) (70). Takeshita ve ark. psoriasis şiddetinin hipertansiyon kontrolünü ve tedaviye yanıtı etkilediğini göstermiştir (77).

2.1.7.6 Dislipidemi

Dislipidemi varlığı Amerikan Endokrinoloji Derneği tarafından belirlenmiş kriterlere göre, kan açlık lipit değerlerinin normal sınırlar dışında olmasıdır. Total kolesterolün >200 mg/dl, yüksek dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolün >100 mg/dl, HDL kolesterolün <40 mg, trigliseridin >150 mg/dl veya non-HDL kolesterolün >130 mg/dl olması dislipidemi olarak tanımlanmıştır. Takipsiz dislipideminin ateroskleroz ve dolayısıyla KVH nedeni olduğu bilinmektedir (78).

Dislipidemi ve psoriasis ile ilgili pek çok çalışmada psoriasisli hastalarda dislipidemi sıklığının arttığı, dislipidemi riskinin ise psoriasis şiddeti ile orantılı olduğu görülmüştür (3,4,69,79).

Benzer şekilde Türkiye'den yapılan bir çalışmada Tekin ve arkadaşları psoriasis hastalarında dislipidemi sıklığının arttığını göstermiştir (80).

2.1.7.7 İnsulin Rezistansı ve Tip 2 DM

DM, açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl'nin üzerinde, tokluk plazma glukoz değerinin ise ≥ 200 mg/dl'nin üzerinde olması, glikolize hemoglobinin (HbA1c) değerinin ise % 6.5 veya üzerinde olması olarak kabul edilmektedir (81).

Geniş kapsamlı retrospektif kesitsel çalışmalarda psoriasisli hastalarda DM prevalansının yüksek olduğu, bu ilişkinin psoriasis şiddeti ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (82–85). Armstrong ve arkadaşlarının yaptığı bir metaanalizde hafif-şiddetli psoriasisli hastalarda tip 2 DM için tahmini rölatif riskin 1.53, şiddetli psoraziste ise tip 2 DM için tahmini rölatif riskin 1.97 olduğu görülmüştür (71). Psoriasisli hastalarda DM'nin daha agresif seyrettiği ve mikro ve makrovasküler komplikasyonların riskinin ve prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (5,88,89).

2.1.7.8 Kardiyovasküler Hastalıklar

KVH, kalp ve damarları ilgilendiren hastalıklar olup; koroner arter hastalığı (KAH), serobrovasküler olay, periferik arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü (MI) bu grup hastalıklar içerisinde değerlendirilmektedir.

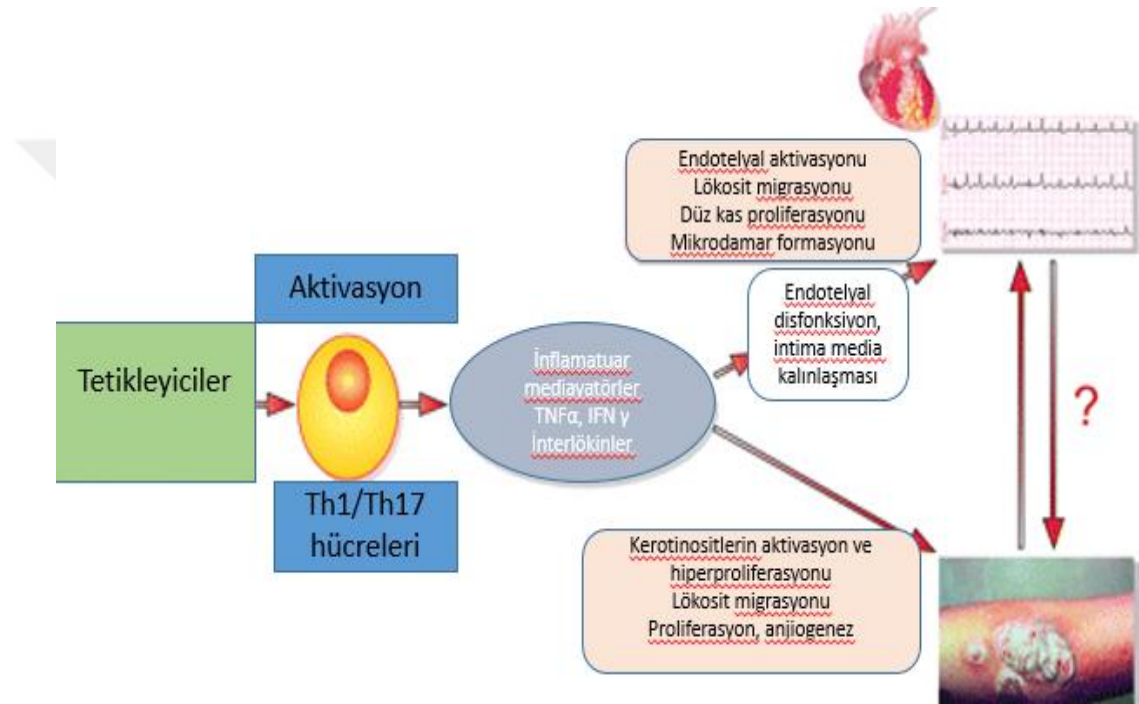
Literatüre bakıldığında pek çok derleme ve meta-analiz psoriasisin KVH görülme riskini arttığını açıkça ortaya koymuştur (88–92). Bu risk artışı genç hastalarda ve şiddetli psoriasisde daha belirgindir (93).

KVH sıklık artışının nedeni net olarak ortaya konmamış olmakla beraber birden çok mekanizma bu birliktelikten sorumlu görünmektedir.

- Psoriasisde görülme sıklığı artan MS ve her bir komponenti KVH gelişimine neden olmaktadır (6,94,95).
- Psoriasis hastalarında KVH riskini arttıran alkol ve sigara kullanımı yaygındır (93).
- Psoriasisin ateroskleroz gelişme riskini, bilinen risk faktörlerinin yokluğunda da önemli oranda arttırdığı gösterilmiştir (96).
- Psoriasis patogenezi ile KVH gelişmesinde temel rol alan aterosklerozun patogenezi oldukça benzerdir (94).
- KVH' a yatkınlık oluşturan genlerin psoriasisle ortak gen lokusları paylaştığı, psoriasisde görülen artmış prevalansın da kısmen buna bağlı olduğu öne sürülmektedir (5).
- Psoriatik hastalarda sık görülen sedanter hayat tarzı, hiperhomosisteinemi, psikolojik stres gibi durumlar KVH riskini arttırmaktadır (69,73,74).

KVH patogenezinde rol alan ateroskleroz, büyük ve orta çapta arterlerin intima tabakasının, fokal, enflamatuvar ve fibrotik bir hastalığıdır. Psoriasis benzer şekilde; immün mekanizmaların çevresel ve metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler; hastalığın başlangıçtan progresyona

kadar her basamağında kronik enflamasyon rol alır (97). Psoriyatik hastalarda aterosklerozun hangi mekanizma ile oluştuğu henüz tam anlamıyla açığa kavuşmamıştır. Mevcut veriler tetikleyiciler sonucu uyarılan başta Th1 ve Th17 olmak üzere T hücrelerinin aktive olarak inflamatuvar mediyatör salınımıyla arterlerde endotel aktivasyonuna ciltte ise keratinosit aktivasyonuna yol açtığını desteklemektedir (98) (Şekil:3)



Şekil 3: Psoriasis ve aterosklerozun patogenetik ortaklığı (100)

Risk faktörlerine maruz kalan endotelin fonksiyonu bozulur ve aktive olan endotel, adezyon molekülleri, büyüme faktörleri, sitokinler salgılar. Monositler, T hücreleri ve mast hücreleri endotelde birikmeye başlar. Endotelde biriken hücreler de çeşitli sitokinler salarak patogeneze katkıda bulunur. Okside LDL başta olmak üzere pek çok proenflamatuvar risk faktörü öncelikle IL-1 ve TNF-α olmak üzere sitokin artışına neden olur. IL-1 ve TNF-α ise T lenfositlerden IL-6 salınımına neden olur. IL-6 karaciğerde akut faz reaktanlarının salınımı uyarır, aterosklerotik sürece bağlı arttığı bilinen ve enflamasyonun bir göstergesi olarak

kabul edilen birçok reaktan bulunmakla beraber, bunlardan klinikte en fazla kullanılanı hs-CRP'dir (99). Prospektif pek çok çalışma plazma hs-CRP düzeyinin sağlıklı insanlarda kardiyovasküler olay gelişme riskini öngördüğünü desteklemektedir (100–102). Hs-CRP' nin yüksek pozitif prediktif değeri nedeniyle Amerikan Kalp Derneği (AHA) ve ABD Hastalık Kontrol ve Korunma Merkezleri (CDC) orta risk grubundaki hastalarda KVH' ların erken tanısı ve önlenmesi için hs-CRP düzeyinin değerlendirilmesini önermektedir. AHA hs-CRP düzeyi 1 mg/L ile 3 mg/L olan hastaları KVH açısından orta risk grubunda, 3 mg/L ve üzerinde olan hastaları ise KVH açısından yüksek risk grubunda kabul etmektedir (103)

Psoriasis hastalarında Hs-CRP düzeyinin değerlendirildiği çalışmalarda farklı sonuçlar olmakla beraber farklı popülasyonlarda yapılan pek çok çalışmada hs-CRP değerinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu ve psoriasis şiddeti ile hs-CRP düzeyinin arttığı gösterilmiştir (13,104–106). Beygi ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir literatür taramasında psoriasis hastaları ile sağlıklı kontroller arasında CRP düzeyini değerlendiren 28 çalışmanın 24'ünde psoriasis hastalarında CRP düzeyinin arttığını belirtmişlerdir. Yine aynı taramada psoriasis şiddeti ile CRP düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendiren 16 çalışmanın 12'sinde pozitif korelasyon olduğu belirtilmiştir (107).

AHA, miyokard enfarktüsü ya da koroner ölüm riskini hesaplamak için Framingham risk hesaplama sistemini geliştirmiştir. Bu sistemde yaş, cinsiyet, sigara, antihipertansif tedavi altında olmak, sistolik kan basıncı, total kolesterol, HDL-kolesterol parametreleri kullanılarak 10 yıl içinde miyokart enfarktüsü veya koroner ölüm riski hesaplanır (108,109).

Psoriatik hastalarda Framingham risk skorunu saptayan kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır. İlk kez Gisondi ve arkadaşları 2010 yılında yaptıkları bir çalışmada kronik plak psoriasis hastalarında Framingham risk skorunun yüksek olduğunu bildirmiştir (110).Eder ve arkadaşları ise Framingham risk skorunun

psoriasis hastalarında var olan yaygın subklinik ateroskleroza belirlemede yetersiz olduğunu bildirmiştir (111).

2.1.7.9 Karaciğer Hastalıkları

Psoriasisli hastalarda en sık görülen karaciğer hastalığı non-alkolik yağlı karaciğer hastalığıdır (NASH) (60). NASH; alkol tüketimi olmaksızın hepatositlerde aşırı trigliserid birikmesi olarak tanımlanmaktadır. Hastalığın şiddeti ile ilişkili olarak basit yağ infiltrasyonu, non-alkolik steatohepatit, ilerleyen ciddi durumlarda ise fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir (112).

Psoriasisli hastalar yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (VKİ) bakımından uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında da NASH riskinin yaklaşık iki kat yüksek olduğu gösterilmiştir (113). Psoriasis hastalarında karaciğer hasar mekanizması tam olarak bilinmese de, inflamasyonlu deriden salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşıma geçerek karaciğere etki edebileceği düşünülmektedir bu durum hepatodermal aks teorisi olarak adlandırılmaktadır. Benzer şekilde karaciğer kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin de sistemik etki ile keratinosit proliferasyonuna neden olabileceği öngörülmüştür (114). Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan metotreksatın en önemli yan etkisi karaciğer fibrozisidir.

2.1.7.10 Diğer Komorbidite ve Komplikasyonlar

Psoriasisli hastalarda izlenen hipertansiyon, vasküler hastalık ve DM gibi komorbiditelerin ve psoriasis tedavisinde kullanılan siklosporinin böbrek üzerine hasar yapıcı etkisi bilinmektedir. Şiddetli psoriasisin tek başına da **renal hastalık** için risk faktörü olduğunu destekleyen çalışmalar mevcuttur (115,116).

Psoriasis ve **obstrüktif uyku apnesi** arasında ilişki olup, obstrüktif uyku apnesi riskinin psoriasis şiddeti ile korele olarak arttığı görülmüştür (117,118).

Bir meta-analizde psoriasisli hastalarda **kronik obstrüktif akciğer hastalığı** (KOA) riski artmış saptanmıştır, ayrıca KOA riskinin psoriasis şiddeti ile orantılı olarak arttığı da gözlenmiştir (119).

2.1.8 Tedavi

Halen psoriasis tam olarak iyileştiren bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Tedavi seçiminde hastalığın yaygınlığı, süresi, tipi ve şiddeti, eşlik eden komorbiditeler, daha önce uygulanan tedaviler, uygulanacak olan tedavinin etkinliği ve güvenilirliği ile hastaya ait psikososyal faktörler ve hasta uyumu göz önünde bulundurulmalıdır (120).

Tedavi seçimini ve tedavi yanıtını belirlemede kullanılan birden çok ölçek bulunmaktadır. Psoriasis şiddetini değerlendirilmek için en sık kullanılan ölçek PAŞİ' dir. PAŞİ kullanılmayan durumlarda tutulan alanların yüzdelik dağılımını gösteren vücut yüzey alanı (VYA) kullanılır. Hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin hasta tarafından değerlendirildiği ölçek Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi'dir (DYKİ). Hastalık şiddetini değerlendirmede sık kullanılan diğer bir ölçek hastalık şiddetini doktorun global değerlendirmesidir (DGD).

Kullanılan ölçeğe göre; PAŞİ, VYA ve DYKİ skorlarından herhangi biri ≤ 10 ve $DGD \leq 2$ ise "hafif plak psoriasis" olarak tanımlanır. Hafif plak psoriasisde, topikal tedaviler ve dirençli durumlarda fototerapi uygulamaları önerilmektedir.

VYA, PAŞİ ve DYKİ skorlarından herhangi biri > 10 ve $DGD > 2$ ise hastalık orta şiddetli psoriasis olarak adlandırılır PAŞİ veya VYA < 10 ve $DGD < 2$ olsa bile DYKİ > 10 ise hastanın yaşam kalitesi etkilendiğinden hastalık orta şiddetli psoriasis olarak kabul edilir. Benzer şekilde hastada artrit varlığı; saçlı deri, yüz gibi görünen alanların tutulumu, genital bölge, palmoplantar bölge tutulumu; en az iki tırnakta onikoliz veya onikodistrofi şeklinde tırnak tutulumu olması; tedaviye

dirençli plakların varlığı, plaklara kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin eşlik etmesi durumunda PAŞİ 10'un altında bile olsa hastalık orta-şiddetli psoriasis olarak tanımlanır. Orta-şiddetli psoriasisde ise fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler (metotreksat, siklosporin, asitretin) veya kombinasyon tedavileri uygulanabilecek tedavi yöntemleridir.

VYA, PAŞİ ve DYKİ skorlarından herhangi biri >10 veya DGD >2 ve olan şiddetli plak psoriasisinde tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedavilerdir (116).

2.2 KARDİYOTROPİN-1(CT-1)

CT-1 esas olarak kardiyovasküler hücreler, kardiyomiyositler, kardiyak fibroblast, vasküler endotelial hücreler, vasküler düz kas ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Kardiyovasküler sistem dışında beyin, timus, akciğer, karaciğer, böbrek, bağırsak hücreleri, testis, prostat ve iskelet kası da düşük miktarda CT-1 sentezlemektedir (18,121,122). CT-1 kalpte üretildikten sonra koroner sinüs yolu ile sistemik dolaşıma katılır (123).

Dolaşımdaki CT-1 gp 130 ve lökemi inhibitör faktör reseptörüne (LIFR) bağlanır. Bu reseptör aracılığıyla Fosfoinositidil 3-Kinase (PI3K)/Akt, Hücre Dışı Sinyal Düzenleyen Kinaz (ERK) 1/2, Janus Kinaz Sinyal İleticisi Transkripsiyon Aktivatörü (JAK)/(STAT) ve nükleer faktör-κB (NF-κB) yollarını aktive eder (124,125). Farklı sinyal yollarını aktive ettiği için farklı biyolojik cevaplara neden olur. Sitokinin ismini de aldığı en bilinen fonksiyonu hipertansif kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde kardiyak remodelling yapmasıdır (125,126). Bunun dışında embriyo döneminde beliren bu sitokin karaciğer, böbrek, dalak, solunum yolları düz kas hücrelerinin gelişiminde, timus atrofisinde, trombosit ve eritrosit sayısının artışında rol oynar; glikoz ve lipid metabolizmasında düzenleyici role sahiptir (127,128). İn vivo çalışmalar CT-1'in

yağ asidi sentezini, insülin reseptör substrat-1 ekspresyonunu ve adipositlerde insülin direncini azalttığını göstermektedir(129,130)

CT-1 katabolizması henüz aydınlatılamamıştır, defektif proteazom aktivitesi olan non obez diyabetik farelerde kan ve doku CT-1 düzeyinde değişim olması proteazom yoluyla yıkıma uğradığına kanıt olabilir ancak bu konu spekülatif olup ileri çalışmalara ihtiyaç vardır (124).

CT-1 reseptöründe glikoprotein (gp) 130 alt parçası bulunduğu için gp130 ailesi, IL-6 sitokin ailesi ya da hematopoetinler olarak isimlendirilen ailenin bir üyesidir. IL-6 sitokin ailesinde CT-1 dışında aileye adını veren IL-6, interlökin-11 (IL-11), interlökin-27 (IL-27), lösemi inhibitör faktör (LIF), onkostatin-M (OSM), siliyer nörotrofik faktör (CNTF), kardiyotropin benzeri sitokin (CLC) ve nöropoetin (NP) bulunmaktadır (130).

Bu ailenin en bilinen elmanı IL-6; psoriatik dokuda endotel aktivasyonu, immun hücrelerin psoriatik dokuda toplanması, keratinosit immunosit etkileşimi, inflamatuvar mekanizmaların amplifikasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu gibi temel patogenetik basamaklarda rol alır (131). Psoriatik plağın aktivasyon zonunda IL-6 ve reseptörü düzeyinin (gp130) arttığı gösterilmiştir (132). IL-6 düzeyi ile hastalık şiddeti arasında ilişki olduğunu (133) ve tedavi sonrası IL-6 seviyesinin düştüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (134,135). IL-6'nın halen net olmayan psoriasis patogenezinde önemli rolü, aynı reseptörü paylaşan diğer sitokinler psoriasis patogenezinde rol alıyor mu sorusunu gündeme getirmiştir. Literatürde psoriatik dokuda LIF, OSM, IL-27 VE IL-11 ile yapılan pek çok çalışma mevcuttur (19,136–140). Literatür tarandığında psoriasis ve CT-1 ile ilgili çalışma bulunmamaktadır, çalışmamız bu alanda yapılan ilk çalışmadır.

Başka alanlarda CT-1 ile ilgili yapılan çalışmalara bakarsak plazma CT1 seviyesinin hipertansif kalp hastalığında arttığı gösterilmiştir (141); tedavi altında olan ve olmayan hipertansif hastalarda CT-1 in sistolik kan basıncı, ve arteriyal

sertliği ölçen nabız dalga hızı (PWV) ile pozitif korele olduğu ortaya konmuştur (142,143).

Plazma CT-1 seviyesi MS, bozulmuş glikoz toleransı ve diyabette artmaktadır (15,146,147). CT-1 seviyesinin obezite ile ilişkisine dair farklı görüşler mevcuttur. Natal ve arkadaşları VKİ>30 olan hastalarda CT-1 seviyesinin normal kiloda olanlara göre yüksek olduğunu belirtirken (15); Hung ve arkadaşları obez ve aşırı kilolu hastalarda CT-1 seviyesinin düşük olduğunu saptamışlardır (146).

Konii ve arkadaşları 2013 yılında fareler üzerinde yaptıkları bir çalışmada CT-1 düzeyinin aterosklerotik lezyonda endotel hücrelerinde; endotelial düz kasta ve makrofajlarda arttığını ve CT-1 düzeyinin ateroskleroz üzerine direkt etkisi olduğu göstermiştir (121). CT-1 ve aterosklerotik kardiyovasküler hastalık ilişkisine bakıldığında plazma CT-1 seviyesi endotel disfonksiyon ve dolayısıyla KVH nedeni olan diyabet, hipertansiyon, MS gibi farklı hastalıklarda artmaktadır (15,144,147). Gamella-Pozuelo ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada CT-1 in kardiyovasküler riski, hipertansiyonu ve diyabet ile ilişkili hedef organ hasar riskini belirleyen bir marker olduğunu belirtmişlerdir (145). Hung ve arkadaşları, CT-1 in arteriyel sertlik ile korele olarak arttığını ortaya koymuştur (148).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması

Bu tez çalışması vaka kontrol tipinde bir araştırmadır.

Çalışmaya 14.03.2017-13.04.2018 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği' ne başvuran 18 yaş üstü bireyler dahil edildi.

3.1.1 Hasta Grubuna Dahil Edilme Kriterleri

Klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı

3.1.2 Hasta Grubundan Dışlanma Kriterleri

Bilinen kardiyovasküler hastalık öyküsü olanlar

Kronik sistemik hastalık öyküsü olanlar

Psoriatik artrit tanısı olanlar

Aktif enfeksiyonu olanlar

Gebe hastalar

3.1.3 Çalışmanın Yürütülüşü

Hasta grubu ikiye bölündü; birinci gruba NCEP-ATP III tanı kriterleri kullanılarak MS tanı kriterlerini karşılayan 47 psoriasis hastası seçildi.

İkinci grupta ise NCEP-ATP III MS tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan son üç ay içerisinde sistemik tedavi almayan 35 psoriasis hastası alındı.

Kontrol grubuna başka nedenle dermatoloji polikliniğine başvuran NCEP-ATP III MS tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hasta grubuna eş demografik özellikte 37 sağlıklı erişkin alındı. MS olmayan psoriasis hastaları ve kontrol grubuna son üç ay içinde Çanakkale 18 Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Biyokimya Ana Bilim Dalı laboratuvarında ölçülen tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid profilleri, sedimentasyon hızı ve kan şekeri değerleri normal sınırlarda olan hastalar dahil edildi.

3.2 Araştırmanın Uygulanışı

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalara ve sağlıklı gönüllülere çalışmanın amacı ve uygulanışı hakkında bilgi verildi, çalışmaya katılmayı kabul edenlerden sözlü ve yazılı onam alındı.

Karşılıklı soru cevap şeklinde form doldurularak çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanım alışkanlıkları, bilinen hipertansiyon, diyabet, obezite, dislipidemi varlığı, daha önceden tanı konmuş karaciğer, kardiyak veya renal hastalık varlığı, ilaç kullanım öyküsü sorgulandı. Hastaların dermatolojik muayenesi yapılarak, ek dermatolojik hastalık varlığı, psoriasis tipi, tırnak tutulumu, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, PAŞİ skorları, daha önce kullanmış olduğu tedaviler, ek sistemik hastalıkları ve kullanmakta olduğu tedaviler değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen kontrol grubu hastalarında yaş, cinsiyet, sigara-alkol kullanım alışkanlıkları, ilaç kullanımı, komorbidite varlığı sorgulandı.

Hasta ve kontrol gruplarının hastane sisteminde bulunan tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, lipid (total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid) düzeyleri açlık kan şekeri, sedimentasyon ve CRP düzeyi not edildi.

Hasta ve kontrol grubunun bel çevresi, boy ve kilo ölçümleri dermatoloji polikliniğinde dermatoloji hekimi tarafından yapılarak vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı.

Hasta ve kontrol grubunun tansiyonları beş dakika dinlenmeyi takiben oturur pozisyonda sol koldan dermatoloji hekimi tarafından ölçüldü.

Hasta ve kontrol grubunda yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, total kolesterol, HDL kolesterol, sistolik kan basıncı değerleri ve antihipertansif tedavi varlığı göz

önüne alınarak Framingham Risk Skor hesaplayıcı kullanılarak risk hesaplandı. Katılımcılar düşük risk (<%10), orta risk(%10-20) ve yüksek risk (>%20) olarak üç risk grubuna ayrıldı.

Hasta ve kontrol gruplarından hs-CRP ve kardiyotropin-1 düzeylerini değerlendirmek üzere serum örneği alındı.

3.2.1. Psoriasis hastalarının klinik değerlendirilmesi

Hastaların klinik olarak psoriasis şiddetinin değerlendirmesinde PAŞİ skoru kullanılmıştır. Bu değerlendirmede baş ve boyun bölgesi(b), gövde(g), alt ekstremita(a) ve üst ekstremita(ü) olmak üzere vücut 4 ayrı bölgeye bölündü. Her bir bölge için eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) 0 ile 4 puan arasında skorlandı (0=yok, 1=hafif, 2=orta derecede belirgin, 3=belirgin, 4=çok belirgin). Her bir bölge için tutulan alan (A) yüzde olarak belirlendi ve 0 ile 6 arasında bir skor verildi (0=yok, 1= <% 10, 2= % 10-30, 3=% 30-50, 4= % 50-70,5=%70-90,6=%90-100).

ToplamPAŞİ=0,1Ab(Eb+İb+Db)+0,2Aü(Eü+İü+Dü)+0,3Ag(Eg+İg+Dg)+0,4Aa(Ea+ İa+Da) şeklinde hesaplandı.

PAŞİ skoru ≤ 10 ise hastalık şiddeti hafif, PAŞİ skoru >10 ise hastalık şiddetli olarak kabul edildi.

Psoriatik tırnak bulguları olan pitting (yüksük tırnak), salmon lekeleri (yağ damlaları), onikoliz, onikodistrofi, splinter hemoraji ve subungual hiperkeratoz açısından tüm el ve ayak tırnakları muayene edilerek bulgular kayıt edildi.

3.2.2 Numunelerin Değerlendirilmesi

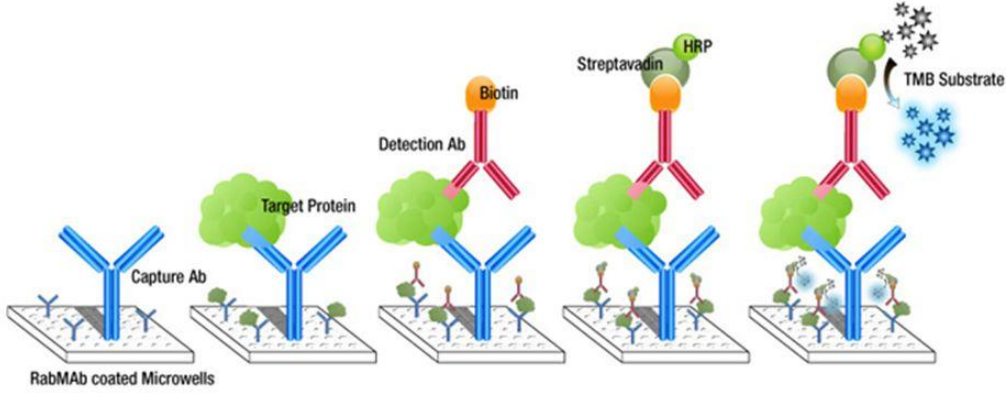
Serum numunesi toplama işlemi tamamlandıncı, hastaların kardiyotropin-1 düzeyleri enzim linked immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle Çanakkale

Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı. High Sensitive CRP düzeyleri ise Roche Cobas 6000 cihazında partikül yüzeyi genişletilmiş immünolojik aglütinasyon prensibiyle ölçüldü.

3.2.2.1 Kardiyotropin-1 Düzeylerinin ELISA Metoduyla Analizi

Çalışmamızda kullanılan sandviç ELISA metodunda ölçüm öncesi hazırlıklar iki antikor üzerine temellendirilir (şekil 4). Ölçülen analite spesifik olarak üretilmiş olan antikorlarla kaplı kuyucuklara eklenen numunedeki analit şekil 4'te mavi ile gösterilen antikorlarla yakalanır. Ardından ortama biyotinle kaplanmış analite spesifik ikinci antikor eklenir. Analitin iki taraftan antikorlarla sarılmasıyla oluşan yapıya sandviç kompleks denir. Ardından ortama biyotine yüksek düzeyde afinite gösteren streptavidin ile bağlı enzim eklenir. En son basamakta ise substrat eklenerek enzimatik reaksiyonun gerçekleşmesi beklenir. Her bir kuyucukta ortamdaki analit miktarınca renklenme gerçekleşir. Bu renk değişimi spektrofotometrik olarak çalışma protokolünde belirlenmiş dalga boyunda izlenir.

Sandviç ELISA



Şekil 4: Sandviç ELISA yöntemi: Hedef molekülün kuyucukta sabit (mavi) ve biyotininle işaretli (kırmızı) moleküllerle tespit edilmesi, ardından streptavidinle bağlı enzimin ortama eklenmesi, ortama substratın eklenmesi, son olarak renk değişiminin spektrofotometrik olarak ölçümü. (*Certara, Ligand Binding Assays*)

3.2.2.2 Hs-CRP'nin İmmunolojik Aglütinasyon ile Analizi

Hs CRP'nin ölçümünde immunotürbidimetri metodu kullanıldı. Bu metotta analit (CRP) monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı yüzey alanı genişletilmiş lateks partiküller ile birleşir. Bu birleşme immunolojik kompleksler içeren büyük lateks partiküller oluşmasına yol açar. Aglütine edilen immunolojik kompleksler sebebiyle oluşan çökelti ortamda bulanıklığa sebep olur. Bu bulanıklık bir ışık kaynağından gönderilen ışık demetinin, karşıda bulunan fotosele ulaşmasını engeller. Işık şiddetindeki azalma, ortamdaki analit düzeyi ile ters ilişkili olarak hesaplanır.

3.3 Etik İzinler ve Finansman

Çalışma öncesinde Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 06.06.2016 tarihinde 18920478-050.01.04/E.63077sayılı belge ile izin alınmıştır.

Bu tez çalışması Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje ID:1057).

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS Paket Program 20.0 sürümü ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı verilerin sunumunda sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maksimum kullanılmıştır. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Ki-Kare Testi kullanılmıştır. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov Smirnov Testi ve Shapiro Wilk Testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılıma uyan değişkenlerin karşılaştırmasında Tek yönlü ANOVA Testi; normal dağılıma uymayan değişkenlerin karşılaştırmasında Mann Whitney U Testi ve Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Değişkenler arası korelasyon Spearman Korelasyon Testi ile değerlendirilmiştir. İstatistiksel anlamlılık için $p < 0,05$ kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 47'sinde (%39,5) MS olan 35'inde (%29,4) MS olmayan 82 psoriasis hastası ve 37 (%31,1) kontrol olmak üzere toplam 119 kişi dahil edildi.

Psoriasis hasta grubunun yaş ortalaması $42,7 \pm 15,8$ yıl ortancası 41,0 (min:18,0-maks:72,0) yıl olup kontrol grubunun yaş ortalaması $30,4 \pm 6,3$ yıl, ortancası 29,0 yıldır (min:20,0-maks:48,0). Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,0001$). Psoriasis

hastalarının %53,7'si kontrol grubunun %67,6'sı kadındır. Psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,222). Psoriasis hastalarının % 62,2 si kontrol grubunun %83,8'ü sigara kullanmamaktadır. Psoriasis hastalarının tamamı ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,32). Psoriasis hastalarının %82,9'u, kontrol grubunun %78,4'ü alkol kullanmamaktadır. Psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,736). Psoriasis hastalarının %23,5'inde hipertansiyon tanısı mevcuttur. Kontrol grubunda hipertansiyon tanısı bulunmamaktadır (Tablo:1a).

Tablo 1a. Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırması

	Psoriasis		Kontrol		P
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	
Yaş	42,7±15,8	41,0 (18-72)	30,4±6,3	29(20-48)	0,0001
	n (%)		n (%)		P*
Cinsiyet					0,222
Kadın	44 (53,7)		25 (67,6)		
Erkek	38 (46,3)		12 (32,4)		
Sigara kullanımı					0,32
Yok	51 (62,2)		31 (83,8)		
Var	31 (37,8)		6(16,2)		
Alkol kullanımı					0,736
Yok	68 (82,9)		29 (78,4)		
Var	14(17,1)		8(21,6)		

Hipertansiyon			0,003
Yok	62(76,5)	37(100)	
Var	19(23,5)	0(0,0)	

ort.±ss: ortalama±standart sapma, %: sütun yüzdesi, p: Mann Whitney U Testi, p*: Ki-Kare Testi

MS olan hastaların yaş ortalaması 49,9±13,3 yıl, ortancası 53,0 yıl (min:18,0-maks:72,0), MS olmayan hastaların yaş ortalaması 32,9±13,7 yıl, ortancası 25,0 yıl (min:18,0-maks:67,0). MS olan ve olmayan hastalar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptandı (**p=0,0001**). MS olan hastaların %48,9'u, MS olmayan hastaların %60,0'ı kadındı ve gruplar arasında cinsiyet açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,441). MS olan hastaların %59,6'sı; MS olmayan hastaların %65,7'si sigara kullanmamaktadır ve gruplar arasında sigara kullanma durumu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,736). MS olan hastaların %83,0'ü; MS olmayan hastaların %82,9'u alkol kullanmamaktadır ve gruplar arasında alkol kullanma durumu açısından anlamlı fark saptanmadı (p=1,000). MS olan psoriasis hastaların %40,4'ünde hipertansiyon tanısı mevcuttur. MS olmayan hastaların hipertansiyon tanısı bulunmamaktadır (Tablo 1b).

Tablo 1b. MS olan ve olmayan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırması:

	MS yok		MS var		P
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	
Yaş	32,9±13,7	25 (18-67)	49,9±13,3	53,0(18-72)	0,0001
	n (%)		n (%)		P*

Cinsiyet			0,441
Kadın	21 (60,0)	23 (48,9)	
Erkek	14 (40,0)	24 (51,1)	
Sigara kullanımı			0,736
Yok	23 (65,7)	28 (59,6)	
Var	12 (34,3)	19(40,4)	
Alkol kullanımı			1,000
Yok	29 (82,9)	39(83,0)	
Var	6 (17,1)	8(17,0)	
Hipertansiyon			0,0001
Yok	34(100,0)	28(59,6)	
Var	0(0,0)	19(40,4)	

ort.±ss: ortalama±standart sapma, %: sütun yüzdesi, p: Mann Whitney U Testi, p*: Ki-Kare Testi

MS olmayan hastaların yaş ortalaması 32,9±13,7 yıl, ortancası 25,0 yıl (min:18,0-maks:67,0) olup kontrol grubunun yaş ortalaması 30,4±6,3 yıl, ortancası 29,0 yıldır (min:20,0-maks:48,0). MS olmayan hasta grubu ile kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,697) MS olmayan hastaların %60,0'ı kontrol grubunun %67,6'sı kadındır. MS olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı (p=0,672). MS olmayan hastaların %65,7'si kontrol grubunun %83,8'ü sigara kullanmamaktadır. MS olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,134). MS olmayan hastaların %82,9'u, kontrol grubunun %78,4'ü alkol kullanmamaktadır. MS olmayan hastalar ve kontrol grubu arasında alkol kullanımı açısından anlamlı fark izlenmedi (p=0,856) (Tablo:1c).

Tablo 1c. MS olmayan hasta grubu ile kontrol grubunun demografik özelliklerinin karşılaştırması

	MS yok		Kontrol		P
	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	Ort.±ss	Ortanca (min-maks)	
Yaş	32,9±13,7	25 (18-67)	30,4±6,3	29(20-48)	0,697
	n (%)		n (%)		P*
Cinsiyet					0,672
Kadın	21 (60,0)		25 (67,6)		
Erkek	14 (40,0)		12 (32,4)		
Sigara kullanımı					0,134
Yok	23 (65,7)		31 (83,8)		
Var	12 (34,3)		6(16,2)		
Alkol kullanımı					0,856
Yok	29 (82,9)		29 (78,4)		
Var	6 (17,1)		8(21,6)		

ort.±ss: ortalama±standart sapma, %: sütun yüzdesi, p: Mann Whitney U Testi, p*: Ki-Kare Testi

Grupların vücut ve metabolik değerlerinin karşılaştırıldığında psoriasis hasta grubunun VKİ ortalaması 28,8±6,2 kg/m², kontrol grubunun VKİ ortalaması

22,1±1,9 kg/m² 'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Psoriasis hasta grubunun açlık kan şekeri ortalaması 101,9±38,4 mg/dl, kontrol grubunun açlık kan şekeri ortalaması 86,2±10,3 mg/dl'dir. Açlık kan şekeri açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur ($p=0,0001$). Psoriasis hasta grubunun trigliserid düzeyi ortalaması 179,0±158 mg/dl, kontrol grubunun trigliserid düzeyi ortalaması 88,5±33,6 mg/dl' dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Psoriasis hasta grubunun bel çevresi ortalaması 94,2±17,1 cm kontrol grubunun bel çevresi ortalaması 74,6±9,2 cm'dir. Bel çevresi açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur ($p=0,0001$). Psoriasis hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 124,6±14,6 mm/Hg, kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 115,3±9,3 mm/Hg'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). Psoriasis hasta grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması 209,2±47,4 mg/dl, kontrol grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması 182,7±32,4 mg/dl' dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Psoriasis hasta grubunun HDL düzeyi ortalaması 50,9±13,7 mg/dl, kontrol grubunun HDL düzeyi ortalaması 62,7±16,8 mg/dl'dir ve gruplar arasında HDL düzeyi açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,0001$) (Tablo: 2a).

Tablo 2a. Psoriasis hasta grubu ile kontrol grubunun vücut ve metabolik değerlerinin karşılaştırması

	Psoriasis (n=82)		Kontrol (n=37)		p
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
VKİ	28,8±6,2	28,4 (17,3-48,4)	22,1±1,9	22,3 (16,8-25,7)	0,0001
Açlık Kan Şekeri	101,9±38,4	94,0 (77,0-415,0)	86,2±10,3	85,0 (63,0-106,0)	0,0001
TG	179,0±158	140,0	88,5±33,6	81,0	0,0001

		(46,0-1100,0)		(37,0-160,0)	
Bel Çevresi	94,2±17,1	96 (60,0-126,0)	74,6±9,2	73,0 (60,0-96,0)	0,0001
SKB	124,6±14,6	120,0 (90,0-170,0)	115,3±9,3	120,0 (100,0-130,0)	0,0001
Total kolesterol	209,2±47,4	212,0 (97,0-372,0)	182,7±32,4	186,0 (122,0-270,0)	0,001
HDL	50,9±13,7	48,0 (22-104,0)	62,7±16,8	60,0 (37,0-120,0)	0,0001

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test, p*: İki Ortalama Arasında Farkın Önemlilik Testi

MS olmayan hasta grubunun VKİ ortalaması 24,7±5,1 kg/m², MS olan hasta grubunun VKİ ortalaması 31,7±5,3 kg/m²'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,0001**). MS olmayan hasta grubunun açlık kan şekeri ortalaması 90,2±5,9 mg/dl, MS olan hasta grubunun açlık kan şekeri ortalaması 111,1±49,3 mg/dl'dir. Açlık kan şekeri açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur (**p=0,0001**). MS olmayan hasta grubunun trigliserid düzeyi ortalaması 97,0±31,2 mg/dl, MS olan hasta grubunun trigliserid düzeyi ortalaması 242,9±185,9 mg/dl' dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,0001**). MS olmayan hasta grubunun bel çevresi ortalaması 81,2±14,3 cm, MS olan hasta grubunun bel çevresi ortalaması 103,7±11,9 cm'dir. Bel çevresi açısından gruplar arasında anlamlı fark mevcuttur. (**p=0,0001**). MS olmayan hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 116,4±9,1 mm/Hg, MS olan hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması 130,5±15,0 mm/Hg'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır (**p=0,0001**). MS olmayan hasta grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması 186,6±40,9 mg/dl, MS olan hasta grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması 226,8±44,9 mg/dl' dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmıştır

($p=0,0001$). MS olmayan hasta grubunun HDL düzeyi ortalaması $58,3\pm 14,7$ mg/dl, MS olan hasta grubunun HDL düzeyi ortalaması $45,1\pm 9,7$ mg/dl'dir ve gruplar arasında HDL düzeyi açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,0001$) (Tablo: 2b).

Tablo 2b: MS olmayan ve olan hasta gruplarının vücut ve metabolik değerlerinin karşılaştırması

	MS yok		MS var		p
	ortalama±s	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
VKİ	24,7±5,1	24,1 (17,3-37,9)	31,7±5,3	30,9 (22,7-48,4)	0,0001
Açlık Kan Şekeri	90,2±5,9	91,0 (77,0-100,0)	111,1±49,3	102,0 (80,0-415,0)	0,0001
TG	97,0±31,2	93,0 (46,0-159,0)	242,9±185,9	194,0 (78,0-1100,0)	0,0001
Bel Çevresi	81,2±14,3	83,5 (60,0-105,0)	103,7±11,9	105,0 (74,0-126,0)	0,0001
SKB	116,4±9,1	120,0 (90,0-130,0)	130,5±15,0	130,0 (100,0-170,0)	0,0001
Total kolesterol	186,6±40,9	185,5 (102,0-275,0)	229,5±47,9	232,0 (97,0-372,0)	0,0001
HDL	58,3±14,7	56,0 (37,0-104,0)	45,1±9,7	45,0 (22,0-72,0)	0,0001

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test, p*: İki Ortalama Arasında Farkın Önemlilik Testi

MS olmayan hastalar ve kontrol grubu vücut ve metabolik değerler bakımından karşılaştırıldığında MS olmayan hasta grubunun VKİ ortalaması $24,7 \pm 5,1$ kg/m² kontrol grubunun VKİ ortalaması $22,1 \pm 1,9$ kg/m² olup iki grubun da VKİ ortalaması normal sınırlardır ancak gruplar arasındaki VKİ farkı istatistiksel olarak anlamlıdır (**$p=0,007$**). MS olmayan hasta grubunun açlık kan şekeri ortalaması $90,2 \pm 5,9$ mg/dl, kontrol grubunun açlık kan şekeri ortalaması $86,2 \pm 10,3$ mg/dl'dir. Açlık kan şekeri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,061$). MS olmayan hasta grubunun trigliserid düzeyi ortalaması $97,0 \pm 31,2$ mg/dl, kontrol grubunun trigliserid düzeyi ortalaması $88,5 \pm 33,6$ mg/dl'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,276$). MS olmayan hasta grubunun bel çevresi ortalaması $81,2 \pm 14,3$ cm kontrol grubunun bel çevresi ortalaması $74,6 \pm 9,2$ cm'dir. Bel çevresi açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,070$). MS olmayan hasta grubunun sistolik kan basıncı ortalaması $116,4 \pm 9,1$ mm/Hg, kontrol grubunun sistolik kan basıncı ortalaması $115,3 \pm 9,3$ mm/Hg'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,480$). MS olmayan hasta grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması $186,6 \pm 40,9$ mg/dl, kontrol grubunun total kolesterol düzeyi ortalaması $182,7 \pm 32,4$ mg/dl'dir. Gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,671$). MS olmayan hasta grubunun HDL düzeyi ortalaması $58,3 \pm 14,7$ mg/dl, kontrol grubunun HDL düzeyi ortalaması $62,7 \pm 16,8$ mg/dl'dir ve gruplar arasında HDL düzeyi açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,145$) (Tablo: 2c).

Tablo 2c. MS olmayan hastaların ve kontrol grubunun vücut ve metabolik değerlerinin karşılaştırması

	MS yok		Kontrol		p
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
VKİ	24,7±5,1	24,1 (17,3-37,9)	22,1±1,9	22,3 (16,8-25,7)	0,007
Açlık Kan Şekeri	90,2±5,9	91,0 (77,0-100,0)	86,2±10,3	85,0 (63,0-106,0)	0,061
TG	97,0±31,2	93,0 (46,0-159,0)	88,5±33,6	81,0 (37,0-160,0)	0,276*
Bel Çevresi	81,2±14,3	83,5 (60,0-105,0)	74,6±9,2	73,0 (60,0-96,0)	0,070
SKB	116,4±9,1	120,0 (90,0-130,0)	115,3±9,3	120,0 (100,0-130,0)	0,480
Total kolesterol	186,6±40,9	185,5 (102,0-275,0)	182,7±32,4	186,0 (122,0-270,0)	0,671*
HDL	58,3±14,7	56,0 (37,0-104,0)	62,7±16,8	60,0 (37,0-120,0)	0,145

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test, p*: İki Ortalama Arasında Farkın Önemlilik Testi

Gruplar aralarında HS-CRP ve CT-1 düzeyleri yönünden değerlendirildiğinde; psoriasis hasta grubunda HS-CRP düzeyi 6,7±24,1 mg/L kontrol grubunda 1,9±2,4 mg/L dir. Psoriasis hasta grubunda HS-CRP düzeyi

kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksektir ($p=0,0001$). Psoriasis hasta grubunda CT-1 düzeyi $81,2\pm62,9$ pg/ml kontrol grubunda $35,8\pm41,9$ pg/ml' dir. Psoriasis hasta grubunda CT-1 düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksektir ($p=0,0001$) (Tablo:3a).

Tablo 3a. Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun HS-CRP ve CT-1 parametrelerinin karşılaştırması

	Psoriasis		Kontrol		p
	ortalama± ss	Ortanca (min-maks)	ortalama± ss	Ortanca (min- maks)	
HS- CRP	$6,7\pm24,1$	2,7 (0,4- 216,8)	$1,9\pm2,4$	0,9 (0,4-10,8)	0,0001
CT-1	$81,2\pm62,9$	66,5 (0,5- 346,7)	$35,8\pm41,9$	21 (0,5-166,0)	0,0001

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

MS olmayan hasta grubunda Hs- CRP düzeyi $9,9\pm36,7$ mg/L MS olan hasta grubunda Hs- CRP düzeyi $4,4\pm3,9$ mg/L' dir. İki grup arasında HS-CRP düzeyleri açısından anlamlı fark izlenmedi ($p=0,051$), MS olmayan hasta grubunda CT-1 düzeyi $59,1\pm35,5$ pg/ml MS olan hasta grubunda CT-1 düzeyi $97,6\pm73,5$ pg/ml' dir. MS olan hasta grubunda CT-1 düzeyi anlamlı oranda daha yüksek saptandı ($p=0,024$) (Tablo:3b).

Tablo 3b. MS olan ve olmayan hasta grubunun HS-CRP ve CT-1 parametrelerinin karşılaştırması

	MS yok		MS var		p
	ortalama± ss	Ortanca (min- maks)	ortalama± ss	Ortanca (min- maks)	
HS-CRP	9,9±36,7	2,2 (0,4-216,8)	4,4±3,9	2,9 (0,7-16,7)	0,051
CT-1	59,1±35,5	59,0 (0,5-144,9)	97,6±73,5	69,9 (2,2-346,7)	0,024

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

MS olmayan psoriasis hasta grubunda HS-CRP düzeyi 9,9±36,7 mg/L kontrol grubunun HS-CRP düzeyi 1,9±2,4 mg/L'dir. MS olmayan psoriasis hasta grubunda HS-CRP düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksektir (**p=0,009**); MS olmayan psoriasis hasta grubunda CT-1 düzeyi 59,9±35,5 pg/ml kontrol grubunun CT-1 düzeyi 35,8±41,9 pg/ml'dir. MS olmayan psoriasis hasta grubunda CT-1 düzeyi kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksektir (**p=0,002**). (Tablo 3c)

Tablo 3c. MS olmayan psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun HS-CRP ve CT-1 parametrelerinin karşılaştırması

	MS yok		Kontrol		p
	ortalama± ss	Ortanca (min- maks)	ortalama± s	Ortanca (min- maks)	
HS-CRP	9,9±36,7	2,2 (0,4-216,8)	1,9±2,4	0,9 (0,4-10,8)	0,009
CT-1	59,9±35,5	59,0 (0,5-144,9)	35,8±41,9	21 (0,5-166,0)	0,002

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Hasta grubunun hastalık özelliklerine bakıldığında MS olmayan hasta grubunun hastalık süresi ortalaması $23,6 \pm 14,2$ yıl, ortancası 20,0 yıldır (min:4,0-maks:63,0). MS olan hasta grubunun hastalık süresi ortalaması $38,0 \pm 17,8$ yıl, ortancası 40,5 yıldır (min:5,0-maks:70,0). MS olmayan ve olan gruplar arasında hastalık süresi açısından anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,0001$). MS olmayan hasta grubunun PAŞİ ortalaması $5,4 \pm 3,9$, ortancası 4,8 (min:0,4-maks:18,0); MS olan hasta grubunun PAŞİ ortalaması $6,6 \pm 3,8$, ortancası 6,6'dır (0,6-17,8). MS olmayan ve olan gruplar arasında PAŞİ açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,096$). MS olmayan hastaların %23,5'inde, MSu olan hastaların %37,0'sinde tırnak tutulumu vardır ve gruplar arasında tırnak tutulumu açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,30$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta grubunun hastalık özelliklerinin dağılımı

	MS yok		MS var		p
	ortalama \pm ss	ortanca (min-maks)	ortalama \pm ss	ortanca (min-maks)	
Hastalık süresi	23,6 \pm 14,2	20,0 (4,0-63,0)	38,0 \pm 17,8	40,5 (5,0-70,0)	0,0001
PASI	5,4 \pm 3,9	4,8 (0,4-18,0)	6,6 \pm 3,8	6,6 (0,6-17,8)	0,096
	n (%)		n (%)		
Tırnak tutulumu					0,300
Yok	26 (76,5)		29 (63,0)		
Var	8 (23,5)		17 (37,0)		

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi, p*: Ki-Kare Testi, %:sütun yüzdesi.

MS olmayan hastaların %91,4'ünde, MS olan hastaların %57,8'inde ve kontrol grubunun %100,0'ünde Framingham skoru düşüktür.

Tablo 5. Grupların Framingham Skorunun karşılaştırması

	MS yok	MS var	Kontrol
	n (%)	n (%)	n (%)
Düşük	32 (91,4)	26 (57,8)	37 (100,0)
Orta	2 (5,7)	6(13,3)	0 (0,0)
Yüksek	1 (2,9)	13 (28,9)	0 (0,0)

?: sütun yüzdesi, p: Ki-Kare Testi

Hasta grubunda PASI≤10 olanların HS-CRP ortalaması 7,5±26,8 mg/L ortancası 2,7 mg/L (min:0,4-maks:216,8); PASI>10 olanların ortalaması 4,6±4,5 mg/L, ortancası 2,8 mg/L'dir (min:1,0-maks:16,7). Gruplar arasında HS-CRP açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,683). Hasta grubunda PASI≤10 olanların CT-1 ortalaması 79,7±61,6 pg/ml, ortancası 68,2 pg/ml (min:0,5-maks:346,7); PASI>10 olanların ortalaması 97,1±75,3 pg/ml, ortancası 69,4 pg/ml'dir (min:24,8-maks:297,5). Gruplar arasında CT-1 açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,497) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta grubunda PAŞİ değerine göre parametrelerin karşılaştırması

	PASI≤10		PASI>10		P
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
HS-CRP	7,5±26,8	2,7 (0,4-216,8)	4,6±4,5	2,8 (1,0-16,7)	0,683
CT-1	79,7±61,6	68,2(0,5-346,7)	97,1±75,3	69,4 (24,8-297,5)	0,497

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

Hasta grubunda CT-1 ile HS-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hasta grubunda CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

CT-1	HS-CRP
R	0,118
P	0,289

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Hasta grubunda hastalık süresi ile HS-CRP ve CT-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hasta grubunda hastalık süresi ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

Hastalık süresi	HS-CRP	CT-1
R	0,206	0,140
P	0,069	0,219

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Tırnak tutulumu olmayan hastaların HS-CRP ortalaması $8,1\pm 29,3$ mg/L ortancası 2,6 mg/L'dir (min:0,4-maks:216,8); tırnak tutulumu olan hastaların ortalaması $4,3\pm 4,0$ mg/L, ortancası 2,9 mg/L'dir (min:0,5-maks:16,7) ve gruplar arasında HS-CRP açısından anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,375$). Tırnak tutulumu olmayan hastaların CT-1 ortalaması $80,8\pm 66,0$ pg/ml ortancası 69,0 pg/ml 'dir (min:0,9 maks:346,7); tırnak tutulumu olan hastaların ortalaması

81,4±58,8 pg/ml, ortancası 65,1 pg/ml'dir (min:0,4-maks:217,9) ve gruplar arasında CT-1 açısından anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,996) (Tablo 9).

Tablo 9. Hasta grubunda tırnak tutulumuna göre parametrelerin karşılaştırması

Tırnak tutulumu yok		Tırnak tutulumu var		p
ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
8,1±29,3	2,6 (0,4-216,8)	4,3±4,0	2,9 (0,5-16,7)	0,375
80,8±66,0	69,0 (0,9-346,7)	81,4±58,8	65,1(0,4-217,9)	0,996

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Testi

MS olan hasta grubunda HDL ile HS-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır (p>0,05). MS olan hasta grubunda HDL ile CT-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı orta düzeyde korelasyon saptanmıştır (p=0,005) (Tablo 10).

Tablo 10. MSu olan hasta grubunda HDL ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

HDL	HS-CRP	CT-1
R	-0,198	-0,413
P	0,191	0,005

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

MS olmayan hasta grubunda HDL ile HS-CRP ve CT-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. MS olmayan hasta grubunda HDL ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

HDL	HS-CRP	CT-1
R	-0,211	-0,087
P	0,224	0,618

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Kontrol grubunda HDL ile HS-CRP ve CT-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 12).

Tablo 12. Kontrol grubunda HDL ile CT-1 ve HS-CRP korelasyonu

HDL	HS-CRP	CT-1
R	0,134	0,097
P	0,442	0,579

r: Korelasyon katsayısı, p: Spearman Korelasyon Testi

Framingham risk skoru düşük psoriasis hasta grubunda hs-CRP düzeyi ortalaması $7,7\pm 28,6$ mg/L olup ile tamamı düşük riskli kontrol grubunun hs-CRP düzeyi ortalaması $1,9\pm 2,4$ mg/L'dir. Framingham risk skoru düşük psoriasis hasta grubunda hs-CRP düzeyi anlamlı oranda yüksektir ($p=0,0001$). Framingham risk skoru düşük psoriasis hasta grubunda CT-1 düzeyi ortalaması $71,5\pm 57,9$ pg/ml olup ile tamamı düşük riskli kontrol grubunun CT-1 düzeyi ortalaması $35,8\pm 41,9$ mg/L'dir. Framingham risk skoru düşük psoriasis hasta grubunda CT-1 düzeyi anlamlı oranda yüksektir ($p=0,0001$) (tablo 13).

Tablo 13. Framingham risk skoru düşük psoriasis hasta grubu ile tamamı düşük riskli kontrol grubunun hs-CRP ve CT-1 düzeylerinin değerlendirilmesi

	Kontrol N:37		Framingham skoru düşük psoriasis N:58		p
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
HS-CRP	1,9±2,4	0,93 (0,37-10,8)	7,7±28,6	2,4 (0,4-216,8)	0,0001
CT-1	35,8±41,9	21,0 (0,5-166)	71,5±57,9	61,6 (0,5-346,7)	0,0001

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Framingham skoru düşük psoriasis hastalarının hs-CRP düzeyi ortalaması 7,7±28,6 mg/L, Framingham skoru orta ve yüksek olan psoriasis hastalarının hs-CRP düzeyi ortalaması 3,9±3,1 mg/L'dir. Gruplar arasında anlamlı fark izlenmemiştir (p=0,205). Framingham skoru orta ve yüksek olan psoriasis hastalarının CT-1 düzeyi ortalaması 109,4±70,2 pg/ml Framingham skoru düşük psoriasis hastalarının CT-1 düzeyi ortalaması 71,5±57,9 pg/ml'dir. Framingham skoru orta ve yüksek olan psoriasis hastalarının CT-1 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir (p=0,022) (tablo:14).

Tablo 14. Hasta grubunda Framingham risk skoru gruplarına göre hs-CRP ve CT-1 düzeylerinin değerlendirilmesi

	Framingham skoru düşük psoriasis N:58		Framingham skoru orta ve yüksek psoriasis N:22		p
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	
HS-CRP	7,7±28,6	2,4 (0,4-216,8)	3,9±3,1	2,8 (0,9-13,9)	0,205
CT-1	71,5±57,9	61,6 (0,5-346,7)	109,4±70,2	91,2(28,3217,5)	0,022

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Psoriasis hastaları sistolik kan basıncı düzeyine göre değerlendirildiğinde kan basıncı 140 mmHg ve üzeri olan hastaların ortalama hs-CRP düzeyi 3,9±2,9 mg/L ortalama CT-1 değeri 61,4±32,4 pg/ml'dir. Sistolik kan basıncı düzeyi 140 mmHg altı olan hastaların ortalama hs-CRP düzeyi 7,4±26,8 mg/L, ortalama CT-1 değeri 85,9±67,7 pg/ml'dir. İki grup arasında hs-CRP ve CT-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,326, p=0,247) (Tablo:15).

Tablo 15 Hastalarda sistolik kan basıncı düzeyine göre grupların hsCRP ve CT-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	140 mmHg ve üzeri N:16		140 mmHg altı N:66		
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	p
HS-CRP	3,9±2,9	2,9 (1,5-11,4)	7,4±26,8	2,6 (0,4-216,8)	0,326
CT-1	61,4±32,4	58,0 (20,9-124,4)	85,9±67,7	70,2(0,5-346,7)	0,247

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

Psoriasis hastaları açlık kan şekeri düzeyine göre değerlendirildiğinde kan şekeri 100 mg/dl ve üzeri olan hastaların ortalama hs-CRP değeri 4,1±3,9 mg/L, ortalama CT-1 değeri 87,1±71,2 pg/ml'dir. Açlık kan şekeri 100 mg/dl altı olan hastaların ortalama hs-CRP değeri 8,3±30,9 mg/L, ortalama CT-1 değeri 78,7±58,5 pg/ml'dir. İki grup arasında hs-CRP ve CT-1 düzeyleri arasında anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla p=0,401, p=0,763)(Tablo:16).

Tablo 16 Hastalarda açlık kan şekeri düzeyine göre grupların hsCRP ve CT-1 düzeylerinin karşılaştırılması

	100 mg/dl ALTI N:49		100 mg/dl ve üzeri:31		
	ortalama±ss	ortanca (min-maks)	ortalama±ss	ortanca (min- maks)	p
HS-CRP	8,3±30,9	2,5 (0,4- 216,8)	4,1±3,9	2,7 (0,7- 16,6)	0,401
CT-1	78,7±58,5	70,4 (0,5- 297,5)	87,1±71,2	65,7(2,2- 346,7)	0,763

ss: standart sapma, p: Mann Whitney U Test

5. TARTIŞMA

Psoriasis derinin sık görülen kronik inflamatuvar ve proliferatif hastalığı olmasının yanı sıra derinin ötesinde birçok organ ve sistemi etkiler (59,60,88,149). Hastalığın kronik seyri nedeni ile hastaların yaşam kalitesi düşüktür (24,35,44). Psoriasis, inflamatuvar bağırsak hastalığı gibi immünolojik hastalıklar, KVH, MS, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, tip 2 DM, NAYKH gibi sistemik inflamasyonla ilişkili hastalıklar, psikolojik rahatsızlıklar, kanser, böbrek hastalığı, uyku apnesi ve KOAH gibi multipl ko- morbiditelerle seyrederek (63). Bu ko-morbiditelerden şüphesiz en önemlisi KVH'dır. KVH; koroner arter hastalığı (KAH), serobrovasküler olay, periferik arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü (MI) bileşenlerini içerir. Bu ko-morbiditeler göz önüne alındığında psoriasis sadece yaşam kalitesini düşüren bir hastalık olmaktan çıkıp hayatı tehdit eden bir hastalık haline gelebilir.

Epidemiyolojik alışmalar psoriasis hastalarında KVH riskinin arttığını göstermektedir. Riskin en önemli nedeni insülin direnci ve anormal yağ doku fonksiyonundan ileri geldiği dşnlen; obezite, hipertansiyon, diyabet, hipertrigliseridemi ve HDL düşüklüğü ile karakterize MS'dur.

Psoriasis hastalarında MS görülme oranı %15-40 arasında değişmektedir (68). MS' in yanı sıra psoriasisin kardiyovasküler hastalıklara yatkınlık oluşturan genlerle ortak gen lokuslarını paylaşması (5), psoriasis hastalarında alkol ve sigara kullanımının yaygın olması (93), sedanter hayat tarzı, hiperhomosisteinemi, psikolojik stres gibi durumlar (69,73,74), psoriasis ve aterosklerozun benzer patogenetik mekanizması (98) da KVH riskini arttırmaktadır.

Literatürde risk faktörleri eşlik etmeyen psoriasis hastalarında KVH gelişim riskine dair kısıtlı çalışma bulunmaktadır ve çelişkili sonuçlar bildirilmiştir (150). Bu alanda yapılan ilk alışma Gelfand ve arkadaşlarının 2006 yılında Birleşik Krallıkta yaptıkları prospektif bir çalışmadır. Bu çalışmada 1987 ve 2002 yılları arasında; 127.139 orta şiddetli ve 3837 şiddetli psoriasis hastası, 556.995 sağlıklı kontrol ortalama 5.4 yıl takip edilmiştir. İki grup hipertansiyon, diyabet geçirilmiş MI, hiperlipidemi, yaş, sigara kullanımı, VKİ açısından kontrol altına alındığında psoriasis hastalarında MI açısından rölatif risk yüksek hesaplanmıştır. Çalışma sonuçlarına göre psoriasis MI açısından bağımsız risk faktörü olarak kabul edilmiştir (96). Benzer şekilde Birleşik Krallıkta yapılan başka bir çalışmada psoriasis hastalarında geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri yokluğunda bile majör istenmeyen kardiyak olay (MACE) riski yüksek hesaplanmıştır(151). Lai ve arkadaşları 2016 yılında MS verilerini kullanarak yaptıkları bir çalışmada hasta ve kontrol grubu yaş, cinsiyet, etnik grup, MS, alkol ve sigara kullanımı ve hiperürisemi açısından kontrol altına alınarak analiz edildiğinde psoriasis MI ve iskemik kalp hastalıkları için bağımsız bir risk faktörü

kabul etmişlerdir (152). Benzer şekilde Kanada ve Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan epidemiyolojik çalışmalarda da psoriasis tek başına kardiyovasküler risk faktörü olarak bildirilmiştir (153,154).

Psoriasisın bağımsız bir KVVH risk faktörü olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur. İlk kez Wakkee ve arkadaşları 1997 ve 2008 yılları arasında yaptıkları bir kohort çalışmada 15.820 psoriasis hastası ve 27.577 kontrol grubunu iskemik kalp hastalığı açısından kıyaslayarak grupları yaş, cinsiyet, antidiyabetik, antihipertansif ve antihiperlipidemik kullanımı açısından kontrol altına alındığında iki grup arasında anlamlı fark olmadığını belirtmiştir (155) Stern ve arkadaşları da şiddetli psoriasisın kardiyovasküler riski arttırmadığını bu hastalarda non-kardiyak nedenli ölümün arttığını belirtmiştir (156). Benzer şekilde, Rotterdanda yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında KVVH açısından anlamlı risk artışı saptanmamıştır (157).

Çalışmamızda literatürde henüz net olmayan psoriasis tek başına KVVH riskini arttırmakta mıdır sorusu, hs-CRP ve Framingham skoru kullanılarak cevaplanmaya çalışılmıştır. Ayrıca aterosklerotik yeni bir belirteç olan CT-1 in düzeyi psoriasis hastalarında ilk kez değerlendirilmiş ve MS ile olan ilişkisi araştırılmıştır.

Hs-CRP; aterosklerotik sürece bağlı artan bir belirteçtir. Prospektif pek çok çalışma artmış hs-CRP plazma düzeyinin sublinik ateroskleroza ve dolayısıyla kardiyovasküler olay gelişme riskini öngördüğünü desteklemektedir (100–102); öyle ki AHA ve CDC kılavuzlarında orta risk grubundaki hastalarda kardiyovasküler hastalıkların erken tanısı ve önlenmesi için hs-CRP düzeyinin değerlendirilmesini önermektedir. AHA tarafından hs-CRP düzeyi 1 mg/L ile 3 mg/L olan hastalar KVVH açısından orta risk grubunda, 3 mg/L ve üzerinde olan hastalar ise KVVH açısından yüksek risk grubunda kabul edilmektedir (106).

Psoriasis hastalarında hs-CRP düzeyinin arttığına dair pek çok çalışma mevcuttur (13,107-109). Çalışmamızda literatürü destekler şekilde psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla hs-CRP düzeyi anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$).

Literatürde MS tanı kriterlerinden her hangi biri olmayan psoriasis hastalarında hs-CRP düzeyini belirten kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur ve veriler çelişkilidir. Kaur ve arkadaşları geleneksel KVH riski (hiperkolesterolemi, HT ve diyabet) olmayan psoriasis hastalarında hs-CRP düzeyini sağlıklı kontrollere göre yüksek bulmuştur ancak çalışmaya MS tanı kriterlerinden olan bel çevresi dahil edilmemiştir (158). Santilli ve arkadaşları psoriasis hastalarında aterosklerozu araştırdıkları bir çalışmada psoriasis grubu ile kontrol grubu yaş, cinsiyet, VKİ, sigara kullanımı açısından kontrol altına alındığında hala hs-CRP düzeyinin yüksek olduğunu ($p=0.0030$), ancak iki grup hipertansiyon ve HDL açısından da eşitlendiğinde iki grup arasında anlamlı fark olmadığını belirtmiştir ($p=0.12$) (159). Tayland'da yapılan bir çalışmada Uaratanawong ve arkadaşları tokluk plazma glukozu, lipid profili ve hemoglobin A1c düzeyleri normal olan psoriasis hastalarında hs-CRP düzeyinin sağlıklı kontrollerden yüksek olmadığını belirtmişlerdir ($p<0.001$) (105). Vachatova ve arkadaşları ise MS olan psoriasis hastalarında CRP düzeyinin MS olan kontrol grubu hastalarına göre yüksek olduğunu belirtmiştir ($p<0.01$) (160).

Bu alanda ülkemizden yapılan çalışmalara bakıldığında; Balcı ve arkadaşları hafif-orta şiddette plak psoriasis hastalarında hs-CRP düzeyini kontrol grubuna göre yüksek saptamamıştır (10). Benzer şekilde Turan ve arkadaşları ise ADMA ve hs-CRP düzeyini ölçtükleri bir çalışmada geleneksel kardiyovasküler risk faktörü taşımayan psoriasis hastalarında hs-CRP düzeyini yüksek saptamamıştır (161).

Çalışmamızda h-sCRP düzeyi MS tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre yüksek saptanmıştır ($p=0,005$). Çalışmamız psoriasis hastalarında MS ve MS komponentleri olmadan

aterosklerotik yükün arttığını ve bütün psoriasis hastalarının KVH gelişimi açısından risk altında olduğunu destekler niteliktedir. Psoriasis tek başına kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul eden literatürle uyuşmakta ancak ülkemizde aynı soruyu aydınlatmak üzere farklı metodla yapılan çalışmalar ile uyuşmamaktadır. Bu uyuşmazlık çalışmalarının MS'ye ait tüm tanı kriterleri kontrol altına alınmadan yapılmasından kaynaklanıyor olabilir. Her iki çalışmada da MS tanı kriteri olan bel çevresi ölçülmemiştir.

Hs-CRP ile PAŞİ ilişkisi hakkında farklı sonuçlar bildirilmiştir; hs-CRP düzeyinin PAŞİ ile korele olarak arttığını belirten çalışmalar olmakla beraber (162,163); PAŞİ ile ilişki kurmayan çalışmalar da mevcuttur (149,159,164). Bu çalışmada hs-CRP düzeyi ile PAŞİ arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Bu durum MS olan ve MS olmayan psoriasis grubu arasında PAŞİ skorlarının benzer olması ve iki grup arasında PAŞİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmamasından kaynaklanıyor olabilir (MS olan grupta ortalama PAŞİ: $5,4 \pm 3,9$, MS olmayan grupta ortalama PAŞİ: $6,6 \pm 3,8$ $p=0,96$). Ancak her ne kadar PAŞİ ile iki grubun hastalığı eşit şiddette nitelense de bir grupta multipl komorbiditeye sebep olan MS bulunmaktadır. Bu bağlamda PAŞİ psoriasis hastalığının şiddetini belirlemekte ve tedaviyi seçmekte eksik kalmaktadır.

Hs-CRP düzeyi subklinik ateroskleroza ve kardiyovasküler olay gelişme riskini öngördüğünden tedavi ile düşüşü diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile beraber değerlendirildiğinde anlamlıdır. Literatürde anti-TNF tedavi ve monoklonal antikor tedavisi ile hs-CRP düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü belirten çalışmalar mevcuttur (165,166). Çalışmamızda MS olmayan gruptaki hastalar son üç aydır sistemik tedavi almamaktaydı ve hastaların tedavi sonrası hs-CRP değerleri gözlemlenmedi. Ülkemizde henüz tedavi ile hs-CRP değerindeki düşüşü değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız MS tanı kriterlerinden herhangi biri olmayan psoriasis hastalarında da hs-CRP düzeyinin dolayısıyla ateroskleroz riskinin yüksek olduğunu göstermiştir. Bu bağlamda ko-morbidite varlığına bakılmaksızın bütün psoriasis hastalarında

tedavi öncesi hs-CRP ölçümü ve tedavi ile hs-CRP düzeyini gözlemlemek yeni çalışmalar için anlamlı olabilir.

Framingham risk hesaplama sistemi cinsiyet, yaş, sigara, sistolik kan basıncı, antihipertansif tedavi altında olmak, total kolesterol, HDL-kolesterol parametreleri kullanılarak 10 yıl içinde miyokart enfarktüsü veya koroner ölüm riski hesaplayan bir sistemdir (108,109). İlk kez Myasoedova ve arkadaşları 1421 erişkin psoriasis hastasının katıldığı bir kohort çalışmada Framingham risk skoru ile tahmin edilen 10 yıllık KVH riski ile hastaların ortalama 8 yıllık takibinde saptanan KVH oranının örtüştüğünü (SIR=1.14), dolayısıyla bu sistemin psoriasis hastalarında risk hesaplamak için kullanılabileceğini belirtmişlerdir (167).

Gisondi ve arkadaşları 234 psoriasis hastasını 234 sağlıklı gönüllü ile karşılaştırdıkları bir çalışmada psoriasis hastalarında Framingham risk skorunun yüksek olduğunu ($p<0,001$), psoriasis varlığının tek başına yüksek skor ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır ($p=0,001$). Aynı çalışmada 50 yaş üstü psoriasis hastalarında riski yüksek hesaplayıp; 50 yaş üstü psoriasis hastalarının hepsini orta risk grubuna dahil etmişlerdir (110). Rosa ve arkadaşlarının 89 psoriasis hastasında Framingham risk skorunu hesapladığı bir çalışmada %13.3 ünün yüksek risk grubunda olduğunu belirtmiştir (168). Kore'de yapılan bir çalışmada 159 psoriasis hastasının %12,7'sinde orta risk, %5,1'inde yüksek risk saptanmıştır (169). Kimball ve arkadaşları faz 3 ustekinumab klinik araştırmasından 2899 hastanın dahil edildiği bir çalışmada hastaların %18,6'sında yüksek risk, %12,3'ünde orta risk olduğunu saptamışlardır ve orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarının en az iki kardiyovasküler risk faktörüne sahip olduğunu belirtmişlerdir (170). Torres ve arkadaşları ise Framingham dışında farklı risk skorlarını da değerlendirdikleri bir çalışmada Framingham risk skoruna göre hastaların %30'unda orta; %11,4'ünde yüksek risk saptamışlardır (171). Brezilya'da yapılan bir çalışmada Baeta ve arkadaşları psoriasis hasta grubunun %8,8' inde yüksek risk saptamakla birlikte hastaların %28,3'ünün skorunun; aynı yaş ve cinsiyette sağlıklı bir bireyde tahmin edilen skora göre

yüksek olduğunu belirtmişlerdir (172). Çalışmamızda hastaların %8,9 unda orta; %17,9'unda yüksek risk saptanmıştır.

Gylendova ve arkadaşları Danimarka'da 185 psoriasis hastasının randomize kontrollü olarak genel popülasyonla karşılaştırıldığı bir kohort çalışmasında psoriasis hastaları ile genel popülasyon arasında Framingham risk skoru açısından anlamlı fark bulmamışlardır (173). Ancak bu çalışmaya 10 ile 86 yaş arası psoriasis hastaları katılmıştır. Bu farklılığın pediyatrik yaş grubunun çalışmaya dahil edilmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Ülkemizde psoriasis hastalarında Framingham risk skoru kullanılarak yapılan ilk çalışma Aksu ve arkadaşları tarafından yapılmış olup çalışmaya 300 psoriasis hastası ve 177 dermatoloji polikliniğine başka nedenle başvuran hasta dahil edilmiştir ve psoriasis hastalarının %16,3 ünde kontrol grubunun ise %11,3 ünde Framingham risk skoru yüksek saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p>0,05$); Gisondi ve arkadaşlarının çalışmasına benzer şekilde 60 yaş üzerinde skor anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p<0,05$) (174). Aksu ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarında 60 yaş altında skor farkı saptanmaması çalışmaya alınan iki grup arasında MS varlığı, dislipidemi ve diyabet riskinin eşit olmasından kaynaklanıyor olabilir. Bu durum Framingham risk skoru MS tanı kriterlerinden herhangi biri olmayan psoriasis hastalarında kullanılabilir mi ve yeterli mi sorusunu gündeme getirmektedir.

2013 yılında Eder ve arkadaşları 226 psoriasis hastasını Framingham risk skoru ve karotid arter ultrason incelemesi ile karotid arter intima media kalınlığı ve toplam plak alanını değerlendirdikleri bir çalışmada Framingham risk skoruna göre düşük ve orta risk grubunda olan hastaların %56.1'inde karotid plaklar saptamışlardır. Framingham risk skoruna göre orta riskli olarak saptanan hastaların %55.9'u düşük risk olarak saptanan hastaların %47.1'i ultrason verilerine göre yüksek risk grubuna alınmıştır. Eder ve arkadaşları bu çalışma sonuçları ile Framingham risk skorunun psoriyatik hastalarda subklinik ateroskleroza belirlemede yetersiz olduğunu belirtmişlerdir (111).

Çalışmamızda kontrol grubunun tamamında Framingham skoru düşüktür bu yüzden çalışma dizaynı psoriasis hastalarının Framingham risk skoru açısından kontrol grubuyla kıyaslanmasına uygun değildir. Ancak MS tanı kriterlerinden herhangi biri olmayan Framingham skoru düşük psoriasis hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında hs-CRP değerleri anlamlı yüksektir ($p=0,0001$). MS tanısı olmayan ve MS tanı kriterlerinden herhangi biri olmayan Framingham skoru düşük psoriasis hastalarında ortalama hs-CRP değeri 8,3 iken, kontrol grubunda bu değer 1,87'dir. Hs-CRP'nin ateroskleroz ve KVH açısından değeri kesinleşmiş, kılavuzlarda yer alan bir belirteç olduğu göz önüne alındığında çalışma verilerimiz Framingham risk skorunun psoriasis hastalarını değerlendirmekte eksik kaldığını göstermektedir. Ayrıca AHA tarafından hs-CRP değerinin 3'ün üzerinde olması KVH açısından yüksek riskli kabul edilmektedir. Bu nedenle psoriasis hastaları Framingham risk skoru düşük olsa bile KVH açısından yüksek risk taşımaktadır.

CT-1; IL-6 sitokin ailesinde yer alan, reseptöründe gp 130 alt ünitesi bulunan bir sitokindir. Literatürde IL-6 sitokin ailesinde yer alan LIF, OSM, IL-27 ve IL-11 ile psoriatik dokuda yapılan pek çok çalışma mevcutken (19,136–140), psoriatik dokuda CT-1 düzeyini değerlendiren çalışma yoktur. Bizim çalışmamız psoriasis hastalarında CT-1 düzeyini değerlendiren ilk çalışmadır ve psoriasis hasta grubu ile kontrol grubu arasında CT-1 seviyesi arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,0001$).

Natal ve arkadaşları 2008 yılında yaptıkları bir çalışmada CT-1 'in adipositlerde sentezlendiğini ve glikoz düzeyi artışının CT-1 sentezini arttırdığını göstermişler; hiperglisemiklerde ve obezlerde CT-1 düzeyinin kontrollere göre yüksek olduğunu saptamışlardır. Yine aynı çalışmada bilinen KVH öyküsü olmayan, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri normal olan, arterit, konnektif doku hastalığı ve kronik inflamatuvar hastalığı olmayan 137 kişiyi NCEP ATP III kriterlerine göre MS olan (43), MS olmayan (94) olarak iki gruba ayırarak MS olan grupta CT-1 seviyesini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek

saptamıştır ($p<0,05$) (15). Çalışmamızda bu çalışmayı destekleyecek şekilde MS olan psoriasis hastalarında CT-1 seviyesi MS komponenti olmayan psoriasis hastalarına kıyasla yüksek bulunmuştur ($p=0,024$). Ek olarak, MS tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hastalarında da CT-1 seviyesi kontrol grubuna göre yüksektir ($p=0,002$). Bu verilerle Natal ve arkadaşlarının çalışmasından farklı olarak psoriasis hastalarında CT-1 seviyesinin MS' den bağımsız olarak yükseldiği söylenebilir.

Psoriasis hastalarında CT-1 artışının nedeni nedir sorusunu yanıtlamak amacıyla literatüre baktığımızda mevcut çalışmalar, CT-1 seviyesinin açlık kan glikozu ve sistolik kan basıncı ile orantılı olarak yükseldiğini göstermektedir. (142,143,144,145). Hung ve arkadaşları CT-1 seviyesinin açlık glikoz düzeyi ile yükseldiğini; bozulmuş glikoz toleransı ve yeni tanı diyabeti olan hastalarda CT-1 seviyesinin yüksek olduğunu göstermiştir ($p<0,05$) (144). Çalışmamızda benzer şekilde MS olan psoriasis hasta grubu ile MS komponentlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hasta grubu arasında açlık kan şekeri düzeyi açısından anlamlı fark vardır ($p=0,0001$) ve iki grup arasında CT-1 düzeyi açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,024$) Ancak psoriasis hastalarında açlık glukoz düzeyi 100 mg/dl ve üstünde olanların CT-1 düzeyi ile 100 mg/dl altında olanların CT-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemiştir ($p=0,763$). MS tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hastaları ile kontrol grubu arasında açlık glukoz düzeyi arasından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmamasına rağmen ($p=0,061$) MS olmayan grupta CT-1 düzeyi kontrol grubuna göre yüksektir ($p=0,002$). Bu durum psoriasis hastalarında artmış CT-1 düzeyinin sadece artmış açlık glikozu düzeyiyle açıklanamayacağını göstermektedir.

Hipertansiyon açısından bakarsak Pemberton ve arkadaşları CT-1 düzeyinin hipertansiflerde normotansiflere göre istatistiksel olarak yüksek olduğunu belirtmiştir ($p<0,001$) (142). Benzer şekilde Song ve arkadaşları 18 çalışmayı derledikleri bir metaanalizde serum CT-1 seviyesinin hipertansif hastalarda yüksek olduğunu ve CT-1 seviyesinin hipertansif hastalarda prognoz belirlemede kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (141).

Çalışmamızda MS olan psoriasis hasta grubu ile MS komponentlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hasta grubu arasında sistolik kan basıncı açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0,0001$) ve iki grup arasında CT-1 düzeyi açısından anlamlı fark izlenmiştir ($p=0,024$). Ancak psoriasis hastalarında sistolik kan basıncı düzeyi 140 mmHg ve üstünde olanların kan basıncı 140 mmHg altında olanlara göre CT-1 düzeyi arasında farklılık izlenmedi ($p=0,247$). MS tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hasta grubu ve kontrol grubu arasında sistolik kan basıncı açısından fark olmamasına ($p= 0,480$) ve iki grup da normotansif olmasına rağmen CT-1 seviyesi MS olmayan psoriasis hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek bulundu. ($p=0,002$) Sonuçlarımıza göre psoriasis hastalarında artmış CT-1 seviyesi MS varlığı, açlık kan şekeri düzeyi ya da sistolik kan basıncı artışıyla açıklanamamaktadır.

Watanabe ve arkadaşları 2018 yılında yaptıkları bir literatür taramasında CT-1'in ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığını ve aterosklerozu belirleyici potansiyel bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (18). Hung ve arkadaşları hasta ve kontrol grubunu yaş, cinsiyet sigara kullanımı, egzersiz, diyabet, insülin rezistansı, hipertansiyon varlığı, lipid profili, hs-CRP seviyesi ve kreatinin açısından kontrol altına alarak yaptıkları bir çalışmada ateroskleroz göstergesi olan arteriyel sertliği nabız dalga hızı (PWV) ile belirleyerek arteriyel sertlik ile CT-1 seviyesinin pozitif ilişkili olduğunu belirtmiştir (148). Çalışmamızda MS tanı kriterlerinden herhangi birini taşımayan psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre artmış CT-1 seviyesi bu hastalarda artmış aterosklerotik yük ile ilişkili olabilir. Dolayısıyla CT-1 psoriasis hastalarında MS varlığı ve artmış ateroskleroz riskini belirleyen potansiyel bir biyobelirteç olabilir; bu alanda geniş kapsamlı yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Artmış aterosklerotik yük ileride KVVH gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. KVVH gelişimini öngören Framingham risk skoru ile CT-1 ilişkisine bakarsak ilk kez Gamella- Pazuelo ve arkadaşları 2015 yılında 93 tip 2 DM, 209 hipertansif ve 82 kontrol hastası içeren bir çalışmada serum CT-1 seviyesinin Framingham risk skoru yüksek olan hastalarda; risk skoru orta ve düşük olan

hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğunu göstermişlerdir (sırasıyla $p<0,01$ ve $p<0,01$). Yine bu çalışmada CT-1 seviyesinin tek başına kardiyovasküler riski öngörebilecek potansiyel bir biyobelirteç olduğunu belirtmişlerdir (147). Bu çalışmayı destekler biçimde çalışmamızda Framingham risk skoru orta ve yüksek olan psoriasis hastalarının CT-1 seviyesi Framingham risk skoru düşük olan psoriasis hastalarından yüksektir ($p=0,022$). Ayrıca Framingham risk skoru düşük olan psoriasis hastaları kontrol grubu ile kıyaslandığında hs-CRP ve CT-1 seviyesi anlamlı oranda yüksektir ($p=0,0001$).

6. SONUÇ

Psoriasis hastalarında eşlik eden MS kriterleri olmadan hs-CRP düzeyi ve Framingham risk skoru aracılığı ile değerlendirilen kardiyovasküler risk yüksek saptanmıştır.

CT-1 psoriasis hastalarında artmış aterosklerotik yük ve kardiyovasküler riski göstermek amacıyla kullanılabilecek yeni bir biyobelirteç olabilir.

Çalışmamızda hs-CRP ve CT-1 seviyesi ile PAŞİ arasında ilişki saptanmamıştır. Bu durum PAŞİ gibi klasik yöntemlerin psoriasis hastalarında artmış aterosklerotik yükü ve dolayısıyla artmış kardiyovasküler riski belirlemede yetersiz kaldığını bu alanda yeni biyobelirteçlere ihtiyaç olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı farklı yolaklarda farklı metabolik etkileri olan, katabolizması henüz net olmayan CT-1 seviyesini etkileyen diğer bileşenlerin tam bilinmemesi ve kontrol grubunun sağlıklı gönüllüler yerine dermatoloji polikliniğine başka nedenlerle başvuran hastalardan seçilmiş olmasıdır. Bu alanda daha geniş hasta kitleleri ve sağlıklı gönüllüler ile yapılacak yeni çalışmaların literatüre anlamlı katkı sağlayacağı inancındayız.





7. KAYNAKÇA

1. Raut AS, Prabhu RH, Patravale VB. Psoriasis Clinical Implications and Treatment: A Review. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2013;30(3):183–216.
2. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar;64 Suppl 2(Suppl 2):ii30-6.
3. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006 Nov 16;298(7):321–8.
4. Cohen A, Gilutz H, Henkin Y, Zahger D, Shapiro J, Bonne D, et al. Psoriasis and the Metabolic Syndrome. *Acta Derm Venereol.*

- 2007;87(6):506–9.
5. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol.* 2012 Mar 1;39(3):212–8.
 6. Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2010;18(4):297–304.
 7. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and Atherosclerosis. *Circulation.* 2002 Mar 5;105(9):1135–43.
 8. Wang TJ, Gona P, Larson MG, Tofler GH, Levy D, Newton-Cheh C, et al. Multiple Biomarkers for the Prediction of First Major Cardiovascular Events and Death. *N Engl J Med.* 2006 Dec 21;355(25):2631–9.
 9. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel Risk Factors for Systemic Atherosclerosis. *JAMA.* 2001 May 16;285(19):2481.
 10. Balcı DD, Yönden Z, Dogramacı ÇA, Duran N. Serum High Sensitivity C Reactive Protein and Homocysteine Levels in Patients with Mild to Moderate Psoriasis. *Turkderm.* 2009;43(2) 53-57.
 11. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation.* 2003 Jul 15;108(2):161–5.
 12. Li J-J, Fang C-H. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. *Med Hypotheses.* 2004 Apr 1;62(4):499–506.
 13. Yiu K-H, Yeung C-K, Chan H-T, Wong RMY, Tam S, Lam K-F, et al. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol.* 2011 Feb 1;164(3):no-no.
 14. Jougasaki M. Cardiotrophin-1 in cardiovascular regulation. *Adv Clin Chem.* 2010;52:41–76.
 15. Natal C, Fortuño MA, Restituto P, Bazán A, Colina I, Díez J, et al. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and upregulated in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Metab.* 2008 Jan;294(1):E52–60.
 16. Asrih M, Mach F, Quercioli A, Dallegri F, Montecucco F. Update on the Pathophysiological Activities of the Cardiac Molecule Cardiotrophin-1 in

- Obesity. *Mediators Inflamm.* 2013;2013.
17. Rendo-Urteaga T, García-Calzón S, Martínez-Ansó E, Chueca M, Oyarzabal M, Azcona-Sanjulián MC, et al. Decreased cardiotrophin-1 levels are associated with a lower risk of developing the metabolic syndrome in overweight/obese children after a weight loss program. *Metabolism.* 2013 Oct 1;62(10):1429–36.
 18. Watanabe T, Konii H, Sato K. Emerging Roles of Cardiotrophin-1 in the Pathogenesis and Biomarker of Atherosclerosis. *J.* 2018;1(1):94–105.
 19. Bonifati C, Mussi A, D'Auria L, Carducci M, Trento E, Cordiali-Fei P, et al. Spontaneous release of leukemia inhibitory factor and oncostatin-M is increased in supernatants of short-term organ cultures from lesional psoriatic skin. *Arch Dermatol Res.* 290(1–2):9–13.
 20. Cowden A, Van Voorhees AS. Introduction: History of psoriasis and psoriasis therapy. In: *Treatment of Psoriasis.* Basel: Birkhäuser Basel; 2008. p. 1–9.
 21. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007 Nov 1;25(6):535–46.
 22. Raychaudhuri S, Farber E. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2001 Jan 1;15(1):16–7.
 23. Kundakci N, Tursen U, Babiker MOA, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol.* 2002 Apr;41(4):220–4.
 24. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis.* 2005 Mar 1;64 Suppl 2(suppl 2):ii18-23; discussion ii24-5.
 25. Parisi R, Symmons DPM, Griffiths CEM, Ashcroft DM. Global Epidemiology of Psoriasis: A Systematic Review of Incidence and Prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb 1;133(2):377–85.
 26. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Maradit Kremers H. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jun;62(6):979–87.
 27. Benoit S, Hamm H. Childhood psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007 Nov

- 1;25(6):555–62.
28. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci*. 2019 Mar 23;20(6).
 29. Alshobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I. Genetic background of psoriasis. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2010 Jan;4(1):23–9.
 30. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2017 Nov 25;18(12).
 31. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001 Jun 1;26(4):321–5.
 32. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985 Sep 1;13(3):450–6.
 33. Ergun T. Psoriasisin Etiopatogenezi Etiopathogenesis of Psoriasis. *Dermatology*. 2008;4–8.
 34. O’Rielly DD, Rahman P. Genetic, Epigenetic and Pharmacogenetic Aspects of Psoriasis and Psoriatic Arthritis [Internet]. Vol. 41, *Rheumatic Disease Clinics of North America*. W.B. Saunders; 2015 [cited 2020 Mar 6]. p. 623–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26476223>
 35. Khaja A, Shkodrani E, Frangaj S, Kuneshka L, Vasili E. An epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients. *Mater Sociomed*. 2014 Jun;26(3):168–71.
 36. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007 Nov 1;25(6):606–15.
 37. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017 Aug 1;44(8):863–72.
 38. Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous Disease and Drug Reactions in HIV Infection. *N Engl J Med*. 1993 Jun 10;328(23):1670–4.
 39. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010 Jan;3(1):32–8.

40. Denadai R, Teixeira FV, Steinwurz F, Romiti R, Saad-Hossne R. Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- α therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohn's Colitis*. 2013 Aug 1;7(7):517–24.
41. Naldi L. Psoriasis and smoking: links and risks. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2016;6:65–71.
42. Armstrong AW, Harskamp CT, Dhillon JS, Armstrong EJ. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2014 Feb 1;170(2):304–14.
43. Zhu K-J, Zhu C-Y, Fan Y-M. Alcohol consumption and psoriatic risk: A meta-analysis of case-control studies. *J Dermatol*. 2012 Sep 1;39(9):770–3.
44. Devrimci-Ozguven H, Kundakci N, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2000 Jul 1;14(4):267–71.
45. Aydemir EH, Yılmaz Sukan M. Psoriasisste Psikosomatik Faktörler, Psikolojik Durum ve Psoriasisli Hastaya Yaklaşım. 42(Supp:2):26–30.
46. Prignano F. Severity of Psoriasis and Body Mass Index: The Cut off are Overweight Patients rather Than Obese Ones. *J Clin Exp Dermatol Res*. 2012;2012(5):165.
47. Kayıran N, Korkmaz S, Özgöztaşı O. Impact of obesity on disease severity in patients with plaque type psoriasis. *Turkderm - Arch Turkish Dermatology Venerol*. 48(4):193–6.
48. Ricketts JR, Rothe MJ. Nutrition and psoriasis. *Clin Dermatol*. 2010 Nov 1;28(6):615–26.
49. Danesh M, Murase JE. The immunologic effects of estrogen on psoriasis: A comprehensive review. *Int J women's dermatology*. 2015 Jun;1(2):104–7.
50. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal Effect on Psoriasis in Pregnancy and Post Partum. *Arch Dermatol*. 2005 May 1;141(5):601–6.
51. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A,

- et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017;18(2):195–205.
52. Qadim HH, Goforoushan F, Nejad SB, Goldust M. Studying the calcium serum level in patients suffering from psoriasis. *Pakistan J Biol Sci PJBBS*. 2013 Mar 15;16(6):291–4.
 53. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016 Jan;38(1):11–27.
 54. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun*. 2014 Dec 3;5(1):5621.
 55. Gilliet M, Lande R. Antimicrobial peptides and self-DNA in autoimmune skin inflammation. *Curr Opin Immunol*. 2008 Aug 1;20(4):401–7.
 56. Bologna JL, Jorizzo JL, V SJ. No Title. In: *Dermatology*. third edit. 2012. p. 135–56.
 57. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH BW. No Title. 2nd ed. *Dermatology*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2000. 585–610 p.
 58. Y T, Gürer M, Serdaroğlu S. No Title. In: *Dermatoloji*. 3. baskı. istanbul; 2008. p. 745–64.
 59. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014 May;32(3):343–50.
 60. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;
 61. Gülekon A, Adışen E. Psoriasis ve komorbiditeler. *Turkderm Deri Hast ve Frengi Ars*. 2008;42(suppl. 2):23–5.
 62. Christophers E. Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):529-34.
 63. Dowlathshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The Prevalence and Odds of Depressive Symptoms and Clinical Depression in Psoriasis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Dermatol*. 2014

- Jun;134(6):1542–51.
64. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and Risk of Incident Cancer: An Inception Cohort Study with a Nested Case–Control Analysis. *J Invest Dermatol.* 2009 Nov;129(11):2604–12.
 65. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol.* 2014 Feb;170(2):366–73.
 66. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Apr 1;68(4):654–62.
 67. Akcali C, Buyukcelik B, Kirtak N, İnaloz S. Clinical and laboratory parameters associated with metabolic syndrome in Turkish patients with psoriasis. *J Int Med Res.* 2014 Apr 20;42(2):386–94.
 68. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:312463.
 69. Ma C, Schupp CW, Armstrong EJ, Armstrong AW. Psoriasis and dyslipidemia: a population-based study analyzing the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014 Aug 1;28(8):1109–12.
 70. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension. *J Hypertens.* 2013 Mar;31(3):433–43.
 71. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus. *JAMA Dermatology.* 2013 Jan 1;149(1):84.
 72. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012 Mar;132(3):556–62.
 73. Davidovici BB, Sattar N, Jörg PC, Puig L, Emery P, Barker JN, et al. Psoriasis and Systemic Inflammatory Diseases: Potential Mechanistic Links between Skin Disease and Co-Morbid Conditions. *J Invest Dermatol.*

- 2010 Jul;130(7):1785–96.
74. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, et al. The Task Force For The Management Of arterial Hypertension Of The European Society Of Hypertension (ESH) And Of The European Society Of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281–357.
 75. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Joseph L. Izzo J, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560.
 76. Huskić J, Alendar F. Tissue angiotensin-converting enzyme in patients with various clinical forms of psoriasis. *Bosn J basic Med Sci*. 2007 May;7(2):103–6.
 77. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ et al. Effect of Psoriasis Severity on Hypertension Control: A Population-Based Study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol*. 2015;151(2)(161–169).
 78. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology Guidelines For Management Of Dyslipidemia And Prevention Of Cardiovascular Disease. *Endocr Pract*. 2017 Apr;23(Supplement 2):1–87.
 79. Nakhwa YC, Rashmi R, Basavaraj KH. Dyslipidemia in Psoriasis: A Case Controlled Study. *Int Sch Res Not*. 2014;2014:729157.
 80. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Psoriatic Skin and Changes of Plasma Lipid Levels in Psoriatic Patients. *Mediators Inflamm*. 2007:1–5.
 81. American Diabetes Association. No Title. *Diabetes Care*. 2018;41:13–27.
 82. Shapiro J, Cohen AD, David M, Hodak E, Chodik G, Viner A, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. *J Am Acad Dermatol*. 2007 Apr 1;56(4):629–34.
 83. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, et al. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: A systematic

- review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(suppl. 2):23–30.
84. Wan MT, Shin DB, Hubbard RA, Noe MH, Mehta NN, Gelfand JM. Psoriasis and the risk of diabetes: A prospective population-based cohort study. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2):315-322.e1.
 85. Holm JG, Thomsen SF. Type 2 diabetes and psoriasis: links and risks. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2019;9:1–6.
 86. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Jun 72(6):968-977.
 87. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity. *JAMA Dermatology*. 2013 Oct 1;149(10):1173.
 88. Horreau C, Pouplard C, Brenaut E, Barnetche T, Misery L, Cribier B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic literature review. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013 Aug;27:12–29.
 89. Katsiki N, Anagnostis P, Athyros V, Karagiannis A, Mikhailidis D. Psoriasis and Vascular Risk: An Update. *Curr Pharm Des*. 2014 Apr 16;20(39):6114–25.
 90. Miller IM, Skaaby T, Ellervik C, Jemec GBE. Quantifying cardiovascular disease risk factors in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1180–7.
 91. Jindal S, Jindal N. Psoriasis and Cardiovascular Diseases: A Literature Review to Determine the Causal Relationship. *Cureus*. 2018 Feb 15;10(2):e2195.
 92. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008 Oct;159(4):895–902.
 93. Ahlehoff O, Gislason GH, Charlott M, Jørgensen CH, Lindhardsen J, Olesen JB, et al. Psoriasis is associated with clinically significant cardiovascular

- risk: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med.* 2011 Aug;270(2):147–57.
94. Cozzani E, Rosa GM, Burlando M, Parodi A. Psoriasis as a cardiovascular risk factor: updates and algorithmic approach. *G Ital Dermatol Venereol.* 2018 Oct;153(5):659-665.
 95. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006 Nov 16;298(7):321–8.
 96. Gelfand JM, Azfar RS, Mehta NN. Psoriasis and Cardiovascular Risk: Strength in Numbers. *J Invest Dermatol.* 2010 Apr 1;130(4):919–22.
 97. Tokgözoğlu Lale. Atherosclerosis and the role of inflammation. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37 Suppl 4:1-6.
 98. Flammer AJ, Ruschitzka F. Psoriasis and atherosclerosis: two plaques, one syndrome? *Eur Heart J.* 2012 Aug 2;33(16):1989–91.
 99. Correale M, Brunetti N, De Gennaro L, Biase M. Acute Phase Proteins In Atherosclerosis (Acute Coronary Syndrome). *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2008 Oct 1;6(4):272–7.
 100. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis: role of C-Reactive protein in risk assessment. *Am J Med.* 2004 Mar 22;116(6):9–16.
 101. Ridker PM. Clinical Application of C-Reactive Protein for Cardiovascular Disease Detection and Prevention. 2003;
 102. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-Reactive Protein and Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels in the Prediction of First Cardiovascular Events. *N Engl J Med.* 2002 Nov 14;347(20):1557–65.
 103. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: Application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation.* 2003;107(3):499–511.
 104. Emchenko IA. [Dependence of clinical and laboratory indicators of the level of systemic inflammation in patients with psoriasis of moderate severity

- with concomitant metabolic syndrome]. *Georgian Med News*. 2014 Nov;(236):43–7.
105. Uaratanawong R, Uaratanawong S, Chunhasewee C, Chawvavanich P. High Sensitivity C-Reactive Protein Level and Psoriasis Severity in Thai Patients. *J Med Assoc Thai*. 2016 Sep;99(9):1039–45.
 106. Jain K, Krishna A, Rathore BS. Assessing disease severity by hsCRP as a biochemical marker for psoriasis. *Int J Res Dermatology*. 2017;3(4):501.
 107. Beygi S, Lajevardi V, Abedini R. C-reactive protein in psoriasis: A review of the literature. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2014;28(6):700–11.
 108. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008.
 109. Mendis S. The Contribution of the Framingham Heart Study to the Prevention of Cardiovascular Disease: A Global Perspective. *Prog Cardiovasc Dis*. 2010 Jul 1;53(1):10–4.
 110. Gisondi P, Farina S, Giordano MV, Girolomoni G. Usefulness of the Framingham Risk Score in Patients With Chronic Psoriasis. *AJC*. 2010;106:1754–7.
 111. Eder L, Chandran V, Gladman DD. The Framingham Risk Score underestimates the extent of subclinical atherosclerosis in patients with psoriatic disease. *Ann Rheum Dis*. 2014 Nov 1;73(11):1990–6.
 112. Kalkan G. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereology* 2017;51:71-7.
 113. R Abedini, M Salehi, VLajevardi SB. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2015;
 114. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Shin DB, Takeshita J, Chiesa Fuxench ZC, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2018;
 115. Chi C-C, Wang J, Chen Y-F, Wang S-H, Chen F-L, Tung T-H. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients

- with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci.* 2015 Jun;78(3):232-8.
116. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ.* 2013;347.
 117. Shalom G, Dreiherr J, Cohen A. Psoriasis and obstructive sleep apnea. *Int J Dermatol.* 2016 Nov 1;55(11):e579–84.
 118. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Psoriasis and Sleep Apnea: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Clin Sleep Med.* 2016 May 15;12(05):663–71.
 119. Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, et al. Association between Psoriasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(12).
 120. Akyol M, Alper S, Bülbül Başkan E, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N YS. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Türkderm.* 2016;50(1):1–52.
 121. Konii H, Sato K, Kikuchi S, Okiyama H, Watanabe R, Hasegawa A, et al. Stimulatory effects of cardiotrophin 1 on atherosclerosis. *Hypertension.* 2013 Nov;62(5):942–50.
 122. Sheng Z, Pennica D, Wood WI, Chien KR. Cardiotrophin-1 displays early expression in the murine heart tube and promotes cardiac myocyte survival. *Development.* 1996;122(2):419–28.
 123. Asai S, Saito Y, Kuwahara K, Mizuno Y, Yoshimura M, Higashikubo C, et al. The heart is a source of circulating cardiotrophin-1 in humans. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000 Dec 20;279(2):320–3.
 124. Stejskal D, Ruzicka V, Cardiotrophin-1 Review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2008, 152(1):9-19
 125. Calabrò P, Limongelli G, Riegler L, Maddaloni V, Palmieri R, Golia E, et al. Novel insights into the role of cardiotrophin-1 in cardiovascular diseases. Vol. 46, *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2009. p. 142–8.
 126. Latchman DS. Cardiotrophin-1: A novel cytokine and its effects in the heart and other tissues. *Pharmacol Ther.* 2000 Jan;85(1):29–37.

127. Jin H, Yang R, Keller GA, Ryan A, Ko A, Finkle D, et al. In vivo effects of cardiotrophin-1. *Cytokine*. 1996;8(12):920–6.
128. Zheng X, Zhou D, Seow CY, Bai TR. Cardiotrophin-1 alters airway smooth muscle structure and mechanical properties in airway explants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004 Dec;287(6):L1165-71.
129. López-Yoldi M, Moreno-Aliaga MJ, Bustos M. Cardiotrophin-1: A multifaceted cytokine. Vol. 26, *Cytokine and Growth Factor Reviews*. Elsevier Ltd; 2015. p. 523–32.
130. White UA, Stephens JM. The gp130 receptor cytokine family: regulators of adipocyte development and function. *Curr Pharm Des*. 2011;17(4):340–6.
131. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999 Apr;38(4):241–51.
132. Paquet P, Piérard GE. Interleukin-6 and the Skin. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996 Jan 1;109(4):308–17.
133. Bonifati C, Carducci M, Feri Pc, Trento E, Sacerdoti G, Fazio M, et al. Correlated increases of tumour necrosis factor- α , interleukin-6 and granulocyte monocyte-colony stimulating factor levels in suction blister fluids and sera of psoriatic patients relationships with disease severity. *Clin Exp Dermatol*. 1994;19(5):383–7.
134. Ameglio F, Bonifati C, Pietravalle M, Fazio M. Interleukin-6 and tumour necrosis factor levels decrease in the suction blister fluids of psoriatic patients during effective therapy. *Dermatology*. 1994;189(4):359–63.
135. Olaniran AK, Baker BS, Paige DG, Garioch JJ, Powles A V., Fry L. Cytokine expression in psoriatic skin lesions during PUVA therapy. *Arch Dermatol Res*. 1996;288(8):421–5.
136. Guilloteau K, Paris I, Pedretti N, Boniface K, Juchaux F, Huguier V, et al. Skin Inflammation Induced by the Synergistic Action of IL-17A, IL-22, Oncostatin M, IL-1 α , and TNF- α Recapitulates Some Features of Psoriasis. *J Immunol*. 2010;184(9):5263–70.
137. Pohin M, Guesdon W, Mekouo AAT, Rabeony H, Paris I, Atanassov H, et al. Oncostatin M overexpression induces skin inflammation but is not required in the mouse model of imiquimod-induced psoriasis-like

- inflammation. *Eur J Immunol.* 2016 Jul 1;46(7):1737–51.
138. Boniface K, Diveu C, Morel F, Pedretti N, Froger J, Ravon E, et al. Oncostatin M Secreted by Skin Infiltrating T Lymphocytes Is a Potent Keratinocyte Activator Involved in Skin Inflammation. *J Immunol.* 2007;178(7):4615–22.
 139. Szepietowski J, Walker C, Hunter JAA, McKenzie RC. Elevated leukaemia inhibitory factor (LIF) expression in lesional psoriatic skin: Correlation with interleukin (IL)-8 expression. *J Dermatol.* 2001;28(3):115–22.
 140. Chen W, Gong Y, Zhang X, Tong Y, Wang X, Fei C, et al. Decreased expression of IL-27 in moderate-to-severe psoriasis and its anti-inflammation role in imiquimod-induced psoriasis-like mouse model. *J Dermatol Sci.* 2017 Feb 1;85(2):115–23.
 141. Song K, Wang S, Huang B, Luciano A, Srivastava R, Mani A. Plasma cardiotrophin-1 levels are associated with hypertensive heart disease: A meta-analysis. *J Clin Hypertens.* 2014 Sep 1;16(9):686–92.
 142. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, Cameron VA, Richards AM. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res.* 2005 Oct 1;68(1):109–17.
 143. Gkaliagkousi E, Gavriilaki E, Nikolaidou B, Chatzopoulou F, Anyfanti P, Triantafyllou A, et al. Association between cardiotrophin 1 levels and central blood pressure in untreated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2014;27(5):651–5.
 144. Hung HC, Lu FH, Ou HY, Wu HT, Wu JS, Yang YC, et al. Increased cardiotrophin-1 in subjects with impaired glucose tolerance and newly diagnosed diabetes. *Int J Cardiol.* 2013 Nov 5;169(3).
 145. Gamella-Pozuelo L, Fuentes-Calvo I, Gomez-Marcos MA, Recio-Rodriguez JI, Agudo-Conde C, Fernandez-Martin JL, et al. Plasma cardiotrophin-1 as a marker of hypertension and diabetes-induced target organ damage and cardiovascular risk. *Med (United States).* 2015 Jul 1;94(30).
 146. Hung HC, Lu FH, Wu HT, Ou HY, Yang YC, Wu JS, et al. Cardiotrophin-1 is inversely associated with obesity in non-diabetic individuals. *Sci Rep.*

- 2015;5.
147. González A, López B, Ravassa S, Beaumont J, Zudaire A, Gallego I, et al. Cardiotrophin-1 in hypertensive heart disease. Vol. 42, *Endocrine*. 2012. p. 9–17.
 148. Hung HC, Lu FH, Ou HY, Wu HT, Wu JS, Yang YC, et al. Cardiotrophin-1 is associated with increased risk of arterial stiffness. *Biomark Med*. 2015 Feb 1;9(2):123–30.
 149. Takahashi H, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol*. 2012 Mar;39(3):212–8.
 150. Pietrzak A, Bartosińska J, Chodorowska G, Szepietowski JC, Paluszkiwicz P, Schwartz RA. Cardiovascular aspects of psoriasis: an updated review. *Int J Dermatol*. 2013 Feb 1;52(2):153–62.
 151. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015 Feb;74(2):326–32.
 152. Lai YC, Yew YW. Psoriasis as an Independent Risk Factor for Cardiovascular Disease. *J Cutan Med Surg*. 2016 Jul 27;20(4):327–33.
 153. Li W-Q, Han J-L, Manson JE, Rimm EB, Rexrode KM, Curhan GC, et al. Psoriasis and risk of nonfatal cardiovascular disease in U.S. women: a cohort study. *Br J Dermatol*. 2012 Apr 1;166(4):811–8.
 154. Levesque A, Lachaine J, Bissonnette R. Risk of Myocardial Infarction in Canadian Patients with Psoriasis: A Retrospective Cohort Study. *J Cutan Med Surg*. 2013 Nov 1;17(6):398–403.
 155. Wakkee M, Herings RMC, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: Results of a large population-based dutch cohort. *J Invest Dermatol*. 2010 Apr 1;130(4):962–7.
 156. Stern RS, Huibregtse A. Very Severe Psoriasis Is Associated with Increased Noncardiovascular Mortality but Not with Increased Cardiovascular Risk. *J Invest Dermatol*. 2011 May 1;131(5):1159–66.
 157. Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, Ikram MA, Hofman A, Franco OH,

- et al. Psoriasis Is Not Associated with Atherosclerosis and Incident Cardiovascular Events: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol*. 2013 Oct 1;133(10):2347–54.
158. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2011 Nov;25(11):1328–33.
159. Santilli S, Kast DR, Grozdev I, Cao L, Feig RL, Golden JB, et al. Visualization of atherosclerosis as detected by coronary artery calcium and carotid intima-media thickness reveals significant atherosclerosis in a cross-sectional study of psoriasis patients in a tertiary care center. *J Transl Med*. 2016;14(1):1–12.
160. Vachatova S, Andrys C, Krejsek J, Salavec M, Ettler K, Rehacek V, et al. Metabolic Syndrome and Selective Inflammatory Markers in Psoriatic Patients. *J Immunol Res*. 2016;2016.
161. Turan H, Arslanyılmaz Z, Bulur S, Acer E, Uslu E, Albayrak H, Aslantaş Y, Memişoğulları R. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2014; 16(2): 23-26.
162. Coimbra S, Oliveira H, Reis F, Belo L, Rocha S, Quintanilha A, et al. C-reactive protein and leucocyte activation in psoriasis vulgaris according to severity and therapy. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2010;24(7):789–96.
163. Jain K, Krishna A, Rathore BS. Assessing disease severity by hsCRP as a biochemical marker for psoriasis. *Int J Res Dermatology*. 2017 Nov 23;3(4):501–5.
164. Moustafa Y, Elsaied M, Abd-Elaaty E, Elsayed R. Evaluation of serum adenosine deaminase and inflammatory markers in psoriatic patients. *Indian J Dermatol*. 2019 May 1;64(3):207–12.
165. Gottlieb AB, Blauvelt A, Langley RG, Meng X, Fox T, Nyirady J. Secukinumab Decreases Inflammation as Measured by hsCRP in Patients With Moderate-to-severe Plaque Psoriasis and Concomitant Psoriatic Arthritis : Pooled Analysis of 4 Phase 3 Trials Background and Objectives • Secukinumab , a fully human monoclonal antib. :1–11.

166. Egeberg A, Wu JJ, Korman N, Solomon JA, Goldblum O, Zhao F, et al. Ixekizumab treatment shows a neutral impact on cardiovascular parameters in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: Results from Uncover-1, Uncover-2, and Uncover-3. *J Am Acad Dermatol*. 2018 Jul 1;79(1):104-109.e8.
167. Myasoedova E, Akkara Veetil BM, Matteson EL, Kremers HM, McEvoy MT, Crowson CS. Cardiovascular Risk in Psoriasis: A Population-Based Analysis with Assessment of the Framingham Risk Score. *Scientifica (Cairo)*. 2013;2013:1–4.
168. Rosa DJF, MacHado RF, Matias FAT, Cedrim SD, Noronha FL, Gaburri D, et al. Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2012 Mar;26(3):348–53.
169. Choi WJ, Park EJ, Kwon IH, Kim KH, Kim KJ. Association between psoriasis and cardiovascular risk factors in korean patients. *Ann Dermatol*. 2010 Aug;22(3):300–6.
170. Kimball AB, Szapary P, Mrowietz U, Reich K, Langley RG, You Y, et al. Underdiagnosis and undertreatment of cardiovascular risk factors in patients with moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;
171. Fernández-Torres R, Pita-Fernández S, Fonseca E. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(12):1566–70.
172. Baeta IGR, Gontijo B, Bittencourt FV, Goulart EMA. Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2014;89(5):735–44.
173. Gyldenløve M, Jensen P, Linneberg A, Thyssen JP, Zachariae C, Hansen PR, et al. Psoriasis and the framingham risk score in a danish hospital cohort. *Int J Dermatol*. 2014;53(9):1086–90.
174. Aksu AEK, Saraçoğlu ZN, Metintaş S, Sabuncu İ, Çetin Y. Age and gender differences in framingham risk score and metabolic syndrome in psoriasis patients: A cross-sectional study in the turkish population. *Anatol J Cardiol*. 2017;17(1):66–72.

