

T.C.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI



**PSORİASİS HASTALARINDA NON- ALKOLİK KARACİĞER
YAĞLANMASI VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE VİSFATİN
ADİPOKİNİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İSMAİL DAĞ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZERRİN ÖĞRETMEN

ÇANAKKALE- 2015

T.C.

**ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**PSORİASİS HASTALARINDA NON- ALKOLİK KARACİĞER
YAĞLANMASI VARLIĞININ ARAŞTIRILMASI VE VİSFATİN
ADİPOKİNİN DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. İSMAİL DAĞ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ZERRİN ÖĞRETMEN

ÇANAKKALE- 2015

Bu araştırma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2014-358 No' lu proje kodu ile desteklenmiştir.

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

Deri ve Zührevi Hastalıkları uzmanlık eğitimi
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından
Dr. İsmail Dağ'ın Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/11/15

TEZ KONU BAŞLIĞI
Psoriasis hastalarında non- alkolik karaciğer yağlanması varlığının
araştırılması ve visfatin adipokinin düzeylerinin değerlendirilmesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Zerrin Öğretmen

Tez Jürisi Üyeleri:
Adı Soyadı

Prof. Dr. Zerrin Öğretmen

Doç. Dr. Kenan Aydoğan

Yrd. Doç. Dr. Selda Işık

İmzası

.....
.....
.....

ONAY:

Bu tez Anabilim/Bilim Dalı Akademik Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Fakülte Yönetim Kurulunun 09.11.2015 tarih ve 1.2015/1.21. sayılı kararıyla kabul edilmiştir.

.....
Dekan

Prof.Dr. Yavuz DEMİRARAN
Dekan

TEŞEKKÜRLER

Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Anabilim Dalı' nda ihtisas eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile teorik ve pratik olarak bana kazandırdıkları mesleki becerilerin yanı sıra hastalara olan yaklaşımları ile bana daima örnek olan saygıdeğer hocalarım Sayın Prof. Dr. Zerrin Öğretmen, Yrd. Doç. Dr. Sevilay Kılıç ve Yrd. Doç. Dr. Selda Işık' a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum, desteklerini hep yanımda hissettiğim değerli asistan arkadaşlarım Bengisu Özarıslan ve Duygu Alptekin Avcı' ya çok teşekkür ederim.

Uzmanlık tezimi hazırlama sürecinde bana yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Dilek Ülker Çakır ve Doç. Dr. Erdem Akbal' a, değerli arkadaşlarım Merve Çelik, Abdullah Sarıyıldırım, Sezgin Sevim ve Serhad Bilim'e ve değerli hemşiremiz Dilek Kayalı Bulgan' a katkılarından dolayı çok teşekkür ederim.

Tezim için gerekli harcamaları yaparken bana verdikleri desteklerden dolayı ÇOMÜ BAP Koordinasyon Birimi'ne çok teşekkür ederim.

Her zaman en büyük destekçim olan, bana olan sevgisi ve her daim pozitif enerjisiyle zor günlerimde bile kendimi iyi hissetmemi sağlayan, hayat enerjim, biricik eşim Gizem' e, bütün stres ve yorgunluğumu alan, evimizin neşe kaynağı canım oğlum Furkan' a, bu zamana kadar maddi ve manevi bana her zaman destek olan ve benim bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. İsmal DAĞ

Çanakkale, 2015

I. İÇİNDEKİLER	IV
II. ÖZET	V
III. KISALTMALAR	IX
IV. TABLO LİSTESİ	XII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psoriasis	2
2.1.1. Giriş	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Tarihçe	2
2.1.4. İmmünopatogenez	3
2.1.5. Genetik	4
2.1.6. Tetikleyici Çevresel Faktörler	5
2.1.7. Klinik Alt Tipler	8
2.1.8. Ayırıcı Tanı	15
2.1.9. Histopatoloji	16
2.1.10. Laboratuvar	16
2.1.11. Komorbiditeler	17
2.1.12. Tedavi	36
2.2. Adipokinler ve Visfatin	47
3. MATERYAL METOD	50
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	50
3.2. PAŞİ Skorlarının Hesaplanması	51
3.3. Metabolik Sendromlu Hastaların Belirlenmesi	52
3.4. VKİ hesaplanması, Bel ve Basen Ölçümlerinin Yapılması	52
3.5. NAYKH Varlığının Değerlendirilmesi	53
3.6. Serum Visfatin Ölçümü	54
3.7. İstatistiksel Değerlendirme	54
4. BULGULAR	55
5. TARTIŞMA	77
6. SONUÇ	87
7. KAYNAKLAR	90

ÖZET

Amaç : Psoriasis günümüzde, eşlik eden komorbiditeleri nedeniyle sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Metabolik sendrom ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı psoriasisın önemli komorbiditelerindendir. Visfatin ise, ağırlıklı olarak visseral beyaz yağ dokusundan salınan bir adipokindir. Abdominal obezite ve kronik inflamasyon gibi durumlarda düzeyleri yükselir.

Çalışmamızda psoriasisdeki olası visfatin yüksekliğinin metabolik sendroma bağımlı olup olmadığının saptanması amaçlandı. Ayrıca hasta gruplarında karaciğer yağlanması araştırılarak, karaciğer yağlanmasının psoriasisle ve metabolik sendromla ilişkisi incelendi.

Yöntem : Çalışmamızda Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Dermatoloji Anabilim Dalı polikliniğine Kasım 2014- Haziran 2015 tarihleri arasında başvuran, orta veya şiddetli psoriasis olan 80 hasta yer aldı. Bu hastalar metabolik sendromu olan ve olmayan olmak üzere 40' ar kişilik gruplara ayrıldı. Ayrıca metabolik sendromu ve psoriasis olmayan bireylerden oluşan 40 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Hastaların bel çevresi, basen çevresi, boy ve kilo ölçümleri dermatoloji polikliniğinde yapıldı, vücut kitle indeksleri ve PAŞİ değerleri hesaplandı. Karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için hastalara Radyoloji bölümünde karaciğer ultrasonu yapıldı ve eski tetkiklerindeki AST ve ALT değerleri incelendi. Ayrıca Klinik Biyokimya laboratuvarında ELISA yöntemiyle serum visfatin düzeyleri ölçüldü.

Bulgular : 80 psoriasis hastasının 40 tanesi aynı zamanda metabolik sendrom hastasıydı. Olguların 64' ü orta şiddetli, 16' sı ise şiddetli psoriasis hastasıydı. Olguların yaş ortalaması 52 idi. Hastaların vücut kitle indeksi ortalamaları ise 28,74' tü. Sadece 4 hastada (% 5) karaciğerde yağlanma bulgusuna rastlanmazken, 8 hastada (% 10) ileri evre (grade 3) karaciğer yağlanması saptandı. Non- alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ve metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında NAYKH daha şiddetli seyrediyordu ($p<0,001$). Ancak, metabolik sendromu olmayan psoriasis hastaları ile sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında NAYKH prevalansında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,469$). Metabolik sendromu olmayan psoriasis hastalarıyla benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu

serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise, psoriasis hastalarında visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p < 0,001$). Ancak metabolik sendromu olan ve olmayan psoriasis hastaları serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p = 0,980$). Ayrıca metabolik sendromun komponentleri olan obezite, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve/ veya NAYKH olan psoriasis hastalarında serum visfatin düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p = 0,246$; $p = 0,884$; $p = 0,684$; $p = 0,521$; $p = 0,259$).

Sonuç: Psoriasis hastalarında NAYKH prevalansı artmış bulundu fakat metabolik sendromu olmayan psoriasis hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında NAYKH açısından anlamlı bir farklılık bulunamadı. Bu durum, psoriasisteki artmış NAYKH prevalansının, psoriasisde artmış metabolik sendrom sıklığıyla direkt ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir. Bunun yanı sıra, psoriasis hastalarında serum visfatin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ancak bu yükseklik metabolik sendrom ve komponentlerinden bağımsızdı. Bu çalışmadan, psoriasisdeki serum visfatin düzeylerindeki yüksekliğin, psoriasisde artmış metabolik sendrom görülme olasılığına bağlı değil, psoriasis patogenezinde temel rol oynayan kronik inflamasyona bağlı olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, metabolik sendrom, alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, visfatin

ABSTRACT

Objective: Psoriasis is a chronic inflammatory skin disease, which is frequently associated with comorbidities including metabolic syndrome and nonalcoholic fatty liver disease. Visfatin is an adipokine secreted either from adipocytes or cells of the stromal vascular fraction of white adipose tissue and its high concentrations is known to be in a relationship with abdominal obesity and chronic inflammation.

This study investigates serum levels of visfatin in patients with psoriasis to reveal that high levels of this novel adipokine is related to metabolic syndrome. Our patients are also undergo ultrasonografic liver screening, therefore we consider how psoriasis is linked to metabolic syndrome and non alcoholic fatty liver disease.

Method: In this study, we evaluated 80 severe and moderate psoriasis patients which are requested Canakkale Onsekiz Mart University ,Faculty of Medicine , Dermatology Department outpatient clinic during november 2014 and june 2015. They divided into 2 groups as patients with metabolic syndrome and without diagnosis of metabolic syndrome. A healthy control group, 40 people with no history and diagnosis of psoriasis and metabolic syndrome are also included. The body mass index (BMI) ,waist and hip circumference were calculated. The score of PASI, grade of non alcoholic fatty liver disease and levels of SGOP, SGPT were noted. For quantification of the visfatin, ELISA based assay was used in clinical biochemistry department.

Results: Visfatin levels have been analysed in 40 psoriasis and metabolic syndrome patients, 40 psoriasis patients without metabolic syndrome (healthy psoriasis patients) and 40 healthy volunteers. 64 patients have modarate psoriasis and 16 patients have severe psoriasis. The avarage age is 52 and the mean BMI score of psoriasis group is 28,74. The ultrasonografic examination revealed no steatosis in 4 patients (%5), grade 3 hepatosteatosi in 8 patients (%10). Non alcoholic fatty liver disease and the severity of hepatosteatosi were determined significantly higher in psoriasis patients with metabolic syndrome ($p < 0,001$). On the other hand the prevelance of the non alcoholic fatty liver disease has showed no difference between healthy controls and healthy psoriasis patients ($p = 0,469$). Visfatin levels were found istatistically higher in the healthy psoriasis group versus control

group. Neither healthy psoriasis patients nor psoriasis patients with metabolic syndrome, a significant difference could be observed both group ($p=0,980$). Eventually we have evaluated the serum visfatin levels in psoriasis patients with metabolic syndrome components such as obesity, diabetes, hypertension, hyperlipidemia and/or NAFLD versus healthy controls but no correlation detected ($p=0,246$; $p=0,884$; $p=0,684$; $p=0,521$; $p=0,259$).

Conclusions: Prevalance of non alcoholic fatty liver disease was observed to be higher in psoriasis patients. However there were no difference between controls and healthy psoriasis patients for prevalance of non alcoholic fatty liver disease. Therefore we think that this result supports the metabolic syndrome and psoriasis relationship. Visfatin levels detected significantly higher in psoriasis patients independetly from metabolic syndrome and its components. These findings suggest that high visfatin levels might play role in chronic inflammation seen in psoriasis.

Key Words: Psoriasis, metabolic syndrome, non alcoholic fatty liver disease, visfatin.

III. KISALTMALAR

AB: Avrupa Birliği

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AKŞ: Açlık kan şekeri

ALT: Alanin aminotransferaz

ApoB: Apolipoprotein B

AST: Aspartat aminotransferaz

ATP III: Erişkin Tedavi Paneli III

BCC: Bazal hücreli karsinom

BT: Bilgisayarlı tomografi

CASPAR: Psoriatik artrit için sınıflandırma kriterleri

CD: Farklılaşma kümesi

CRP: C reaktif protein

DM: Diyabetes mellitus

DNA: Deoksiribo nükleik asit

Dr: Doktor

ELISA: Yarışmalı enzim inhibisyon immunoassay

ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı

Fc: Kristalize edilebilir

FDA: Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi

G: Gün

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

Hg: Civa

HgA1C: Hemogloblin A1C

HIV: İnsan immün yetmezlik virüsü

HL: Hiperlipidemi
HLA: İnsan lökosit antijeni
HPV: İnsan papilloma virüsü
HT: Hipertansiyon
IDF: Uluslararası Diyabet Vakfı
IFN γ : İnterferon gamma
Ig: İmmünglobülin
IL: İnterlökin
IM: İntramuskuler
IV: İntravenöz
KAH: Koroner arter hastalığı
kDa: Kilodalton
Kg: Kilogram
KOH: Potasyum hidroksit
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
LFA-1: Lökosit fonksiyon antijeni-1
LRYGBP: Laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass
M.Ö: Milattan önce
METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması
Mg: Miligram
MI: Miyokard enfarktüsü
ml: Mililitre
Mm: Milimetre
MRG: Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA: Mesajcı ribonükleik asit
MS: Metabolik sendrom
NASH: Non-alkolik steatohepatit

NAYKH: Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

Nm: Nanometre

P- değeri: İstatistiksel anlamlılık değeri

PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

PPAR gama: Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama

PsA: Psoriatik artrit

PSORS1: Psoriasis duyarlılık bölgesi 1

PUVA: Psoralen ultraviyole A

RA: Romatoid artrit

RF: Romatoid faktör

Sc: Subkutan

SCC: Skuamoz hücreli karsinom

SPSS: Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi

TG: Trigliserid

TNF α : Tümör nekrozis faktör alfa

USG: Ultrasonografi

UV: Ultraviyole

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

VYA: Vücut yüzey alanı

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

IV. TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Psoriasisin Klinik Sınıflaması

Tablo 2: WHO - 1999 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 3: NCEP Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) – 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 4: IDF - 2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 5: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu - 2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 6: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Tablo 7: VKİ' ne göre erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması

Tablo 8: NAYKH 'nın USG ile evrenmesi

Tablo 9: Hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları

Tablo 10: Hastaların psoriasis klinik alt tiplerine göre dağılımları.

Tablo 11: Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların psoriasis alt tiplerine göre dağılımları.

Tablo 12: Metabolik Sendromu olan ve olmayan psoriasis hastalarının daha önce kullandıkları sistemik ilaçlar.

Tablo 13: Hastaların halen kullandıkları sistemik ilaçlara göre dağılımları.

Tablo 14: Hasta gruplarının vücut ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması.

Tablo 15: Hastaların VKİ sınıflamasına göre dağılımları

Tablo 16: MS (-) Hastaların ve kontrol grubunun VKİ sınıflamasına göre dağılımları.

Tablo 17: Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların tırnak ve saç tutulumlarına ve sigara kullanma durumlarına göre dağılımı.

Tablo 18: Psoriasisli hastalarla kontrol grubunun sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

Tablo 19: Metabolik sendromu olmayan hasta grubuyla kontrol grubunun sigara kullanımını açısından karşılaştırılması.

Tablo 20: Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların HT, DM ve HL varlığı açısından karşılaştırılması.

Tablo 21: Hasta gruplarının kan değerleri açısından karşılaştırılması.

Tablo 22: Hastaların USG' de karaciğer yağlanması bulgularına göre dağılımları.

Tablo 23: Metabolik sendromu olmayan hastaların ve kontrol grubunun karaciğer yağlanması açısından USG bulgularına göre dağılımları.

Tablo 24: Hastalardaki yaş, cinsiyet ve vücut ölçüm değerlerinin USG bulgularıyla karşılaştırılması

Tablo 25: Hastalardaki saç, tırnak tutulumunun ve sigara içme durumunun karaciğer yağlanması düzeyleriyle karşılaştırılması

Tablo 26: Hastalardaki DM, HT ve HL durumunun USG bulgularıyla karşılaştırılması

Tablo 27: Tüm hastalardaki PAŞİ skorlarına göre değişkenlerin karşılaştırılması

Tablo 28: Psoriasis hastalarıyla kontrol grubunun visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 29: MS olan ve olmayan psoriasis hastalarının visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 30: MS olmayan psoriasis hastalarıyla kontrol grubunun visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 31: Psoriasis hastalarında DM, HT ve HL varlığıyla visfatin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 32: DM, HT ve HL (+) olan ve olmayan psoriasis hastalarının DM, HT ve HL (-) olan sağlıklı kontrol grubuyla visfatin düzeyleri açısından karşılaştırılması

Tablo 33: Psoriasis hastalarında obeziteyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 34: VKİ normal olan ve obez olan psoriasis hastalarının VKİ normal olan kontrol grubuyla visfatin düzeyleri açısından karşılaştırılması

Tablo 35: Hastalık şiddetine göre visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 36: Hastaların sigara içme durumuyla visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 37: Psoriasis hastalarının USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 38: Kontrol grubunda USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 39: MS (+) psoriasis hastalarında USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 40: MS (-) psoriasis hastalarında USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis etyopatogenezinde immünolojik, otoimmün ve genetik faktörlerin rol aldığı, keskin sınırlı, eritemli plaklar üzerinde yerleşmiş parlak, beyazımsı skuamlarla karakterize, kronik seyirli, inflamatuvar bir hastalıktır (1-6). Psoriasisın son yıllarda en ilgi çeken yönü kronik inflamasyonun neden olduğu değişiklikler ve komorbiditeleri olmuştur. Metabolik sendrom (MS) ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) psoriasisın önemli komorbiditelerindendir (2, 6, 7).

Vücudumuzdaki yağ dokusunda bulunan adipositlerden ve adipositler arasındaki bağ doku hücrelerinden salınan ve birçok metabolik fonksiyonları olan proteinlere adipokin adı verilmektedir (8-10). Visfatin, doğuştan immünite, hücre metabolizması, uzun yaşam ve inflamasyon gibi pek çok fizyolojik ve patofizyolojik olayda rol oynayan yeni bir adipokindir (11-13). Yapılan çalışmalarda serum visfatin düzeyleri, psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında daha yüksek saptanmıştır (14-16). Visfatin düzeylerinin ayrıca metabolik sendromlu hastalarda normal popülasyona göre daha yüksek seviyelerde olduğu gösterilmiştir (15, 17- 20). Çalışmamızda orta veya şiddetli psoriasisı olan 80 hasta yer aldı. Bu hastalar metabolik sendromu olan ve olmayan hastalar olmak üzere 40' ar kişilik gruplara ayrıldı. Ayrıca metabolik sendromu ve psoriasisı olmayan bireylerden oluşan 40 kişilik kontrol grubu çalışmaya dahil edildi. Visfatin düzeyleri bu üç grupta karşılaştırılarak, psoriasisteki olası visfatin yüksekliğinin metabolik sendroma bağımlı olup olmadığı saptanmaya çalışıldı. Yine aynı hasta gruplarında karaciğer yağlanması araştırılarak, karaciğer yağlanması psoriasisle ve metabolik sendromla ilişkisi incelendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Giriş

Psoriasis genetik ve çevresel komponentler ile ilişkili, deride eritemli skuamlı keskin sınırlı plakların görüldüğü ,deri dışında tırnak ve eklemleri de tutabilen, aktivasyon ve remisyon periyodları ile karakterize bir hastalıktır (3-6, 21). Psoriasisin artık immün sistem bozukluğu sonucu gelişen kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Son yıllarda hastalığın diğer inflamatuvar hastalıklarla birlikte sık görülmesi, eşlik eden komorbiditeler ve yaşam süresini kısaltan komplikasyonlar psoriasisin artık sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmesi gerektiğini düşündürmektedir (2, 7).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis genel popülasyonun % 1- 3' ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1-3, 22). Türkiye' nin batı bölgesinde Çakır ve arkadaşlarının yapmış olduğu ve 17835 kişinin katıldığı bir prevalans çalışmasında psoriasis prevalansı % 0,424 olarak bulunmuştur (23). Türkiye' de Kundakçı ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %1,3' ünün psoriasis hastası olduğu saptanmıştır (24).

Psoriasis kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler (3, 25). Psoriasis her yaşta başlayabilir (4, 25). Hastalık en sık ikinci ve üçüncü dekatlar ile beşinci ve altıncı dekatlarda başlamaktadır (3-5). Kundakçı ve arkadaşlarının Türkiye' de yaptıkları çalışmada 329 psoriasis hastasının %61' i kadın olarak saptanmış ve kadınlarda hastalığın başlangıç yaşı ortalama 25 iken erkeklerde ise 28 olarak saptanmıştır (24).

2.1.3. Tarihçe

Milattan önce (M.Ö) 460- 377 yıllarında yaşamış olan Hipokrat, kuru ve kepekli döküntüleri ilk defa tarif etmiş ve muhtemelen psoriasis ve lepra hastalığını ifade eden bu döküntüleri 'lopoi' başlığı altında gruplandırmıştır (4). Lepra ve

psoriasis yıllarca karıştırılıp aynı hastalık olarak değerlendirilmiş ve bu yüzden psoriasisli hastalar lepra sanılarak toplumdan izole edilmiştir. Psoriasis 19. yüzyılda lepradan ayrı bir klinik antite olarak tanımlanmıştır. Robert Willan 1809' da psoriasisin doğru tanımını yapmış olsa da 1841' de Hebra, psoriasisin lepradan kesinlikle ayırt edilmesini sağlayan klinik bulguları ilk kez tanımlamıştır (4, 6).

2.1.4. İmmünopatogenez

Psoriasis, patogenezinde başlıca T hücreleri, dendritik hücreler ve inflamatuvar sitokinlerin rol oynadığı, inflamasyon, hiperproliferasyon ve anormal diferansiyasyonla karakterize bir hastalıktır. Primer defekt henüz aydınlatılamamış olsa da multifaktöryel ve multigenetik bir hastalık olduğu düşünülmektedir (6, 26, 27). Etyopatogenezinde immünolojik mekanizmalar, genetik faktörler, epidermal keratinosit bozuklukları, büyüme faktörleri, lökosit kemotaktik faktörleri, poliaminler, siklik nükleotidler ve proteinazlar gibi birçok kompleks mekanizma ve faktörler suçlanmaktadır (27, 28).

Psoriasisli deride mitotik aktivitede ve Deoksiribo nükleik asit (DNA) sentezinde artış söz konusudur. Normal deride bazal tabaka hücreleri 28 günde çekirdeklerini kaybederek stratum korneumu oluştururken, psoriasisli deride ise 3- 4 günde bazal tabaka hücreleri çekirdeklerini kaybetmemiş olarak stratum korneuma ulaşır (3, 6).

Psoriasis lezyonlarında T lenfositler ve langerhans hücreleri artmıştır. Başta tümör nekrozis faktör alfa (TNF α) ve interferon gama (IFN γ) olmak üzere T lenfosit kaynaklı sitokinler, keratinositlerde bulunan HLA-DR molekülleri, antijen sunucu hücreler karmaşık mekanizmalarla psoriasis patogenezinde temel olay olan inflamasyona neden olur. Başta langerhans hücreleri olmak üzere antijen sunan hücreler T lenfositleri stimüle eder ve T lenfosit orjinli sitokinler, nötrofilleri de içeren immün sistem hücrelerinin inflamasyon alanına göçüne neden olur (3, 4).

Psoriasisde TNF α , interlekin-8 (IL-8), endotelial hücreleri stimüle eden anjiyogenezis faktör ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi çeşitli anjiyogenik faktörlerin düzeyleri artmıştır. Anjiyogenezisteki vasküler proliferasyon, anjiyogenetik faktörlerin lokal ekspresyonu ile gelişir. Psoriasis lezyonlarının eritemi artmış anjiyogenez ve vasküler proliferasyona bağlıdır (27).

Sonuç olarak psoriasisde, birtakım kompleks mekanizmalarla, hem doğal hem de kazanılmış immun sistem aktivasyonu sonucu epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu, keratinosit hiperproliferasyonu ve vasküler değişiklikler meydana gelmekte ve tipik psoriasis lezyonları oluşmaktadır (3, 27, 28).

2.1.5. Genetik

Psoriasis, genetik ve çevresel faktörlerle ilişkili inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis gelişiminde genetik faktörlerin klinik belirtilere, başlangıç yaşına, hastalığın tipine ve şiddetine etkisi olabilir (3, 29). HLA- B13, B17, B39, B57, Cw6, Cw7, DR4 ve DR7 gibi klas 1 ve 2 antijenleri psoriasis patogeneziyle (+) ilişkili bulunmuştur (6, 30, 31). Bu doku uygunluk antijenlerinden psoriasisle en güçlü birliktlik HLA- Cw6 iledir ve HLA- Cw6 (+) liği daha şiddetli ve erken başlangıçlı psoriasisle ilişkilidir (6, 25, 30). Psoriasisli aile öyküsü olan, erken başlangıçlı psoriasisli olan ve HLA- Cw6 (+) olan hastalar Tip 1 psoriasisli, aile öyküsü olmayan, HLA- Cw6 (-) olan geç başlangıçlı hastalar ise Tip 2 psoriasisli hastalar olarak tanımlanmıştır (1, 4, 31). Psoriasisle en güçlü birliktelik kromozom 6p21'de yerleşmiş PSORS1 (psoriasis duyarlılık bölgesi 1) loküsündedir. HLA- Cw6' nın da PSORS1 loküsündeki major hastalık alleli olduğu gösterilmiştir (6, 30). Bunların dışında psoriasisle ilişkili birçok duyarlılık bölgesi tanımlanmıştır ve psoriasis genetiğini aydınlatmaya yönelik çalışmalar halen devam etmektedir (29, 30).

2.1.6. Tetikleyici Çevresel Faktörler

Hem çevresel hem de sistemik tetikleyici faktörler genetik olarak predispoze kişilerde psoriasis gelişimine katkıda bulunabilir. Bu tetikleyici faktörler;

2.1.6.1. Travma

Deride hasara neden olabilecek fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi sistemik tetikleyiciler genetik olarak predispoze kişilerde psoriasis gelişimine neden olabilir. Bu tetikleyiciler psoriasisini kötüleştirebilir veya şiddetli relaplara neden olabilir (4, 29).

2.1.6.2. Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, özellikle de bakteriyel enfeksiyonlar, psoriasisine neden olabilir veya psoriasisini şiddetlendirebilir. Başta farenjit olmak üzere diş apseleri, perianal selülit ve impetigo gibi streptokokal enfeksiyonlar, özellikle genç bireylerde guttat psoriasis alevlenmesine neden olabilir (4, 32). Buna ek olarak hastalık alevlenmesi, *Staphylococcus aureus*, *Malassezia furfur* ve *Candida albicans*ın cilt ve / veya bağırsak kolonizasyonu ile bağlantılı bulunmuştur (32). Lezyonlu cilt içinde yerleşebilen insan papilloma virüsü (HPV) ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) gibi virüsler de psoriasisle ilişkilendirilmiş diğer enfeksiyöz ajanlardandır (29, 32). Sinüsler, lenf bezleri, tonsiller, dişler, genitoüriner yol, safra kesesi ve böbrek gibi organlarda genelde asemptomatik olarak yerleşen fokal enfeksiyon odaklarının tedavisinin de psoriasis remisyona katkı sağlayabileceği vurgulanmıştır (4, 33). Tonsillektomi yapılmış psoriasis hastalarının uzun yıllar takip edilmesi sonucu elde edilen verilere göre, psoriasis hastalarının büyük çoğunluğunun tonsillektomi sonrası hastalığın şiddetinde azalma görüldüğü ve hatta uzun süre remisyonda kalabildiği gözlemlenmiştir (34).

2.1.6.3. İlaçlar

Psoriasis hastalarında bazı ilaçların kullanımı psoriasise neden olabilir veya mevcut psoriasis şiddetlendirebilir. Bu ilaçlardan en çok suçlananlar arasında lityum, beta-blokerler, antimalaryaller, steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçlar, tetrasiklinler ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri sayılabilir (32, 35). Ayrıca kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriasise neden olabilir veya mevcut plak psoriasis alevlendirebilir (4).

2.1.6.4. Sigara

Sigara ile psoriasis arasındaki ilişkiyi araştırmak üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Yapılan araştırmalar sigara kullanımının psoriasis gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösterse de bu ilişkinin patofizyolojisi tam olarak açıklanamamış değildir. Yapılan bir çalışmada sigara kullanımı ile ilişkili artan reaktif oksijen radikallerinin neden olduğu oksidatif hasarın psoriasis patogeneğinde rol alabileceği vurgulanmıştır (36). İngiltere' de yapılmış geniş çaplı bir meta- analiz çalışmasında sigara kullanımının psoriasis hastalarında kardiovasküler hastalık gelişim riskini arttırabileceği, sigara kullanım süresi ve günlük kullanılan sigara miktarıyla doğru orantılı olarak psoriasis gelişim riskinin daha da artacağı ve sigaranın psoriasis gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir (37). İtalya' da yapılmış bir çalışmada ise sigara kullanımı ile psoriasis arasında ilişki saptandığı ve püstüler lezyonları olan hastalarda bu ilişkinin daha da güçlü olduğu gösterilmiştir (38). Sonuç olarak sigara kullanımı psoriasis gelişimi için engellenebilir bir risk faktörüdür.

2.1.6.5. Alkol

Son yıllarda yapılan çalışmalarda alkol ile psoriasis arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır. Bazı çalışmalarda etanol ve metabolitlerinin psoriasis tetikleyebileceği gösterilmiştir. Ayrıca alkol kullanımı, enfeksiyonlara yatkınlık,

lenfosit ve keratinosit hücre çoğalmasının uyarılması ve proinflamatuvar sitokinlerin üretimi gibi çeşitli mekanizmalar aracılığıyla psoriasis etkileyebilir. TNF alfa, psoriasis patogenezinde görev alan önemli bir sitokin olup, alkolik hepatit gelişimi için de önemli bir role sahiptir. Bununla birlikte alkolik karaciğer hastalıklarının psoriatik hastalarda daha sık görüldüğü saptanmıştır. Ne kadar fazla miktarda ve sürede alkol tüketilirse aynı oranda psoriasis insidansı ve şiddetinde artma gözlemlenmesi olasıdır (39). Aşırı alkol tüketimi, kardiyovasküler hastalık ve depresyon gibi psoriasis ile ilişkili komorbiditelerin gelişimine katkıda bulunabilir (40).

2.1.6.6. Diyet

Diyetin de psoriasis etiyojisi ve patojenezinde rol oynadığı ileri sürülmektedir. Açlık periyotları, düşük enerjili diyetler, vejetaryen diyetler ve balık yağı gibi çoklu doymamış yağ asitleri bakımından zengin diyetlerin psoriasisde yararlı etkileri gösterilmiştir. Tüm bu diyetler çoklu doymamış yağ asidi metabolizmasını değiştirerek ve eikosanoid profiline etki ederek inflamatuvar süreçleri baskırlar (41). Psoriasis olan bazı hastalar glutene karşı aşırı hassasiyet göstermektedir. İmmünglobülin A (IgA) ve / veya IgG antigliadin antikoru olan hastalarda glutensiz diyetle psoriasis semptomlarının gerilediği gösterilmiştir. D vitaminin aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D(3), D vitamini reseptörü vasıtasıyla antiproliferatif ve bağışıklık düzenleyici etkilere sahiptir ve bu nedenle psoriasisin topikal tedavisinde kullanılır (41, 42). Topikal A vitamini, intravenöz ω -3 yağ asitleri ve oral inositol kullanımı da psoriasisde etkili olabilmektedir. Kombine tedaviler olarak Ultraviyole B (UVB) fototerapi ve balık yağı, retinoidler ve tiazolidindionlar, siklosporin ve düşük kalorili diyet psoriasis tedavisinde etkili bulunmuştur. Alkol psoriasis olumsuz etkilerken, vitamin B12 ve selenyumun ise psoriasis üzerine olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (43).

2.1.7. Klinik Alt Tipler

2.1.7.1. Giriş

Psoriasis, klinik olarak eritemli, keskin sınırlı, gümüş beyazı skuamlı papül ve plaklarla karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1- 4, 6, 44). Genellikle küçük çaplı eritemli makül veya makülopapüler lezyonlar şeklinde başlayıp, zamanla lezyonların genişlemesiyle birlikte, klasik lezyonu olan skuamlı büyük plaklar haline dönüşürler. Tek bir lezyon iğne ucu kadar küçük boyutta olabileceği gibi, gövdede geniş alanları da kaplayabilir (4, 6). Lezyonlar sıklıkla saçlı deri, tırnak, ekstremitelerin ekstensör yüzleri, umblikus ve sakrumu tutar (4, 5, 45). Sıklıkla simetrikler ve yavaş ilerlerler. Ancak bazen çok sayıda guttat şeklinde ekzantematöz yerleşim gösterebilirler. Kaşıntı ve yanma gibi subjektif yakınmalar eşlik edebilir ve hastanın konforunu etkileyecek düzeyde rahatsız edici olabilir (45).

Psoriasis lezyonlarının skuamları eğer künt bir cisimle kazınacak olursa, skuamlar kuru beyaz lameller halinde dökülürler. Bu mum lekesi fenomenidir. Skuamlar kaldırıldıktan sonra lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir ki bu da son zar fenomenidir. Kazımaya devam edilirse karakteristik toplu iğne başı şeklinde kanamalar görülebilir ve bu duruma ise Auspitz fenomeni denir. Kutanöz travmayı takiben psoriasis hastalarının etkilenmemiş deri bölgelerinde psoriasiform lezyonlar ortaya çıkabilir ve bu da köbner fenomeniyle açıklanabilir (3, 4, 6, 44).

Tablo 1: Psoriasisin Klinik Sınıflaması (4).

- **Kronik Plak Psoriasis**
- **Guttat Psoriasis**
- **Eritrodermik Psoriasis**
- **Psoriasisin Püstüler Varyantları**
 - **Jeneralize Püstüler Psoriasis**
 - **Palmoplantar Püstülozis**
 - **Akrodermatitis Kontinua Hallopeau**
- **Özel Tutulum Yerleri**
 - **Saçlı Deri Psoriasis**
 - **Fleksural Psoriasis**
 - **Oral mukoza Tutulumu**
 - **Tırnak Psoriasis**
 - **Psoriatik Artrit (PsA)**

2.1.7.2. Kronik Plak Psoriasis (Psoriasis vulgaris)

Kronik plak psoriasis, en sık rastlanan psoriasis tipi olup, eritemli zeminde beyazımsı skuamlarla karakterizedir. Sıklıkla diz, dirsek, lumbosakral bölge, intergluteal bölge ve saçlı deriyi tutar. Palmoplantar bölge tutulumu ise, keskin sınırlı, simetrik, fissürlerin eşlik ettiği hiperkeratotik skuamlarla karakterizedir (3, 6, 46). Gövdedeki yeni oluşan lezyonlar sıklıkla milimetrik papüller olarak başlayıp zamanla skuamlı plaklara dönüşürler (3, 6, 44, 46). Tutulum alanı vücutta tek bir alanda lokalize kalabileceği gibi vücut yüzeyinin hemen hemen tamamını tutabilecek kadar yaygın da olabilir. Lezyonların seyri değişkenlik gösterir. Plaklar yıllarca stabil kalabilir, ara ara tamamen düzelme dönemleri görülebilir, tetikleyici faktörlerin de etkisiyle alevlenme periyotları yaşanabilir (4, 44, 46). Lezyonlar tedaviyle iyileşirken postinflamatuar hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon kalabilir. Sıklıkla hipopigmentasyon görülür ve buna psoriatik lökoderma da denir. Bazen iyileşen plakların çevresinde hipopigmente bir zon gelişebilir ki bu da Woronoff halkası olarak adlandırılır (6, 46).

2.1.7.3. Guttat Psoriasis

Sıklıkla gövde ve proksimal ekstremitelerde ani başlangıçlı, küçük boyutlu, eritemli hafif skuamlı papül ve plaklarla karakterizedir (4, 6, 46). En sık çocuklar ve genç erişkinlerde görülür. Genellikle streptokokal bir üst solunum yolu enfeksiyonu hastalığının başlamasını veya alevlenmesini tetikler (4, 44, 46). Bir hastada guttat psoriasis, kronik plak psoriasisin akut alevlenmesi şeklinde oluşabilir, direk guttat psoriasis olarak başlayabilir veya mevcut guttat psoriasis, kronik plak psoriasis ile ilerleyebilir (6, 46). Özellikle çocuklarda guttat psoriasisin prognozu iyidir hatta spontan remisyonlar bile gözlenebilir (4, 6, 44).

2.1.7.4. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasisde eritemli skuamli plaklar vücudun % 90' indan fazlasını tutmuşsa bu durum eritrodermik psoriasis olarak adlandırılır. Psoriasis, tetikleyici faktörlerin etkisiyle yaygınlaşarak eritrodermiye ilerleyebileceği gibi, direk eritrodermi olarak da başlayabilir (3, 4, 46). Tetikleyiciler faktörler arasında metotreksat, siklosporin ve sistemik steroid gibi ilaçların ani kesilmesi, iritan topikal tedaviler, sistemik hastalıklar, enfeksiyonlar ve fototoksik reaksiyon sayılabilir (46). Hastalarda yaygın parlak bir eritem vardır, skuamlar daha ince ve yüzeyleydir, kaşıntı görülebilir. Ateş, üşüme, titreme, halsizlik, hipotermi, taşikardi, lenfadenopati ve periferik ödem tabloya eşlik edebilir (3, 6, 46). Eritrodermik bir olguda yer yer sağlam deri adacıklarının bulunması, eritrodermi kaynağının psoriasis olduğunu gösteren bir ipucu olabilir (3, 6). Sıvı- elektrolit dengesizliği ve artmış enfeksiyon riski gibi nedenlerden dolayı tedavide daha hassas davranılmalı ve sistemik tedavi önplanda düşünölmelidir (6, 46).

2.1.7.5. Psoriasisin Püstöler Varyantları

2.1.7.5.1. Jeneralize Püstöler Psoriasis (Zumbush tipi)

Yaygın eritemli zeminde jeneralize steril püstöllerle karakterize, nadir görölen ve fatal seyredebilen bir psoriasis tipidir. Ataklara sıklıkla halsizlik, yüksek ateş ve yaygın artralji gibi bulgular eşlik eder. Genellikle sedimentasyon yüksekliği ve lökositozun eşlik ettiği ataklarda eritemli zeminde saatler içinde çok sayıda steril püstöller belirir ve birleşerek püy gölcükleri oluşturabilirler. Püstöller kaybolurken deri soyulur ve geride parlak eritematöz bir yüzey kalır. Bu zeminde sıklıkla yeni püstöller oluşur ve püstöl atakları tedavi edilene kadar devam edebilir (3, 6, 46). Kortikosteroid tedavisinin hızlı kesilmesi, ilaçlar, enfeksiyonlar, gebelik, topikal iritan madde kullanımı ve hipokalsemi atakları

tetikleyici faktörler olarak karşımıza çıkar (3, 4, 46). Gebeliğin tetiklediği genelize püstüler psoriasise impetigo herpetiformis de denir. İmpetigo herpetiformis, sıklıkla fleksural bölgelerde başlayan, eritemli zemindeki papül ve plakların periferindeki püstüllerle karakterize olup doğumla birlikte iyileşir, diğer gebeliklerde tekrarlayabilir (3, 46).

2.1.7.5.2. Palmoplantar Püstülozis

Avuç içi ve ayak tabanında kaşıntılı veya yangılı, diffüz eritemli zeminde steril püstüllerle karakterizedir. Sıklıkla kadınlarda görülür ve sigara kullanımıyla yakından ilişkilidir (3, 6, 46). Palmoplantar püstüloz aynı zamanda steril inflamatuvar kemik lezyonlarına eşlik edebilir. Ayrıca sinovit, akne, püstüloz, hiperostosis ve osteitisle karakterize Sapho sendromunun bir komponenti olarak ta karşımıza çıkabilir (4, 6, 46).

2.1.7.5.3. Akrodermatitis Kontinua Hallopeau (Dermatitis Repens) (Akrodermatitis perstans)

Nadir görülen, sıklıkla tek parmakta travma veya enfeksiyon sonrası gelişen, distal falankslardan başlayıp proksimale doğru yayılma eğilimi gösteren, eritemli zeminde steril püstüllerle karakterize, çoğunlukla ağrı ve fonksiyon kaybının eşlik ettiği, kronik ve inatçı bir tablodur (3, 6, 46). Eritem, püstül ve deskuamasyon aşamaları sürekli tekrarlama eğilimindedir. Tırnak yatağı ve matrikste yerleşen püstüller onikodistrofiye ve tırnak plağı kaybına neden olabilir. Nadiren genelize püstüler psoriasise dönüşebilir (3, 46).

2.1.7.6. Özel Tutulum Bölgeleri

2.1.7.6.1. Saçlı Deri Psoriasis

Saçlı deri, psoriasisin en sık tutulduğu bölgelerden olup, keskin sınırlı beyazımsı skuamlarla karakterizedir (4, 6, 44, 46). Hastalık lokalize plaklarla sınırlı kalabileceği gibi tüm saçlı deriyi de kaplayabilir (6, 46). En sık görüldüğü lokalizasyon retroauriküler bölge ve oksipital bölge olup lezyonlar saç çizgisi sınırına kadar ilerleyebilir (4, 6, 46). Bazı hastalarda telogen effluvium gelişebilir (4, 6, 44). Klinik olarak en sık karıştığı hastalık olan seboreik dermatitten keskin sınırlı kalın skuamların varlığıyla ayrılır (4, 6, 46). Bazen seboreik dermatit ve psoriasis aynı hastada bulunabilir. Bu özel duruma seboriasis veya sebopsoriasis de denir (6, 45, 46).

2.1.7.6.2. Fleksural (İvers / İntertriginöz) Psoriasis

Bu formda lezyonlar tipik olarak, aksilla, kasık, göğüs araları, göbek, intergluteal alan, genital bölge ve retroauriküler bölge gibi katmanlı, kıvrımlı bölgeleri ve fleksural yüzleri seçer (4, 6, 45, 46). İvers psoriasisde lezyonlar pembe- kırmızı renkte, parlak ve keskin sınırlı ince plaklarla karakterizedir. Skuamlanma çok az veya hiç yoktur (4, 6, 46). Lokalize bakteriyel ve fungal enfeksiyonlar invers psoriasis gelişimi için tetikleyici rol oynayabilir (4, 6).

2.1.7.6.3. Oral Mukoza Tutulumu

Psoriasisli hastalarda nadir de olsa oral mukoza tutulumu görülebilir. Lezyonların en sık yerleşim yerleri dil olup sıklıkla fissürlü dil veya benign migratuar glossit şeklinde görülürler (4, 46). Bu lezyonlara sıklıkla akrodermatitis kontinua hallopeau ve jeneralize püstüler psoriasisli hastalarda rastlanır (4).

2.1.7.6.4. Tırnak Psoriasis

Çeşitli tırnak deformitelerine neden olabilen tırnak psoriasis, sadece tırnakta lokalize olabilir veya farklı bölgelerdeki psoriasis lezyonlarına eşlik edebilir (3, 4, 47). Psoriatik tırnak lezyonları yüksük tırnak (pitting), sarı renk değişikliği (Salmon lekesi / yağ lekesi fenomeni), onikolizis, subungual hiperkeratoz, tırnak yatağı anomalileri ve splinter hemorojiler şeklinde görülür (3, 4, 46, 47). Tırnak psoriasisinde el tırnakları ayak tırnaklarından daha fazla etkilenir (3, 46). Tırnak tutulum olasılığı psoriatik artrit varlığında daha yüksektir (4, 6, 46). Ayırıcı tanıda ilk düşünülmesi gereken hastalık onikomikozis olup, özellikle ayak tırnakları tutulmuşsa ayırım yapabilmek için mikolojik inceleme gerekebilir (6, 47).

2.1.7.6.5. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PsA), genellikle romatoid faktör (RF) negatifliği ve subkutan nodülün yokluğu ile karakterize inflamatuvar bir artrittir (46, 48). Psoriatik deri lezyonları olan hastaların % 5- 30 'unda görülür (4, 6, 46). Hastaların çoğunda psoriatik lezyonlar artritlen uzun süre önce meydana gelirken, nadiren artrit gelişimi sonrası da meydana gelebilmektedir (4, 6, 48). Distal interfarengal eklem tutulumu, asimetrik oligoartiküler eklem tutulumu, simetrik poliartiküler tutulum, spondilitin baskın olduğu tutulum ve artrit mütillans olmak üzere 5 farklı klinik tipe karşımıza çıkabilir. Asimetrik oligoartiküler eklem tutulumu en karakteristik klinik alt tipi olup, bu alt tipte el ve ayakların proksimal ve distal interfalangeal eklemleri tutulabilir ve klasik sosis parmak görünümü oluşabilir. Falanks ve metakarpal eklemlerde osteolizise bağlı parmaklarda kısalma ve teleskopik parmak görünümünün oluşabileceği ve radyolojik olarak tipik hokka içi kalem görüntüsünün saptanabileceği artrit mütillans ise klinik alt tip olarak en kötü formudur (4, 48). Psoriatik artrit tanısı için Psoriatik Artrit için Sınıflandırma Kriterleri' nin (CASPAR) kullanılması önerilmektedir. CASPAR kriterleri, inflamatuvar eklem hastalığı ile birlikte mevcut psoriasis, psoriasis öyküsü veya aile öyküsünün olması, mevcut daktilit veya daktilit öyküsünün varlığı, romatoid faktör negatifliği, tipik tırnak değişiklikleri, eklemlere yakın yeni kemik gelişimi

kriterleri esas alınarak, mevcut psoriasis ile beraber en az bir kriterin veya psoriatik deri tutulumu yokluğunda en az üç kriterin bir arada bulunmasıdır (48, 49). Psoriatik artrit genellikle hafif semptomlarla başlayan bir hastalık olmasına rağmen zamanla kalıcı sakatlıklara yol açabilen bir hastalık haline dönüşebilmesi nedeniyle, psoriatik artrit erken tanı konulması ve tedavi edilmesi gereken bir hastalık olarak değerlendirilmelidir (46, 48).

2.1.8. Ayırıcı Tanı

Psoriasis ayırıcı tanısı lezyonların lokalizasyonuna göre yapılmalıdır. Gövde ve ekstremitelerde yerleşimli lezyonlar seboreik dermatit, nummuler dermatit, liken planus, parapsoriasis, mikozis fungoides, pitriazis rubra pilaris, pitriazis rosea ve sifiliz ile ayırıcı tanıya girer (3, 4, 6). Tırnak tutulumu varsa onikomikozis, liken planus, pitriazis rubra pilaris, alopesi areata ve kontakt dermatit ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (3, 6, 47). Palmoplantar psoriasis ise kontakt dermatit, mantar enfeksiyonları, liken simpleks kronikus, keratodermalar, sifiliz ikinci dönemin psoriasiform papülleri ve Reiter hastalığı ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Saçlı deri psoriasis en sık seboreik dermatit ile karışır ayrıca kontakt dermatit, pitriazis rubra pilaris, tinea kapitis ve pemfigus foliaceus ile de ayırıcı tanısı yapılmalıdır (3, 6). Generalize püstüller psoriasis ayırıcı tanısında akut generalize ekzantematöz püstüloz, impetigo ve subkorneal püstüller dermatoz yer alır. Lokalize püstüller psoriasis ise diğer palmoplantar püstüller dermatozlar, dermatofitozlar ve enfekte ekzemalar ile karışır (3, 4). Guttat psoriasis ayırıcı tanısında ise parapsoriasis, pitriazis likenoides kronika, pitriazis rosea, sekonder sifiliz, lenfomatoid papülozis ve ilaç erüpsiyonları düşünülmelidir. İnvers psoriasis ayırıcı tanısında da bakteriyel ve kandidal intertrigo, eritrasma, kontakt dermatit, atopik dermatit, seboreik dermatit, Hailey Hailey hastalığı ve nekrolitik migratuar eritemyer alır. Eritrodermik psoriasis ise başta ilaç reaksiyonları, ekzemalar, Sezary sendromu ve pitriazis rubra pilaris olmak üzere diğer eritrodermi yapan nedenler ayırıcı tanıya girer (4, 50). Psoriatik artrit varsa diğer spondiloartropatiler, romatoid artrit ve gut ile karışır (3, 47).

2.1.9. Histopatoloji

Histopatolojik açıdan psoriasis vulgaris tanısı çoğunlukla epidermal bulgular ile konur. Akantoz, hiperkeratoz, parakeratoz, granüler tabakada incelmeye, mitoz artışı, papillomatozis ve retelerde çomaklaşma görülür. Korneal tabakada parakeratotik alanlarda nötrofillerin toplanması sonucu Munro mikroabseleri oluşur. Papiller dermiste ödemli görünüm, hafif inflamatuvar infiltrat, ileri derecede kıvrıntılı ve dilate kapillerler görülür (3, 6, 41). Püstüller psoriasis histopatolojisi psoriasis vulgaris ile benzerdir ancak farklı olarak, psoriasis vulgaristeki korneal tabakadaki mikropüstüllerin (Munro mikroabsesi) yerini ağırlıklı olarak, spinöz tabakada bulunan makropüstüller (Kogoj' un spongiyiform püstülleri) almıştır (6, 52). Eritrodermik psoriasisde erken dönemde klasik psoriasis histolojisi görülürken, geç dönemde nonspesifik eritrodermi histolojisi izlenir (3).

2.1.10. Laboratuvar

Komplike olmayan psoriasisde anormal laboratuvar bulgusu yoktur. Epidermopoezise bağlı hafif hiperürisemi görülebilir (6, 52). Streptokok enfeksiyonuna bağlı akut guttat psoriasisde antistreptolizin antikör titreleri yükselir. A grubu β hemolitik streptokok enfeksiyonu açısından boğaz kültürü yapılabilir. Bunun dışında enfeksiyon odağı açısından diğer sistemler de taranabilir (6, 51). Eritrodermik psoriasisde spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Generalize püstüller psoriasisde görülmesi beklenen lökositoz, lenfopeni, sedimentasyon artışı, negatif azot dengesi ve hipoalbuminemi eritrodermik psoriasisde de görülebilir (3, 6). Jeneralize püstüller psoriasisde hipokalsemi kötü prognostik bir faktördür ve bir psoriasis vulgaris hastası hipokalsemi varlığında akut jeneralize püstüller psoriasis atağıyla karşımıza çıkabilir (4, 6). Püstüller psoriasisde ve psoriasisdeki tırnak tutulumunda mantar enfeksiyonuyla ayırıcı tanı yapmak için potasyum hidroksit (KOH) solüsyonu ile inceleme yapılabilir. Yine püstüller psoriasisdeki püstüller sterildir ancak özellikle *Staf. Aureus*

ekartasyonu için püstüllerden kültür alınabilir (51). Psoriatik artritte ise eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), C reaktif protein (CRP) gibi akut faz belirteçlerindeki yükseklik ile birlikte RF' ün negatif olması tanıya yardımcıdır (6, 48). Radyolojik testler psoriatik artrit ile diğer artritlerin ayırımında önemli olup, özellikle metatarsal bölge başta olmak üzere eklem yakın bölgelerde periostal reaksiyonlar ve entezitler sonucunda oluşan tüy şeklinde yeni kemik formasyonları görülebilmektedir. Eklem bölgesinde erozyon ve bunun yakınlarındaki kemik dokuda osteopenik görünüm gözlenmekle birlikte destrüksiyon sonucu geniş ve keskin eklem boşlukları, sublukse eklemler ve ankiloz gelişebilmektedir. Arthritis mutilansta görülen hokka- kalem deformitesi radyolojik olarak tespit edilebilir. manyetik rezonans görüntüleme (MRG) özellikle sakroileit, entezit ve erken dönemdeki erozyonların tespitinde faydalı olabilir (48).

2.1.11. Komorbiditeler

2.1.11.1. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom; glukoz intoleransı, hipertansiyon (HT), santral obezite ve dislipidemi gibi kardiyovasküler hastalık gelişimi için risk faktörleri olan birtakım hastalıklar topluluğudur (7, 53- 55). Bu sendromu ilk kez Reaven 1988 yılında, glukoz ve insülin metabolizma bozukluğu, obezite ve özellikle de abdominal obezite, dislipidemi ve HT gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin birleşimi olarak tanımlamış ve bu komponentlerin birleşimine " Sendrom X " adını vermiştir. Zaman içinde bu sendroma öldürücü dörtlü, plurimetabolik sendrom, insülin rezistans sendromu, dismetabolik sendrom gibi çeşitli isimler verilmiştir (53- 56). 1998'de Dünya Sağlık Örgütü (WHO) çalışma grubu metabolik sendromun tanımlanması için bir takım kriterleri belirlemiştir (Tablo 2). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Uzman Paneli 2001 yılında metabolik sendrom için yeni kriterler önermiştir (Tablo 3). 2005 yılında ise Uluslararası Diyabet Vakfı (IDF) bu kriterleri tekrar düzenlemiştir (Tablo 4) (55, 57) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu ise 2005 yılında metabolik sendrom için kendi tanı kriterlerini belirlemiştir (Tablo 5) (57).

Tablo 2: WHO - 1999 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (57).

- Aşağıdakilerden en az biri:
 - İnsülin direnci
 - Bozulmuş glukoz toleransı
 - Aşikar diabetes mellitus
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)
- Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dakika veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

Tablo 3: NCEP Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) – 2001 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (57).

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Tablo 4: IDF - 2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (57).

- Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm)
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

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

Tablo 5: Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu - 2005 Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (57).

Aşağıdakilerden en az biri:

- Diabetes mellitus veya
 - Bozulmuş glukoz toleransı veya
 - İnsülin direnci
- ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130, diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya anti-hipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)*

Metabolik sendrom sıklığı ilerleyen yaş ve obeziteyle orantılı olarak artar, aynı zamanda incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterebilir. Ülkemizde 2004 yılında yapılan Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması (METSAR) sonuçlarına göre 20 yaş ve üzerindeki erişkinlerde metabolik sendrom sıklığı % 35 olarak bulunmuş ve bu araştırmada kadınlarımızda metabolik sendrom prevalansı erkeklere göre daha yüksek saptanmıştır (kadınlarda % 41.1, erkeklerde % 28.8) (54). Metabolik sendromun patofizyolojisinde TNF alfa, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler ile leptin ve adiponektin gibi adipokinlerin aracılık ettiği insülin direnci rol oynar (53, 58). İnsülin direnci; hipertansiyon, dislipidemi, koagülasyon bozukluğu, endotel disfonksiyonu ve albuminuri gelişimine, dolayısıyla da kardiyovasküler hastalıkların oluşmasına zemin hazırlamaktadır. Santral obezite, fiziksel inaktivite, ileri yaş ve genetik faktörler de insülin direncinin başlamasına katkıda bulunmaktadır (59). Metabolik sendromun tedavisinde glukoz intoleransı ve diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gelişimi için risk faktörlerinin medikal tedavisinin yanı sıra yaşam tarzı değişiklikleri de hayati önem taşır. Fiziksel aktivitenin artırılması, sigaranın bırakılması, doymuş ve total yağ tüketimi ile tuz tüketiminin azaltılması, lifli gıda

tüketiminin arttırılması ve kalori alımının kısıtlanmasıyla kilo verme uyulması gereken yaşam tarzı değişiklikleri arasında sayılabilir (55).

Psoriasis hastalarında artmış bir metabolik sendrom prevalansı söz konusudur. Bu durumu destekleyen yapılmış birçok araştırma mevcuttur. İtalya' da yapılan bir çalışmada psoriasisin metabolik sendromla, sigara ve yaştan bağımsız olarak ilişkili olduğu saptanmış ve psoriatik artriti olan hastalarda sadece psoriasis olan hastalara oranla metabolik sendrom prevalansı daha yüksek bulunmuştur (60). Psoriatik artriteli hastalar üzerinde yapılmış farklı bir çalışmada ise PsA hastalarında MS ve insülin direnci prevalansı artmış bulunmuş ve bu artış hastalığın şiddetiyle doğru orantılı olarak saptanmıştır (61). Yapılan diğer bir çalışmada diyabetes mellitus (DM), HT, hiperlipidemi (HL), kardiyak hastalıklar ve obezitenin psoriasis hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek oranda görüldüğü saptanmış ve DM, HT ve koroner arter hastalığı (KAH) olanlara bakıldığında daha şiddetli psoriasis ve CRP yüksekliği ile ilişkili oldukları görülmüştür (62). İsrail' deki hastalar üzerinde retrospektif vaka- kontrol çalışması şeklinde yapılan bir araştırmada ise, total kolesterol ve trigliserid (TG) düzeyleri psoriasis hastalarında daha yüksek saptanırken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyleri ise daha düşük bulunmuştur. Aynı çalışmada psoriasis ile obezite, DM ve HT arasındaki ilişki benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuyla kıyaslandığında daha genç popülasyonda daha belirgin olarak saptanmıştır (63). İsrail' de yapılmış bir diğer çalışmada ise psoriasis ile MS arasındaki ilişki özellikle 50 yaş üzeri erkeklerde daha belirgin olarak saptanmıştır (64). Almanya' da yapılmış bir çalışmada ise psoriasis olan hastalarda, sigara kullanma, obezite, diyabet, insülin direnci, pro-aterojenik kolesterol profilleri ve miyokard enfarktüsü (MI) prevalanslarında önemli ölçüde artış saptanırken, kardiyoprotektif adiponektin düzeyleri ise belirgin olarak azalmış olarak bulunmuştur (65). Bu bulguların aksine Güney Hindistan' da ve Kore' de yapılmış çalışmalarda ise psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında MS prevalansında anlamlı bir artış saptanmamıştır (58, 66). Türkiye' de 50 psoriasis ve 40 kontrol hastası üzerinde yapılan bir çalışmada ise MS prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (psoriasis hastalarında %50, kontrol grubunda %25) ancak MS

parametreleri açısından, sadece HT kontrol grubuna göre psoriasis hastalığı olan hastalarda daha sık saptanmıştır. Obezite, hipertrigliseridemi, HDL seviyeleri veya hiperglisemi açısından hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (67).

Sonuç olarak psoriasis, DM, KAH ve MI gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür (2, 7, 68). Metabolik komorbiditelerin varlığı psoriasis hastalarına global bir yaklaşım gerektirmektedir ve psoriasis hastalığı, basit bir cilt hastalığı olarak değil, daha çok sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmelidir. Bununla birlikte hastalar özellikle MS ve metabolik sendroma bağlı gelişebilecek komorbiditeler açısından bilgilendirilmeli ve gerekli önlemleri almaları sağlanmalıdır (2, 7, 21, 53, 69).

2.1.11.2. Diyabetes Mellitus

Metabolik sendromun en önemli komponentlerinden olan tip 2 DM ile psoriasis arasındaki ilişkiyi aydınlatmak üzerine yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Çin’ de yapılmış geniş çaplı bir meta-analiz çalışmasında psoriasis olmayan kişilere göre, psoriasis hastalığı olanlarda 1.42 kat artmış diyabet riski olduğu saptanmıştır (70). Amerika’ da yapılmış bir meta-analiz çalışmasında ise psoriasis artmış diyabet prevalansı ile ilişkili olduğu saptanmış ve psoriasis hastalığı ve DM arasındaki ilişkinin en güçlü olduğu hastaların şiddetli psoriasis hastaları olduğu sonucuna varılmıştır (71). Amerika’ da yapılmış farklı bir çalışmada da, psoriasis hastaları genç kadın hastalar, yaşlı kadın hastalar ve yaşlı erkek hastalar olarak gruplara ayrılmış ve bu gruplardan sadece genç kadın hastalardan oluşan grupta tip 2 DM gelişimi için anlamlı bir risk artışı olduğu saptanmıştır (72). Büyük Britanya’ da yapılmış bir çalışmada ise, şiddetli psoriasis hastalığı olan tip 2 DM hastalarının, hafif psoriasis olan tip 2 DM hastalarına oranla daha fazla sistemik antidiyabetik tedavi alma ihtiyacı duydukları sonucuna varılmıştır (73).

Psoriasis hastalarında artmış tip 2 DM gelişme riski olduğu söylene de alta yatan patofizyolojik mekanizmalar çok net değildir. Bu ilişki büyük ihtimalle iki hastalık arasındaki ortak genlerle, immünoinflamatuvar mekanizmalarla ve psoriasis hastalarında sık görülen birtakım DM gelişimi için risk oluşturan

faktörlerle ilişkilidir (74). Psoriasisde T helper 1 hücrelerinin aşırı üretiminin insülin direnci gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Obezite tip 2 DM için önemli bir risk faktörüdür ve inflamatuvar adipositokinlerin obez hastalarda kronik sekresyonunun psoriasis gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (7).

Sitokinlerden özellikle TNF- α , insülin kaskadının erken aşamaları ile ilgili olan kinazlarda azalmaya neden olarak insülin direncine yol açar. Etanersept, şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılan bir biyolojik ajan olup, TNF α ' nın kendi reseptörüne bağlanmasına müdahale ederek inflamatuvar yanıtı bloke eder. Yapılan bir çalışmada etanerseptin psoriasis hastalarının plazma insülin düzeylerini ve insülin direncini azalttığı tespit edilmiştir (75). Etanersept ile yapılmış farklı bir çalışmada ise, şiddetli psoriasis ve tip 2 diyabeti olan bir hastada 20 aylık etanersept tedavisi sonrasında plak psoriasisinde belirgin iyileşme görülmüş ve ayrıca hastanın açlık kan şekerinde (AKŞ) ve Hemoglobin A1C (HgA1C) düzeylerinde azalma saptanmıştır (76).

Psoriasis sıklıkla, nükleer hormon reseptörlerini aktive eden steroidler, retinoidler ve vitamin D ile tedavi edilir. Peroksizom proliferatör ile aktive edilen reseptör gama (PPAR gama), kendi ligandları tarafından aktive edilen bir nükleer hormon reseptörü olup, insan keratinositlerinde eksprese edilmiştir ve PPAR gama ligandları kültürde, sağlıklı bireylerin ve psoriasisli hastaların keratinositlerinin proliferasyonunu inhibe etmiştir. Ayrıca PPAR gamanın, psoriasisli hastaların derilerinde epidermal hiperplaziyi azalttığı gösterilmiştir. Tiazolidindionlar, PPAR gama ligandlarından olup, antidiyabetik tedavide insülin duyarlılığını artırarak etki eden ilaçlardır. Yapılan bir çalışmada Tiazolidindion grubu ilaçlardan olan tiroglitazon ile tedavi edilen normoglisemik psoriasis hastalarının lezyonlarında anlamlı derecede iyileşme gözlemlenmiştir (77). Tiazolidindion grubu ilaçlardan pioglitazon ve rosiglitazonla yapılmış başka bir çalışmada ise, pioglitazon grubunda plasebo grubuna kıyasla Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) değerlerinde anlamlı şekilde azalmalar saptanmışken, rosiglitazon grubunda ise PAŞİ ile ilgili anlamlı bir azalma saptanmamıştır (78). İspanya' da yapılmış bir çalışmada ise IL12B,

IL23R ve IL23A genetik varyasyonlarının sadece psoriasis ile değil, aynı zamanda tip 2 diyabet ile de ilişkili olduğu belirlenmiştir (79).

Sonuç olarak, psoriasisle tip 2 DM arasındaki ilişki üzerine yapılmış birçok çalışma mevcut olsa da, bu ilişkiyi açıklayabilecek patofizyolojik mekanizmalar ve genetik ilişkiler gibi faktörleri daha iyi aydınlatabilmek için ve etanercept ile tiazolidindionlar gibi her iki hastalık açısından faydalı olabilecek ilaçların etkinliğini daha iyi değerlendirebilmek için daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır (74, 77- 79).

2.1.11.3. Hipertansiyon

Psoriasis ile HT arasındaki ilişkiyi saptamaya yönelik birçok çalışma yapılmıştır ancak aralarındaki patofizyolojik ilişki henüz net olarak aydınlatılabilmemiş değildir. İsrail'de yapılmış ve 12502 psoriasis hastası ve 24285 kontrol grubun yer aldığı çalışmada HT prevalansı psoriasis hastalarında anlamlı derecede artmış bulunmuştur (%38.8- %29.1) (80). Farklı bir çalışmada ise, psoriasis olan hipertansif hastaların, psoriasis olmayan hipertansif hastalara kıyasla hipertansiyonlarının kontrol altına alınabilmesi ve tedavi edilebilmesinin daha zor olduğu sonucuna varılmıştır (81). İtalya' da yapılmış ve 1376 psoriasis hastasını içeren bir çalışmada da, sigara ve alkol kullanan psoriasis hastalarında, sigara ve alkol kullanmayan psoriasis hastalarına kıyasla HT görülme prevalansı daha yüksek saptanmıştır (82).

Antihipertansif tedavide kullanılan ilaçlar ve psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların mevcut psoriasis ve HT üzerine etkilerini araştırmak için de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Amerika' da yapılmış bir çalışmada daha önce hiç beta bloker ilaç kullanmayan hipertansif hastalarla kıyaslandığında düzenli beta bloker kullanan hipertansif hastalarda psoriasis gelişme riskinde artış olduğu saptanmış ve beta bloker ilaç kullanan hastalarının aksine, diğer antihipertansif ilaçları kullanan hastalarda psoriasis hastalığı ile ilgili herhangi bir ilişki bulunamamıştır (83). Psoriasis tedavisi için siklosporin kullanan hastalarda yapılmış bir çalışmada ise düşük doz (1- 4 miligram/ kilogram/ gün [mg/ kg/ g]) siklosporin kullanımıyla ortalama kan basıncında 5 milimetre civa (mmHg),

yüksek doz (>10 mg/ kg/ g) kullanımda ise ortalama 11 mmHg artış olduğu saptanmıştır. Bu açıdan, özellikle hipertansiyonu olan psoriasis hastalarında etkin olan en düşük dozda siklosporin kullanımının gerekliliğinin önemi üzerinde durulmuştur (84).

Psoriasis ile HT arasındaki patofizyolojik mekanizmaları araştırmak için yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), anjiyotensin I' in anjiyotensin II' ye dönüşümünü sağlayan, HT patofizyolojisinde önemli rol oynayan bir enzimdir ve yapılan bir çalışmada serum ACE düzeylerinin psoriasis hastalarında anlamlı derece yüksek saptandığı ve uygun antipsoriatik tedaviyle ACE düzeylerinde belirgin azalma görüldüğü belirtilmiştir (85). Asyalı hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise ACE polimorfizminin özellikle de I / I genotipi ve I allelinin Asyalılarda psoriasis riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (86). Renin, böbreklerden salınan, HT patofizyolojisinde önemli rol oynayan bir enzimdir ve yapılmış bir çalışmada 100 psoriasis hastasının 35' inde plazma renin aktivitesinin artmış olduğu saptanmıştır (87). Endotelin, endotelde üretilen güçlü bir vazokonstrüktör madde olup, yapılmış bir çalışmada, psoriasis hastalarında hem serumdan hem de lezyonlu deriden alınan örneklerde düzeylerinin artmış olduğu saptanmıştır (88).

Sonuç olarak psoriasis hastalarında HT varlığı araştırılmalı, hem antipsoriatik tedavi hem de antihipertansif tedavi planlanırken uygun ajanların seçilmesi konusunda daha dikkatli olunmalıdır ve psoriasis ile HT arasındaki ilişkiyi açıklayabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır (81, 83- 86).

2.1.11.4. Dislipidemi

Dislipidemi, plazma lipid düzeylerindeki anormallikleri ve bunların kompozisyonunu kapsayan geniş bir terimdir. Tipik olarak düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü ile karakterizedir (7, 53, 55). Psoriasis ile dislipidemi arasındaki ilişkiyi aydınlatılabilmek için birçok çalışma yapılmıştır. Amerika' da yapılmış geniş çaplı bir meta-analiz çalışmasında psoriasis hastalarında dislipidemi

prevalansı sağlıklı kontrol grubuna göre yüksek bulunmuş ve şiddetli psoriasis olan hastalarda dislipidemi görülme sıklığı daha yüksek saptanmıştır (89). Bir başka çalışmada ise psoriasis hastalarında total kolesterol, TG, LDL, VLDL ,apolipoprotein B (apoB) ve lipoprotein (a) düzeyleri artmış ve HDL düzeyi azalmış saptanmıştır. Bununla birlikte lipoperoksidasyon ürünlerinde artış gözlenirken total antioksidan kapasitesinde ve antioksidan vitaminler olan A ve E düzeyinde ise azalma gözlemlenmiştir (90).

Hem psoriasis hem de dislipidemi patogenezinde inflamatuvar olayların rolü olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda serum TNF-alfa, IFN-gama, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 ve IL-18 gibi birçok sitokin düzeylerinin sağlıklı kontrol grubuna göre aktif psoriasisli hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (91). Bu sitokinlerden TNF-alfa, VLDL' de artışa sebep olarak serum TG düzeylerinde hızlı bir yükselişe neden olur. In vitro çalışmalar TNF-alfa'nın adipoz dokuda lipoprotein lipaz aktivitesini azalttığını göstermiştir. Benzer şekilde, IL- 1 ve IFN alfa, beta ve gama gibi sitokinlerin de lipolizi arttırdığı sonucuna varılmıştır (92).

Psoriasis, vücudun antioksidan kapasitesini zorlayan reaktif oksijen radikallerinin aşırı üretimiyle ilişkilidir. Psoriatik derinin üst epidermisinde bulunan oksidize-LDL, aynı zamanda, bir inflamasyon başlatıcısıdır ve endotel hücrelerinin yapışmasını ve oksidan durumunu etkilemektedir. Bu mekanizmalar oksidize - LDL 'nin erken dönem aterogenezde rolü olduğunu düşündürmektedir (7, 93).

Psoriasis ve dislipidemi arasındaki ilişkide bu hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların da rolü olduğu bilinmektedir. Bir çalışmada psoriasis hastaları psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardan olan etanercept ile tedavi edilmiş ve tedavi sonucunda etanercept tedavisinin lipid peroksidasyonunda azalmayla neden olduğu ve HDL antioksidasyonu ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (94). Psoriasis tedavisinde kullanılan bir diğer biyolojik ajan olan infliksimab ile tedavi edilen romatoid artrit (RA) hastalarında ise total kolesterol, HDL, LDL, TG, ve apoB düzeyleri tedavi başlangıcına göre belirgin olarak yükselmiş bulunmuştur (95). New York' ta yapılmış bir çalışmada da siklosporin ile tedavi

edilen psoriasis hastalarının açlık TG düzeylerinde tedavi başlangıcına göre artış olduğu gözlemlenmiştir (96). Asitretin ile tedavi edilen psoriasis hastalarında da plazma TG ve kolesterol düzeylerinde yükselme saptanmıştır (97). Dislipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin, hiperlipidemisi olan hastalarda, başta MI olmak üzere, koroner arter hastalığını önlemede oldukça etkili olduğu kanıtlanmıştır. Ayrıca, statinlerin lipid seviyesini düşüren özelliklerine ek olarak, psoriasis dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalıklarda yararlı antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları sonucuna varılmıştır (98). Lipid düşürücü bir diğer ilaç grubu olan fibratların ise psoriasis alevlendirebildiği belirlenmiştir (99).

Sonuç olarak özellikle lipid profilini bozabilecek sistemik tedavi almakta olan psoriasis hastalarının düzenli takibi yapılmalıdır ve dislipidemisi olan psoriasis hastalarının dislipidemi tedavisinin, uygun ajanlarla düzenlenmesi konusunda dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte, psoriasis ile dislipidemi arasındaki ilişkileri tam olarak aydınlatılabilmek için daha kapsamlı çalışmalar gerekmektedir (7, 55, 94- 97).

2.1.11.5. Obezite

Obezite, vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanmaktadır. Obezite için en yaygın kullanılan ölçüm; vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümüdür. VKİ vücut ağırlığının (kg), metre cinsinden boyun karesine (m²) bölünmesi ile hesaplanır. Bu değer yaş ve cinsiyetten bağımsızdır. VKİ' nin 30 - 40 kg/ m² arasında olması obezite, VKİ \geq 40 kg/ m² olması ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (55, 100). Psoriasis ile obezite arasındaki ilişkiyi araştırmak üzere yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Ancak obezitenin psoriasis gelişimi için bir risk faktörü mü olduğu yoksa psoriasis hastalığının obezite gelişimini mi tetiklediği konusu halen tartışılmaktadır. Utah' taki psoriasis hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada 18' li yaşlarda psoriasis başlangıcı olan hastalarda vücut ağırlığı normal

popülasyonla benzer iken, ilerleyen yaşlarda aşırı kilolu olma prevalansında artış saptanmıştır. Bu nedenle, obezitenin, psoriasis hastalığının bir sonucu olduğu, hastalığın başlangıcı için bir risk faktörü olmadığı sonucuna varılmıştır (101). Farklı bir çalışmada ise, 14 yıl boyunca 892 psoriasis hastası takip edilmiş ve bu süre zarfında 2 yıl aralıklarla ölçülen VKİ ile psoriasis hastalığı arasında giderek artan pozitif korelasyon saptanmıştır (102). Amerika' da yapılmış 16 gözlemsel çalışma verilerinin sonucuna göre ise, normal popülasyonla kıyaslandığında psoriasis hastalarında obezite sıklığı daha yüksek bulunmuştur (103).

Yapılan çalışmalarda psoriasis ile obezite arasında patofizyolojik açıdan ortak mekanizmalar olduğu saptanmıştır. Proinflamatuvar sitokinlerin (özellikle TNF alfa) hem obezite hem de psoriasis patofizyolojisinde önemli bir rolü olduğuna inanılmaktadır. Obezitede kronik, düşük düzey inflamasyon görülür ve bu durum obez hastalarda psoriatik lezyonların alevlenmesine neden olabilir (104). Bununla birlikte, hem psoriasis hem de obezite patofizyolojisinde rol alan sitokinler, HT, dislipidemi ve insülin rezistansı gibi MS komponentlerinin gelişimine katkıda bulunurlar (105). Buna ek olarak, leptin ve rezistin gibi adipokinler, kilolu bireylerde muhtemelen inflamatuvar infiltratta sitokin ekspresyonunu arttırarak psoriasis patogenezinde rol oynayabilirler (106).

Obezitenin, psoriasis kliniğini ve tedaviye yanıtı etkileyip etkilememesi üzerine yapılmış çalışmalar da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada psoriasis şiddeti ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (107). Aynı sistemik tedaviyi alan hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise, VKİ normal olan ve obez olan hastalar karşılaştırıldığında PAŞİ 75 değerine ulaşma oranı VKİ normal olan grupta daha yüksek bulunmuştur (108). Yine biyolojik ajanlar (adalimumab, etanercept, infliximab ve ustekinumab) kullanılarak yapılan tedavilerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, obez hastalarda tedaviye yanıtın obez olmayan hasta grubuna göre daha az olduğu sonucuna varılmıştır (109). Farklı bir çalışmada ise, obez olmayan psoriasis hastaları ile karşılaştırıldığında obez psoriasis hastalarında sistemik tedavi alırken bazı istenmeyen yan etkilerin görülme olasılığı daha fazlayken, bu tedavilere olumlu yanıt verme olasılıkları ise daha düşük bulunmuştur (110). Amerika' da ise, VKİ: 41 olan 131 kg

ağırlığında 15 yıldır medikal tedavi başlanmış şiddetli psoriasis hastalığı olan 55 yaşında erkek hastaya laparoskopik Roux-en-Y gastrik bypass (LRYGBP) operasyonu yapılmış. LRYGBP ameliyatından 12 ay sonra hasta 39 kg kaybetmiş. Preoperatif dönemde psoriasisle ilgili kullandığı tüm ilaçları kesilmiş olan hastanın 12 ay sonunda psoriasis hastalığının tamamen gerilediği gözlemlenmiş ve ameliyattan 2 yıl sonra da hastalığı tekrarlamamış (111).

Bu çalışmalar sonucunda, psoriasis hastalarını uygun kilonun korunması, doğru beslenme alışkanlıkları ve egzersiz gibi sağlıklı yaşamaya yönlendirmenin, tedavinin önemli bir basamağı olacağı sonucuna varılabilir (107, 108, 110, 111).

2.1.11.6. Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), çoğunlukla obesite ve insülin direnciyle birlikte olan ve alkol alımının olmadığı durumlarda karaciğerde özellikle makroveziküler yağ birikimiyle karakterize metabolik bir hastalıktır. Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu, tek başına yağlı değişiklikten non-alkolik steatohepatit (NASH), siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir. Yağlı karaciğer, geri dönüşüm olasılığı olan ve göreceli olarak benign bir hastalıkken; steatohepatit, NAYKH' nın şiddetli şekli olarak kabul edilir (112- 116). Türkiye' de Çelebi ve arkadaşlarının 459 kişi üzerinde yaptıkları bir çalışmada genel dünya popülasyonuna benzer şekilde % 20 civarında NAYKH prevalansı saptanmıştır (117). Türkiye' de 60 metabolik sendromlu ve 42 sağlıklı birey üzerinde yapılmış farklı bir çalışmada ise NAYKH sıklığı metabolik sendromlu hastalarda % 75- 80 oranında bulunmuştur (118). Diyabeti olmayan NAYKH saptanmış hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise MS prevalansı % 88 olarak saptanmıştır (119). NAYKH, altta yatan etiyolojik nedenlere göre primer ve sekonder olarak ikiye ayrılır. Primer NAYKH, insülin direnci ve onun fenotipik bulguları olan aşırı kilo, visseral yağlanma, tip 2 DM, hipertrigliseridemi ve hipertansiyonla ilişkili olup, NAYKH' nın en sık görülen nedenidir. Sekonder NAYKH erişkinlerde nadirdir ve insülin direnci veya MS ile ilişkili olmayıp, bazı tıbbi ve cerrahi durumlara veya ilaç kullanımına bağlıdır. Uzun süreli amiodaron, stilbestrol, tamoksifen, valproik asit, sentetik östrojenler, yüksek doz

kortikosteroid ve kalsiyum kanal blokerleri kullanımı, lipodistrofi ve insülin reseptör mutasyonları, abetalipoproteinemi, tirozinemi ve galaktozemi gibi doğumsal metabolik anormallikler, uzun süreli total parenteral beslenme, hızlı kilo kaybı, jejunoileal bypass, Wilson hastalığı ve enfeksiyonlar sekonder NAYKH nedenleri arasında sayılabilir. Primer NAYKH ise; karaciğer hastalığına sebep olabilen viral, otoimmün ve genetik gibi diğer nedenlerin ve kadınlarda günlük > 20 mililitre (ml), erkeklerde ise > 30 ml alkol tüketiminin dışlanması gerekmektedir (112, 114- 116).

NAYKH nadiren ciddi karaciğer hasarına ilerleyebilir ama bu ilerlemenin nedenleri halen tam olarak anlaşılabilmiş değildir (116, 120). Patogenezi en çok desteklenen teori insülin direncidir. İnsülin direnci saptanan olgularda periferik yağ yıkımı, hepatik yağ asidi alımı ve TG sentezi artmıştır ve sonuçta karaciğerde TG birikimi saptanabilir (114, 116). NAYKH' nin patogenezi açıklamak için önerilen bir diğer model ise çift vuruş teorisidir. Bu teoride birinci vuruş olan steatoz oluşumunda tip 2 DM ve obezitede sıklıkla bulunan insülin direnci anahtar rol oynamaktadır. İnsülin direnci hiperinsülinemiye neden olarak hormona duyarlı lipoprotein lipazı uyarır ve periferik lipolizi artırır, böylece karaciğere gelen yağ asidi miktarı artar. Hiperinsülinemi karaciğerde yağ asitlerinin mitokondriyal oksidasyonunu engelleyerek ve glikolizi uyararak yağ oluşumunu artırır ve aynı zamanda karaciğerde yağ asitlerinin trigliseridlere esterleşmesini ve karaciğerden salınımını da azaltır. Böylece insülin direnci NAYKH gelişiminde esas mekanizmayı oluşturmaktadır (114, 116, 120). İkinci vuruş, antioksidan eksikliği, hipoksi, intestinal bakteriler gibi değişik nedenlerle oluşan oksidatif hasarla gerçekleşir ve sonuçta birtakım inflamatuvar mekanizmalarla steatohepatit gelişebilir (112, 120, 121). Bunların dışında mitokondri fonksiyon bozukluğu, leptin, adiponektin gibi adipokinler, IL- 6 gibi proinflamatuvar sitokinler gibi faktörler de NAYKH patogenezi de rol alırlar (116). NAYKH olan hastaların büyük çoğunluğu asemptomatik olsa da bazı hastalarda sağ üst kadranda ağrı ve halsizlik bulunabilir. Transaminaz seviyelerinde yükseklik ya da hepatomegali bulgusu genellikle NAYKH tanısını koyduran ilk bulgular olmaktadır. Aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz

(ALT) seviyelerinde 2- 4 kat artış görülebilir ve ALT / AST oranının 1' den büyük olması beklenir (112, 114, 120).

NAYKH' de 3. zon hepatositleri etkileyen, hafiften ileri dereceye kadar değişebilen makroveziküler steatoz gelişir. NASH tanısı için hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri veya subsinüzoidal fibrozis bulunmalıdır. Fibrozis perisinüzoidal toplanma olarak başlar, bazı hastalarda ilerleyerek portal fibrozis, portasantral fibroz bantlar ve siroz gelişir. Hepatositlerde balonlaşma, mallory cisimcikleri veya fibrozis olmadıkça NAYKH kendini sınırlar ve benign seyirlidir (112, 120). Radyolojik açıdan NAYKH tanısı koymak için en sık kullanılan yöntem ultrasonografidir (USG). USG' nin yağlı karaciğeri saptamadaki sensitivitesi %60- 94, spesifitesi ise %66- 95 olarak saptanmıştır. Böbrek veya dalak ile kıyasla karaciğer parankiminde ekojenite artışının varlığı hafif yağlanmayı gösterirken, ekojenite artışı ile birlikte hepatik ve portal ven duvarının seçilememesi orta, posterior atenüasyon, yani karaciğerin posterior kesimlerinin sonografik olarak yoğun gölgelenme sebebiyle değerlendirilememesi ise şiddetli yağlanmayı gösterir. Buna göre USG' de yağlanma hafif, orta ve şiddetli steatoz olmak üzere 3 evre şeklinde değerlendirilir. USG dışında MRG ve bilgisayarlı tomografi (BT) de karaciğer yağlanmasında kullanılabilecek radyolojik tetkiklerdir (114, 115).

NASH' li hastaların alkol ve hepatotoksik maddelerden sakınmaları ve hepatit aşılıklarını yaptırmaları önerilir. Günümüzde NAYKH ve NASH için tedavi seçenekleri sınırlı görülebilir. Çoğu olguda tedavinin amacı 6 aydan fazla bir sürede vücut ağırlığının %10' unu vermeyi başarmak ve bunu sürdürmektir. Kilo vermenin sürekliliğini sağlamak için egzersiz tedavinin bir parçası olmalıdır. Kan şekerinin kontrolü, insülin duyarlılığının düzeltilmesi ve hiperinsülineminin azaltılmasının tedavide etkili olduğu görülmektedir (112, 114, 120). Yapılan çalışmalar, karaciğer yağlanmasının kilo kaybıyla, PPAR gama agonistleriyle ve insülin tedavisiyle azalabileceğini göstermiştir (114, 122). Risk faktörlerine yönelik tedavi ve önlemlere ek olarak NASH olgularında ursedeoksikolik asit, vitamin E, N-asetil sistein, flebotomi gibi tedavi yöntemlerinden faydalanılabilir. İleri evre NASH hastalarında son seçenek olarak karaciğer nakli denenebilir (114, 116).

Psoriasis ile NAYKH arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla birçok çalışma yapılmıştır. İtalya' da psoriasis hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre NAYKH görülme sıklığında artış olduğu saptanmış ve bu ilişki özellikle şiddetli psoriasisli olanlarda daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca psoriasisle birlikte NAYKH olan hastalarda sadece psoriasisli olan hastalara kıyasla MS prevalansının daha fazla olduğu görülmüştür (123). şili' de 7 çalışmanın dahil edildiği geniş çaplı bir meta-analiz çalışmasında, psoriasis hastalarında hafif hastalara kıyasla orta ve şiddetli psoriasisli olan veya psoriatik artriti olan hastalarda NAYKH sıklığı daha yüksek saptanmıştır (124). Brezilya' da yapılmış bir çalışmada ise psoriasis hastalarında PAŐI artışıyla paralel olarak NAYKH sıklığında artış olduğu gözlemlenmiş ve bu ilişkide rol alabilecek en muhtemel durumların insülin direnci ve inflamatuvar sitokinlerin salgılanması olabileceği vurgulanmıştır (125). Ayrıca, psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılan metotreksatın da uzun dönem ve yüksek dozda kullanıldığında NASH ve karaciğer fibrozisi gelişimine neden olabileceği saptanmıştır (126).

Psoriasis hastalığının metabolik sendromla olan ilişkisi ve NAYKH' nın da metabolik sendromun önemli komponentlerinden biri olduğu göz önüne alındığında, psoriasis hastalarının metabolik sendrom ve NAYKH gelişiminde önemli rolü olan faktörlerin başta obezite ve insülin direnci olmak üzere farkında olmaları ve bunlar için gerekli nlem ve tedavilerin alınması açısından bilinçlendirilmeleri gerekmektedir. Ayrıca zellikle NASH gelişimi için risk faktörlerine sahip olan psoriasis hastalarında tedavide metotreksat kullanılacaksa, hastaların tedavi süresi ve kümülatif doz takibi yapılmalı, karaciğer fonksiyon testleri ve karaciğer USG ile düzenli poliklinik kontrolleri önerilmelidir (112, 114, 120, 125).

2.1.11.7. Kardiovasküler Hastalıklar

Psoriasisin kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu bilinmektedir. Psoriasis hastalarında başta TNF alfa olmak üzere T helper 1 sitokinlerinin keratinosit proliferasyonu ve adezyon moleküllerinin ekspresyonu gibi görevlerinin yanı sıra

endotel disfonksiyonuna neden oldukları da saptanmıştır. Endotel disfonksiyonu, arterosklerozun en önemli komponenti olup arterosklerozda da psoriasisdeki gibi T helper 1 ve T helper 17 aktivasyonu ve T regülatuar hücre inhibisyonu olur. Bu patogenetik mekanizmalar psoriasise eşlik edebilen arterosklerotik olayları açıklayabilmek için aydınlatıcı olabilir (2, 7, 127).

Endotel disfonksiyonu, aterogenez gelişimi için erken kritik bir adımdır ve endotelyal disfonksiyon, arteryal sertliğin yanı sıra brakial arter akım aracılı dilatasyon ve karotis intima media kalınlığı ölçülerek değerlendirilebilir. Psoriasis hastalarında kontrol gruplarına kıyasla arteryal sertlik ve karotis intima media kalınlığı anlamlı olarak artmışken, brakial arter akım aracılı dilatasyon ise azalmış olarak saptanmıştır (128, 129).

Psoriasis ile sigara kullanımı, alkol kullanımı, DM, HT ve HL arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. HL ise, sigara ve alkol tüketimi ve hastalığın şiddeti ile ilişkili bulunmuştur. Bunun dışında psoriasis hastalarında apoB ve lipoprotein düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre düşük saptanmıştır. Bu bulgular ışığında, psoriasis hastalığının, birçok kardiovasküler risk faktörü ile ilişkisi aşikar olup, bu durum psoriasis hastalarında artmış kardiovasküler hastalık riskini açıklayabilecek bulgulardan birisidir (130- 132).

Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında gelişme riski artmış olan kardiovasküler hastalıklar arasında MS komponentleri de olan diyabet, arteryel hipertansiyon ve hiperlipideminin yanı sıra ateroskleroz, KAH, MI ve inme sayılabilir (132- 136). Sonuç olarak hiperlipidemiye azaltmaya ve inflamasyonu baskılamaya yönelik terapötik ve önleyici yöntemler, hem ateroskleroz hem de psoriasis tedavisi için yararlı yaklaşımlar olacaktır (2, 7, 62, 136).

2.1.11.8. İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Psoriasis ile inflamatuvar barsak hastalıkları arasındaki ilişki üzerine yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu hastalıklar arasındaki bağlantıyı açıklayabilecek en önemli unsur, her iki hastalık grubunun patofizyolojik

temelinde inflamatuvar bir sürecin yatıyor olmasıdır. Yapılan bir çalışmada, T helper 17 hücrelerinden salınan ve inflamatuvar bir sitokin olan IL-17' nin, hem psoriasis hem de inflamatuvar barsak hastalıklarının patogenezinde önemli bir rol oynadığı saptanmıştır (137). Farklı bir çalışmada ise, MHC aracılı olmayan hastalık genleri olan IL12B ve IL23R' nin, psoriasisın yanı sıra Crohn hastalığı gelişimine de yatkınlık oluşturduğu sonucuna varılmıştır (138).

Psoriasis hastalarında inflamatuvar barsak hastalığı sıklığının araştırıldığı birçok çalışma da mevcuttur. İsrail' de yapılmış bir çalışmada, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre Crohn ve ülseratif kolit prevalansı daha yüksek saptanmıştır (139). Amerika' da kadın hastalar üzerinde yapılmış bir çalışmada ise, psoriasis hastalarında Crohn hastalığı prevalansı anlamlı derecede daha yüksek saptanmışken, ülseratif kolit prevalansı ise kontrol grubuyla benzer bulunmuştur. Aynı çalışmada, psoriatik artriti olan hasta grubu, Crohn hastalığı prevalansının en yüksek olduğu grup olarak saptanmıştır (140). Bunların dışında, yine İsrail' de yapılmış farklı bir çalışmada, psoriasis hastalarında çölyak hastalığı prevalansı anlamlı derece yüksek bulunmuştur (141).

Hem psoriasis tedavisinde hem de inflamatuvar barsak hastalıklarının tedavisinde kullanılabilen ilaçlar da mevcuttur. Anti-TNF ajanlar olan adalimumab ve infliksimab, hem psoriasis hem de Crohn ve ülseratif kolit tedavisinde kullanılmaktadır (142). Yine psoriasis tedavisinde kullanılan immünsüpresif ajanlardan olan metotreksat ta, Crohn hastalığında tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır (143).

2.1.11.9. Maligniteler

Psoriasis hastalarında artmış kanser gelişim riskini araştırmak için birçok çalışma yapılmıştır. Retrospektif olarak uzun yıllar takip edilen psoriasis hastalarında genel popülasyona kıyasla bazı kanserlerin gelişme riskinde artış olduğu saptanmış ve bu durum psoriasis için verilen tedavilerle ve birtakım çevresel faktörlerle de ilişkilendirilmiştir.

İsviçre' de yapılmış bir çalışmada psoriasis hastalarında lenfohematopoetik kanserler, pankreas, mesane, böbrek ve kolorektal kanser gelişme riski genel

popülasyona göre artmış bulunmuş ve bu riskin daha uzun süre ve daha şiddetli psoriasis olanlarda daha fazla olduğu belirlenmiştir (144). Tayvan' da yapılmış bir çalışmada ise psoriasis hastalarında en sık görülen kanser non-melanom deri kanseri olarak bulunmuş ve kanser riski kadınlarda daha yüksek saptanmıştır. Psoriasis hastalarında ayrıca lenfoma ve melanoma gelişme riski özellikle hastalığı şiddetli olanlarda artmış olarak belirlenmiş ve psoriasis hastalarında artmış kanser riski, yaş, cinsiyet ve coğrafi konum gibi faktörlerle de ilişkilendirilmiştir (145). İsveç' te yapılmış bir çalışmada da, psoriasis hastalarında oral kavite ve farinks, karaciğer, pankreas, akciğer, deri, meme, vulva, penis, mesane ve böbrek kanseri gelişimi için artmış risk saptanmıştır. Ayrıca psoriasis hastalarında artmış kanser riski, sigara ve alkol kullanımıyla da ilişkilendirilmiştir (146).

Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanlara bağlı artmış kanser gelişim riski üzerine yapılmış farklı çalışmalar vardır. Amerika' da yapılmış bir çalışmada psoriasis hastalarında skuamoz hücreli karsinom (SCC) gelişim riski psoralen ultraviyole A (PUVA) tedavisi toplam sayısı ile ilişkili olarak anlamlı derecede artmış bulunmuştur. 350 seanstan fazla PUVA tedavisine maruz kalmanın büyük ölçüde SCC riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır. 150 seanstan daha az PUVA tedavisine maruz kalmanın ise SCC gelişim riskini hemen hemen hiç arttırmadığı belirlenmiştir. Ayrıca PUVA tedavisine yüksek düzeyde maruziyetin bazal hücreli karsinom (BCC) gelişim riskini fazla arttırmadığı saptanmıştır (147). Finlandiya' da yapılmış bir çalışmada çeşitli tedaviler almakta olan psoriasis hastalarında Hodgkin hastalığı, SCC, non-Hodgkin lenfoma ve laringeal kanser gelişim riskinde artmış risk saptanmış ve PUVA ve retinoid tedavisi alan hastalarda SCC gelişim riskinde artış olduğu sonucuna varılmıştır (148). Amerika' da bir çalışmada ise, yüksek doz PUVA tedavisine maruz kalan hastaların dörtte birinden fazlasında SCC gelişmiş, ayrıca yüksek düzeyde metotreksata maruz kalmanın SCC gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır (149). Amerika' da yapılmış farklı bir çalışmada ise PUVA tedavisi veya düşük doz metotreksat alan hastalarda genel popülasyonla karşılaştırıldığında lenfoma insidansında anlamlı bir farklılık saptanmazken, yüksek doz metotreksat (36 ay veya daha fazla süre) alan hastalarda ise

lenfoma insidansında artış saptanmıştır (150). İsviçre' de siklosporin kullanan hastalarda yapılmış bir çalışmada ise melanom dışı deri kanseri riskinde artış saptanmış ve bu risk özellikle 2 yıldan fazla siklosporin kullanan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (151). İnfliksimab ve adalimumab kullanan RA hastaları üzerinde yapılmış bir çalışmada ise malignite gelişme riski, düşük doz tedavi alan hastalara oranla yüksek doz tedavi alan hastalarda daha yüksek olarak belirlenmiştir (152).

2.1.11.10. Psikiyatrik Sorunlar

Psoriasis hastalığının birtakım psikolojik problemlerle ilişkisini araştırmak üzere yapılmış birçok çalışma vardır. Amerika' da yapılmış bir çalışmada psoriasis hastalarının % 82.9' u, sıklıkla psoriasis lezyonlarını gizleme ihtiyacı hissettiklerini belirtmiştir. %74.3' ü ise hastalığından dolayı sıklıkla özgüven eksikliği hissettiklerinden bahsetmiştir (153). Psoriatik artritli hastalar ile sadece psoriasis olan hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada psoriatik artritli hastaların sağlıkla ilgili önemli ölçüde daha kötü bir yaşam kalitesi rapor etmedikleri gösterilmiş ve psoriasisle ilişkili psikolojik durumun hastalık şiddetiyle değil, hastalığın görülen deri lezyonlarıyla ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır (154). Psoriasis hastalarında psikiyatrik morbiditenin araştırıldığı bir çalışmada ise, psoriasis hastalarında en sık görülen psikiyatrik morbidite öfke imiş (%58.3). Bunu kendini rahat hissetmeme (%52.08), sosyal bir sorun (%52.08), bilişsel bozukluk (% 50), utanma (% 50), fiziksel sınırlama (47,91%), korku (47,91%) ve depresyon (43.75%) takip etmiş ve psikiyatrik morbidite en sık guttat psoriasis olan hastalarda saptanmıştır (155). Farklı bir çalışmada da, psoriasis hastalarının yaklaşık yarısının aşırı düzeyde anksiyete, depresyon ve öfkeye sahip oldukları sonucuna varılmıştır. Hastalığın alevlenme dönemlerinde hastalar sıklıkla aşırı kaşıntı yaşadıklarını belirtmiş ve psikolojik morbidite hastalığın alevlenme süresi ile ilişkili bulunmuştur (156). Amerika' da yapılmış bir başka çalışmada benzer bir şekilde kontrol grubuna göre psoriasis hastalarında depresyon, anksiyete ve intihar insidansı artmış saptanmış ve şiddetli psoriasis olanlarda hafif olanlara kıyasla depresyon görülme olasılığı

daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca daha genç hastalarda bu morbiditelerin görülme oranlarının yaşlı hastalara oranla daha fazla olduğu belirlenmiştir (157). İsveç' te yapılmış bir çalışmada da, erken başlangıçlı psoriasis (yaş <20 yaş) olan hastalar geç başlangıçlı psoriasis hastalarından önemli ölçüde daha kaygılı ve daha depresif bulunmuştur. Yine erken başlangıçlı psoriasis olan hastalarda özellikle hayata küsme, sinirlilik, güvensizlik, sözel saldırganlık gibi kişilik özellikleri görülme olasılığı daha yüksek saptanmıştır (158). Türkiye' de yapılmış bir çalışmada orta ve şiddetli depresyonu olan hastalarda psoriasis gelişimi için anlamlı derecede artmış bir risk saptanmış ve 50 psoriasis hastasından 34' ü hastalık başlangıcından önceki son 3 ay içinde psikolojik olarak stresli bir dönem yaşadığını belirtmiştir. Bu çalışmada, hem psikolojik sorunların psoriasisin başlamasını tetikleyebildiği hem de psoriatik lezyonların psikolojik problemlere neden olabildiği sonucuna varılmıştır (159).

Psoriasis hastalarında mevcut psikolojik problemlerin eş zamanlı tedavisinin, psoriasis kliniğine etkisini araştırma üzerine de çalışmalar yapılmıştır. İngiltere' de yapılmış bir çalışmada, psoriasis hastalarının bir kısmı sadece antipsoriatik tedavi alırken, diğer kısmına antipsoriatik tedavi ile birlikte psikolojik problemlere yönelik 6 hafta boyunca multidisipliner bir tedavi uygulanmış. Psikolojik problemlerle birlikte tedavi edilen hastalarda psoriasis şiddeti, anksiyete, depresyon, psoriasisle ilgili stres ve isteksizlikte, 6 haftalık sürede ve tedavi sonrası 6 aylık takiplerde daha fazla azalma olduğu belirlenmiştir (160).

2.1.12. Tedavi

2.1.12.1. Giriş

Psoriasis hastalığının tedavisinde en önemli kriterlerden birisi hastaya uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesidir. Hastaya uygulanacak tedaviyi belirlemede en önemli kriter ise hastalığın şiddetidir. Psoriasisin şiddetini belirlemede kullanılabilecek en basit yöntem vücut yüzey alanının (VYA) belirlenmesidir (6, 161, 162). VYA hesabında kullanılabilecek en kolay yöntem hastanın parmakları bitişik halde avuç içini % 1 olarak kabul ederek tutulan

alanı belirlemektir. VYA dağılımı ise ; kafa (% 9), gövde ön yüz (% 18), gövde arka yüz (% 18), sol bacak (% 18), sağ bacak (% 18), kollar (% 18), genital bölge (% 1) şeklindedir (6, 163).

Tutulan vücut yüzey alanının yüzdesi her bir lezyonun eritem, skuam ve indürasyon şiddetini yansıtmadığı için PAŞİ geliştirilmiştir. PAŞİ, tutulan vücut yüzey alanı ile eritem, skuamlanma ve indürasyon için verilen puanlarla hesaplanan sayısal bir değerdir. Maksimum skor 72' dir ki bu ciddi komplet eritrodermi sayılabilecek bir kliniği temsil eder (4, 6, 44). Tedavinin etkili sayılabilmesi için 12 haftanın sonunda PAŞİ' de en az % 50 düzelme saptanmalıdır. Beklenen düzelme ise PAŞİ' de % 75 iyileşme olarak kabul edilmektedir (162- 164).

Psoriasis tedavisinde kullanılan tedaviler topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olmak üzere üç ana başlık altında incelenebilir.

2.1.12.2. Topikal Tedavi

Topikal ajanlarla tedavi, psoriasis tedavisinde en sık kullanılan tedavi yöntemidir. Psoriasis hastalarının büyük bir bölümünün hafif veya orta şiddette hastalığa sahip olduğu bilinmektedir ve bu hasta grubunun tedavisinde genellikle tek başına topikal ajanlar yeterli olmaktadır. Sistemik tedavi ihtiyacı olan geri kalan hasta grubunda ise topikal tedaviler kullanılan sistemik tedavilere yardımcı olarak kullanılmaktadır (6, 162, 165). Topikal tedavilerin en önemli dezavantajı ise, hastaların topikal ajan kullanımı sonrası kozmetik açıdan rahatsız olmaları, uygulamanın zaman alması ve zahmetli oluşu gibi nedenlerle olan hasta uyumsuzluğudur (162, 165, 166).

2.1.12.2.1. Kortikosteroidler

Lokalize ve hafif şiddette psoriasisde ilk seçenek tedaviyi oluştururlar. Vazokonstrüktif yeteneklerine göre sınıflara ayrılan kortikosteroidlerin birçok farklı formülasyonu mevcuttur. Vazokonstrüktif, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve immünsüpresif etkilerini, hücre içi kortikosteroid reseptörlerine bağlanarak gerçekleştirirler (162, 165, 166). Kısa süreli kullanımda güvenli ilaçlar

olmalarına rağmen uzun süreli kullanımda atrofi, akneiform döküntüler, rozase, perioral dermatit, hipertrikoz, telenjiektazi, purpura, stria, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, yara iyileşmesinde gecikme gibi lokal yan etkiler gelişebilir (6, 165, 166). Psoriasis tedavisinde etkin kortikosteroidler genellikle klobetazol propiyonat ve betametazon dipropiyonat gibi güçlü veya çok güçlü potent kortikosteroidlerdir. Hipotalamo - hipofizer aksın baskılanmaması ve sistemik yan etkilerin görülmemesi için güçlü kortikosteroidler 4 haftadan, çok güçlü kortikosteroidler 2 haftadan uzun süre kullanılmamalı ve uygulanan miktar güçlü kortikosteroidler için haftada 100 gr' ı, çok güçlü kortikosteroidler için 50 gr' ı aşmamalıdır. Kalın skuamlı lezyonlar varsa keratolitik bir ajanla kombine ederek, pomad formlarını tercih ederek ve oklüzyonlu uygulama yaparak ürünlerin etkinlikleri arttırılabilmektedir (165, 166).

2.1.12.2.2. D vitamini Analogları

Psoriasis tedavisinde kullanılan topikal vitamin D analogları kalsitriol, kalsipotriol ve takalsitol olup ülkemizde sadece kalsipotriol bulunmaktadır. Psoriasis tedavisinde T hücreleri, monositler ve langerhans hücreleri üzerindeki immünmodülatör etkileri ve IL-6, IL-8 ve IL-10 gibi çeşitli sitokinler üzerindeki antiinflamatuvar etkilerinin yanı sıra majör etki mekanizmaları keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek keratinosit farklılaşmasını uyarmalarıdır (6, 161, 165). Topikal kortikosteroidlerden sonra lokalize, hafif şiddette psoriasis tedavisinde en sık tercih edilen ajanlardır. Topikal kortikosteroidlerle kombine edilebilmeleri ve kortikosteroidlere bağlı uzun dönem yan etkilerin gelişme riskini azaltmaları önemli avantajlarıdır. Ülkemizde kalsipotriol-betametazon propionat kombine preparatı psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. En sık görülen yan etkisi irritasyon olup hiperkalsemi gelişme riski nedeniyle uzun süre kullanımda haftalık kullanım dozu 100 gr' ı aşmamalıdır (161, 163, 165).

2.1.12.2.3. Kalsinörin İnhibitörleri

Kalsinörin İnhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus psoriasisin topikal tedavi seçenekleri arasındadır. Etkilerini stoplazmik bir enzim olan kalsinörin fosfatazi inhibe ederek gösterirler. T hücrelerinden IL-2, IL-4, IL-5, IL-13, TNF alfa ve IFN gama gibi sitokinlerin sentezini engellerler. Kortikosteroidlere bağlı yan etkilere sahip olmadıkları için özellikle yüz ve kıvrım bölgelerinde kullanımları önerilmektedir (6, 165, 166).

2.1.12.2.4. Katran

Kömür katranı antiinflamatuvar, antipruritik, antimitotik ve antibakteriyel etkileri olan ve psoriasis tedavisinde kullanılan en eski ajandır. Kötü kokusu ve leke yapma özelliği nedeniyle artık çok sık kullanılmamaktadır. Kalın skuamli plaklara etkisinin yanı sıra şampuan formları saçlı deri psoriasisinde kullanılabilir (4, 161, 165). Katran, UV ışınlarının etkisini arttıran bir ajandır ve katranın topikal olarak sürülmesinin ardından hastanın UVB ışınına maruz bırakılması Goeckerman yöntemi olarak bilinmekte olup psoriasis tedavisinde güvenli ve etkili bir yöntemdir (6, 165, 166). Follikülit, irritasyon, fotosensitivite ve artmış kanser riski katrana bağlı en önemli yan etkiler olup gebelik ve laktasyon döneminde kullanımı kontrendikedir (6, 165).

2.1.12.2.5. Retinoidler

Topikal retinoidler içinde psoriasisde kullanılabilen ajan tazaroten olup hafif ve orta şiddetli psoriasisde kullanılabilir. Antiinflamatuvar ve keratinosit farklılaşmasını ve proliferasyonunu düzenleyici etkileri vardır (4, 166). Sürülen yerde irritasyon, kaşıntı, eritem en sık görülen yan etkilerdir. Güneşten korunmaya da özen gösterilmelidir. Gebelikte kullanımı kontrendikedir (163, 165).

2.1.12.2.6. Antralin (Ditranol)

Mitokondride serbest radikaller oluşturup DNA sentezini bozarak psoriasisde antiproliferatif etki gösterir. İlacın temas ettiği vücut bölgeleri ve kıyafetlerin boyanması kullanımını kısıtlar. Çok güçlü iritan olup, yüz, genital bölge ve kıvrım bölgelerine uygulanmamalıdır (6, 165, 166).

2.1.12.2.7. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler psoriasis tedavisinde tedaviye yardımcı olarak sıklıkla kullanılırlar. Stratum korneum tabakasını yumuşatıp skuamaları azaltmalarının yanı sıra derinin üzerinde kapatıcı bir tabaka oluşturarak su kaybını da önlerler. Ayrıca nemlendirilmiş deride penetrasyonun artmasıyla, birlikte kullanılan topikal ajanların etkinliği de artırılmış olur. Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan nemlendiriciler ise vazelin ve vazelinli karışımlardır (6, 165).

2.1.12.2.8. Keratolitik Ajanlar

Keratolitik ajanlar, kalın skuamlı plakların kaldırılması için ve diğer topikal ajanların penetrasyonunu arttırmak için psoriasis tedavisinde sıklıkla kullanılır. Salisilik asit topikal bir keratolitik olup keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak etki gösterdiği düşünülmektedir. Sıklıkla kortikosteroidlerle kombine olarak kullanılır ve salisilik asitin keratolitik etkisi ile emilimi artan kortikosteroidlerin daha yüksek etkinlik gösterdiği bilinmektedir. Sık kullanılan bir diğer keratolitik ajan ise üredir (161, 162, 166).

2.1.12.3. Fototerapi

Topikal tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda ilk tedavi seçeneği olarak düşünülmesi gereken yöntem olup UVB, dar bant UVB ve PUVA fototerapi yöntemleri olarak kullanılabilir. Psoriasisde en etkili UV spektrumu 311 nanometre (nm) dalga boyundaki dar bant UVB' dir. UVB, T hücre çoğalması ve

aktivasyonunu baskılar, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptoza neden olur ve langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonlarını etkiler. PUVA' da ultraviyole ile birlikte kullanılan psoralen ise, DNA replikasyonunu baskılayarak hücre çoğalmasını azaltır ve ultraviyole varlığında epidermal hücre DNA' sına sitotoksik etki gösterir (3, 4, 161). Dar bant UVB, kronik plak veya guttat psoriasis olan hastalarda etkili olup, gebelerde de kullanılabilmesi diğer bir avantajdır. PUVA ise topikal tedaviden sistemik tedavilere geçerken en sık kullanılan yöntemdir ve kronik plak tip psoriasisde özellikle ekstremitelerde yerleşimli kalın plaklarda UVB' den daha etkilidir. Gebelik ve çocukluk çağında kullanımı kontrendike olup karsinogenezis riski nedeniyle 200 seans aşılmamalıdır (161, 166). Fototerapiye bağlı fototoksik reaksiyonlar, eritem, kaşıntı gibi erken dönem yan etkiler, kronik aktinik hasar, oküler hasar, immünolojik değişiklikler ve kanser gelişimi gibi geç dönem yan etkiler görülebilir (3, 6, 161).

2.1.12.4. Sistemik Tedavi

Psoriasisde kimlerin sistemik tedavi adayı olduğuna karar vermek için hastalığın şiddetini değerlendirmek gerekir ve bunun için VYA ve/ veya PAŞİ hesaplanarak ortaya çıkarılan " onlar kuralı " kullanılır. Buna göre $VYA \leq 10$ ve/ veya $PAŞİ \leq 10$ olanlar hafif psoriasis olarak değerlendirilir ve topikal ve/veya fototerapi ile tedavi edilir. Ancak avuç içi ve / veya ayak tabanı tutulumu, görünür alanların tutulumu, genital tutulumu, saçlı deride şiddetli tutulumu, en az iki tırnakta onkoliz veya onikodistrofisi, kaşıntı, ağrı, yanma gibi ek şikayetleri ve artrit varlığı gibi durumlardan en az birine sahip olan psoriasis hastalarında $VYA \leq 10$ ve/ veya $PAŞİ \leq 10$ olsa bile hastalık orta- şiddetli gibi değerlendirilerek sistemik tedavi kullanılabilir. $PAŞİ \geq 10$ ve/ veya $VYA \geq 10$ olan hastalar ise orta-şiddetli grupta olup tedavi seçenekleri sistemik konvansiyonel tedaviler, kombinasyon tedavileri veya biyolojik tedavilerdir (162, 163, 167).

2.1.12.4.1. Retinoidler

Retinoidler A vitamininin metabolitleri ve sentetik analogları olup psoriasisde ilk kullanılan retinoid etretinatır. Ancak asitretinin lipofilik özelliğinin etretinata göre 50 kat daha az olması ve yarılanma ömrünün 48 saat gibi kısa bir süre olması nedeniyle günümüzde psoriasisde kullanılan tek retinoid asitretindir (6, 162, 167). Asitretin, keratinosit proliferasyonunu düzenlemesi, antiinflamatuvar, immünmodülatör ve apoptozisi indükleyici etkileri nedeniyle psoriasis tedavisinde endike olup, plak, palmoplantar, guttat, püstüler ve eritrodermik psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Tedaviye 0.3- 0.5 mg/ kg dozla başlanıp, yanıtı olmadığına 1- 1.5 mg/ kg 'a kadar çıkılabilir. PUVA ile kombine edildiğinde kalın, dirençli plak lezyonlarda daha iyi yanıt alınmaktadır ve bu kombinasyon tedavisine re-PUVA da denilmektedir. Yan etkileri keilitis, kserozis kutis, karaciğer toksisitesi, hiperkolesterolemi, hiperostozis, saç dökülmesi, tırnak bozukluğu, kas ağrıları, psödötümör serebri ve en önemlisi teratojenitedir (6, 161, 166). Orta- ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek yetmezliği, üç yıl kontrasepsiyon sağlanamayacak üreme çağındaki kadın hasta, gebelik, laktasyon ve alkolizm durumlarında kullanımı kesin kontrendikedir (4, 162). Her yaş grubunda kullanılabilmesi, immunsupresyon yapmaması, diğer sistemik ajanlarla kombine edilebilmesi, toplam doz ve süre sınırının olmaması en önemli avantajlarıdır (6, 166).

2.1.12.4.2 Metotreksat

Metotreksat, psoriasis tedavisinde en sık kullanılan sistemik ajanlardan olup, bir folik asit antagonistidir. Dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek dihidrofolik asitin tetrahidrofolik asite dönüşümünü inhibe eder ve pürin ve timidin sentezini, dolayısıyla da DNA sentezini engeller. Ayrıca timidilat sentetaz inhibisyonu yaparak hücre bölünmesini S fazında durdurur. Bu şekilde keratinosit proliferasyonunu inhibe etmesinin yanı sıra, antiinflamatuvar ve immünmodülatör etkileri de vardır (3, 4, 6, 167). Orta ve şiddetli plak psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde endikedir. Başlangıç dozu 5-

15 mg/ hf olup zamanla 15- 25 mg/ hf parenteral ya da 24- 36 saatlik sürede bölünmüş dozlarda oral olarak verilebilir (3, 161, 166). Metotreksat kullanımına bağlı en sık yan etki bulantı, kusma, iştahsızlık, gastrik ülser ve stomatit gibi gastrointestinal sistem yan etkileri olmakla birlikte halsizlik, fotosensivite, saç dökülmesi, akciğer fibrozisi, lenfoma, karaciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu ve kemik iliği baskılanmasına bağlı anemi, lökopeni ve trombositopeni de görülebilir (3, 4, 161, 167). Özellikle gastrointestinal yan etkilerin azaltılması için metotreksatın subkutan veya intramuskuler olarak kullanılması, folik asit desteği yapılması, haftalık dozun bölünerek verilmesi, ilacın yatarken veya yiyeceklerle beraber alınması önerilebilir. Metotreksat kullanımını en çok sınırlandıran yan etki ise karaciğer toksisitesi olup, karaciğer toksisitesi açısından risk faktörleri olmayan hastalarda 3,5- 4 gr kümülatif metotreksat dozuna ulaşınca karaciğer biopsisi yapılması, biopsisiz daha yakından AST takibi yapılması, tedavinin kesilmesi ya da başka bir ilaca geçilmesi yaklaşımlarından birisinin uygulanması önerilmektedir (6, 162, 167). Metotreksat tedavisinin kesin kontrendike olduğu durumlar ise, gebelik ve laktasyon, yetersiz kontrasepsiyon, çocuk sahibi olmayı planlayan erkek ve kadın hastalar, ilaca karşı hipersensivite, ciddi karaciğer hastalığı, ileri derece böbrek yetmezliği, ileri derecede azalmış akciğer fonksiyonu, immün yetmezlik, kronik alkolizm, tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi enfeksiyonlar, aktif peptik ülser ve lökositopeni, trombositopeni ve anemi gibi hematolojik değişiklikler olarak sayılabilir (3, 6, 162, 167).

2.1.12.4.3. Siklosporin

Siklosporin, T hücre aktivasyonunun ilk fazını baskılayarak immünsüpresyon yapar, siklofiline bağlandıktan sonra ortaya çıkan kalsinörine bağlanarak sinyal iletim yollarını inhibe eder ve IFN gama ve IL-2 gibi inflamatuvar sitokinleri baskılayarak T hücre aktivasyonunu engeller (4, 6, 167). Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlar içinde en çabuk etki gösteren ajan olduğundan, psoriasis alevlenmelerini kontrol etmek istendiğinde ve hızlı remisyona gerektiğinde ilk seçilebilecek ajandır (4, 166). Plak psoriasis, püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde endikedir (162, 166, 167). Başlangıç dozu 2,5 mg/ kg/ gün olup

duruma göre 5 mg/ kg/ güne kadar çıkılabilir. İdame tedavisi alan hastalarda remisyon süresi uzarken, ilacın iyileşme sonucu aniden kesilmesi ile sıklıkla kısa sürede nüks gözlenir. Siklosporinin devamlı olarak kullanım süresi en fazla 2 yıl olmalıdır. En önemli yan etki akut veya kronik nefrotoksisite olup, takiplerde serum kreatin değeri başlangıç değerine göre % 30 oranında yükselirse doz azaltılmasına ek olarak bol sıvı tüketilmesi önerilmeli, yükselme devam ederse tedavi kesilmelidir (6, 161, 167). Diğer yan etkileri arasında; hipertansiyon, hiperlipidemi, hipertrikoz, trombositopeni, diş eti hipertrofileri, bulantı, kusma, pareteziler, baş ağrısı, karın ağrısı, kas ağrıları, gastrik ülser, akneiform döküntüler ve kilo alımı sayılabilir. Hiperpotasemiye neden olabileceğinden hastaya diyetle potasyumdan zengin beslenmemesi söylenir. Bunun yanı sıra magnezyum düzeyini de düşürebilir (4, 6, 166). Böbrek yetmezliği, kontrol altına alınamayan hipertansiyon, ciddi enfeksiyon, siklosporine karşı aşırı duyarlılık, eş zamanlı immünsüpresif ilaç kullanımı ve geçmişte veya mevcut malignite varlığında kullanımı kontrendikedir (4, 6, 167).

2.1.12.4.4. Biyolojik Ajanlar

Biyolojik ajanların yüksek tedavi maliyetleri ve psoriasisdeki uzun dönem etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin henüz net olarak bilinmemesi nedeniyle, bu tedavilerin uygulanacağı hastalar belirli kriterlere göre seçilmelidir. Biyolojik tedavinin uygun olabilmesi için hastalığın şiddetli seyretmesine ek olarak şu koşullardan en az birine sahip olunmalıdır; standart sistemik tedaviler hasta tarafından iyi tolere edilememeli, standart sistemik tedaviler ile yan etki görülmüş veya yan etki görülme riski yüksek olmalı, hastada sistemik tedavi kullanımını engelleyen şiddetli bir komorbidite bulunmalı, en az 3 ay süre ile uygulanan standart tedavilere yanıt alınamamış olmalı, hastalık sadece hastaneye yatırılarak kontrol altına alınabilmeli, stabil olmayan, yaşamı tehdit eder tipte eritrodermik veya püstüler psoriasis olmalı, deri tutulumuna psoriatik artrit eşlik ediyor olmalıdır (6, 164, 168). Aktif enfeksiyon varlığında, malignite varlığında, gebelik ve laktasyon döneminde, demyelinizan hastalık varlığında,

ileri derece kalp yetmezliğinde ve ilaca karşı aşırı duyarlılık varlığında kullanımları kontrendikedir (6, 162, 164, 168).

Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanları üç grupta değerlendirilebiliriz: TNF-alfa inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, etanersept), T hücre inhibitörleri (efalizumab, alefasept) ve IL-12-23 yolu inhibitörleri (ustekinumab) (6, 161, 164).

2.1.12.4.4.1. Etanersept

İnsan dimerik füzyon proteini olan Etanersept, insan IgG1' in kristalize edilebilir (Fc) kısmıyla birleştirilmiş TNF- α reseptöründen oluşmaktadır. Haftada 2 kez subkutan (SC) olarak 25- 50 mg ya da haftada 1 kez SC 50 mg şeklinde uygulanabilir (164, 168, 169). Etanerseptin en sık gözlenen yan etkisi hafif şiddette enjeksiyon yeri reaksiyonları olup kardiyomyopati gibi ciddi yan etkiler nadir görülür (162, 164, 168). Sekiz yaş üstü psoriasis veya psoriatik artritli çocuklarda güvenle kullanılabilir ayrıca püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis ve tırnak psoriasisinde de etkilidir. Hepatit B ve C enfeksiyonu olan psoriatik hastalarda da kısa dönem kullanımda nispeten etkili ve güvenilir bulunmuştur (49, 168).

2.1.12.4.4.2. İnfliksimab

İnfliksimab, fare ve insan kaynaklı, şimerik monoklonal TNF- α antikorudur (164, 168- 170). Tedavide 0, 2. ve 6. haftalarda intravenöz (IV) 2- 3 saatlik infüzyonla genellikle 5 mg/ kg dozda kullanılmakta, sonrasında 8 haftada bir benzer dozda tedaviye devam edilmektedir (6, 49, 161, 168, 170). Akut, şiddetli ve sistemik tedaviye dirençli psoriasis ve psoriatik artritte iyi bir tedavi alternatifidir (6, 49, 161, 168). Çeşitli yan etkiler görülebilse de en önemli yan etkilerinden biri infüzyonla ilişkili erken tipte hipersensitivite reaksiyonlarıdır. Bu reaksiyonlar anti-şimerik antikorlara bağlı olarak geliştiğinden, infliksimabla birlikte düşük doz metotreksat ve azatioprin gibi immünsüpresif ajanların birlikte

kullanılması, infüzyon reaksiyonlarının görülme sıklığını azaltabilir (6, 164, 168). Göğüs ağrısı, dispne, ürtiker, hipotansiyon gibi hipersensivite reaksiyonu semptomları gelişmesi durumunda infüzyon süresinin uzatılması veya infüzyonun stoplanması, profilaksi için ise antihistaminik, kortikosteroid ve parasetamol ile premedikasyon yapılması önerilmektedir (49, 162, 168).

2.1.12.4.4.3. Adalimumab

Tamamen insan kaynaklı anti TNF- α IgG1 monoklonal antikorudur. Şiddetli ve sistemik tedaviye dirençli psoriasis ve psoriatik artritte endikedir. Psoriasis tedavisinde ilk gün uygulanan 80 mg'lık başlangıç dozundan sonra, 1. haftadan itibaren her 2 haftada bir 40 mg'lık SC enjeksiyonlar şeklinde uygulanır (6, 49, 161, 164, 168). Tedavi sırasında en sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesindeki ağrı ve eritem olup, genellikle 2 ay içinde kendiliğinden geriler. Sık gözlenen diğer yan etkiler arasında yorgunluk, bulantı, baş ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonları, sinüzit ve morbiliform deri döküntüleri sayılabilir (6, 49, 162, 168).

2.1.12.4.4.4. Efalizumab

Lökosit fonksiyon antijeni-1 (LFA-1)'in a alt ünitesi olan farklılaşma kümesi 11a'ya (CD11a) karşı geliştirilmiş IgG1 monoklonal antikorudur (164, 169). Psoriasis tedavisinde daha önce ülkemizde de kullanılmış olan efalizumab, 2009 yılında progresif multifokal lökoensefalopati yan etkisi nedeniyle tedaviden kaldırılmıştır (168).

2.1.12.4.4.5. Alefasept

İnsan LFA-3 (CD 58)'ün ekstraselüler kısmı ile insan IgG' nin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteinidir. Psoriasisde 7,5 mg IV veya 15 mg intramuskuler (IM) dozda haftada 1 kez olmak üzere 12 hafta süreyle uygulanır

(168, 169). En önemli yan etkisi T lenfosit azalması olup, tedavi sırasında CD4 (+) T hücre sayısının haftada bir veya iki haftada bir kez kontrol edilmesi önerilmektedir. Alefasept, psoriasis tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Yönetimi (FDA) tarafından onaylanmış ilk biyolojik ajan olup Avrupa Birliği (AB) ülkelerinde ve ülkemizde kullanılmamaktadır (168).

2.1.12.4.4.6. Ustekinumab

Ustekinumab, saf insan IgG1 monoklonal antikoru olup, IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini bağlayarak etki gösterir. Psoriasisde 45 mg dozda, 0. ve 4. haftalarda ve sonrasında 12 haftada bir SC enjeksiyon şeklinde uygulanır. Vücut ağırlığı 100 kg' dan daha fazla olan hastalarda doz 90 mg olarak verilebilir. Konvansiyonel tedaviye ve diğer biyolojik ajanlara dirençli psoriasisde ve psoriatik artritte etkilidir. Sık rastlanan yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı, öksürük ve artralji sayılabilir (6, 162, 168).

2.2. Adipokinler ve Visfatin

Beyaz yağ dokusu, primer olarak adipositlerden oluşan ve TG formunda enerji depolayan ve birçok fizyolojik fonksiyonları olan endokrin bir organdır (9, 10, 15, 171). İnsülinle ilişkili mekanizmalar, lipid ve glikoz metabolizması, vasküler değişiklikler ve koagülasyon beyaz yağ dokusunun fizyolojik fonksiyonları arasında sayılabilir. Bu süreçlerdeki asıl mekanizmalar, stromal vasküler fraksiyon hücrelerinin veya adipositlerin salgıladığı adipokinler aracılığıyla olur (9, 10, 15). Adipokinlerin salınımı, ağırlıklı olarak makrofajlardan oluşan bağışıklık hücrelerinin beyaz yağ dokusunu infiltre etmesi sonucu oluşan inflamatuvar sürecin adipositleri uyarması sonucu oluşur (9, 171). Bugün için, adiponektin, leptin, rezistin ve retinol bağlayıcı protein-4 gibi birçok adipokin tanımlanmıştır (15, 172, 173). Beyaz yağ dokusuna bağlı oluşan abdominal obezite durumunda, adipositlerde oluşan disregülasyona bağlı olarak kronik

inflamasyon, MS ve kardiovasküler hastalık gelişme riskinde artış olduğu gözlemlenmiştir (10, 171, 174). Psoriasisle MS ve kardiovasküler hastalık görülme sıklığı artmıştır (60, 62, 175, 176). Obezite ile psoriasisle ortak yaygın inflamatuvar bir ilişki vardır (13, 104- 106, 177). Dolayısıyla bu psoriasis ve obezite ilişkisinde ve psoriasisle bağlı gelişebilecek komorbiditelerin patogenezinde adipokinler önemli rol oynarlar (10, 13, 15, 177).

Visfatin, insan ve farelerde ağırlıklı olarak visseral beyaz yağ dokusundan salınan, ilk önce pre-B hücre koloni büyüme faktörü olarak tanımlanan, 52 kilodalton (kDa) ağırlığında son zamanlarda keşfedilmiş, yeni bir adipokindir (12, 178, 179). Nötrofil, monosit ve makrofajlar gibi çeşitli birçok epitelyal ve endotelyal hücreler, inflamatuvar stimulusun indüklenmesiyle visfatin salınımına neden olabilirler. Visfatinin CD40, CD80 ve intersellüler adezyon molekülü-1 gibi kostimülatör molekülleri indükleyerek T hücre aktivasyonu yapmak gibi birçok proinflamatuvar ve immünmodülatör özellikleri vardır (12, 13). Visfatin ayrıca insülin reseptörlerine. bağlanarak insülin benzeri etki göstermektedir (12, 13, 178).

Visfatinin çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarla da ilişkili olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda visfatinin romatoid artrit inflamatuvar sürecinde rol aldığı gösterilmiştir. Otero ve arkadaşları, visfatin düzeylerinin romatoid artritli hastalarda yükseldiğini göstermiştir (180). Matsui ve arkadaşları, romatoid artritli hastaların sinovial dokusunda ve periferik kandaki lökositlerinde visfatinin ekspresyonunda artış olduğunu saptamıştır (181). Moschen ve arkadaşları ise, Crohn hastaları ve ülseratif kolitli hastalarda visfatin düzeylerinin yükseldiğini ve bu hastalarının kolon dokusunda visfatinin mesajcı ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun arttığını belirlemiştir (182). Dahl ve arkadaşları, aterosklerotik plakların visfatin ekspresyonunu arttırdığını göstermişlerdir ve bu hastalarda visfatinin aterogenezis ve plak destabilizasyonunda rolü olduğunu ve plak rüptürü ve akut MI gelişiminde rol alabileceğini saptamışlardır (183). Bununla birlikte, yapılan çalışmalarda akut akciğer hasarı ve sepsiste de visfatin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir (184, 185).

Psoriasis hastalarında ise, in vivo çalışmalarda visfatin gen ekspresyonunda artış olduğu saptanmıştır. In vitro çalışmalarda da visfatinin insan keratinositlerinde hem TNF alfa tarafından indüklenen CXCL kemokin ligand 8 ve 10' u hem de CXCL kemokin ligand 20 sekresyonunu ve mRNA ekspresyonunu arttırdığı belirlenmiştir. Bu nedenle visfatin, tip 1 ve tip 17 yardımcı T hücrelerinin ve nötrofillerin deriye infiltrasyonuna katkıda bulunur ve böylece psoriasis patofizyolojisinde rol oynar (16). Serum visfatin düzeyinin psoriasis hastalarında VKİ ve bel çevresi gibi faktörlerden bağımsız olarak yüksek olduğu saptanmıştır (14, 15). Ayrıca psoriasis hastalığının şiddeti ve süresi arttıkça serum visfatin düzeylerinin de artmış olduğu belirlenmiştir (14). Bununla birlikte, visfatin düzeyleri miyokard infarktüsündeki aterosklerotik plaklarda arttığından visfatin, psoriasis ve kardiovasküler morbiditeler arasında bir bağlantı sağlayabilir (183).

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi İnsan Etik Kurulu' nun 2014-08 No' lu karar ve 30.04.2014 tarihli onayı ile yapılmış olup vaka- kontrol tipinde bir araştırmadır.

Hastalara poliklinikte çalışma ve içeriği hakkında detaylı bilgilendirme yapılmıştır ve hastalardan çalışmaya katılmayı kabul ettiklerine dair yazılı onamları alınmıştır.

3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması

Çalışmamızdaki hastalar 01.05.2014 - 01.02.2015 tarihleri arasında Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalardan seçilmiştir. Çalışmadaki hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Her grupta 40 hasta olmak üzere toplamda 120 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta grupları şöyledir:

1. grup: Orta veya şiddetli psoriasis ve metabolik sendromu olan hastalar
2. grup: Orta veya şiddetli psoriasis olan ama metabolik sendromu olmayan hastalar (bu grupta biyokimya laboratuvarında serum visfatin düzeyleri çalışılırken bir hastanın kitinde teknik bir problem çıktığından 39 hasta çalışmada yer almıştır)
- 3.grup: Metabolik sendromu ve psoriasis olmayan, dermatoloji polikliniğine farklı bir şikayetle başvurmuş hastalar

3. grup kontrol grubunu oluşturmaktadır. Kontrol grubunu oluşturan hastalar, psoriasis olup metabolik sendromu olmayan hastalardan oluşan 2. grup hastalarıyla benzer yaş ve cinsiyette seçilmiştir.

Ayrıca hastalarda psoriasisle bağlı saç ve tırnak tutulumu olup olmadığı tespit edildi. Hastalardan sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, kaç yıldır psoriasis hastası oldukları, psoriasis nedeniyle almakta oldukları ve daha önce aldıkları tedaviler sorgulandı. Hastalarda psoriasisin hangi klinik formunun olduğu kaydedildi.

Psoriasis hastalarında çalışmaya alınmama kriterleri ise şöyledir:

- 18 yaşın altında olmak
- Psoriasis hastalığının hafif şiddette olması (PAŞİ <7)
- Düzenli alkol kullanıyor olmak
- Akut veya kronik karaciğer hastalığı varlığı
- NAYKH' na neden olabilecek olan, uzun süreli amiodaron, stilbestrol, tamoksifen, yüksek doz kortikosteroid, nifedipin ve diltizem kullanımı öyküsü olması
- NAYKH' na neden olabilecek olan, uzun süreli total parenteral beslenme, hızlı kilo kaybı, jejunioileal bypass, lipodistrofi, insülin reseptör mutasyonları, abetalipoproteinemi, çölyak hastalığında diyet sonrası hızlı kilo alımı veya Wilson hastalığı öyküsü olması.

3.2. PAŞİ Skorlarının Hesaplanması

Psoriasisli hastaların lezyonlarının yaygınlığı ve şiddeti PAŞİ skora göre değerlendirildi. PAŞİ skora göre vücut; baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere 4 ana bölgeye ayrıldı. Bu bölgelerin, sırasıyla, toplam vücut yüzeyinin %10, %20, %30 ve %40 'ını oluşturduğu kabul edildi. Dört bölgenin her biri için ayrı ayrı olmak üzere, psoriasisten etkilenen alan, tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0 ile 6 (%10' un altında ise 1, %10- 29 ise 2, %30- 49 ise 3, %50- 69 ise 4, %70- 89 ise 5, %90- 100 ise 6) arasında sayı değeri verilerek hesaplandı. Her bölge için eritem, indürasyon ve deskuamasyon varlığı 0- 4 arasında (bulgu yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, çok belirgin ise 4) puanlandırıldı. Sonuç olarak, her bölgenin eritem, indürasyon ve deskuamasyon varlığından elde edilen puanlar toplandı, lezyonların vücudun yüzde kaçını kapladığı saptandı, son olarak ta bulunan değerler çarpılarak PAŞİ skoru hesaplandı (4, 6). PAŞİ skoru <7 olanlar hafif, 7 ve 12 arası olanlar (7 ve 12 dahil) orta, 12' den yüksek olanlar şiddetli olarak değerlendirildi (186).

3.3. Metabolik Sendromlu Hastaların Belirlenmesi

Hastaların MS olup olmadıkları hastane verilerindeki eski tanıları, kan tahlili sonuçları (Açlık kan şekeri, HDL ve TG düzeyleri) ve kullandığı ilaçların listeleri taranarak ve dermatoloji polikliniğinde bel çevreleri ölçülerek NCEP ATP III kriterlerine göre belirlendi.

Tablo 6: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (57).

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)
- Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl)
- Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)
- Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg)
- Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

3.4. VKİ hesaplanması, Bel ve Basen Ölçümlerinin Yapılması

Dermatoloji polikliniğinde bel çevreleri ölçülmesinin yanı sıra, boy ve kilo ölçümleri yapıldı ve VKİ'leri hesaplandı. Hastaların bel çevresi, kişi ayakta iken, en alt kosta ile prosessus spina ilaca anterior superior arasındaki belin en ince yerinden ölçüldü. Hastaların ayrıca boy ve kilo ölçümleri de yapıldı. Vücut kitle indeksi ise, kilogram cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle hesaplandı (187).

Tablo 7: VKİ' ne göre erişkinlerde obezitenin sınıflandırılması (187).

Vücut Kitle İndeksi (kg/m ²)	
Zayıf	<18.5
Normal	18.5-24.9
Kilolu	25.0-29.9
Obez	≥30.0
Sınıf 1	30.0-34.9
Sınıf 2	35.0-39.9
Sınıf 3 (aşırı, morbid)	≥40.0

3.5. NAYKH Varlığının Değerlendirilmesi

Hastalarda NAYKH varlığına bakılarak NAYKH' nın psoriasisle olan ilişkisini araştırmak amacıyla hastalara hastanemiz Radyoloji bölümünden Dr. Mustafa Reşorlu tarafından ultrasonografi tetkiki yapıldı. Karaciğer yağlanmasını değerlendirmek için hastaların hastane verilerindeki eski tetkiklerinden AST ve ALT değerleri incelendi.

Tablo 8: NAYKH 'nın USG ile evrenmesi (114).

Grade I	Hafif difüz ekojenite artışı mevcuttur, diyafragm ve intrahepatik damarların duvarları normal görünümündedir.
Grade II	Orta derecede ekojenite artışı, diyafragm ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur
Grade III	Belirgin eko artışı, diyafragm, intrahepatik damar duvarları ve sağ lob posterioru görüntüsünde ileri derecede veya tamamen silinme mevcuttur

3.6. Serum Visfatin Ölçümü

Yine bu hasta gruplarının hastanemiz Klinik Biyokimya laboratuvarlarında visfatin düzeyleri saptanarak psoriasisle ilişkili olup olmadıkları değerlendirildi. Bunun için hastalardan 5 ml venöz kan alındı. Visfatin düzeyleri alınan bu kandan hastanemiz Klinik Biyokimya laboratuvarlarında yarışmalı enzim inhibisyon immunoassay (ELISA) yöntemiyle değerlendirildi.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen verilerin analizi Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) versiyon 19.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı verilerin sunumunda ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, frekans ve yüzde değerleri kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda normal dağılım gösteren değişkenler için bağımsız gruplarda iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve analiz edilecek değişkenler normal dağılım göstermediği için Mann Whitney U testi kullanıldı. Bağımlı, bağımsız değişkenlerin tek değişkenli analizinde ki- Kare testi kullanıldı. Vaka grubunda sürekli değişkenler arasındaki ilişki Spearman's korelasyon testi ile incelendi. Sayısal değişkenlerde ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenler için Varyans Analizi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Kruskal Wallis Varyans Analizi kullanıldı. İkişerli karşılaştırmalar Mann Whitney U testi kullanılarak yapıldı ve Bonferroni düzeltilmesi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel anlamlılık değerinin (P- değeri) 0,05 'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamızda 80 psoriasis hastası ve 40 kontrol hastası yer aldı. 80 psoriasis hastası, metabolik sendromu olan ve olmayan olmak üzere 40' ar kişilik gruplara ayrıldı. Kontrol grubunu oluşturan hastalar ise, psoriasis ve metabolik sendromu olmayan hastalardan seçildi. Kontrol grubunu oluşturan hastalar, metabolik sendromu olmayan psoriasis hastaları ile benzer yaş ve cinsiyette idi.

Metabolik sendromu olan hastaların yaş ortalaması $59,4 \pm 11,9$ iken olmayan hastaların yaş ortalaması $44,6 \pm 18,2$ idi. Metabolik sendromu olan hastaların yaş ortalamaları daha yüksekti ve bu oran istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$). Metabolik sendromu olmayan grupta erkeklerin oranı daha fazlayken, metabolik sendromu olan hasta grubunda kadınlar daha fazla oranda yer almaktaydı ($p = 0,044$) (Tablo 9).

Tablo 9: Hastaların yaş ortalamaları ve cinsiyete göre dağılımları.

Demografik Özellikler	MS Yok		MS Var		p
	ortalama \pm ss	Minimum-maksimum	ortalama \pm ss	Minimum-maksimum	
Yaş	44,6 \pm 18,2	18-78	59,4 \pm 11,9	33-87	<0,001
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p*
Erkek	25	62,5	16	40,0	0,044
Kadın	15	37,5	24	60,0	

Yüzde: sütun yüzdesi
p: mann whitney u testi
p*: ki kare test

Psoriasis hastaları klinik alt tipleri açısından değerlendirildiğinde 80 hastanın 68'inde (%85) plak psoriasis saptandı. Bu gruptan sonra en sık görülen klinik tipler 3'er hastada saptanan plak ve guttat psoriasis birlikteliği ile plak ve palmoplantar psoriasis birlikteliği idi (tablo 10).

Tablo 10: Hastaların psoriasis klinik alt tiplerine göre dağılımları.

Psoriasis alt tipi	Sayı	Yüzde
guttat	2	2,5
plak	68	85,0
plak ve guttat	3	3,8
plak ve invers	1	1,2
plak ve palmoplantar	3	3,8
plak ve püstüler	2	2,5
palmoplantar	1	1,2
Toplam	80	100,0

Yüzde: sütun yüzdesi

Metabolik sendromu olmayan 40 psoriasis hastasının 33' ünde (%82.5) plak psoriasis saptanmışken, metabolik sendromu olan 40 hastanın 35' inde (%87.5) plak psoriasis saptandı (Tablo 11).

Tablo 11: Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların psoriasis alt tiplerine göre dağılımları.

Psoriasis alt tipi	MS Yok		MS var		Toplam	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
g	2	100,0	0	0,0	2	100,0
p	33	48,5	35	51,5	68	100,0
p ve g	3	100,0	0	0,0	3	100,0
p ve i	0	0,0	1	100,0	1	100,0
p ve pp	1	33,3	2	66,7	3	100,0
p ve pü	1	50,0	1	50,0	2	100,0
pp	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Toplam	40	50,0	40	50,0	80	100,0

Yüzde: satır yüzdesi

g: guttat, p: plak, i: invers, pp: palmoplantar, pü: püstüler

Psoriasis hastalarının önceden aldıkları sistemik tedaviler sorgulandığında, metabolik sendromu olmayan 40 hastanın 12' sinin (%30), metabolik sendromu olan 40 hastanın ise 14' ünün (%35) daha önce hiç sistemik tedavi almadıkları saptandı. En sık kullanılan ilaçlar açısından bakıldığında, metabolik sendromu olmayan grupta 9 hasta (%22,5) sadece siklosporin kullanmıştı. Metabolik sendromu olan grupta ise 13 hasta (%32,5) sadece metotreksat kullanmıştı (Tablo 12).

Tablo 12: Metabolik Sendromu olan ve olmayan psoriasis hastalarının daha önce kullandıkları sistemik ilaçlar.

Kullandığı ilaç		MS					
		Yok		Var		Toplam	
		Sayı(N)	Yüzde (%)	Sayı(N)	Yüzde (%)	Sayı(N)	Yüzde (%)
Eski ilaç	m	4	23,5	13	76,5	17	100,0
	m,a	2	50,0	2	50,0	4	100,0
	m,s,a	0	0,0	1	100,0	1	100,0
	m,s,a,ad	0	0,0	1	100,0	1	100,0
	a	7	63,6	4	36,4	11	100,0
	s	9	75,0	3	25,0	12	100,0
	s,m	1	100,0	0	0,0	1	100,0
	s,m,a	2	100,0	0	0,0	2	100,0
	s,a	2	50,0	2	50,0	4	100,0
	t	12	46,2	14	53,8	26	100,0

Yüzde: satır yüzdesi

m: metotreksat, a: asitretin, s: siklosporin, ad: adalimumab, t: topikal (hiç sistemik tedavi almamış)

Psoriasis hastalarının halen kullandıkları sistemik tedaviler incelendiğinde, metabolik sendromu olmayan 40 hastanın 27' sinin (%67,5), metabolik sendromu olan 40 hastanın ise 33' ünün (%82,5) sadece topikal tedavi kullandıkları, hiç sistemik tedavi almadıkları saptandı. En sık kullanılan ilaçlar açısından bakıldığında, metabolik sendromu olmayan grupta 4 hasta (%10) siklosporin, 4 hasta (%10) metotreksat, 4 hasta (%10) da asitretin kullanıyordu. Metabolik sendromu olan grupta ise 3 hasta (%7,5) asitretin kullanıyordu (Tablo 13).

Tablo 13: Hastaların halen kullandıkları sistemik ilaçlara göre dağılımları.

Kullandığı ilaç		MS					
		Yok		Var		Toplam	
		Sayı(N)	Yüzde(%)	Sayı(N)	Yüzde(%)	Sayı(N)	Yüzde(%)
	ad	1	100,0	0	0,0	1	100,0
	m	4	80,0	1	20,0	5	100,0
	a	4	57,1	3	42,9	7	100,0
	i	0	0,0	1	100,0	1	100,0
	s	4	66,7	2	33,3	6	100,0
	t	27	45,0	33	55,0	60	100,0

Yüzde: sütun yüzdesi

m: metotreksat, a: asitretin, s: siklosporin, ad: adalimumab, i: infliksimab t: topikal

Hasta grupları vücut ölçüm değerleri açısından karşılaştırıldığında, metabolik sendromu olan grupta VKİ, bel çevresi ve basen çevresi ortalamaları, metabolik sendromu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$). İki grup arasında boy ve kilo ölçümleri karşılaştırıldığında ise, metabolik sendromu olmayan grubun boy ortalaması istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekken, kilo ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,001^*$, $p=0,124^*$) (Tablo 14).

Tablo 14: Hasta gruplarının vücut ölçüm değerleri açısından karşılaştırılması.

	MS Yok		MS Var		p
	ort±ss	Min-max	ort±ss	Min-max	
Bel çevresi	89,48±12,01	64,00-132,00	104,28±8,15	91,00-133,00	<0,001
Basen çevresi	98,67±10,85	86,00-145,00	106,65±8,62	91,00-129,00	<0,001
Boy	169,60±8,58	150,00-190,00	162,67±9,45	139,00-180,00	0,001*
Kg	76,30±17,81	51,00-150,00	82,00±14,86	58,00-120,00	0,124*
VKi	26,45±5,85	20,00-53,10	31,03±5,56	21,30-53,30	<0,001

ort: ortalama, ss: standart sapma

min: minimum, max: maksimum

p: mann whitney u testi

*: iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi

yüzde: satır yüzdesi

Hasta grupları VKİ açısından karşılaştırdığında, her iki grupta da 15' er hasta (%37,5) fazla kiloluydu. Metabolik sendromu olmayan hastalardan 8 kişi (%20) obez iken, metabolik sendromu olan hastaların 22' si (%55) obezdi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 15).

Tablo 15: Hastaların VKİ sınıflamasına göre dağılımları

BMI Sınıflaması	MS (-)	MS (+)	p
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
<18,5 (zayıf)	0 (0,0)	0 (0,0)	<0,001
18.5-24.99 (normal)	17 (42,5)	3 (7,5)	
25-30 (fazla kilolu)	15 (37,5)	15 (37,5)	
>30 (obez)	8 (20,0)	22 (55,0)	

p: ki kare testi, yüzde: sütun yüzdesi

Metabolik sendromu olmayan hasta grubu ile kontrol grubu VKİ açısından karşılaştırıldığında, hasta grubunda 15 hasta (%37,5), kontrol grubunda ise 17 hasta (%42,5) fazla kiloluydu. Hasta grubunda 8 kişi (%20) obez iken, kontrol grubunda obez hasta sayısı 4' tü (%10). Bu oran istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,290) (Tablo 16).

Tablo 16: MS (-) Hastaların ve kontrol grubunun VKİ sınıflamasına göre dağılımları.

BMI Sınıflaması	MS (-)	Kontrol	p
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
<18,5 (zayıf)	0 (0,0)	1 (2,5)	
18.5-24.99 (normal)	17 (42,5)	18 (45,0)	0,290
25-30 (fazla kilolu)	15 (37,5)	17 (42,5)	
>30 (obez)	8 (20,0)	4 (10,0)	

p: ki kare testi, yüzde: sütun yüzdesi

Metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda psoriasisde saç ve tırnak tutulumu açısından istatistiksel fark saptanmadı (sırasıyla $p=0,023$; $p=0,074$). Metabolik sendromu olmayan hastalar daha fazla oranda sigara kullanıyordu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,007$) (Tablo 17).

Tablo 17: Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların tırnak ve saç tutulumlarına ve sigara kullanma durumlarına göre dağılımı.

	MS Yok		MS var		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Saç tutulumu					
Var	38	95,0	31	77,5	0,023
Yok	2	5,0	9	22,5	
Tırnak tutulumu					
Var	24	60,0	16	40,0	0,074
Yok	16	40,0	24	60,0	
Sigara					
Kullanıyor	23	57,5	11	27,5	0,007
Kullanmıyor	17	42,5	29	72,5	

Yüzde: sütun yüzdesi
p: ki kare testi

Psoriasisli hastalarla sağlıklı kontrol grubu sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında kontrol grubunda sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,046$) (Tablo 18).

Tablo 18: Psoriasisli hastalarla kontrol grubunun sigara kullanımı açısından karşılaştırılması

	Kontrol (n=40)	Hasta (n=80)	p
sigara	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
Kullanıyor	30 (75,0)	46 (57,5)	0,046
kullanmıyor	10 (25,0)	34 (42,5)	

p: Ki-Kare Testi, yüzde: sütun yüzdesi

Metabolik sendromu olmayan hasta grubuyla sağlıklı kontrol grubu sigara kullanımı açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda sigara kullanma oranı istatistiksel olarak daha fazlaydı ($p=0,003$) (Tablo 19).

Tablo 19: Metabolik sendromu olmayan hasta grubuyla kontrol grubunun sigara kullanımı açısından karşılaştırılması.

	MS Yok		Kontrol		
Sigara	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p
Kullanıyor	23	57,5	11	27,5	0,003
Kullanmıyor	17	42,5	29	72,5	

Yüzde: sütun yüzdesi

p: ki kare testi

Metabolik sendromu olan hastalarda metabolik sendromu olmayan hastalara göre HT, HL ve DM daha yüksek oranda görülmekteydi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,01$) (Tablo 20).

Tablo 20: Metabolik sendrom olan ve olmayan hastaların HT, DM ve HL varlığı açısından karşılaştırılması.

		MS Yok		MS Var		p
		Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
HT	Yok	37	78,7	10	21,3	<0,001
	Var	3	9,1	30	90,9	
DM	Yok	39	72,2	15	27,8	<0,01
	Var	1	3,8	25	96,2	
HL	Yok	35	72,9	13	27,1	<0,001
	Var	5	15,6	27	84,4	

Yüzde: satır yüzdesi
p: ki kare testi

Hasta grupları kanda AKŞ, TG, HDL, AST ve ALT değerleri açısından karşılaştırıldığında, HDL dışında diğer tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde metabolik sendromu olan hasta grubunda yüksekti (AKŞ $p<0,001$, TG $p<0,001$, AST $p<0,032$, ALT $p<0,018$) (Tablo 21).

Tablo 21: Hasta gruplarının kan değerleri açısından karşılaştırılması.

	MS Yok		MS Var		p
	ort±ss	Min-max	ort±ss	Min-max	
AKŞ	95,55±10,09	74,00-120,00	119,57±54,70	81,00-352,00	<0,001
TG	103,55±50,37	34,00-283,00	207,60±129,18	72,00-680,00	<0,001
HDL	49,85±14,39	30,00-90,00	43,63±10,74	18,00-69,00	0,120
AST	18,92±7,42	11,00-54,00	22,35±10,06	10,00-57,00	0,032
ALT	18,28±10,38	6,00-49,00	23,88±12,52	10,00-66,00	0,018

Ort: ortalama, ss: standart sapma
min: minimum, max: maksimum
p:mann whitney u testi

Metabolik sendromu olan ve olmayan psoriasis hastaları karşılaştırıldığında karaciğerde Grade 1 yağlanma daha çok metabolik sendromu olmayan hastalarda görülürken, Grade 2 ve 3 yağlanma metabolik sendromu olan hastalarda daha fazla görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 22).

Tablo 22: Hastaların USG' de karaciğer yağlanması bulgularına göre dağılımları.

USG	MS Yok		MS var		Toplam		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Yok	4	100,0	0	0,0	4	100,0	<0,001
Grade-1	30	61,2	19	38,8	49	100,0	
Grade-2	4	21,1	15	78,9	19	100,0	
Grade-3	2	25,0	6	75,0	8	100,0	

yüzde: satır yüzdesi

p: ki kare testi

Karaciğer yağlanması açısından metabolik sendromu olmayan hastalar ve kontrol grubu karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,469$) (Tablo 23).

Tablo 23: Metabolik sendromu olmayan hastaların ve kontrol grubunun karaciğer yağlanması açısından USG bulgularına göre dağılımları.

USG	MS Yok		Kontrol		Toplam		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
Yok	4	57,1	3	42,9	7	100,0	0,469
Grade-1	30	46,9	34	53,1	64	100,0	
Grade-2	4	57,1	3	42,9	7	100,0	
Grade-3	2	100,0	0	0,0	2	100,0	

yüzde: satır yüzdesi

p: ki kare testi

NAYKH açısından cinsiyete göre USG bulgularına bakıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,973$). USG bulgularına göre yaş ortalamalarına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Yaş ilerledikçe karaciğer yağlanma olasılığı ve yağlanmanın şiddeti artıyordu ($p<0,018$) (Tablo 24).

USG bulgusuna göre kilo, bel çevresi, basen çevresi ve VKİ ortalamaları arasında anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Hastaların kilo, bel çevresi, basen çevresi ve VKİ ortalamaları arttıkça yağlanmanın şiddeti de doğru orantılı olarak artıyordu (Tablo 24).

Tablo 24: Hastalardaki yaş, cinsiyet ve vücut ölçüm değerlerinin USG bulgularıyla karşılaştırılması

Cinsiyet	Yok	Grade 1	Grade 2	Grade 3	p
Erkek	2 (50,0)	26 (53,1)	8 (42,1)	5 (62,5)	0,973
Kadın	2 (50,0)	23 (46,9)	11 (57,9)	3 (37,5)	
	ort±ss	ort±ss	ort±ss	ort±ss	p*
Yaş	28,5±7,1	50,4±17,3	58,6±14,2	57,8±13,0	<0,018*
Boy	166,0±10,3	167,0±10,1	163,5±8,6	167,0±8,3	0,622
Kilo	60,5±8,4	76,2±12,1	79,3±13,4	106,0±22,4	<0,001
Bel	77,5±5,1	93,6±10,4	101,8±7,1	114,3±14,3	<0,001
Basen	89,7±3,8	101,0±8,3	103,3±8,6	117,5±14,5	<0,001
VKİ	21,8±1,4	27,3±4,3	29,5±4,0	38,4±10,0	<0,001*

p: ki kare, yüzde: sütun yüzdesi

p*: varyans analizi, *: kruskall wallis varyans analizi

Hastalarda saç, tırnak tutulumunun ve sigara içme durumunun karaciğer yağlanması düzeyleriyle ilişkisi saptanmadı (sırasıyla $p=0,228$; $p=0,880$; $p=0,330$) (Tablo 25).

Tablo 25: Hastalardaki saç, tırnak tutulumunun ve sigara içme durumunun karaciğer yağlanması düzeyleriyle karşılaştırılması

	Yok	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	p
Saç	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
yok	0 (0,0)	6 (54,5)	3 (27,3)	2 (18,2)	11 (100,0)	0,228
var	4 (5,8)	43 (62,3)	16 (23,2)	6 (8,7)	69 (100,0)	
Tırnak						
yok	3 (7,5)	24 (60,0)	8 (20,0)	5 (12,5)	40 (100,0)	0,880
var	1 (2,5)	25 (62,5)	11 (27,5)	3 (7,5)	40 (100,0)	
Sigara						
yok	0 (0,0)	30 (65,2)	11 (23,9)	5 (10,9)	46 (100,0)	0,330
var	4 (11,8)	19 (55,9)	8 (23,8)	3 (8,8)	34 (100,0)	

p: ki kare testi , yüzde: satır yüzdesi

DM olan hastalarda USG bulgusu DM olmayanlara göre daha fazla oranda grade 2 ve 3' dü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,004$). HT olanlarda USG bulgusu HT olmayanlara göre daha fazla oranda grade 2 ve 3' dü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,011$). HL olan ve olmayan gruplar arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,421$) (Tablo 26).

Tablo 26: Hastalardaki DM, HT ve HL durumunun USG bulgularıyla karşılaştırılması

DM	Yok	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Toplam	p
	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	Sayı (yüzde)	
yok	4 (7,4)	38 (70,4)	8 (14,8)	4 (7,4)	54 (100,0)	
var	0 (0,0)	11 (42,3)	11 (42,3)	4 (15,4)	26 (100,0)	0,004
HT						
yok	4 (8,5)	32 (68,1)	8 (17,0)	3 (6,4)	47 (100,0)	0,011
var	0 (0,0)	17 (51,5)	11 (33,3)	5 (15,2)	33 (100,0)	
HL						
yok	4 (8,3)	30 (62,5)	8 (16,7)	6 (12,5)	48 (100,0)	0,421
var	0 (0,0)	19 (59,4)	11 (34,4)	2 (6,2)	32 (100,0)	

p: ki kare, yüzde: satır yüzdesi

PAŞİ skoruna göre hasta grupları karşılaştırıldığında orta şiddetli psoriasis olan hastaların, şiddetli psoriasis olan hastalara göre yaş ortalamaları istatistiksel olarak daha fazlaydı (p=0,032). Diğer değişkenler açısından her iki grup arasında istatistiksel fark saptanmadı (Tablo 27).

Tablo 27: Tüm hastalardaki PAŞİ skorlarına göre değişkenlerin karşılaştırılması

Değişkenler	Orta şiddetli (7-12) n=64		Şiddetli (>12) n=16		p
	ortalama±ss	Minimum- maksimum	ortalama±ss	Minimum- maksimum	
Yaş	54,1±16,8	19-87	43,7±15,5	18-71	0,032
Cinsiyet	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	p*
Erkek	36	56,2	5	31,2	
Kadın	28	43,8	11	68,8	0,065
VKi					
Normal	42	65,6	8	50,0	0,192
Obez	22	34,4	8	50,0	
Saç tutulumu					
Var	10	15,6	1	6,2	0,302
Yok	54	84,4	15	93,8	
Tırnak tutulumu					
Var	29	45,3	11	68,8	0,081
Yok	35	54,7	5	31,2	
Sigara					
Kullanıyor	38	59,4	8	50,0	0,497
kullanmıyor	26	40,6	8	50,0	
MS					
Var	29	45,3	11	68,8	
Yok	35	54,7	5	31,2	0,161
USG					
Yok	3	4,7	1	6,2	
Grade -1	40	62,5	9	56,2	0,762
Grade -2	15	23,4	4	25,0	
Grade-3	6	9,4	2	12,5	

p: Ki-Kare Testi, yüzde: sütun yüzdesi

Tüm psoriasis hastalarıyla sağlıklı kontrol grubu serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, psoriasis hastalarında visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 28).

MS olan ve olmayan psoriasis hastaları serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,980$) (Tablo 29).

MS olmayan psoriasis hastalarıyla benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, psoriasis hastalarında visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 30).

Tablo 28: Psoriasis hastalarıyla kontrol grubunun visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	hasta (n=79)	kontrol (n=40)	p
	ortalama \pm ss	ortalama \pm ss	
visfatin	592,7 \pm 133,5	404,3 \pm 99,7	<0,001

p: Mann Whitney U Testi

Tablo 29: MS olan ve olmayan psoriasis hastalarının visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	MS- (n=39)	MS+ (n=40)	p
	ortalama \pm ss	ortalama \pm ss	
visfatin	591,05 \pm 131,06	594,30 \pm 137,61	0,980

p: mann whitney u testi

Tablo 30: MS olmayan psoriasis hastalarıyla kontrol grubunun visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	MS- (n=39)	Kontrol (n=40)	p
	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	591,05±131,06	404,30±99,71	<0,001

p: mann whitney u testi

Psoriasis hastalarında DM, HT ve HL olup olmamasıyla serum visfatin düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla p=0,684; p=0,521; p=0,259) (Tablo 31).

DM, HT ve HL (+) olan ve olmayan psoriasis hastaları DM, HT ve HL (-) olan sağlıklı kontrol grubuyla visfatin düzeyleri açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında, her iki psoriasis hasta grubunda da serum visfatin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha yüksekti (sırasıyla p<0,001; p<0,001; p<0,001) (Tablo 32).

Tablo 31: Psoriasis hastalarında DM, HT ve HL varlığıyla visfatin değerlerinin karşılaştırılması

	DM(-) (n=53)	DM(+) (n=26)	p
	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	596,02±131,62	585,92±139,84	0,684
	HT(-) (n=46)	HT(+) (n=33)	
	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	602,57±138,23	578,94±127,60	0,521
	HL(-) (n=48)	HL(+) (n=31)	
	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	582,35±124,28	608,71±147,48	0,259

p: mann whitney u testi

Tablo 32: DM, HT ve HL (+) olan ve olmayan psoriasis hastalarının DM, HT ve HL (-) olan sağlıklı kontrol grubuyla visfatin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Psoriasis (+) DM(-) (n=54)	Psoriasis (+) DM(+)(n=26)	Kontrol (DM-) (n=37)	p
	ortalama±ss	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	596,02±131,62	585,92±139,84	409,46±101,93	<0,001
	Psoriasis (+) HT(-) (n=46)	Psoriasis (+) HT(+)(n=33)	Kontrol (HT-) (n=38)	
	ortalama±ss	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	602,57±138,23	578,94±127,60	399,87±100,1	<0,001
	Psoriasis (+) HL(-) (n=48)	Psoriasis (+) HL(+)(n=31)	Kontrol (HL-) (n=40)	
	ortalama±ss	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	582,35±124,28	608,71±147,48	404,3±99,7	<0,001

p: kruskal Wallis varyans analizi

Psoriasis hastaları obez olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılıp serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,884) (Tablo 33).

VKİ normal olan ve obez olan psoriasis hastaları, VKİ normal olan sağlıklı kontrol grubuyla serum visfatin düzeyleri açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında, her iki psoriasis hasta grubunda da serum visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 34).

Tablo 33: Psoriasis hastalarında obeziteyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	Normal (n=49)	Obez (n=30)	p
	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	593,90±143,42	590,73±118,04	0,884

p: mann whitney u testi

Tablo 34: VKİ normal olan ve obez olan psoriasis hastalarının VKİ normal olan kontrol grubuyla visfatin düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Hasta Normal (n=49)	Hasta Obez (n=30)	Kontrol (n=36)	p
	ortalama±ss	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	593,90±143,42	590,73±118,04	396,2±98,8	<0,001

p: kruskal Wallis varyans analizi

Psoriasis hastaları orta ve şiddetli psoriasisli hastalar olarak gruplandırılıp serum visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında, beklenenin aksine, orta şiddetli psoriasisli olan grupta şiddetli psoriasisli olan gruba göre serum visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,035$) (Tablo 35).

Tablo 35: Hastalık şiddetine göre visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	PAŞİ orta (n=63)	PAŞİ şiddetli (n=16)	p
	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	609,73±136,91	525,63±96,32	0,035

p: mann whitney u testi

Psoriasis hastaları sigara kullananlar ve kullanmayanlar olarak gruplandırılıp serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (p=0,384) (Tablo 36).

Tablo 36: Hastaların sigara içme durumuyla visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

	Sigara içmeyen (n=46)	Sigara içen (n=34)	p
	ortalama±ss	ortalama±ss	
visfatin	580,04±137,07	609,44±128,88	0,384

p: mann whitney u testi

USG' de psoriasis hastalarının karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması, kontrol grubunun karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması, MS (+) psoriasis hastaları ve MS (-) psoriasis hastalarının karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması ayrı ayrı yapıldığında, tüm karşılaştırmalarda da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla; p=0,246, p=0,334, p=0,296, p=0,656) (sırasıyla Tablo 37, 38, 39, 40).

Tablo 37: Psoriasis hastalarının USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

USG	visfatin	p
Yok	567,25±64,40	0,246
Grade 1	579,48±139,47	
Grade 2	647,89±132,06	
Grade 3	553,63±99,84	

p: kruskall Wallis varyans analizi

Tablo 38: Kontrol grubunda USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

USG	visfatin	p
Yok	379,67±53,98	0,334
Grade 1	401,76±105,40	
Grade 2	457,67±48,7	

p: kruskall Wallis varyans analizi

Tablo 39: MS (+) psoriasis hastalarında USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

USG	visfatin	p
Grade 1	578,89±158,81	0,296
Grade 2	631,27±113,09	
Grade 3	550,67±117,55	

p: kruskall Wallis varyans analizi

Tablo 40: MS (-) psoriasis hastalarında USG' de karaciğer yağlanması dereceleriyle visfatin düzeylerinin karşılaştırılması

USG	visfatin	p
Yok	567,25±64,40	0,656
Grade 1	579,86±128,22	
Grade 2	710,25±195,95	
Grade 3	562,50±21,92	

p: kruskall Wallis varyans analizi

5.TARTIŞMA

Psoriasis deride keskin sınırlı eritemli papül ve plaklar üzerinde yerleşen beyazımsı skuamlarla karakterize tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır. Deri ve eklem tutulumunun yanı sıra saçlı deri ve tırnak tutulumu da psoriasisin önemli tutulum bölgelerindedir (1- 5). Kars' ta Kafkas Üniversitesi' nde 127 psoriasis hastası ile yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarındaki saçlı deri ve tırnak tutulumlarının hastalık şiddetiyle korele olduğu bulunmuş (188). Almanya' da yapılmış bir çalışmada ise 3531 psoriasis hastasının %40.9 'unda tırnak tutulumu saptanmış. Aynı çalışmada hastalık şiddeti arttıkça tırnak tutulumu görülme olasılığının da artmış olduğu gözlemlenmiş (189). Bizim çalışmamızda ise psoriasis hastalarının % 86.25' inde saçlı deri tutulumu ve % 50' sinde tırnak tutulumu saptandı (Tablo 17). Orta ve şiddetli psoriasis olan hastalar karşılaştırıldığında saçlı deri ve tırnak tutulumu ile hastalık şiddeti arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (saçlı deri tutulumu $p=0,302$ tırnak tutulumu $p=0,081$) (Tablo 27).

Sigaranın birçok dermatolojik problemin ortaya çıkmasında rol aldığı bilinen bir gerçektir ve sigara tarafından tetiklenebilen önemli dermatolojik hastalıklardan birisi de psoriasisdir (37, 38, 190). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda sigaranın psoriasis oksidatif, inflamatuvar ve genetik mekanizmalarla tetikleyebileceği gösterilmiştir (191). Wolk ve arkadaşları, son 12 ay içinde yeni başlamış plak psoriasis olan 373 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, sigaranın psoriasis hastalığının ortaya çıkma olasılığını %70 oranında arttırdığını ancak PAŞİ ile herhangi bir ilişkisinin olmadığını belirlemişler (192). İngiltere' de yapılan 25 prevalans ve 3 insidans çalışmasını içeren bir meta-analiz çalışmasında, hem önceden sigara kullanıp bırakmış hastalarla hem de aktif sigara kullanıcılarıyla psoriasis arasında ilişki olduğu saptanmış ve sigaranın psoriasis gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmış (37). Türkiye' de 54 plak psoriasis hastası ile yapılmış bir çalışmada sigara kullanan psoriasis hastalarında sigara kullanmayan psoriasis hastalarıyla kıyaslandığında sigara kullanan grupta hastalık şiddetinin daha yüksek

seyrettiği gözlemlenmiş ve sigaranın oksidatif stresi artırarak psoriasis şiddetini arttıran önemli bir risk faktörü olabileceği vurgulanmış (193).

İtalya' da 818 psoriasisli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada ise, günde 20' den fazla sigara içenler ve az sigara kullananlar (günde 10 veya daha az) karşılaştırıldığında, daha çok sigara içenlerde psoriasis şiddetinde 2 kattan daha fazla bir artış olduğu saptanmış. Sigara içme süresi ve içilen sigara miktarı arttıkça psoriasis şiddetinin de arttığı sonucuna varılmış (194). Bizim çalışmamızda ise, psoriasis hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda sigara kullanımının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,046$) (Tablo 18). Metabolik sendromu olmayan psoriasis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise benzer şekilde kontrol grubunda sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti($p=0,003$) (Tablo 19). Orta ve şiddetli psoriasisli olan hastalar karşılaştırıldığında ise, sigara kullanıp kullanmama açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,497$) (Tablo 27).

Amerika' da yapılmış bir prevalans çalışmasında siyah ırk, beyaz ırk ve Meksika Amerikalıları Üçüncü Ulusal Sağlık ve Beslenme İnceleme Taraması kapsamında taranmış ve genel olarak MS prevalansı erkeklerde %22,8 kadınlarda ise %22,6 bulunmuş (195). Kozan ve arkadaşları, Türkiye' de 7 bölgeyi içeren kırsal ve kentsel alanlarda Türk halkında MS prevalans çalışması yapmışlar. 2151 kadın ve 2108 erkek hastayı kapsayan çalışmada MS prevalansı %33,9 saptanmış ve erkeklerde bu oran %28 iken kadınlardaki oran ise %39,6 imiş. Sonuç olarak kadınlarda MS prevalansı erkeklere oranla anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış. Her iki cinsiyette de MS prevalansı yaşla birlikte doğru orantılı olarak artış göstermiş (196). Türkiye' de 7 bölgeden 24 ilde gerçekleştirilmiş MS prevalansının araştırıldığı farklı bir çalışmada ise, 1947' si erkek olmak üzere 4309 erişkin hasta yer almış. ATP III kriterlerine göre MS prevalansının %36,6 olarak saptandığı çalışmada kadın hastalarda erkeklere oranla metabolik sendrom prevalansı 1,62 kat daha yüksek bulunmuş ve her iki cinsiyette de yaşla birlikte metabolik sendrom prevalansının artış gösterdiği

belirlenmiş (197). Bizim çalışmamızda ise metabolik sendromu olan psoriasis hastalarının yaş ortalaması $59,4 \pm 11,9$ iken olmayan hastaların $44,6 \pm 18,2$ idi ve MS görülme olasılığı ilerleyen yaşla birlikte anlamlı derecede artıyordu ($p < 0,001$) (Tablo 9). Metabolik sendromu olmayan grupta kadınların oranı %37,5 iken, metabolik sendromu olan hasta grubunun % 60' ı kadındı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p = 0,044$) (Tablo 9).

MS ve sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi belirlemeye yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Güney Kore' de yapılmış bir çalışmada yaş ortalaması 40 olan 1852 erkek hasta yer almış. Sigara kullanma düzeyi ile MS arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmada sigara kullananlarda kullanmayanlara oranla MS görülme olasılığı daha fazla bulunmuş ve daha çok sigara kullananlarda bu oran daha yüksekmiş (198). Chen ve arkadaşlarının 1146 erkek hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise sigara kullanan hastaların sigara kullanmayan ve sigarayı bırakmış hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek oranda metabolik sendroma sahip oldukları saptanmış (199). Trabzon ve ilçelerinde 20 yaş ve üzeri 4809 kişinin yer aldığı bir prevalans çalışmasında ise daha önce sigara kullanıp bırakmış kişilerde MS prevalansında artış olduğu saptanmışken, sigara kullanan kişilerde ise MS prevalansının azaldığı gözlemlenmiş (200). Bizim çalışmamızda ise, metabolik sendromu olmayan hastalar, metabolik sendromu olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla oranda sigara kullanıyordu ($p = 0,007$) (Tablo 17). Bu bulgular Trabzon' da yapılmış çalışmayla benzer sonuçlar gösterirken, Güney Kore ve Tayvan' daki prevalans çalışmalarının verileriyle örtüşmüyordu.

Kuveyt' te 1835 psoriasis vulgarisli hasta üzerinde yapılan çalışmada psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında MS ve komponentleri olan obezite, tip 2 DM, HT ve dislipidemi görülme sıklığı daha yüksek bulunmuş. Bu oran, şiddetli psoriasisli olan hastalarda en yüksekmiş (201). Büyük Britanya ve Kuzey İrlanda Birleşik Krallığı' nda yapılmış bir popülasyon çalışmasında ise, 4065 psoriasis hastası hastalık şiddetine göre hafif, orta ve şiddetli olarak gruplara ayrılmış. Bu hasta gruplarında, hastalık şiddeti arttıkça MS görülme olasılığının da artmış olduğu sonucuna varılmış (202). Gisondi ve

arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise, 338 psoriasis hastası incelenmiş. Psoriasis hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MS ve komponentlerinin görülme sıklığının artmış olduğu saptanmış ancak bu durumun psoriasis şiddetiyle ilişkisi olmadığı belirlenmiş (60). Bizim yaptığımız çalışmada ise, orta ve şiddetli psoriasis olan hastalar karşılaştırıldığında MS görülme sıklığı açısından Gisondi ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmayla benzer şekilde anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,161$) (Tablo 27). Hastalar VKİ normal ve obez olarak sınıflandırıldığında da benzer şekilde hastalık şiddetiyle ilişkisi bulunamadı ($p=0,192$) (Tablo 27).

Marchesini ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada NAYKH tanısı almış olan hastalarda MS prevalansı sağlıklı popülasyona göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş (119). Socha ve arkadaşları ise MS ve NAYKH patogenezinin benzer mekanizmalara sahip olduklarını belirtmişler ve NAYKH' nın MS' un özel bir komponenti gibi kabul edilebileceği görüşünü desteklemişler (203). İtalya' da 142 psoriasis vulgaris hastasında yapılan çalışmada psoriasis hastalarında NAYKH sıklığı araştırılmış. Benzer yaş ve VKİ olan sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslandığında psoriasis hastalarında NAYKH prevalansı anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış. Bu yükseklik, MS varlığı ile doğrudan ilişkili bulunmuş . Aynı çalışmada NAYKH saptanmış sağlıklı kontrol grubuyla NAYKH saptanmış psoriasis hastalarını karşılaştırmışlar. Psoriasis olan hasta grubunda NAYKH şiddeti kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş (204). Gisondi ve arkadaşları, 130 psoriasis ve 260 kontrol hastasının yer aldığı çalışmada psoriasis hastalarında NAYKH prevalansını araştırmışlar. Psoriasis hastalarında sağlıklı kontrol grubuna göre NAYKH prevalansı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ve psoriasis hastalarında NAYKH varlığının, yaş, cinsiyet, VKİ, hastalık süresi ve alkol kullanımından bağımsız olarak hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu sonucuna varılmış (123). Ramos ve arkadaşları da, genel popülasyonla kıyaslandığında psoriasis hastalarında özellikle de PAŞİ' si yüksek hastalarda saptanan NAYKH sıklığındaki artışın nedeninin bu iki hastalık arasındaki benzer patolojik mekanizmalar olabileceğini ve insülin direnci ve inflamatuvar sitokinlerin bu ilişkide kilit rol oynayabileceğini öne sürmüşlerdir (125). Bizim çalışmamızda ise psoriasis hastalarında NAYKH prevalansı sağlıklı kontrol grubuna göre daha

yüksek bulundu. Metabolik sendromu olan ve olmayan psoriasis hastaları karşılaştırıldığında karaciğerde grade 1 yağlanma daha çok metabolik sendromu olmayan hastalarda görülürken, grade 2 ve 3 yağlanma metabolik sendromu olan hastalarda daha fazla görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$) (Tablo 22). Çalışmada NAYKH metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ve metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında NAYKH daha şiddetli seyrediyordu. Ancak, metabolik sendromu olmayan psoriasis hastaları ile psoriasis olmayan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında NAYKH prevalansında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,469$) (Tablo 23). Ayrıca, diğer çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda psoriasis şiddeti ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0,762$) (Tablo 27).

Çin' de NAYKH' nin oluşumunda santral obezitenin etkisini araştırmak amacıyla 2014 yılında online veri tabanları taranarak 20 çalışmanın analiz edilmesi sonucunda VKİ, bel çevresi ve bel/ basen oranları değerlendirilmiş ve tüm parametreler NAYKH olanlarda anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış. Sonuç olarak, hem genel obezite hem de santral obezite ayrı ayrı NAYKH için bağımsız risk faktörleri olsalar da, özellikle santral obezitenin, genel sağlık problemi açısından genel obeziteden daha fazla önem arz ettiği sonucuna varılmış (205). Ju ve arkadaşlarının Koreli hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, genel sağlık muayenesinden geçirilen 9159 yetişkinde NAYKH araştırılmış. NAYKH katılımcıların 2553' ünde (%27.9) saptanmış ve erkeklerde anlamlı düzeyde daha yüksek oranda bulunmuş (%82.6 erkek, %17.4 kadın). Bel çevresi kalınlığının NAYKH gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmış (206). Bizim çalışmamızda ise, hastalarda kilo, bel çevresi, basen çevresi ve VKİ arttıkça NAYKH görülme olasılığı ve şiddeti doğru orantılı olarak artış göstermekteydi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$) (Tablo 24). Her iki cinsiyet arasında da NAYKH görülme olasılığı ve şiddeti açısından ise anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,973$) (Tablo 24).

Kim ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada yaş ortalaması 47 olan 2895 hasta NAYKH açısından taranmış ve bu hastalar 5 yıl boyunca takip edilmiş.

Sonuç olarak NAYKH ile DM ve dislipidemi arasında doğru orantılı olarak anlamlı bir ilişki saptanmış (207). Tayvan' da yapılan bir çalışmada ise 3245 erişkin hastada NAYKH varlığı araştırılmış. NAYKH, obezite, DM, hiperkolesterolemi ve hipertrigliseridemi varlığıyla ilişkili bulunmuş. Diğer taraftan, obez olmayan kişilerde NAYKH yüksekliği ile bu parametrelerden sadece hipertrigliseridemi ilişkilymiş (208). İtalya' da yapılmış bir çalışmada da obezitesi, diyabeti ,alkol kullanım öyküsü olmayan ve karaciğer enzimleri normal olan 55 HT hastası ve bunlarla benzer yaş ve cinsiyette 55 sağlıklı kontrol hastası çalışmaya alınmış. Hipertansif hastalarda sağlıklı grupla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek NAYKH prevalansı olduğu görülmüş (209). Bizim çalışmamızda ise yapılan çalışmalarla benzer şekilde DM veya HT' u olan hastalarda NAYKH daha şiddetli seyrederken, hiperlipidemisi olan hastalarla olmayan hastalar arasında NAYKH açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,011$; $p=0,421$) (Tablo 26).

Mısır'da 40 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu üzerinde yapılmış bir çalışmada psoriasis hastalarında serum visfatin düzeylerinin anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış ve visfatin artışı PAŞİ artışıyla pozitif korelasyon gösteriyormuş (210). Çin' de 78 psoriasis hastası üzerinde yapılmış bir çalışmada ise, serum visfatin düzeylerinin PAŞİ ile orantılı olarak artış gösterdiği belirlenmiş (211). Türkiye' de Okan ve arkadaşlarının 45 plak psoriasisli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ise sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hasta grubunda serum visfatin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek saptandığı ve bu yüksekliğin PAŞİ artışıyla orantılı olarak artış gösterdiği belirlenmiş (212). Almanya' da 79 psoriasis hastası ve 80 kontrol grubunun yer aldığı bir çalışmada ise serum visfatin düzeyleri karşılaştırılmış. Psoriasis hastalarında visfatin düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmışken, hastalığın şiddeti ile visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (15). Bizim çalışmamızda ise, MS olmayan psoriasis hastalarıyla benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, psoriasis hastalarında visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo 29). Psoriasis hastaları orta ve şiddetli psoriasisli hastalar olarak gruplandırılıp serum visfatin düzeyleri

karşılaştırıldığında, beklenenin aksine, orta şiddetli psoriasis olan grupta şiddetli psoriasis olan gruba göre serum visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p=0,035$) (Tablo 35).

Visfatin düzeylerinin MS ve komponentleriyle ilişkisini araştırmak üzere yapılmış birçok çalışma mevcuttur. Türkiye' de Doğru ve arkadaşlarının yaptıkları, HT' u ve obezitesi olmayan yeni tanı almış 22 tip 2 DM hastası, bozulmuş açlık glikozu olan 18 hasta ve 40 sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı çalışmada plazma visfatin düzeylerinin tip 2 DM hastalarında sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu tespit edilmiş (213). Suudi Arabistan' da makroanjyopati gelişmemiş 29 diyabet hastası ve 22 diyabeti olmayan kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada serum visfatin düzeyleri diyabeti olan hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş (214). İran' da 76 yeni tanı tip 2 DM hastası ve 76 sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı çalışmada serum visfatin düzeylerinin tip 2 DM hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptanmış ve bu yükseklik TG düzeyleriyle de anlamlı düzeyde ilişkiliymiş (215). Yunanistan' da MS' u olan 28 aşırı kilolu veya obez hasta ile benzer yaş ve cinsiyette 28 MS' u olmayan aşırı kilolu veya obez hastanın yer aldığı çalışmada serum visfatin düzeyleri karşılaştırılmış. Visfatin düzeyleri MS' u olan grupta anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış (17). Çin' de 109 MS hastası ve 105 kontrol hastasının yer aldığı çalışmada MS hastalarında serum visfatin düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek bulunmuş ve bu yükseklik serum LDL düzeyleriyle de korelemiş (18). Kanada' da 47' si kadın 72 MS hastası ve 40 kişilik kontrol grubunu içeren çalışmada da benzer şekilde serum visfatin düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmış (19). Güney Kore' de postmenapozal 110 kadın hastada yapılan çalışmada MS' lu hastalarda serum visfatin düzeyleri anlamlı derecede daha yüksek saptanmış ve visfatin konsantrasyonları yaş, bel çevresi, sistolik ve diyastolik kan basıncı, açlık glikoz ve insülin düzeyleri, total kolesterol ve TG düzeyleri ile korelemiş (20).

Visfatin düzeylerinin MS ve komponentleriyle anlamlı bir ilişkisinin olmadığı sonucuna varılmış çalışmalar da bulunmaktadır. Türkiye' de Erdem ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 19 MS' lu hasta ile benzer yaş,

cinsiyet ve VKİ' ne sahip 20 sağlıklı kontrol grubu yer almış. Her iki grubun visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış (216). 256' sı kadın 500 hastanın yer aldığı çalışmada MS'un antropometrik ölçümleri ve parametreleri olan boy, kilo, VKİ, bel ve basen ölçümleri, bel/ basen oranı, kan basıncı, açlık serum glikoz, insülin düzeyleri, lipid profili ve visfatin düzeyleri ölçülmüş. Visfatin düzeyleri erkek hastalarda VKİ ile negatif korele bulunmuş ve erkek hastalarda visfatin düzeyleri ile diğer antropometrik ve metabolik parametreler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamış. HDL ile pozitif ve TG ile negatif korelasyon dışında bayan hastalarda da visfatin düzeyleri ile tüm parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış (217). Güney Kore' de koroner kalp hastası 49 hasta ve 42 kontrol grubu olmak üzere 91 hasta üzerinde yapılmış çalışmada serum visfatin düzeyleri karşılaştırılmış. Her iki grup arasında visfatin düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamış ve visfatin düzeyleri, metabolik sendromun herhangi bir değişkeniyle korele değilmiş (218). Tayvan'da 73 MS hastası ve 45 kontrol grubunun yer aldığı çalışmada serum visfatin düzeyleri açısından iki grupta da benzer sonuçlar saptanmış (219). Çin'de 241 yeni tanı almış tip 2 DM hastası, bozulmuş glikoz regülasyonu olan hastalar ve sağlıklı bireylerle karşılaştırılmış. Hastaların serum visfatin düzeyleri karşılaştırıldığında her 3 grupta da visfatin düzeyleri benzer bulunmuş (220). Fransa' da 53 hastayla yapılmış bir çalışmada, visfatin düzeylerinin yaş, cinsiyet, açlık glikozu, lipid profili ve kan basıncıyla anlamlı düzeyde ilişkisi olmadığı sonucuna varılmış (221). Bizim çalışmamızda ise DM, HT veya HL' si olan psoriasis hastalarında serum visfatin düzeyleri değerlendirildiğinde, DM, HT veya HL ile serum visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,684$; $p=0,521$; $p=0,259$) (Tablo 30). Ayrıca, MS' u olan ve olmayan psoriasis hastaları serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0,980$) (Tablo 28).

Almanya' da obez çocuklarla normal vücut kitle indeksine sahip çocukların karşılaştırıldığı bir çalışmada obez çocuklarda visfatin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmış (222). Avusturya' da 31 morbid obez

hasta üzerinde yapılmış bir çalışmada hastalara tedavi amacıyla mide bandı takılmış ve mide bandı takılmadan önce ve takıldıktan 6 ay sonra hastaların plazma visfatin konsantrasyonları ölçülmüş. Başlangıçta sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında obez hastalarda visfatin konsantrasyonları belirgin olarak daha yüksekmiş. Mide bandı takıldıktan 6 ay sonraki ölçümlerde kilo kaybıyla birlikte hastaların plazma visfatin düzeylerinde azalma olduğu saptanmış (223). Türkiye' de Taşkesen ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ise 9-17 yaş arası obezitesi olan 40 adolosan çalışmaya alınmış ve bu hastalar benzer yaş ve cinsiyette 20 obez olmayan adolosanla karşılaştırıldığında obez grupta kontrol grubuna göre visfatin düzeylerinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmış (224).

Serum visfatin düzeylerinin obeziteyle anlamlı bir ilişkisinin bulunmadığı çalışmalar da bulunmaktadır. Kafkas halkında insülin direnci ve hiperlipidemi için predispoze kişilerden oluşan 35 kişilik grupta 40 kişilik sağlıklı bireyden oluşan grubun yer aldığı çalışmada serum visfatin düzeylerinin vücut yağlanmasıyla ilişkisi olmadığı sonucuna varılmış (225). Suudi Arabistan' da 46 psoriasis hastası ve 42 kontrol grubu üzerinde yapılmış bir çalışmada, psoriasis hastalarında serum visfatin düzeyleri anlamlı düzeyde daha yüksek saptanmışken, hastalar normal, aşırı kilolu ve obez hastalar olarak gruplandırıldığında visfatin düzeylerinde anlamlı bir farklılık saptanmamış (14). Bizim çalışmamızda ise, psoriasis hastaları obez olanlar ve olmayanlar olarak gruplandırılıp serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,884$) (Tablo 33).

Yunanistan' da visfatin düzeylerinin obezite ve metabolik sendromun yanı sıra NAYKH olan bireylerde de artış gösterdiği belirtilmiş (226). Avusturya' da yapılmış bir çalışmada NAYKH olan hastalarda serum visfatin düzeyleri artış gösteriyorken, bu hastalarda kilo kaybıyla birlikte visfatin düzeylerinde azalma olduğu belirlenmiş (227). Türkiye' de Genç ve arkadaşlarının yapmış olduğu, 114 NAYKH olan hasta ve 60 sağlıklı kontrol grubunun yer aldığı çalışmada serum visfatin düzeyleriyle NAYKH arasında anlamlı bir farklılık bulunamamış

(228). Bizim çalışmamızda da, tüm psoriasis hastalarında, sağlıklı kontrol grubunda, MS (+) psoriasis hasta grubunda ve MS (-) psoriasis hasta grubunda ayrı ayrı değerlendirildiğinde, Genç ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmayla benzer şekilde NAYKH olan hastalarla serum visfatin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı (sırasıyla; $p=0,246$, $p=0,334$, $p=0,296$, $p=0,656$) (Tablo 37, 38, 39, 40).

İsveç' te fibromyalji tanısı almış 62 kadın hastanın yer aldığı çalışmada visfatin düzeyleri, sigara kullanan fibromyalji hastalarında sigara kullanıp bırakmış ve hiç sigara kullanmamış hastalara göre daha düşük saptanmış (229). Çin' de sigara kullanan 92 sağlıklı erkek hasta ve sigara kullanmayan 44 sağlıklı erkek hastanın yer aldığı çalışmada visfatin düzeylerinin her iki grupta da benzer düzeylerde olduğu belirlenmiş (230). Bizim çalışmamızda ise, psoriasis hastaları sigara kullananlar ve kullanmayanlar olarak gruplandırılıp serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,384$) (Tablo 36).

6. SONUÇ

Çalışmamızda PAŞİ değerleri açısından orta ve şiddetli olarak gruplandırdığımız hastalar saç ve tırnak tutulumu, sigara kullanımı, obezite, MS olup olmaması, NAYKH varlığı ve şiddeti açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. İki grup serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında ise beklenenin aksine PAŞİ değerleri ile visfatin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptandı. Bu sonuçların nedeni, çalışmamıza hafif şiddetli psoriasisli hastaların alınmamış olması ve dolayısıyla PAŞİ değerleri birbirine yakın hastaların çalışmada yer alıyor olması olabilir. Ayrıca orta şiddetli psoriasisli hasta (% 80) sayısına oranla şiddetli psoriasisli hasta (% 20) sayısının daha az olması nedeniyle, şiddetli psoriasisli olan daha fazla hastayı içeren çalışmaların yapılması, istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar verebilir.

Çalışmamızda psoriasis hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında kontrol grubunda sigara kullanım oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu saptandı ($p=0,046$). Metabolik sendromu olmayan psoriasis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında ise benzer şekilde kontrol grubunda sigara kullanımı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti ($p=0,003$). Metabolik sendromu olmayan psoriasisli hastalar, metabolik sendromu olan psoriasisli hastalarla karşılaştırıldığında ise metabolik sendromu olmayan hastalar istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazla oranda sigara kullanıyordu ($p=0,007$). Bu sonuçlara göre, hem psoriasis hem de MS' u olan hastalarda beklenenin aksine sigara kullanım oranı daha düşüktü. Ülkemizde sigara kullanım oranının, birtakım psikojenik ve sosyokültürel faktörlerle ilişkili olarak yüksek olması nedeniyle, psoriasis ve/ veya MS' u olan daha fazla hastayı içeren çalışmaların yapılmasıyla istatistiksel olarak daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceği kanaatindeyiz.

Çalışmamızda metabolik sendromu olan psoriasis hastalarının yaş ortalaması $59,4\pm 11,9$ iken olmayan hastaların yaş ortalaması $44,6\pm 18,2$ idi ve MS görülme olasılığı ilerleyen yaşla birlikte anlamlı derecede artıyordu ($p<0,001$). Metabolik sendromu olmayan grupta kadınların oranı %37,5 iken, metabolik sendromu

olan hasta grubunun % 60' ı kadındı ve bu sonuç istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,044$). Sonuç olarak çalışmamızda kadın cinsiyet ve ileri yaş MS gelişimi açısından risk teşkil ediyordu ve bu sonuçlar Türkiye' de yapılmış prevalans çalışmalarıyla da benzerlik gösteriyordu.

Çalışmamızda psoriasis hastalarında NAYKH prevalansı sağlıklı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu. Metabolik sendromu olan ve olmayan psoriasis hastaları karşılaştırıldığında karaciğerde grade 1 yağlanma daha çok metabolik sendromu olmayan hastalarda görülürken, grade 2 ve 3 yağlanma metabolik sendromu olan hastalarda daha fazla görülmekteydi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$). Çalışmada NAYKH metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında anlamlı düzeyde daha yüksek saptandı ve metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında NAYKH daha şiddetli seyrediyordu.

Ancak, metabolik sendromu olmayan psoriasis hastaları ile psoriasis olmayan sağlıklı kontrol grubu karşılaştırıldığında NAYKH prevalansında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,469$). Sonuç olarak, psoriasis hastalarında NAYKH prevalansı artmış bulundu fakat metabolik sendromu olmayan psoriasis hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında NAYKH açısından anlamlı bir farklılık bulunmaması, psoriasisteki artmış NAYKH prevalansının, psoriasisde artmış MS sıklığıyla direk ilişkili olabileceği görüşünü desteklemektedir.

Çalışmamızda, hastalarda kilo, bel çevresi, basen çevresi ve VKİ arttıkça NAYKH görülme olasılığı ve şiddeti doğru orantılı olarak artış göstermekteydi (sırasıyla $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$; $p<0,001$). Obezite bulgularıyla orantılı olarak karaciğer yağlanma oranının da artıyor olması beklenen bir sonuçtu.

Çalışmamızda DM veya HT' u olan hastalarda NAYKH daha şiddetli seyrederken, HL' si olan hastalarla olmayan hastalar arasında NAYKH açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,004$; $p=0,011$; $p=0,421$). MS komponentleri olan DM ve HT ile NAYKH arasında anlamlı ilişki saptanması beklenen bir sonuçtu.

Ancak HL ile NAYKH arasında da benzer bir ilişki beklenmesine rağmen anlamlı bir ilişki saptanamadı. HL tanısı olan çoğu hastanın düzenli antilipidemik tedaviler alması, antilipidemik diyetler uygulaması ve buna ek olarak hastalarda kilo kaybı gelişiyor olması gibi nedenlerle zamanla karaciğer yağlanma oranlarında azalma görülüyor olabilir ve bu durum çalışmamızda HL ile NAYKH arasında anlamlı bir ilişki bulunamamasını açıklayabilir. Bunun için HL tanısı almış ama antilipidemik tedavi başlanmamış ve diyet uygulamamış hastaları içeren çalışmaların daha anlamlı sonuçlar verebileceğini düşünüyoruz.

Çalışmamızda MS olmayan psoriasis hastalarıyla benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubu serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, psoriasis hastalarında visfatin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti ($p<0,001$).

Ancak MS' u olan ve olmayan psoriasis hastaları serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0,980$). Ayrıca MS' un komponentleri olan obezite, DM, HT, HL ve/ veya NAYKH olan psoriasis hastalarında serum visfatin düzeyleri değerlendirildiğinde, kontrol grubuyla aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (sırasıyla $p=0,246$; $p=0,884$; $p=0,684$; $p=0,521$; $p=0,259$). Sonuç olarak psoriasis hastalarında serum visfatin düzeyleri anlamlı düzeyde yüksek bulundu ancak bu yükseklik MS ve komponentlerinden bağımsızdı. Elde edilen verilere göre bu çalışmada, psoriasisteki serum visfatin düzeylerindeki yüksekliğin, psoriasisde artmış MS görülme olasılığına bağlı değil, psoriasis patogenezinde temel rol oynayan kronik inflamasyona bağlı olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Çalışmamızda, psoriasis hastaları sigara kullananlar ve kullanmayanlar olarak gruplandırılıp serum visfatin düzeyleri açısından karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,384$). Serum visfatin düzeyleri ile sigara kullanımı arasındaki ilişkinin araştırıldığı daha önceki çalışmalarda da değişken sonuçların alınmış olması, serum visfatin düzeyleriyle sigara kullanımı arasındaki ilişkiyi daha net açıklayabilmek için daha kapsamlı çalışmalar gerektiği görüşünü desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. GÜRER, MA., ADIŞEN, E. (2008). Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Türkderm*; **42** Özel Sayı 2: 15-7.
2. ATAKAN, N., DOĞAN, S. (2012). Psoriazis Sistemik Bir Hastalık mıdır? *Turk J Dermatol.* **6**: 119-22.
3. TÜZÜN, Y., GÜRER, MA., SERDAROĞLU, S., OĞUZ, O., AKSUNGUR, VL. (2008). Dermatoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, s: 745-55.
4. BOLOGNIA, JL., JORIZZO, JL., RAPINI, RP. (2012). *Dermatoloji* (çev.Ed: Sarıcaoğlu H, Başkan EB). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s:115-134.
5. GÜNAYDIN, A., AYTİMUR, D., ÖZDEMİR, F.(2014). Psoriasis ve metabolik sendrom. *Türkderm*; **48**: 95-9.
6. ÖZDEMİR, M., KOÇ, E. (2012). Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s:29-42.
7. Nİ, C., CHIU, MW. (2014). Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* **7**: 119-32.
8. ALTUNKAYNAK, BZB., ÖZBEK, E. (2005). Yağ Dokusu Endokrin Bir Organ mıdır? *Dicle Tıp Dergisi.* **4**: 211-7.
9. GUERRE- MİLLO, M. (2004). Adipose tissue and adipokines: for better or worse. *Diabetes Metab.* **1**: 13-9.
10. RONTI, T., LUPATTELLI, G., MANNARINO, E. (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clin Endocrinol.* **4**: 355-65.
11. BOZKURT, NM., YILDIRIM, M., CEYHAN, AM., KARA, Y., VURAL, H. (2010). Psoriasisli Hastalarda Serum Visfatin Düzeylerinin Araştırılması. *Türkderm.* **44**: 15-8.

12. LUK, T., MALAM, Z., MARSHALL, JC. (2008). Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF)/visfatin: a novel mediator of innate immunity. *J Leukoc Biol.* **4**: 804-16.
13. GERDES, S., ROSTAMI-YAZDI, M., MROWIETZ, U. (2011). Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol.* **2**: 81-7.
14. ISMAIL, SA., MOHAMED, SA. (2012). Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol.* **2**: 436-9.
15. GERDES, S., OSADTSCHY, S., ROSTAMI-YAZDI, M., BUHLES, N., WEICHENTHAL, M., MROWIETZ, U. (2012). Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol.* **1**: 43-7.
16. KANDA, N., HAU, CS., TADA, Y., TATSUTA, A., SATO, S., WATANABE, S. (2011). Visfatin enhances CXCL8, CXCL10, and CCL20 production in human keratinocytes. *Endocrinology.* **8**: 3155-64.
17. FILIPPATOS, TD., DERDEMEZIS, CS., KIORTSIS, DN., TSELEPIS, AD., ELISAF, MS. (2007). Increased plasma levels of visfatin/pre-B cell colony-enhancing factor in obese and overweight patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* **4**: 323-6.
18. ZHONG, M., TAN, HW., GONG, HP., WANG, SF., ZHANG, Y., ZHANG, W. (2008). Increased serum visfatin in patients with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis. *Clin Endocrinol.* **6**: 878-84. .
19. IACOBELLIS, G., IORIO, M., NAPOLI, N., COTESTA, D., ZINNAMOSCA, L., MARINELLI, C., PETRAMALA, L., MINISOLA, S., D'ERASMO, E., LETIZIA, C. (2011). Relation of adiponectin, visfatin and bone mineral density in patients with metabolic syndrome. *J Endocrinol Invest.* **1**: 12-5.

20. KİM, JH., KİM, SH., IM, JA., LEE, DC. (2010). The relationship between visfatin and metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas*. **1**: 67-71.
21. ÇELİK, R., DERVİŞ, E., BALABAN, D., CAN, G. (2010). Psoriasisli Hastalarda Metabolik Sendrom Birlikteliği. *Türkderm*. **44**: 204-8.
22. AYALA, F. (2007). Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo*. **1**: 40-5.
23. ÇAKIR, N., PAMUK, ÖN., DERVİŞ, E., İMERYÜZ, N., USLU, H., BENİAN, Ö., ELELÇİ, E., ERDEM, G., SARVAN, FO., SENOCAK, M. (2012). The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. **4**: 895-908.
24. KUNDAKCI, N., TÜRSEN, U., BABİKER, MO., GÜRGEY, E. (2002). The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. **4**: 220-4.
25. GUDJONSSON, JE., ELDER, JT. (2007). Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol*. **6**: 535-46.
26. ÖZDEN, MG., TEKİN, NS. (2007). Psoriazis Patogenezinde Yenilikler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol*. **2**: 112-9.
27. ŞENTÜRK, N. (2012). Psoriyazis Etyopatogenezi: Son Görüşler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. **3**: 8-20.
28. KÖKÇAM, İ., DİLEK, N., GÖDEKMERDAN, A., AKPOLAT, N., İLHAN, F. (2011). Psöriazisli hastalarda deri lezyonlarında T hücreleri ve periferik kanda sitokin düzeyleri. *Dicle Tıp Dergisi*. **1**: 26-30.
29. TÜRSEN, Ü. (2010). Psoriasis Etiyolojisi. *Dermatoz*. **2**: 91-108.
30. ŞANLI, B. (2012). Psoriyazis Epidemiyolojisi ve Genetiği. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics*. **3**: 1-7.
31. HENSELER, T. (1998). Genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res*. **9**: 463-76.

32. FRY, L., BAKER, BS. (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* **6**: 606-15.
33. BRZEWSKI, PL., SPALKOWSKA, M., PODBIELSKA, M., CHMIELEWSKA, J., WOLEK, M., MALEC, K., WOJAS-PELC, A. (2013). The role of focal infections in the pathogenesis of psoriasis and chronic urticaria. *Postepy Dermatol Alergol.* **2**: 77-84.
34. RACHAKONDA, TD., DHILLON, JS., FLOREK, AG., ARMSTRONG, AW. (2015). Effect of tonsillectomy on psoriasis: A systematic review. *J Am Acad Dermatol.* **2**: 261-75.
35. BASAVARAJ, KH,, ASHOK, NM., RASHMI, R., PRAVEEN, TK. (2010). The role of drugs in the induction and/or exacerbation of psoriasis. *Int J Dermatol.* **12**: 1351-61.
36. ATTWA, E., SWELAM, E. (2011). Relationship between smoking-induced oxidative stress and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **7**: 782-7.
37. ARMSTRONG, AW., HASKAMP, CT., DHILLON, JS., ARMSTRONG, EJ. (2014). Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* **2**: 304-14.
38. NALDI, L., CHATENOUD, L., LINDER, D., BELLONI FORTINA, A., PESERICO, A., VIRGILI, AR., BRUNI, PL., INGORDO, V., LO SCOCCO, G., SOLAROLI, C., SCHENA, D., BARBA, A., DI LANDRO, A., PEZZAROSSA, E., ARCANGELI, F., GIANNI, C., BETTI, R., CARLI, P., FARRIS, A., BARABINO, GF., LA VECCHIA, C. (2005). Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* **1**: 61-7.
39. CASSANO, N., VESTITA, M., APRUZZI, D., VENA, GA. (2011). Alcohol, psoriasis, liver disease, and anti-psoriasis drugs. *Int J Dermatol.* **11**: 1323-31. .

40. ADAMZİK, K., MCALEER, MA., KIRBY, B. (2013). Alcohol and psoriasis: sobering thoughts. *Clin Exp Dermatol.* **8**: 819-22.
41. WOLTERS, M. (2005). Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol.* **4**: 706-14.
42. ARAUJO, ML., BURGOS, MG., MOURA, IS. (2009). Nutritional influences in psoriasis. *An Bras Dermatol.* **1**: 90-2.
43. RICKETTS, JR., ROTHE, MJ., GRANT-KELS, JM. (2010). Nutrition and psoriasis. *Clin Dermatol.* 2010 **6**: 615-26.
44. BURGDORF, WHC., PLEWIG, G., WOLFF, HH., LANDTHALER, M. (2009). Braun Falco's Dermatology. Heidelberg: 3rd Ed. Springer Medizin Verlag. p: 506-26.
45. JAMES, WD., BERGER, TG., ELSTON, DM. (2006). Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology. Canada: 10th ed. Elsevier Inc. p:193-201.
46. GÜR, G. (2012). Psoriyaziste Klinik Spektrum. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* **3**: 21-6.
47. TÜZÜN, Y., SERDAROĞLU, S., AKSUNGUR, VL., İNALÖZ, HS., METİN, A., ENGİN, B., KUTLUBAY, Z. (2013). Makro Dermatoloji Eğitim Atlası. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, s: 68,344,356,364,702.
48. ŞAHİN, N., NAS, K. (2014). Psöriyatik Artritte Tanı ve Klinik Takip. *Türkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* **3**: 44-50.
49. ALPER S, ATAKAN N, GÜRER MA, ONSUN N, ÖZARMAĞAN G. (2010). Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. *Türkderm* **44**: 105-12.
50. LİSİ, P. (2007). Differential diagnosis of psoriasis. *Reumatismo.* **1**: 56-60.
51. WOLFF, K., JHONSON, RA. (2009). Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology. New York: 6th Ed. McGraw-Hill Inc. p:53-71.

52. BURNS, T., BREATHNACH, S., COX, N., GRİFFİTHS, C. (2010). Rook's Textbook of Dermatology. Oxford: 8th ed. Wiley-Blackwell; Chapter 20. p:1-54.
53. TAKAHASHİ, H., İZUKA, H. (2012). Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol.* **3**: 212-8.
54. OĞUZ, A. (2015). Metabolik Sendrom. Erişim: [http://www.metsend.org/pdf/metaboliksendromtedavi.pdf] Erişim Tarihi: 27.04.15.
55. ALBERTİ, KG., ZİMMET, P., SHAW, J. (2006). Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* **5**: 469-80.
56. İSLAMOĞLU, Y., KOPLAY, M., SUNAY, S., AÇIKEL, M. (2008). Obezite ve metabolik sendrom. *Tıp Araştırmaları Dergisi.* **3**: 168-74.
57. ARSLAN, M., ATMACA, A., AYVAZ, G., BAŞKAL, N., BEYHAN, Z., BOLU, E., CAN, S., ÇORAKÇI, A., DAĞDELEN, S., GÜVENER, K., ASLI, D., DEMİRER, N., ERBAŞ, T., GÜRSOY, A., GÜLLÜ, S., DAĞCI, Ş., AYHAN, İ., MUSTAFA, K., MUSTAFA, K., NEDRET, Ş., FÜSUN, T., NESLİHAN, T., TÜTÜNCÜ, B., ÜÇKAYA, G. YETKİN, İ., YILMAZ, M. (2009). Metabolik Sendrom Klavuzu. Erişim: [http://www.turkendokrin.org/files/pdf/metabolik_sendrom.pdf] Erişim Tarihi: 24.04.15.
58. LAKSHMİ, S., NATH, AK., UDAYASHANKAR, C. (2014). Metabolic syndrome in patients with psoriasis: A comparative study. *Indian Dermatol Online J.* **2**: 132-7.
59. GÖREN, B., FEN, T. (2008). Metabolik Sendrom. *Türkiye Klinikleri J Med.* **28**: 686-96.
60. GİSONDİ, P., TESSARİ, G., CONTİ, A., PİASERİCO, S., SCHİANCHİ, S., PESERİCO, A., GİANNETTİ, A., GİROLOMONİ, G. (2007). Prevalence of

metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* **1**: 68-73.

61. HAROON, M., GALLAGHER, P., HEFFERNAN, E., FÍTZGERALD, O. (2014). High Prevalence of Metabolic Syndrome and of Insulin Resistance in Psoriatic Arthritis Is Associated with the Severity of Underlying Disease. *J Rheumatol.* **7**: 1357-65.

62. SOMMER, DM., JENÍSCH, S., SUCHAN, M., CHRÍSTOPHERS, E., WEÍCHENTHAL, M. (2006). Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* **7**: 321-8.

63. COHEN, AD., SHERF, M., VÍDAVSKY, L., VARDY, DA., SHAPÍRO, J., MEYEROVÍTCH, J. (2008). Association between psoriasis and the metabolic syndrome. A cross-sectional study. *Dermatology.* **2**: 152-5.

64. COHEN, AD., GÍLUTZ, H., HENKÍN, Y., ZAHGER, D., SHAPÍRO, J., BONNEH, DY., VARDY, DA. (2007). Psoriasis and the metabolic syndrome. *Acta Derm Venereol.* **6**: 506-9.

65. WARNECKE, C., MANOUSARÍDÍIS, I., HERR, R., TERRÍS, DD., GOEBELER, M., GOERDT, S., PEÍTSCH, WK. (2011). Cardiovascular and metabolic risk profile in German patients with moderate and severe psoriasis: a case control study. *Eur J Dermatol.* **5**: 761-70.

66. KÍM, CR., LEE, JH. (2013). An observational study on the obesity and metabolic status of psoriasis patients. *Ann Dermatol.* **4**: 440-4.

67. AKCALÍ, C., BUYUKCELÍK, B., KÍRTAK, N., INALÖZ, S. (2014). Clinical and laboratory parameters associated with metabolic syndrome in Turkish patients with psoriasis. *J Int Med Res.* **2**: 386-94.

68. AZFAR, RS., GELFAND, JM. (2008). Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol.* **4**: 416-22.

69. GÍSONDÍ, P., FERRAZZÍ, A., GÍROLOMONÍ, G. (2010). Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenereol Croat.* **4**: 297-304.

70. CHENG, J., KUAÌ, D., ZHANG, L., YANG, X., QÌU, B. (2012). Psoriasis increased the risk of diabetes: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res.* **2**: 119-25.
71. ARMSTRONG, AW., HASKAMP, CT., ARMSTRONG, EJ. (2013). Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* **1**: 84-91.
72. LÌ, W., HAN, J., HU, FB., CURHAN, GC., QURESHÌ, AA. (2012). Psoriasis and risk of type 2 diabetes among women and men in the United States: a population-based cohort study. *J Invest Dermatol.* **2**: 291-8.
73. AZFAR, RS., SEMINARA, NM., SHIN, DB., TROXEL, AB., MARGOLIS, DJ., GELFAND, JM. (2012). Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol.* **9**: 995-1000.
74. GYLDENLOVE, M., KNOP, FK., VILSBOLL, T., ZACHARIAE, C., SKOV, L. (2013). Psoriasis is associated with type 2 diabetes. *Ugeskr Laeger.* **4**: 652-4.
75. MARRA, M., CAMPANATI, A., TESTA, R., SIROLLA, C., BONFIGLI, AR., FRANCESCHI, C., MARCHEGIANI, F., OFFIDANI, A. (2007). Effect of etanercept on insulin sensitivity in nine patients with psoriasis. *Int J Immunopathol Pharmacol.* **4**: 731-6.
76. CHEUNG, D., BRYER-ASH, M. (2009). Persistent hypoglycemia in a patient with diabetes taking etanercept for the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* **6**: 1032-6.
77. ELLIS, CN., VARANI, J., FISHER, GJ., ZEIGLER, ME., PERSHADSINGH, HA., BENSON, SC., CHI, Y., KURTZ, TW. (2000). Troglitazone improves psoriasis and normalizes models of proliferative skin disease: ligands for peroxisome proliferator-activated receptor-gamma inhibit keratinocyte proliferation. *Arch Dermatol.* **5**: 609-16.
78. MALHOTRA, A., SHAFIQ, N., RAJAGOPALAN, S., DOGRA, S., MALHOTRA, S. (2012). Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med.* **6**: 171-6.

79. EİRÍS, N., GONZÁLEZ-LARA, L., SANTOS-JUANES, J., QUEIRO, R., COTO, E., COTO-SEGURA, P. (2014). Genetic variation at IL12B, IL23R and IL23A is associated with psoriasis severity, psoriatic arthritis and type 2 diabetes mellitus. *J Dermatol Sci.* **3**: 167-72.
80. COHEN, AD., WEITZMAN, D., DREIHER, J. (2010). Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm Venereol.* **1**: 23-6.
81. ARMSTRONG, AW., LIN, SW., CHAMBERS, CJ., SOCKOLOV, ME., CHIN, DL. (2011). Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PLoS One.* **29**: 3
82. ALTOBELLÌ, E., PETROCELLÌ, R., MACCARONE, M., ALTOMARE, G., ARGENZIANO, G., GIANNETTÌ, A., PESERICO, A., VENA, GA., TIBERTÌ, S., CHIMENTÌ, S., PERIS, K. (2009). Risk factors of hypertension, diabetes and obesity in Italian psoriasis patients: a survey on socio-demographic characteristics, smoking habits and alcohol consumption. *Eur J Dermatol.* **19**: 252-6.
83. WU, S., HAN, J., LI, WQ., QURESHI, AA. (2014). Hypertension, antihypertensive medication use, and risk of psoriasis. *JAMA Dermatol.* **9**: 957-63.
84. ROBERT, N., WONG, GW., WRIGHT, JM. (2010). Effect of cyclosporine on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* **20**: 1.
85. HUSKIC, J., ALENDAR, F., MATAVULJ, A., OSTOIC, L. (2004). Serum angiotensin converting enzyme in patients with psoriasis. *Med Arh.* **58**: 202-5.
86. LIU, T., HAN, Y., LU, L. (2013). Angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms and the risk of psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol.* **38**: 352-8.
87. ENA, P., MADEDDU, P., GLORIOSO, N., CERIMELE, D., RAPPELLÌ, A. (1985). High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol.* **40**: 199-205.

88. BONÍFATÍ, C., MUSSI, A., CARDUCCI, M., PITTARELLO, A., D'AURÍA, L., VENUTÍ, A., BAGNATO, A., SALANÍ, D., FAZÍO, M., AMEGLIO, F. (1998). Endothelin-1 levels are increased in sera and lesional skin extracts of psoriatic patients and correlate with disease severity. *Acta Derm Venereol.* **78**: 22-6.
89. MA, C., HASKAMP, CT., ARMSTRONG, EJ., ARMSTRONG, AW. (2013). The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol.* **168**: 486-95.
90. ROCHA-PEREIRA, P., SANTOS-SILVA, A., REBELO, I., FIGUEIREDO, A., QUINTANILHA, A., TEIXEIRA, F. (2001). Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta.* **303**: 33-9.
91. ARICAN, O., ARAL, M., SASMAZ, S., CIRAGIL, P. (2005). Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* **5**: 273-9.
92. FEINGOLD, KR., GRUNFELD, C. (1992). Role of cytokines in inducing hyperlipidemia. *Diabetes.* **41**: 97-101.
93. TEKIN, NS., TEKIN, IO., BARUT, F., SIPAHÍ, EY. (2007). Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* **2007**: 78454.
94. BACCHETTI, T., CAMPANATI, A., FERRETTI, G., SIMONETTI, O., LIBERATI, G., OFFIDANI, AM. (2013). Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor- α inhibitor treatment. *Br J Dermatol.* **168**: 984-9.
95. TAM, LS., TOMLINSON, B., CHU, TT., LI, TK., LI, EK. (2007). Impact of TNF inhibition on insulin resistance and lipids levels in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol.* **26**: 1495-8.
96. GROSSMAN, RM., DELANEY, RJ., BRINTON, EA., CARTER, DM., GOTTLIEB, AB. (1991). Hypertriglyceridemia in patients with psoriasis treated with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* **4**: 648-51.

97. GUPTA, AK., GOLDFARB, MT., ELLIS, CN., VOORHEES, JJ. (1989). Side-effect profile of acitretin therapy in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* **20**: 1088-93.
98. RAJPARA, AN., GOLDNER, R., GASPARÌ, A. (2010). Psoriasis: can statins play a dual role? *Dermatol Online J.* **16**: 2.
99. MİLAVEC-PURETIĆ, V., MANCE, M., CEOVIĆ, R., LIPOZENCIĆ, J. (2011). Drug induced psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat.* **19**: 39-42.
100. GÜRER, MA., GÖKALP, H. (2012). Psoriasis ve Obezite. *Türkderm* **46**: 3-6.
101. HERRON, MD., HINCKLEY, M., HOFFMAN, MS., PAPENFUSS, J., HANSEN, CB., CALLIS, KP., KRUEGER, GG. (2005). Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* **12**: 1527-34.
102. SETTY, AR., CURHAN, G., CHOI, HK. (2007). Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med.* **15**: 1670-5.
103. ARMSTRONG, AW., HASKAMP, CT., ARMSTRONG, EJ. (2012). The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* **2**: 54.
104. HAMMINGA, EA., VAN DER LELY, AJ., NEUMANN, HA., THÍO, HB. (2006). Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses.* **4**: 768-73.
105. STERRY, W., STROBER, BE., MENTER, A. (2007). Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* **4**: 649-55.
106. JOHNSTON, A., ARNADOTTÍR, S., GUDJONSSON, JE., APHALE, A., SÍGMARSDOTTÍR, AA., GUNNARSSON, SI., STEINSSON, JT., ELDER, JT., VALDÍMARSSON, H. (2008). Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol.* **2**: 342-50.

107. MURRAY, ML., BERGSTRESSER, PR., ADAMS-HUET, B., COHEN, JB. (2009). Relationship of psoriasis severity to obesity using same-gender siblings as controls for obesity. *Clin Exp Dermatol.* **2**: 140-4.
108. NALDÌ, L., ADDÌS, A., CHÌMENTÌ, S., GIANNETTÌ, A., PÌCARDO, M., TOMÌNO, C., MACCARONE, M., CHATENOU, L., BERTUCCÌO, P., CAGGESE, E., CUSCÌTO, R. (2008). Impact of body mass index and obesity on clinical response to systemic treatment for psoriasis. Evidence from the Psocare project. *Dermatology* **4**: 365-73.
109. PUÌG, L. (2011). Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **9**: 1007-11.
110. BREMMER, S., VAN VOORHEES, AS., HSU, S., KORMAN, NJ., LEBWOHL, MG., YOUNG, M., BEBO BF, JR., BLAUVELT A. (2010). Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol.* **6**: 1058-69.
111. HÌGA-SANSONE, G., SZOMSTEÌN, S., SOTO, F., BRASECSCO, O., COHEN, C., ROSENTHAL, RJ. (2004). Psoriasis remission after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. **8**: 1132-4.
112. DEMİRCİOĞLU, F., ARSLAN, N. (2006). Çocuklarda alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi.* **49**: 339-346.
113. MCCULLOUGH, AJ. (2006). Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol.* **1**: 17-29.
114. SONSUZ A. (2007). Nonalkolik Karaciğer Yağlanması. *İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi* **58**: 91-8.
115. İDİLMAN, İS. KARÇAALTINCABA, M. (2014). Karaciğer Yağlanması Tanısında ve Yağlanma Miktarının Belirlenmesinde Radyolojik Tanı Yöntemleri. *Güncel Gastroenteroloji* **18**: 112-8.

116. KARA, M., ERDAL, M. (2014). Sıklığı Artan Bir Halk Sağlığı Sorunu: Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *TAF Prev Med Bull* **1**: 65-76.
117. ÇELEBİ, S., ATASEVEN. H., MENGÜCÜK. E., DEVECİ, SE., AÇIK, Y., BAHÇECİOĞLU, İH. (2006). Elazığ kent toplumunda nonalkolik yağlı karaciğerin epidemiyolojik özellikleri. *Akademik Gastroenteroloji Dergisi* **1**: 41-6.
118. AMASYALI, E., KILIÇLI, F., ACIBUCU, F., SAY, R., UYGUNGELLEN, B., ARSLAN, M. (2010). Metabolik sendromlu hastalarda nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve hs-CRP arasındaki ilişki. *Cumhuriyet Med J.* **32**: 26-33.
119. MARCHESINI, G., BUGIANESI, E., FORLANI, G., CERRELLI, F., LENZI, M., MANINI, R., NATALE, S., VANNI, E., VILLANOVA, N., MELCHIONDA, N., RIZZETTO, M. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome. *Hepatology.* **4**: 917-23.
120. GÖREN, B., FEN. T. (2005). Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Türkiye Klinikleri J Med Sci.* **25**: 841-50.
121. UĞRAŞ, M., KÜÇÜK, Ö., BIÇER, S., VİTRİNEL, A. (2014). Çocuklarda Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı. *Bozok Tıp Derg.* **1**: 55-61.
122. KOTRONEN, A., YKİ-JÄRVINEN, H. (2008). Fatty liver: a novel component of the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* **1**: 27-38.
123. GİSONDİ, P., TARGHER, G., ZOPPİNİ, G., GİROLOMONİ, G. (2009). Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* **4**: 758-64.
124. CANDIA, R., RUIZ, A., TORRES-ROBLES, R., CHÁVEZ-TAPIA, N., MÉNDEZ-SÁNCHEZ, N., ARRESE, M. (2015). Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **4**: 656-62.
125. RAMOS, AN., DE OLIVEIRA ROCHA, B., DE ALMEIDA RÊGO, VR., FOLLADOR, I., DE OLIVEIRA, MF. (2014). The linkage between psoriasis and

non-alcoholic fatty liver disease: a literature review. *Acta Dermatovenerol Croat.* **2**: 132-6.

126. LINDSAY, K., FRASER, AD., LAYTON, A., GOODFIELD, M., GRUSS, H., GOUGH, A. (2009). Liver fibrosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis on long-term, high cumulative dose methotrexate therapy. *Rheumatology.* **5**: 569-72.

127. BALTA, İ., BALTA, Ş., DEMİRKOL, S. (2014). Psoriasis Hastalarında Kardiovasküler Komorbiditeler. *Gülhane Tıp Derg.* **56**: 61-3.

128. BALTA, I., BALTA, S., DEMİRKOL, S., CELİK, T., EKİZ, O., ÇAKAR, M., SARLAK, H., OZOGUZ, P., İYİSOY, A. (2014). Aortic arterial stiffness is a moderate predictor of cardiovascular disease in patients with psoriasis vulgaris. *Angiology.* **1**: 74-8.

129. KAROLİ, R., FATİMA, J., SHUKLA, V., DHILLON, KS., KHANDURİ, S., MAINİ, S., CHANDRA, A. (2013). A study of cardio-metabolic risk profile in patients with psoriasis. *J Assoc Physicians India.* **11**: 798-803.

130. MEHTA, NN., YU, Y., PINNELAS, R., KRISHNAMOORTHY, P., SHİN, DB., TROXEL, AB., GELFAND, JM. (2011). Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med.* **8**: 1-6.

131. MA, L., LI, M., WANG, H., LI, Y., BAI, B. (2014). High prevalence of cardiovascular risk factors in patients with moderate or severe psoriasis in northern China. *Arch Dermatol Res.* **3**: 247-51.

132. BAETA, IG., BİTTENCOURT, FV., GONTİJO, B., GOULART, EM. (2014). Comorbidities and cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol.* **5**: 735-44.

133. WU, JJ., CHOI, YM., BEBCHUK, JD. (2014). Risk of myocardial infarction in psoriasis patients: a retrospective cohort study. *J Dermatolog Treat.* **26**: 1-5.

134. MAHÍQUES-SANTOS, L., SORIANO-NAVARRO, CJ., PEREZ-PASTOR, G., TOMAS-CABEDO, G., PÍTARCH-BORT, G., VALCUENDE-CAVERO, F.

- (2015). Psoriasis and Ischemic Coronary Artery Disease. *Actas Dermosifiliogr.* **2**: 112-6.
135. XU, T., ZHANG, YH. (2012). Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* **6**: 1345-50.
136. GHAZIZADEH, R., SHIMIZU, H., TOSA, M., GHAZIZADEH, M. (2010). Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *Int J Med Sci.* **5**: 284-9.
137. TESMER, LA., LUNDY, SK., SARKAR, S., FOX, DA. (2008). Th17 cells in human disease. *Immunol Rev.* **223**: 87-113.
138. WOLF, N., QUARANTA, M., PRESCOTT, NJ., ALLEN, M., SMITH, R., BURDEN, AD., WORTHINGTON, J., GRIFFITHS, CE., MATHEW, CG., BARKER, JN., CAPON, F., TREMBATH, RC. (2008). Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet.* **2**: 114-6.
139. COHEN, AD., DREIHER, J., BIRKENFELD, S. (2009). Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* **5**: 561-5.
140. LI, WQ., HAN, JL., CHAN, AT., QURESHI, AA. (2013). Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis.* **7**: 1200-5.
141. BIRKENFELD, S., DREIHER, J., WEITZMAN, D., COHEN, AD. (2009). Coeliac disease associated with psoriasis. *Br J Dermatol.* **6**: 1331-4.
142. THEEDE, K., DAHLERUP, JF., FALLINGBORG, J., HVAS, CL., KJELDSSEN, J., MUNCK, LK., NORDGAARD-LASSEN, I. (2013). Biologic therapy in inflammatory bowel disease. *Dan Med J.* **6**: 46-52.
143. FEAGAN, BG., ROCHON, J., FEDORAK, RN., IRVINE, EJ., WILD, G., SUTHERLAND, L., STEINHART, AH., GREENBERG, GR., GILLIES, R.,

- HOPKINS, M. (1995). Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med.* **5**: 29.
144. BRAUCHLI, YB., JICK, SS., MIRET, M., MEIER, CR. (2009). Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol.* **11**: 2604-12.
145. LEE, MS., LIN, RY., CHANG, YT., LAI, MS. (2012). The risk of developing non-melanoma skin cancer, lymphoma and melanoma in patients with psoriasis in Taiwan: a 10-year, population-based cohort study. *Int J Dermatol.* **12**: 1454-60.
146. BOFFETTA, P., GRIDLEY, G., LINDELÖF, B. (2001). Cancer risk in a population-based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. *J Invest Dermatol.* **6**: 1531-7.
147. STERN, RS. (2012). The risk of squamous cell and basal cell cancer associated with psoralen and ultraviolet A therapy: a 30-year prospective study. *J Am Acad Dermatol.* **4**: 553-62.
148. HANNUKSELA-SVAHN, A., PUKKALA, E., LÄÄRÄ, E., POIKOLAINEN, K., KARVONEN, J. (2000). Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol.* **3**: 587-90.
149. STERN, RS., LAIRD, N. (1994). The carcinogenic risk of treatments for severe psoriasis. *Photochemotherapy Follow-up Study. Cancer.* **11**: 2759-64.
150. STERN, RS. (2006). Lymphoma risk in psoriasis: results of the PUVA follow-up study. *Arch Dermatol.* **9**: 1132-5.
151. PAUL, CF., HO, VC., MCGEOWN, C., CHRISTOPHERS, E., SCHMIDTMANN, B., GUILLAUME, JC., LAMARQUE, V., DUBERTRET, L. (2003). Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol.* **2**: 211-6.
152. BONGARTZ, T., SUTTON, AJ., SWEETING, MJ., BUCHAN, I., MATTESON, EL., MONTORI, V. (2006). Anti-TNF antibody therapy in

rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA*. **19**: 2275-85.

153. WEISS, SC., KIMBALL, AB., LIEWEHR, DJ., BLAUVELT, A., TURNER, ML., EMANUEL, EJ. (2002). Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol*. **4**: 512-8.

154. CIOCON, DH., HORN, EJ., KIMBALL, AB. Quality of life and treatment satisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis and patients with psoriasis only : results of the 2005 Spring US National Psoriasis Foundation Survey. (2008). *Am J Clin Dermatol*. **2**: 111-7.

155. SARKAR, S., SARKAR, A., SAHA, R., SARKAR, T. (2014). Psoriasis and psychiatric morbidity: a profile from a tertiary care centre of eastern India. *J Family Med Prim Care*. **1**: 29-32.

156. FRIED, RG., FRIEDMAN, S., PARADIS, C., HATCH, M., LYNFIELD, Y., DUNCANSON, C., SHALITA, A. (1995). Trivial or terrible? The psychosocial impact of psoriasis. *Int J Dermatol*. **2**: 101-5.

157. KURD, SK., TROXEL, AB., CRITS-CHRISTOPH, P., GELFAND, JM. (2010). The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. **8**: 891-5.

158. REMRÖD, C., SJÖSTRÖM, K., SVENSSON, A. (2013). Psychological differences between early- and late-onset psoriasis: a study of personality traits, anxiety and depression in psoriasis. *Br J Dermatol*. **2**: 344-50.

159. DEVRİMCİ-OZGUVEN, H., KUNDAKCI, TN., KUMBASAR, H., BOYVAT, A. (2000). The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **4**: 267-71.

160. FORTUNE, DG., RICHARDS, HL., KIRBY, B., BOWCOCK, S., MAIN, CJ., GRIFFITHS, CE. (2002) A cognitive-behavioural symptom management

programme as an adjunct in psoriasis therapy. *Br J Dermatol.* Mar;146(3):458-65.

161. TÜZÜN, Y., SERDAROĞLU, S., ERDEM, C., ÖZPOYRAZ, M., ÖNDER, M., ÖZTÜRKCAN, S.(2010). *Dermatolojide Tedavi.* İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. s:703-10.

162. ALPER, S., AKYOL, M., ATAKAN, N., BAŞKAN, EB., GÜRER, MA., KOÇ, E., ONSUN, N., ÖZARMAĞAN, G., ŞENTÜRK, N., YAYLI, S. (2012). Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Türkderm.* s:2-31.

163. ONSUN, N. (2008). Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Türkderm.* **42**: 31-41.

164. Özarmağan G, Babuna G. (2008). Psoriasisde Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzları: Ortak Noktalar ve Farklılıklar. *Türkderm.* 42: 60-5.

165. BAYRAMGÜRLER, D., DEMİRSOY, ED. (2012). Psoriasisde Topikal Tedavi. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* **3**: 32-42.

166. KUTLUBAY, Z., KARAKUŞ, Ö., ENGİN, B., SERDAROĞLU, S. (2012). Psoriasis: Klinik Tiplere Göre Tedavi Yaklaşımı. *Dermatoz.* **1**: 33-38.

167. BAŞKAN, EB. (2012). Psoriasisde Sistemik Konvansiyonel Tedaviler. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* **3**: 51-64.

168. DURMAZ, EÖ. (2012). Psoriasis Tedavisinde Biyolojik Ajanlar. *Turkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics* **3**: 65-76.

169. ÖZBİLİR, Ö., GÜLEKON, A. (2005). Psoriasisde Biyolojik Tedaviler. *Türkderm* **39**: 4.

170. TOP, CŞ., DURUÖZ, MT. (2014). Psöriyatik Artrit Tedavisi. *Turkiye Klinikleri J PM&R-Special Topics* **3**: 51-8.

171. GUZİK, TJ., MANGALAT, D., KORBUT, R. (2006). Adipocytokines - novel link between inflammation and vascular function? *J Physiol Pharmacol.* **4**: 505-28.

172. LAGO, F., DÌEGUEZ, C., GÓMEZ-REÍNO, J., GUALÌLLO, O. (2007). Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat Clin Pract Rheumatol.* **12**: 716-24.
173. FAÏN, JN. (2010). Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfatcells: a review. *Mediators Inflamm.*; 513948.
174. MAURY, E., BRÌCHARD, SM. (2010). Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome. *Mol Cell Endocrinol.* **1**: 1-16.
175. GELFAND, JM., NEIMANN, AL., SHÌN, DB., WANG, X., MARGOLÌS, DJ., TROXEL, AB. (2006). Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA.* **14**: 1735-41.
176. GELFAND, JM., DOMMASCH, ED., SHÌN, DB., AZFAR, RS., KURD, SK., WANG, X., TROXEL, AB.(2009). The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol.* **10**: 2411-8.
177. VENA, GA., VESTÌTA, M., CASSANO, N. (2010). Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther.* **2**: 144-51.
178. FUKUHARA, A., MATSUDA, M., NÌSHÌZAWA, M., SEGAWA, K., TANAKA, M., KÌSHÌMOTO, K., MATSUKÌ, Y., MURAKAMÌ, M., ICHÌSAKA, T., MURAKAMÌ, H., WATANABE, E., TAKAGÌ, T., AKÌYOSHÌ, M., OHTSUBO, T., KÌHARA, S., YAMASHÌTA, S., MAKÌSHÌMA, M., FUNAHASHÌ, T., YAMANAKA, S., HÌRAMATSU, R., MATSUZAWA, Y., SHÌMOMURA, I. (2005). Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science.* **307**: 426-30.
179. SAMAL, B., SUN, Y., STEARNS, G., XÌE, C., SUGGS, S., MCNÌECE, I. (1994). Cloning and characterization of the cDNA encoding a novel human pre-B-cell colony-enhancing factor. *Mol Cell Biol.* **2**: 1431-7.
180. OTERO, M., LAGO, R., GOMEZ, R., LAGO, F., DÌEGUEZ, C., GÓMEZ-REÍNO, JJ., GUALÌLLO, O. (2006). Changes in plasma levels of fat-derived

hormones adiponectin, leptin, resistin and visfatin in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **9**: 1198-201.

181. MATSUI, H., TSUTSUMI, A., SUGIHARA, M., SUZUKI, T., IWANAMI, K., KOHNO, M., GOTO, D., MATSUMOTO, I., ITO, S., SUMIDA, T. (2008) Visfatin (pre-B cell colony-enhancing factor) gene expression in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* **4**: 571-2.

182. MOSCHEN, AR., KASER, A., ENRICH, B., MOSHEIMER, B., THEURL, M., NIEDEREGGER, H., TILG, H. (2007). Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol.* **3**: 1748-58.

183. DAHL, TB., YNDESTAD, A., SKJELLAND, M., ØIE, E., DAHL, A., MICHENSEN, A., DAMÅS, JK., TUNHEIM, SH., UELAND, T., SMITH, C., BENDZ, B., TONSTAD, S., GULLESTAD, L., FRØLAND, SS., KROHGSØRENSEN, K., RUSSELL, D., AUKRUST, P., HALVORSEN, B. (2007). Increased expression of visfatin in macrophages of human unstable carotid and coronary atherosclerosis: possible role in inflammation and plaque destabilization. *Circulation.* **8**: 972-80.

184. JIA, SH., LI, Y., PARODO, J., KAPUS, A., FAN, L., ROTSTEIN, OD., MARSHALL, JC. (2004). Pre-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest.* **9**: 1318-27.

185. YE, SQ., SIMON, BA., MALONEY, JP., ZAMBELLI-WEINER, A., GAO, L., GRANT, A., EASLEY, RB., MCVERRY, BJ., TUDER, RM., STANDIFORD, T., BROWER, RG., BARNES, KC., GARCIA, JG. (2005). Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* **4**: 361-70.

186. SCHMITT, J., WOZEL, G. (2005). The Psoriasis Area and Severity Index Is the Adequate Criterion to Define Severity in Chronic Plaque-Type Psoriasis. *Dermatology.* **210**: 194-9.

187. ERGÜN, A., ERTEN, SF. (2004). Öğrencilerde Vücut Kitle İndeksi ve Bel Çevresi Değerlerinin İncelenmesi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. **2**: 57-61.
188. ÇAKMUR, H., DERVİŞ, E. (2015). The relationship between quality of life and the severity of psoriasis in Turkey. *Eur J Dermatol*. **2**: 169-76.
189. AUGUSTİN, M., REİCH, K., BLOME, C., SCHÄFER, I., LAASS, A., RADTKE, MA. (2010). Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. **3**: 580-5.
190. METELİTSA, AI., LAUZON, GJ. (2010). Tobacco and the skin. *Clin Dermatol*. **4**: 384-90.
191. ARMSTRONG, AW., ARMSTRONG, EJ., FULLER, EN., SOCKOLOV, ME., VOYLES, SV. (2011). Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*. **6**: 1162-8.
192. WOLK, K., MALLBRİS, L., LARSSON, P., ROSENBLAD, A., VİNGÅRD, E., STÅHLE, M. (2009). Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol*. **5**: 492-7.
193. EMRE, S., METİN, A., DEMİRSEREN, DD., KİLİC, S., İSİKOĞLU, S., EREL, O. (2013). The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. **3**: 370-5.
194. FORTES, C., MASTROENİ, S., LEFFONDRÉ, K., SAMPOGNA, F., MELCHİ, F., MAZZOTTİ, E., PASQUİNİ, P., ABENİ, D. (2005). Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. **12**: 1580-4.
195. PARK, YW., ZHU, S., PALANİAPPAN, L., HESHKA, S., CARNETHON, MR., HEYMSFIELD, SB. (2003). The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey,. *Arch Intern Med*. **4**: 427-36.

196. KOZAN, O., OGUZ, A., ABACI, A., EROL, C., ONGEN, Z., TEMİZHAN, A., CELİK, S. (2007). Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. *Eur J Clin Nutr.* **4**: 548-53.
197. GUNDOGAN, K., BAYRAM, F., GEDİK, V., KAYA, A., KARAMAN, A., DEMİR, O., SABUNCU, T., KOCER, D., COSKUN, R. (2013). Metabolic syndrome prevalence according to ATP III and IDF criteria and related factors in Turkish adults. *Arch Med Sci.* **2**: 243-53.
198. HWANG, GY., CHO, YJ., CHUNG, RH., KİM, SH. (2014). The Relationship between Smoking Level and Metabolic Syndrome in Male Health Check-up Examinees over 40 Years of Age. *Korean J Fam Med.* **5**: 219-26.
199. CHEN, CC., LI, TC., CHANG, PC., LIU, CS., LIN, WY., WU, MT., LI, CI., LAI, MM., LIN, CC. (2008). Association among cigarette smoking, metabolic syndrome, and its individual components: the metabolic syndrome study in Taiwan. *Metabolism.* **4**: 544-8.
200. CALO, WA., ORTÍZ, AP., SUÁREZ, E., GUZMÁN, M., PÉREZ, CM. (2014). Association of cigarette smoking and metabolic syndrome in a puerto rican adult population. *Int J Prev Med.* **7**: 849-56.
201. AL-MUTAİRİ, N., AL-FARAG, S., AL-MUTAİRİ, A., AL-SHİLTAWY, M. (2010). Comorbidities associated with psoriasis: an experience from the Middle East. *J Dermatol.* **2**: 146-55.
202. LANGAN, SM., SEMİNARA, NM., SHİN, DB., TROXEL, AB., KİMMEL, SE., MEHTA, NN., MARGOLİS, DJ., GELFAND, JM. (2012). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* **132**: 556-62.
203. SOCHA, P., WIERZBICKA, A., NEUHOFF-MURAWSKA, J., WLODAREK, D., PODLESNY, J., SOCHA, J. (2007). Nonalcoholic fatty liver disease as a feature of the metabolic syndrome. *Rocz Panstw Zakl Hig.* **1**: 129-37.

204. MIELE, L., VALLONE, S., CEFALO, C., LA TORRE, G., DI STASI, C., VECCHIO, FM., D'AGOSTINO, M., GABRIELI, ML., VERO, V., BIOLATO, M., POMPILI, M., GASBARRINI, G., RAPACCINI, G., AMERIO, P., DE SIMONE, C., GRIECO, A. (2009). Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol.* **4**: 778-86
205. PANG, Q., ZHANG, JY., SONG, SD., QU, K., XU, XS., LIU, SS., LIU, C. (2015). Central obesity and nonalcoholic fatty liver disease risk after adjusting for body mass index. *World J Gastroenterol.* **5**: 1650-62.
206. JU, DY., CHOE, YG., CHO, YK., SHIN, DS., YOO, SH., YIM, SH., LEE, JY., PARK, JH., KIM, HJ., PARK, DI., SOHN, CI., JEON, WK., KIM, BI. (2013). The influence of waist circumference on insulin resistance and nonalcoholic fatty liver disease in apparently healthy Korean adults. *Clin Mol Hepatol.* **2**: 140-7.
207. KIM, HK., PARK, JY., LEE, KU., LEE, GE., JEON, SH., KIM, JH., KIM, CH. (2009). Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *Am J Med Sci.* **2**: 98-102.
208. CHEN, CH., HUANG, MH., YANG, JC., NIEN, CK., YANG, CC., YEH, YH., YUEH, SK. (2006). Prevalence and risk factors of nonalcoholic fatty liver disease in an adult population of taiwan: metabolic significance of nonalcoholic fatty liver disease in nonobese adults. *J Clin Gastroenterol.* **8**: 745-52.
209. DONATI, G., STAGNI, B., PISCAGLIA, F., VENTUROLI, N., MORSELLI-LABATE, AM., RASCITI, L., BOLONDI, L. (2004). Increased prevalence of fatty liver in arterial hypertensive patients with normal liver enzymes: role of insulin resistance. *Gut.* **7**: 1020-3.
210. BADRAN, FK., GENEDY, RM., SWELEM, RS., AL-RAWI, MZ. (2014). Evaluation of serum level of visfatin among psoriatic patients. *The Egyptian Journal of Dermatology and Venerology.* **2**: 107-13.

211. YAN, WQ., HUANG, YM., YAN, X., ZHOU, YQ. (2011). Clinical significance of serum visfatin and high mobility groupbox α 1(HMGB1) in patients with psoriasis vulgaris. *Chinese Journal of Clinicians*. **5**: 9.
212. OKAN, G., BAKI, AM., YORULMAZ, E., DOĞRU-ABBASOĞLU, S., VURAL, P. (2015). Serum Visfatin, Fetuin-A, and Pentraxin 3 Levels in Patients With Psoriasis and Their Relation to Disease Severity. *J Clin Lab Anal*. **00**: 1-6.
213. DOGRU, T., SONMEZ, A., TASCİ, I., BOZOGLU, E., YILMAZ, MI., GENÇ, H., ERDEM, G., GOK, M., BİNGOL, N., KİLİC, S., OZGURTAS, T., BİNGOL, S. (2007). Plasma visfatin levels in patients with newly diagnosed and untreated type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. **1**: 24-9.
214. ALGHASHAM, AA., BARAKAT, YA.(2008). Serum visfatin and its relation to insulin resistance and inflammation in type 2 diabetic patients with and without macroangiopathy. *Saudi Med J*. **2**: 185-92.
215. ESTEGHAMATI, A., ALAMDARI, A., ZANDIEH, A., ELAHI, S., KHALILZADEH, O., NAKHJAVANI, M., MEYSAMIE, A.(2011). Serum visfatin is associated with type 2 diabetes mellitus independent of insulin resistance and obesity. *Diabetes Res Clin Pract*. **2**: 154-8.
216. ERDEM, G., NAHARCI, M.I., DEMİRTAS, A., ERCİN, C.N., TAPAN, S., TASCİ, I., DOGRU, T., SONMEZ, A. (2008). Metabolik sendromda yaşam tarzı değişiklikleri plazma visfatin düzeylerini azaltır. *Anatol J Clin Investig*. **2**: 58-62.
217. CHEN, CC., LI, TC., LI, CI., LIU, CS., LIN, WY., WU, MT., LAI, MM., LIN, CC. (2007). The relationship between visfatin levels and anthropometric and metabolic parameters: association with cholesterol levels in women. *Metabolism*. **9**: 1216-20.
218. CHOI, KM., LEE, JS., KIM, EJ., BAIK, SH., SEO, HS., CHOI, DS., OH, DJ., PARK, CG. (2008). Implication of lipocalin-2 and visfatin levels in patients with coronary heart disease. *Eur J Endocrinol*. **2**: 203-7.

219. LÌN, CC., LAÌ, MM., LÌ, TC., LÌ, CI., LÌU, CS., CHEN, CC., WU, MT. (2009). Relationship between serum retinol-binding protein 4 and visfatin and the metabolic syndrome. *Diabetes Res Clin Pract.* **1**: 24-9.
220. JÌAN, WX., LUO, TH., GU, YY., ZHANG, HL., ZHENG, S., DAÌ, M., HAN, JF., ZHAO, Y., LÌ, G., LUO, M. (2006). The visfatin gene is associated with glucose and lipid metabolism in a Chinese population. *Diabet Med.* **9**: 967-73.
221. SAMARA, A., PFÌSTER, M., MARÌE, B., VÌSVÌKÌS-SÌEST, S. (2008). Visfatin, low-grade inflammation and body mass index (BMI). *Clin Endocrinol.* **4**: 568-74.
222. FRÌEBE, D., NEEF, M., KRATZSCH, J., ERBS, S., DÌTTRÌCH, K., GARTEN, A., PETZOLD-QUÌNQUE, S., BLÜHER, S., REÌNEHR, T., STUMVOLL, M., BLÜHER, M., KÌESS, W., KÖRNER, A. (2011). Leucocytes are a major source of circulating nicotinamide phosphoribosyltransferase (NAMPT)/pre-B cell colony (PBEF)/visfatin linking obesity and inflammation in humans. *Diabetologia.* **5**: 1200-11.
223. HAÌDER, DG., SCHÌNDLER, K., SCHALLER, G., PRAGER, G., WOLZT, M., LUDVÌK, B. (2006). Increased plasma visfatin concentrations in morbidly obese subjects are reduced after gastric banding. *J Clin Endocrinol Metab.* **4**: 1578-81.
224. TAŞKESEN, D., KÌREL, B., US, T. (2012). Serum visfatin levels, adiposity and glucose metabolism in obese adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* **2**: 76-81.
225. WANG, P., VAN GREEVENBROEK, MM., BOUWMAN, FG., BROUWERS, MC., VAN DER KALLEN, CJ., SMÌT, E., KEÌJER, J., MARÌMAN, EC. (2007). The circulating PBEF/NAMPT/visfatin level is associated with a beneficial blood lipid profile. *Pflugers Arch.* **6**: 971-6.
226. DALAMAGA, M., PAPADAVID, E. (2013). Adipocytokines and psoriasis: Insights into mechanisms linking obesity and inflammation to psoriasis. *World J Dermatol.* **4**: 27-31.

227. ALEXANDER, RM., ROMANA, RG., HERBERT, T. (2010). Pre-B Cell Colony Enhancing Factor/NAMPT/Visfatin in Inflammation and Obesity- Related Disorders. *Current Pharmaceutical Design*. **17**: 1913-20.
228. GENÇ, H., DOĞRU, T., KARA, M., TAPAN, S., ERCİN, CN., ACİKEL, C., KARSLIOĞLU, Y., BAGCI, S. (2013). Association of plasma visfatin with hepatic and systemic inflammation in nonalcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol*. **4**: 548-55.
229. BOKAREWA, MI., ERLANDSSON, MC., BJERSING, J., DEHLIN, M., MANNERKORPI, K. (2014). Smoking is associated with reduced leptin and neuropeptide Y levels and higher pain experience in patients with fibromyalgia. *Mediators Inflamm*. p: 1-6.
230. GAO, S., WANG, YH., LI, M. (2012). Cigarette smoking increases levels of retinol-binding protein-4 in healthy men with normal glucose tolerance. *Chin Med j* **10**: 1686-9.