



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS VE PSORİYATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
METABOLİK SENDROM PREVALANSINA BAKILMASI
VE BUNUN HASTALIK ŞİDDETİ VE SERUM
OMENTİN-1 VE VİSFATİN DÜZEYLERİYLE
KORELASYONU**

Dr. Deniz DAĞDELEN
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Eylül, 2019

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS VE PSORİYATİK ARTRİTLİ HASTALARDA
METABOLİK SENDROM PREVALANSINA BAKILMASI
VE BUNUN HASTALIK ŞİDDETİ VE SERUM
OMENTİN-1 VE VİSFATİN DÜZEYLERİYLE
KORELASYONU**

Dr. Deniz DAĞDELEN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ

İSTANBUL

Eylül, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği'nde asistan hekim olan Deniz DAĞDELEN'in hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PSORİASİS VE PSORİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM PREVALANSINA BAKILMASI VE BUNUN HASTALIK ŞİDDETİ VE SERUM OMENTİN-1 VE VİSFATİN DÜZEYLERİYLE KORELASYONU" başlıklı uzmanlık tezi başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ


.....

Üyeler:

Doç. Dr. Nefca Aslı Erdemir

Doç. Dr. Filiz Cebeci Kahraman

Prof. Dr. Sena Aytezin


.....

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: 17/09/2019

Yazar Bildirimi

“PSORİASİS VE PSORİATİK ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM PREVALANSINA BAKILMASI VE BUNUN HASTALIK ŞİDDETİ VE SERUM OMENTİN-1 VE VİSFATİN DÜZEYLERİYLE KORELASYONU” isimli uzmanlık tezinde Dr. Deniz DAĞDELEN:

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Eylül, 2019

Dr. Deniz DAĞDELEN

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez “Türk Dermatoloji Derneği Uzmanlık Öğrencileri Araştırma Projeleri Destek Bursu” tarafından 2019/4 numaralı karar ile desteklenmiştir.

Dr. Deniz DAĞDELEN



Değerli İstanbul Medeniyet Üniversitesi Rektörlüğü, Dekanlığı ve İMÜ Göztepe EAH Yönetimine

Tarafıma hasta yönetimi ve takibi açısındanengin bilgiler kazandıran Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı saygıdeğer ve değerli hocam Prof. Dr. Mehmet Salih Gürel'e

Asistanlık sürem boyunca bilgi ve tecrübesi ile gelişmemde çok büyük katkısı olan, bilimsel çalışma sürecini şahsıma öğreten ve bu konuda sürekli teşvik eden, bilgisiyle bana çok şey katan ve tarafıma tecrübe kazandıran, tezimin ortaya çıkışı, gelişme süreci ve sonlanma aşamasında fikirleri, sabrı ve desteğini hiç eksik etmeyen değerli hocam Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ'a

Her daim desteğini esirgemeyen, klinik ve cerrahi tecrübesini tarafıma sonuna kadar aktaran saygıdeğer hocam Prof. Dr. Necmettin Akdeniz'e

Tecrübe ve desteklerini sürekli yanımda hissettiğim klinikte severek çalıştığım Doç. Dr. Filiz Cebeci Kahraman, Doç. Dr. Vefa Aslı Erdemir, Uzm. Dr. Melek Aslan Kayıran, Uzm. Dr. Tuğba Kevser Uzunçakmak Üstünbaş, Uzm. Dr. Hasan Aksoy ve Uzm. Dr. Sümeyye Altıntaş Kakşı'ye

Beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta Dr. Hülya Süslü olmak üzere asistan ve uzman arkadaşlarıma

Klinikte çok şey paylaştığım değerli Mehmet Büyükbaltacı'ya ve servis ve poliklinik hemşirelerine

Eğitimim ve çalışma hayatım boyunca sürekli yanımda olan, desteklerini hiç eksik etmeyen annem Fadime Dağdelen, babam Kâzım Dağdelen ve kızkardeşim Yeliz Dağdelen'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Deniz DAĞDELEN

denizdagdelen05@gmail.com

Özet

“PSORİASİS VE PSORİYATİK ARTRİTLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM PREVALANSINA BAKILMASI VE BUNUN HASTALIK ŞİDDETİ VE SERUM OMENTİN-1 VE VİSFATİN DÜZEYLERİYLE KORELASYONU”

Amaç: Psoriasis toplumda sık görülen patogenezi tam olarak açıklanamayan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriyatik artrit ise psoriasis eşlik edebilen kas iskelet sistemini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada psoriasis ve psoriyatik artritli hastalarda metabolik sendrom prevalansını normal popülasyonla karşılaştırmak, psoriasis ve psoriyatik artrit patogenezi ile ilişkili olabileceği düşünülen omentin ve visfatin belirteçlerini ölçerek patogeneze katkıda bulunmak ve bu değerleri hastalık şiddetiyle karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Çalışmamıza klinik ve histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı konmuş 80 psoriasis hastası (40 kadın, 40 erkek, 20-79 yaş), CASPAR kriterlerine göre tanısı konmuş 40 PsA hastası (26 kadın, 14 erkek, 23-84 yaş) ve 60 sağlıklı gönüllü (30 kadın, 30 erkek, 19-74 yaş) alındı. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından hasta grubunun özelliklerine benzer bireyler arasından rastgele seçildi. Çalışmaya alınan tüm olguların 10-12 saatlik açlık sonrası biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Tüm kanlarda aynı anda serum omentin, visfatin, trigliserid, HDL kolesterol, insülin, açlık kan glukozu düzeylerine bakıldı. Olguların bel çevresi ölçüldükten sonra, kilo ve boy bilgileri ölçülerek vücut kitle indeksi hesaplandı. Hastalık şiddeti için PAŞİ ve DAS28(hastalık aktivite skoru28) kullanıldı.

Bulgular: Psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansı %49, PsA’da %48 ve kontrol grubunda %28 olarak ölçüldü ve metabolik sendromun hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha sık eşlik ettiği görüldü ($p=0.028$). Psoriasis hastalarında metabolik sendrom parametrelerinden diyastolik kan basıncı ve bel çevresi değeri diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p=0.03$, $p=0.001$). Diğer parametrelerde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom yaş ve hastalık süresi ile pozitif korele idi ($p=0.00$, $p=0.005$). Metabolik sendrom ile hastalık şiddeti(PAŞİ, DAS28) arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Hasta ve kontrol grubunda ölçülen vücut kitle indeksinde gruplar arasında bir farklılık saptanmadı. Sigara kullanımının psoriasis hastalarında daha sık olduğu görüldü. Obezite ve sigara kullanımı ile PAŞİ arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Psoriasis, PsA hastaları ve kontrol grubunda bakılan omentin ve visfatin seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.273$, $p=0.164$). Serum omentin ve visfatin seviyesi ile PAŞİ ve DAS28 arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı. Psoriasis hastalarında metabolik sendromu olan grupta bakılan omentin ve visfatin seviyesinin metabolik sendromu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendiği görüldü ($p=0.009$, $p=0.038$). PsA ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilemedi.

Sonuç: Çalışmamızda psoriasis ve PsA hastalarında kontrol grubuna göre metabolik sendrom prevalansı daha yüksek izlendi. Bu sonuç literatürle uyumlu olarak psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında metabolik sendrom insidansının artışı göstermektedir. Psoriasis hastalarında metabolik sendromun yaş ve hastalık süresiyle pozitif korele olduğu ancak hastalık şiddetiyle metabolik sendrom arasında bir ilişki saptanmadığı gözlemlendi. Psoriasis ve PsA hastalarında metaanalizlerde de belirtildiği üzere omentin ve visfatin seviyesi kontrol grubuyla karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Fakat psoriasis hastalarında metabolik sendromu olan grupta omentin ve visfatin seviyesinin olmayan gruba göre anlamlı olarak daha yüksek izlendiği görüldü. Bu nedenle omentin ve visfatin seviyesinin psoriasisden çok metabolik sendromu gösteren belirteçler olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar kelimeler: psoriasis, psoriatik artrit, metabolik sendrom, omentin, visfatin

ABSTRACT

“INVESTIGATING METABOLIC SYNDROME PREVALANCE IN PATIENTS WITH PSORIASIS AND PSORIATIC ARTHRITIS AND CORRELATION WITH ITS DISEASE SEVERITY AND SERUM OMENTIN-1 AND VISFATIN LEVELS”

Purpose: Psoriasis is a common inflammatory disease whose pathogenesis cannot exactly be explained. Psoriatic arthritis, however, is a chronic inflammatory disease affecting the musculoskeletal system, which may accompany psoriasis. The aim of this study is to compare metabolic syndrome prevalence in patients with psoriasis and psoriatic arthritis and normal population, to contribute to pathogenesis by evaluating omentin and visfatin indicators thought to be linked to psoriasis and psoriatic arthritis pathogenesis and to compare these with disease severity.

Method: 80 psoriasis patients diagnosed with clinical and histopathological psoriasis (40 female, 40 male, aged between 20-79), 40 PsA patients diagnosed according to CASPAR criteria (26 female, 14 male, aged between 23-84) and 60 healthy volunteers (30 female, 30 male, aged between 19-74) participated in this study. Control group was chosen with random sampling method among individuals showing similarity with the patient group in terms of age and sex. Venous blood samples were taken from cases after 10-12 hours hunger for biochemical examination. Serum omentin, visfatin, triglyceride, HDL cholesterol, insulin, blood glucose levels in hunger were examined in all blood samples simultaneously. After waist lines were measured, body mass indexes of the cases were calculated by measuring their weight and height. Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Disease Activity Score Calculator 28 (DAS 28) was used for disease severity.

Findings: Metabolic syndrome prevalence was measured as 49% in psoriasis patients, 48% in PsA and 28% in control group, and metabolic syndrome was statistically more common in patient group than control group, at the level of significance ($p=0.028$). Metabolic syndrome parameters diastolic blood pressure and waist line size was significantly higher in psoriasis patients ($p=0.03$, $p=0.001$). No significant difference was seen among groups regarding other parameters. Metabolic syndrome was positively correlated with age and disease duration in psoriasis patients

($p=0.00$, $p=0.005$). There was no significant correlation between metabolic syndrome and disease severity (PASI, DAS28).

No statistically significant difference was seen in body mass index between patient and control groups. Smoking was noted more commonly among psoriasis patients. There was no significant relation between obesity and smoking regarding PASI.

There was no statistically significant difference in Omentin and Visfatin levels among Psoriasis, PsA patients and control groups ($p=0.273$, $p=0.164$). Serum omentin and visfatin levels showed no significant difference in PASI and DAS28. Omentin and visfatin levels in psoriasis patients with metabolic syndrome was significantly higher than the group without metabolic syndrome ($p=0.009$, $p=0.038$). PsA and control groups indicated no statistically significant value.

Results: In current study, metabolic syndrome prevalence was higher in psoriasis and PsA patients compared to control group. These findings show that metabolic syndrome incidence increase in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in accordance with the literature. While there was no correlation between metabolic syndrome and disease severity, metabolic syndrome was positively correlated with age and disease duration in psoriasis patients. Omentin and visfatin levels in psoriasis and PsA patients showed no statistically significant difference compared to control group as stated in metanalysis. Yet, omentin and visfatin levels in psoriasis patients with metabolic syndrome was seen significantly higher than the group with no metabolic syndrome. That is why we think that omentin and visfatin levels are indicators of metabolic syndrome rather than psoriasis.

Keywords: psoriasis, psoriatic arthritis, metabolic syndrome, omentin, visfatin

İçindekiler

Resim Listesi	xi
Tablo Listesi	xiii
Kısaltmalar	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PSORİASİS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.4. Genetik Yatkınlık	4
2.2 TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER	5
2.2.1. Fiziksel Travma	5
2.2.2. Enfeksiyonlar	5
2.2.3. İlaçlar	6
2.2.4. Psikososyal faktörler	6
2.2.5. Endokrin faktörler	6
2.2.6. Sigara ve Alkol	7
2.2.7. Obezite	7
2.3 PATOGENEZ	8
2.3.1. Psoriasisste Patojenik Model	8
2.3.2. İmmün Hücre Tiplerinin Psoriasisdeki Rolü	10
2.3.2.1. Keratinositler	10
2.3.2.2. Dendritik Hücreler (DH)	10
2.3.2.3. T hücreleri	11
2.3.2.4. NK hücreler	11
2.3.2.5. Makrofaj ve Nötrofiller	12
2.3.3. Psoriasis Patogenezinde Yer Alan Önemli Sitokinler	12
2.3.3.1. IFN- γ	12
2.3.3.2. TNF- α	13
2.3.3.3. IFN- α	13
2.3.3.4. IL-22	14
2.3.3.5. IL-17A	14

2.3.3.6. IL-23	15
2.3.3.7. IL-6	15
2.4 KLİNİK	15
2.4.1. Psoriasisın Klinik Tipleri	16
2.4.1.1. Kronik Plak Psoriasis	16
2.4.1.2. Guttat Psoriasis	18
2.4.1.3. Eritrodermik Psoriasis	18
2.4.1.4. Püstüler Psoriasis	19
2.4.1.4.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis (JPP)	19
2.4.1.4.2. Lokalize Püstüler Psoriasis	19
2.4.2. Lokalizasyona Göre Psoriasis Tipleri	20
2.4.2.1. Saçlı deri psoriasisı	20
2.4.2.2. Yüz psoriasisı	20
2.4.2.3. İnvers psoriasis	20
2.4.2.4. Palmoplantar psoriasis	20
2.4.2.5. Mukozal psoriasis	20
2.4.2.6. Tırnak psoriasisı	21
2.4.3. Histopatoloji	21
2.5 PSORİATİK ARTRİT (PsA)	21
2.5.1. Epidemiyoloji	22
2.5.2. Patogenez	22
2.5.2.1. Genetik	22
2.5.2.2. İmmünoloji	22
2.5.2.3. Çevresel Faktörler	23
2.5.3. Klinik	24
2.5.4. Laboratuvar Bulguları	26
2.5.5. Tanı	26
2.5.6. Tedavi	26
2.6 PSORİASİSE EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELER	27
2.6.1. Kardiyovasküler hastalıklar	27
2.6.2. Obezite	27
2.6.3. İnflamatuvar Barsak Hastalığı	28
2.6.4. Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı	28
2.6.5. Psikiyatrik Hastalıklar	29
2.6.6. Otoimmün Hastalıklar (OH)	29
2.6.7. Maligniteler	29

2.6.8. Metabolik Sendrom	29
2.6.8.1. Psoriasis, PsA ve Metabolik Sendrom İlişkisinde	
Patogenez	30
2.6.8.1.1. Sitokin Yolu	30
2.6.8.1.2. Adipokin Yolu	31
2.7 TEDAVİ	32
2.7.1. Topikal tedavi	32
2.7.2. Sistemik Tedavi	33
2.7.2.1. Fototerapi	34
2.7.2.2. Sistemik Retinoid	34
2.7.2.3. Metotreksat	34
2.7.2.4. Siklosporin	34
2.7.2.5. Biyolojik Ajanlar	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1 ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ	36
3.2 HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	37
3.3 PSORİASİS KLİNİK ŞİDDET VE ALAN HESAPLAMASI	37
3.3.1. Psoriatik Artrit Şiddet Hesaplaması	38
3.4 BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ	40
3.5 İSTATİSTİK YÖNTEMLER	40
4. BULGULAR	41
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	47
5.1 TEZİN KISITLILIKLARI	58
5.2 SONUÇLAR	58
Kaynaklar	60
Etik Kurul Onay Formu	78

Resim Listesi

2.1:	Psoriasisite IL-23/IL-17 yolağı	9
2.2:	Psoriasis sitokin kaskadı	9
2.3:	Kronik plak tip psoriasis, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden	17
2.4:	Eritrodermik psoriasis, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden	18
2.5:	5. Parmak PİF artrit, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden	25
2.6:	Artritis mutilans, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden	25
2.7:	Obezite ve yağlı doku ile psoriasis ve psoriatik artrit ilişkisi	28
3.1:	Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi Hesaplama Makinesi	38
3.2:	DAS28 hesaplama makinesi	39

Tablo Listesi

2.1:	Psoriatik artritte CASPAR kriterleri.....	26
2.2:	AHA/NHLBI 2005 (revize ATP III) metabolik sendrom tanı kriterleri	30
2.3:	Psoriasisde kullanılan topikal tedaviler.....	33
2.4:	Psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik tedaviler.....	33
4.1:	Demografik özellikler	41
4.2:	M. S. görülen hasta ve kontrol grubunda M. S. parametrelerinde farklılıklar.....	42
4.3:	Metabolik sendrom (M. S.) ile PAŞİ arasındaki ilişki	43
4.4:	Hastalık süreleri ile metabolik sendrom ilişkisi.....	43
4.5:	Obezite ile PAŞİ ilişkisi	44
4.6:	Psoriasis, PsA ve kontrol grubunun omentin ve visfatin seviyeleri ile ilişkisi	44
4.7:	DAS28 ile omentin ve visfatin ilişkisi	45
4.8:	VKİ ile omentin ve visfatin ilişkisi	45
4.9:	Psoriasis hastalarında omentin ve visfatin seviyesinin metabolik sendrom ile ilişkisi.....	46
5.1:	Psoriasis ve PsA hastalarında metabolik sendrom ile ilgili çalışmalar.....	52

Kısaltmalar

AHA/NHLBI.....	2005 American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute: Amerikan Kalp Derneği/ Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
AMP.....	Antimikrobiyal Peptid
ANA.....	Antinükleer Antikor
ATP III.....	Yetişkin Tedavi Paneli III
CASPAR.....	Classification of Psoriatic Arthritis: Psoriatik Artrit'in Sınıflandırılması
CH.....	Crohn Hastalığı
CLA.....	Cutaneous Lymphocyte Antigen: Kütanöz Lenfosit Antijen
CRP.....	C Reaktif Protein
DAS28.....	Disease Activity Score 28: Hastalık Aktivite Skoru 28
DbUVB.....	Dar bant UVB
DİF.....	Distal interfalangiyal
DYKİ.....	Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
HDL.....	High Density Lipoprotein: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HLA.....	Human Leucocyte Antigen-İnsan Lökosit Antijeni
ICAM-1.....	Intercellular Adhesion Molecule 1: İntersellüler Adezyon Molekülü 1
IFN.....	İnterferon
IL.....	İnterlökin
JPP.....	Jeneralize Püstüler Psoriasis
LL37.....	Katelisidin
M.S.....	Metabolik Sendrom
mDH.....	miyeloid Dendritik Hücre

MHC	Major Histocompatibility Complex-Major dokü uygunluk kompleksi
MKF	Metakarpofalangiyal
MTF	Metatarsofalangiyal
NAFLD	Non-alcoholic Fatty Liver Disease: Alkolik Olmayan Yağlı Karaciğer Hastalığı
NK	Naturel Killer
OCP	Osteoclast Precursor: Osteoklast Prekürsörü
OH	Otoimmün Hastalıklar
PAŞİ	Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi
pDH	plazmositoid Dendritik Hücre
PİF	Proksimal interfalangiyal
PsA	Psoriatik Artrit
PSORS	Psoriasis Susceptibility: Psoriasis Duyarlılık
PUVA	Psoralen ve UVA
RA	Romatoid Artrit
RANKL	Receptor Activator of NF-kB ligand: Nükleer faktör Kappa-B Ligandı Reseptör Aktivatörü
RF	Romatoid Faktör
Tc	T cytotoxic: Sitotoksik T hücresi
TGF	Transforming Growth Factor: Transforme Edici Büyüme Faktörü
Th	T helper: Yardımcı T hücresi
TLR	Toll-Like Reseptör
TNF	Tümör Nekroz Faktör
TSLP	Timik Stromal Lenfopietin
ÜK	Ülseratif Kolit
VAS	Visual Analogue Scale: Görsel Analog Ölçek

Kısaltmalar

VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule 1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü 1
VEGF.....	Vascular Endothelial Growth Factor: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VYA.....	Vücut Yüzey Alanı



GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis toplumda %2-3 oranında görülen kronik inflamatuvar rekürren bir deri hastalığıdır. Etyoloji ve patogenezi tam anlaşılmış olmamasına rağmen ilaç, travma ve enfeksiyon gibi tetikleyici faktörlerin yanında hastalığın poligenik multisistemik immün aracılı(Th1, Th17 ve Th22) bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Hastaların fiziksel ve psikososyal durumlarını olumsuz yönde etkileyebilen bir hastalık olan psoriasis üçte bir oranında eklem tutulumu ile kendini gösteren, kliniği hafiften şiddetliye değişebilen psoriatik artrit eşlik edebilmektedir. Ayrıca kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis deride artan sitokinlerin sistemik dolaşıma geçmesi ile oluştuğu düşünülen metabolik sendrom, insülin rezistansı, tip 2 diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve ateroskleroz gibi hastalıklar eşlik edebilmektedir. Ancak bu komplikasyonların hangi hastada hangi şiddette gelişeceği henüz bilinmemektedir.

Yapılan bir çok çalışmada psoriasis ve psoriatik artrit metabolik sendrom ile ilişkisi ve bu durumun hastalık şiddetine etkisi kuvvetli bir şekilde belirtilmektedir, fakat patogenez henüz aydınlatılamamıştır. Patogenezde Th hücreleri tarafından aktive edilen lenfosit ve keratinositler tarafından üretilen sitokinler ve adipoz doku tarafından üretilen adipokinler suçlanmaktadır. Ayrıca obezite ve sigara kullanımının hastalığın şiddetini ve metabolik sendrom prevalansını arttırabileceği düşünülmektedir (1). Hastalığa eşlik edebilecek metabolik sendrom birlikteliğinin önceden bilinmesi hastalar için uygun yaşam tarzı önerilerinin yanısıra uygun ilaç seçiminin yapılabilmesini sağlamak açısından önem taşıyabilecektir.

Bu çalışmamızda psoriasis, psoriatik artrit ve metabolik sendrom etyopatogenezinde olası rol oynayabilecek omentin, visfatin ve HOMA-IR belirteçlerinin serum seviyelerini, obezite ve sigaranın bu duruma etkisini ve bu faktörlerin hastalık şiddetine etkisini inceledik. Bu faktörlerin etkisini

daha iyi anlamak için hasta ve sağlıklı kontrol gruplarımızın yaş ve cinsiyet açısından benzer olmasına dikkat ettik.

Bu çalışma ile psoriasis, psoriatik artrit ve metabolik sendrom etyopatogenezini aydınlatmaya yardımcı olmayı ve literatüre katkıda bulunmayı amaçlamaktayız.



GENEL BİLGİLER

2.1 PSORİASİS

2.1.1. Tanım

Psoriasis eritemli skuamlı plaklarla karakterize kronik, immün aracılı, relaps ve remisyonlarla seyreden inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte etyolojide genetik yatkınlık, sigara, alkol, ilaç, enfeksiyonlar ve stres gibi çok sayıda faktör suçlanmaktadır.

2.1.2. Tarihçe

Psoriasisin tarihi çok eski yıllara uzanmaktadır. Psoriasis şeklinde isimlendirilmeden önce tarih boyunca impetigo, lepra ve psora terimleriyle anılmıştır. İlk olarak Hippocrates (MÖ 460-370) ve Celsus (MÖ25-MS 50) tarafından tariflenen hastalığa o dönemde impetigo denmiştir. Girolomo Hironymus Mercurialis (1530-1606) hastalığı lokalizasyonuna göre sınıflamış ve hastalık için lepra grecorum ve psora terimlerini kullanmıştır. Robert Willan (1757-1812) ise 1798'de psora leprosa ve lepra grecorum terimlerini kullanarak psoriasisin lepradan farklı bir antite olduğunu göstermiş ve hastalığı morfolojik özelliklerine göre sınıflamıştır. Dermatolojinin babası olarak da bilinen Ferdinand Hebra (1816-1880) 1841 yılında hastalığı günümüzde bilinen şekli ile ilk olarak tarifleyen ve psoriasis terimini ilk kullanan kişidir. Sonrasında Heinrich Koebner 1861 yılında at ısırığı sonrası ısırık yerinde gelişen psoriatik lezyonlar sonrası Koebner fenomenini, Carl Heinrich Auspitz ise Auspitz fenomenini tarif etmiştir (2).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis tüm dünyada yaygın görülmekle birlikte epidemiyolojisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Prevalansı tüm dünyada %2-3 olarak bildirilmektedir.

Psoriasis prevalansı yaş, coğrafik durum, ırk ve genetik özelliklere göre değişmekte olup beyazlarda, soğuk iklimlerde ve batı ülkelerinde daha sık; zencilerde, tropikal iklimlerde ve Asya ülkelerinde ise daha nadir olarak görülmektedir.

En yüksek prevalans %11.8 ile Kazakistan ve Rusya'da; en düşük prevalans ise %0 ile Avustralya Aborjinlerinde bildirilmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde popülasyonun %2.2-2.6'sını etkilemektedir ve her yıl ortalama 150.000 yeni olgu bildirilmektedir. İnsidans Güney Amerika'da %1, İtalya'da %2.9, İngiltere'de %1.5 ve Norveç'te %1.4 olarak bildirilmiştir (3).

Ülkemizde psoriasis sıklığı Ankara ve Mersin merkezli bir çalışmada %1.3 (4), Tokat merkezli çalışmada %1.3 (5), Eskişehir merkezli çalışmada %5.5 (6), İstanbul merkezli çalışmada %2.3 (7), Trakya merkezli çalışmada %0.4 (8) ve Trabzon merkezli bir çalışmada %1.1 olarak bildirilmiştir (9).

Psoriasis tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilmektedir. Yaş dağılımı iki pik yapmaktadır. Tip 1 erken başlangıçlı olup kadın yaş ortalaması 16 yaş veya erkek yaş ortalaması 22 yaşdır. Tip 2 ise geç başlangıçlı olup kadınlarda ortalama 60 yaşta, erkeklerde ise ortalama 57 yaşta görülmektedir (10). Tip 1 psoriasis olarak bilinen erken başlangıçlı olgular hastaların %65'ini oluşturmaktadır, pozitif aile hikayesi ile birlikte HLA-Cw6, HLA-B50 ve HLA-DR7 pozitifliği arasında ilişki bulunmaktadır. Tip 2 psoriasis olarak bilinen geç başlangıçlı olgular hastaların %32'sini oluşturmaktadır, aile hikayesi bulunmamakta ve daha hafif seyirli olarak seyretmektedir (11, 12).

2.1.4. Genetik Yatkınlık

Psoriasisin ırklara göre farklı sıklıkta izlenmesi, hastalığın görülme sıklığının kişinin birinci derece akrabasında psoriasis olmasıyla 5.5 kat, ikinci derece akrabasında psoriasis olmasıyla 2.5 kat artması psoriasiste genetik yatkınlığın olduğunu göstermektedir (13).

Aile merkezli çalışmalarda çocukta psoriasis gelişme sıklığı anne ve babasında psoriasis varsa %50, sadece anne veya babasında varsa %16 olarak bildirilmektedir (14, 15). İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda ise monozigotik ikizlerde psoriasis gelişme oranı %20-73, dizigotik ikizlerde ise %9-20 olarak bildirilmiştir (16). Monozigotik ikizlerde bile birlikteliğin %100

olmaması psoriasis gelişiminde çevresel etkenlerin de etkisinin olduğunu göstermektedir (17).

Yapılan son çalışmalarda psoriasisde 15 farklı gen lokusu PSORS1-15 olduğu bulunmuştur (18). Bu gen lokuslarından psoriasis ile en sık ilişkisi olan gen kromozom 6p21 üzerinde bulunan PSORS1 lokusudur. PSORS1 MHC üzerinde 300 kb bir bölümü oluşturan, HLA-C yi içeren en az 10 gen ve bu genlerden oluşan birden çok tek nükleotid polimorfizmini içermektedir (19). PSORS1 üzerindeki en riskli alel HLA-Cw6'dır. PSORS1 ve HLA-Cw6 Tip 1 erken başlangıçlı psoriasis ve guttat psoriasisde diğerlerine göre daha sık birlikte görülmekte ve hastalık şiddetiyle korele olduğu düşünülmektedir (20). 17q25 üzerinde bulunan PSORS2'nin aile öyküsü pozitif hastalarda CARD14(kaspaz ailesi) ile (21), PSORS14-15'in ise püstüler psoriasis ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (22).

Son yapılan çalışmalarda HLA-B13, HLA-B17, HLA-B37 ve HLA-Bw16 seviyesi plak psoriasisde, HLA-B27 seviyesi ise püstüler psoriasisde sağlıklı gruba göre yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda HLA-B13 ve HLA-B17 guttat psoriasis ve eritrodermik psoriasisde normal popülasyona göre yüksek bulunmuştur (23).

2.2 TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

2.2.1. Fiziksel Travma

Psoriasis hastalarında lezyonsuz deride travmayı takiben bir süre sonra psoriatik lezyonların oluşmasına Koebner fenomeni veya izomorfik yanıt adı verilir. Koebner fenomeni psoriasis hastalarında ortalama %25 pozitiflik göstermektedir. Literatürde travmadan sonra 10 gün ile 2 yıl arasında değişen sürelerde psoriatik lezyonların oluşabileceği bildirilmiştir (24). Yanık, donma, dövme, deri grefti, hayvan ve böcek ısırıkları, enjeksiyon, cerrahi insizyon, kaşınma ve traş yerlerinde psoriatik lezyon oluşumu tetiklenebilmektedir (25). Son yapılan çalışmalarda psoriasis ve koebner fenomeni birlikteliğinde IL-36 γ'nın etkin rol oynadığı bildirilmiştir (26).

2.2.2. Enfeksiyonlar

Bakteriyel, viral, parazitik ve mantar enfeksiyonları var olan psoriasis kliniğini şiddetlendirebilmektedir. A grubu β hemolitik streptokokların

çocuk ve genç erişkinlerde guttat psoriasis alevlendirdiği bilinmektedir. Bakteri antijenlerinin bunu T lenfosit, makrofaj ve dendritik hücreleri uyararak yaptığı düşünülmektedir (27). İnsan immünyetmezlik virüsü'nün standart tedaviye cevap vermeyen şiddetli plak psoriasis oluşturabildiği bilinmektedir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada skabies geçiren kişilerde psoriasis oluşum riskinin 3.5 kat arttığı bildirilmektedir (28).

2.2.3. İlaçlar

Beta blokerler, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, lityum, antimalaryal ilaçlar, tetrasiklin , interferon, terbinafin, imikimod tedavileri psoriasis kliniğini alevlendirebilmektedir. İlaçlar bu durumu dendritik hücre, Th1 ve Th17 üzerinden direkt, koebner fenomeni(alerjik-irritan reaksiyon, fototoksiste, operasyon, travma) üzerinden indirekt olarak yapabilmektedir (29). Sistemik steroid ve güçlü topikal steroid tedavilerinin aniden kesilmesi sonrası ise püstüler psoriasis ve plak psoriasis alevlendiği bilinmektedir (30).

2.2.4. Psikososyal faktörler

Psoriasis hastalığının psikososyal etkisi hastalık yükünün kuvvetli bir bileşenidir. Psoriasis hastalarında sağlıklı insanlara göre yüksek oranda depresyon, anksiyete, intihar girişimi, iş hayatında ve insan ilişkilerinde bozukluk bildirilmektedir. Aynı zamanda antidepresan kullanımının psoriasis hastalarında iki kat daha sık olduğu bilinmektedir (31). Gelişen depresyon ve stresin psoriasis kliniğini kötüleştirmediği ve hastalığın ortaya çıkışını tetikleyebildiği düşünülmektedir. Stresin immün sistem regülasyonunda bozulma ve anormal T hücre aktivasyonu üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir (32).

2.2.5. Endokrin faktörler

Psoriasis patogenezinde birçok hormonun hastalığı şiddetlendirebildiği ve tetikleyebildiği düşünülmektedir. Östrojen antiinflamatuvar etkilerinin yanında, keratinosit proliferasyonu ve apoptoz inhibisyonu etkisiyle psoriasis kliniğini şiddetlendirebilmektedir (33). Vücutta üretilen aktif vitamin D3 antiproliferatif, antiinflamatuvar ve apoptoz indüksiyonu etkisiyle psoriasis tedavisinde kullanılabilir (34). Hipokalseminin ise önemli bir tetikleyici olduğu ve özellikle gebelik döneminde püstüler psoriasis tetiklediği düşünülmektedir.

2.2.6. Sigara ve Alkol

Psoriasis hastalarında sigara içme oranı %28-65, alkol kullanma oranı ise %22-24 olarak bilinmektedir. Türkiye’de yapılan 563 psoriasis hastasını içeren çalışmada %50 hastanın sigara kullandığı ve bu hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğu bildirilmiştir (35). Günde 20 adet ve üzeri sigara kullananların daha az kullananlara veya hiç kullanmayanlara göre daha sık oranda psoriasis geliştirdiği bildirilmiştir. Sigara içinde bulunan nikotinin psoriasis patogenezinde rol oynayan IL-2, IL-12 ve TNF gibi sitokinleri arttırdığı ve aynı zamanda psoriasis yatıklılık yapan HLA-Cw6 gibi gen bölgelerinin fonksiyonunu arttırdığı bilinmektedir (36). Alkolün doğrudan ve dolaylı olarak birçok hücre tipinden proinflatuvar sitokinlerin üretimini arttırabildiği, kalıcı sistemik inflamasyona ve lenfosit proliferasyonunun ilerlemesine neden olabildiği bilinmektedir. Ayrıca, alkolün doğrudan keratinosit proliferasyonunu uyarabildiği ve $\alpha 5$ integrin, siklin D1 ve keratinosit büyüme faktörü reseptörü gibi proliferatif keratinositlerin karakteristik mRNA gen seviyelerini arttırabildiği düşünülmektedir (32). 563 hasta ile yapılan çalışmada alkol kullanımını %3.3 olarak bildirilmiş, alkol kullanımına psoriasisden önce başladığı; fakat hastalık şiddetinin kullanmayanlara göre bir farklılık göstermediği bildirilmiştir (35). 55.537 psoriasis hastası ve 854.314 kontrol grubunun oluşturduğu bir çalışmada ağır alkol içici olarak sınıflanan grubun psoriasis grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Beş yıllık takip sonrası psoriasis hastalarında alkole bağlı ölüm oranının kontrol grubuna göre 1.58 kat fazla olduğu belirtilmektedir. Psoriasis hastalarında alkole bağlı ölüm nedeninin alkolik karaciğer hastalığı, karaciğer sirozu ve fibrozisine bağlı olduğu söylenmiştir (37).

2.2.7. Obezite

Obezite, psoriasis hastalığı için bir risk faktörüdür. 373 psoriasis hastasının sağlıklı kontrolle karşılaştırıldığı bir çalışmada, obez bireylerde psoriasis gelişme riski 2 kat fazla bulunmuştur. Ayrıca vücut kitle indeksinde her bir birimlik artışın, hastalığın başlama riskini %9 artırdığı, hastalığın şiddeti riskini ise %7 artırdığı bulunmuştur (38). Obezitede artmış sistemik inflamasyonun psoriasis tetiklediği düşünülmektedir. Ayrıca, proinflatuvar ve antiinflatuvar sitokinlerdeki aşırı üretimin patogenezde etkili olabileceği üzerinde durulmaktadır. Fazla kilolu ve obez

psoriasis hastalarında artmış serum leptin düzeyleri de metabolik durumlar ile psoriasis arasındaki moleküler ilişkiye örnek verilebilmektedir (39). Uygun diyet programları ve ideal vücut kilosunun psoriasisde tedaviye cevabı olumlu etkileyeceği düşünülmektedir.

2.3 PATOGENEZ

2.3.1. Psoriasisde Patojenik Model

Psoriasis, hem doğal hem de adaptif immün sistemi içeren, cilt dokusu hücreleriyle çapraz ilişkili, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.

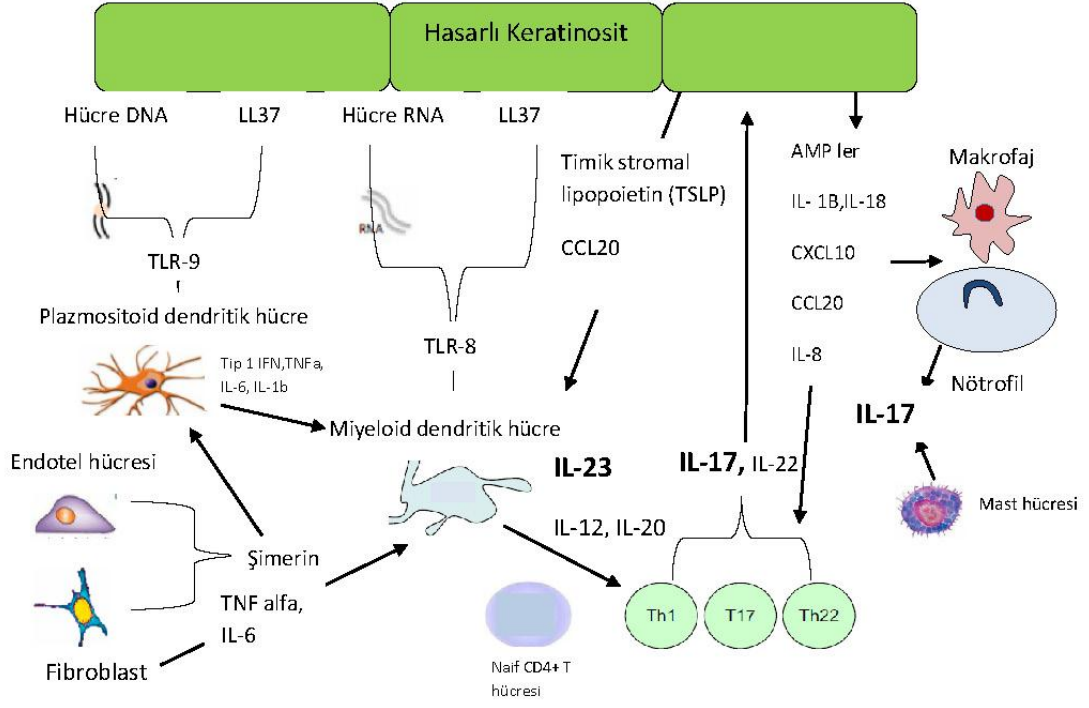
Hiperproliferatif keratinositler, inflamatuvar dendritik hücreler, nötrofiller, mast hücreleri ve T hücreleri arasındaki etkileşim, klinik olarak keskin, eritematöz ve skuamlı plaklar ile karakterize, psoriatik lezyonların gelişmesine neden olur. Son otuz yılda, psoriasis hastalığına yönelik patojenik model, plak oluşumuna yol açan bağışıklık mekanizmalarının daha geniş ve derinlemesine anlaşılmasına göre revize edilmiştir. Son zamanlarda kabul edilen en önemli model IL23/IL-17 yolağıdır (Resim 2.1.) (40).

Erken fazda fiziksel travma, infeksiyon ve ilaçlara bağlı hasarlanan keratinositlerden salınan LL37(katolisidin) kendi nükleik asitlerine bağlanarak dendritik hücreleri aktive eder. LL37 self-DNA'ya bağlanarak Toll-like reseptör-9(TLR-9) ve TLR-7 üzerinden plazmositoid dendritik hücreleri aktive eder. Bu kompleks sonrasında Tip1 IFN, TNF- α ve IL-6 salınımını arttırarak lokal miyeloid dendritik hücreleri aktive ederek T hücre aracılı inflamasyonu başlatır. LL37 aynı zamanda self-RNA üzerinden TLR-8 ile direkt olarak miyeloid dendritik hücreleri aktive edebilir (41, 42).

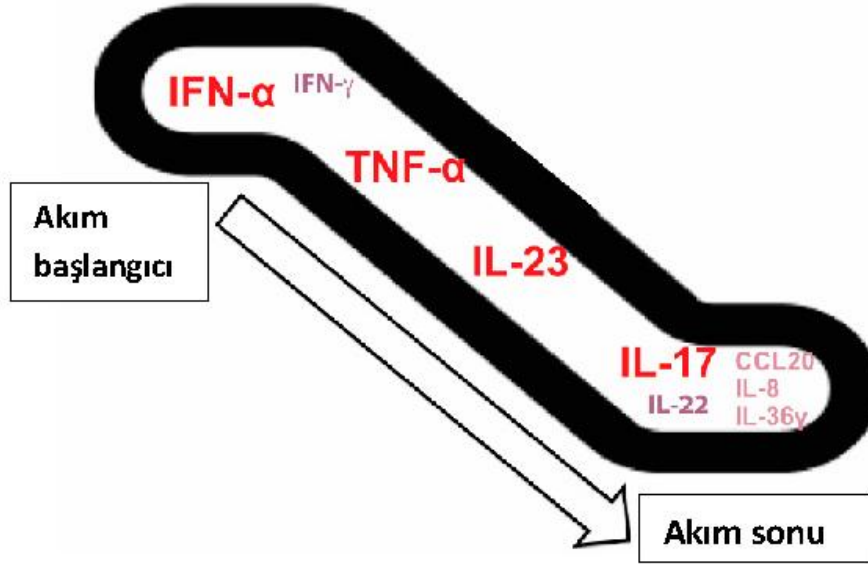
Olgunlaşarak lenf noduna göçen miyeloid dendritik hücreler burada IL-23, IL-12 ve TNF- α salgılayarak naif CD4+ T hücrelerini aktive eder. Aktive olan CD4+ T hücreler Th1, Th17 ve Th22'ye farklılaşır ve IL-17 ve IL-22 salgılayarak kutanöz inflamasyonda önemli rol oynar (43).

Psoriasisde inflamasyonun erken dönemde IFN- α , IFN- γ ve TNF- α ile başladığı geç dönemde akımın IL-23, IL-22 ve IL-17 ile devam ederek psoriasis sitokin kaskadını oluşturduğu düşünülmektedir (Resim 2.2.) (40).

Tetikleyiciler; enfeksiyon, travma, UV ışık



Resim 2.1: Psoriasiste IL-23/IL-17 yolağı (40)



Resim 2.2: Psoriasis sitokin kaskadı (40)

2.3.2. İmmün Hücre Tiplerinin Psoriasisteki Rolü

2.3.2.1. Keratinositler

Keratinositler, doğal efektör moleküllerin sentezini artırarak hem doğal bağışıklığın hem de birtakım sitokinler yoluyla yeni T hücrelerinin deriye göçünü organize ederek kazanılmış bağışıklığın bir parçası olmaktadır.

Uyarıya maruz kalan keratinositler, self-DNA, self-mRNA, antimikrobiyal LL-37 ve CCL20 molekülleri salınımı ve TLR üzerinden dentritik hücrelerin aktivasyonunu sağlar. Miyeloid dentritik hücrelerden, IL-12 ve IL-23 salınımı gerçekleşerek immatür T hücrelerinin aktivasyon ve farklılaşması gerçekleşir. Bu farklılaşmada, CD 4 T hücreleri yardımcı T hücrelerine (Th-1, Th-17, Th-22) dönüşür. Aktive T hücrelerinden salınan IFN- γ , TNF- α , IL-17 ve IL-22 sitokinleri keratinositleri stimüle ederek keratinositlerden sitokin ve kemokinlerin salınımına neden olur (41). IL-17 keratinositlerden antimikrobiyal peptitlerin sentezine ve IL-22 keratinosit hiperplazisine neden olmaktadır. Oluşan bu immün döngüde en önemli parça IL-23/Th17 yolağıdır (44).

Keratinositlerden yoğun olarak üretilen timik stromal lenfopoietin(TSLP) hem insan hem farelerde yapılan çalışmalarda miyeloid dendritik hücrelerin majör uyarıcısı olarak psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (45). Aynı zamanda hasarlı dokuda keratinositlerden üretilen CCL20'nin hem miyeloid dendritik hücreleri, hemde IL-17 üreten T hücreleri uyardığı bilinmektedir (46).

2.3.2.2. Dendritik Hücreler (DH)

Deride Langerhans hücre(epidermis), plasmositoid ve miyeloid DH(dermis) olmak üzere 3 adet antijen sunucu hücre bulunmaktadır. TLR-9 üzerinden aktive olan ve vücutta Tip1 IFN'nin ana kaynağı olan plazmositoid DH miyeloid DH'yi aktive edebilmektedir. CD11c+ miyeloid DH'lerin ise lezyonlu deride lezyonsuz deriye göre 30 kat fazla bulunduğu ve T hücrelerinin Th1 ve Th17'ye farklılaşmasını sağlamada önemli rol üstlendiği bilinmektedir (47). Bu hücrelerin tedavi ile deride azalma gösterdiği histopatolojik tetkik ile gösterilmiştir (48).

Langerhans hücrelerinin psoriasis patogenezindeki rolü tam olarak aydınlatılamamıştır. Erken başlangıçlı psoriasis hastalarının etkilenmemiş cilt bölgelerinde yapılan çalışmalarda, Langerhans hücre göçünün

bozulduğu, verilen biyolojik ajan tedavileriyle bu problemin restore edildiği gösterilmiştir (49).

2.3.2.3. T hücreleri

Erişkinlerde, periferik dolaşımdaki T hücrelerinin yaklaşık %10'u derideki koruyucu bağışıklık için farklılaşmıştır. Aktive olan T hücrelerinin, CLA ve selektin gibi yüzeyel adezyon molekülleriyle etkileşime geçerek lezyon olmayan deri bölgelerine göçü inflamatuvar cevabı başlatmaktadır. Ayrıca dermis ve epidermis nadiren daha önceki immünolojik reaksiyonlardan kalma hafıza T hücreleri içermektedir. Antijenle karşılaşan antijen sunucu hücreler IL-12, IL-23, TNF- α , IL-6 ve IL-20 gibi birtakım sitokinler sentezleyerek CD4 T hücrelerini yardımcı T hücreleri (Th-1, Th-17, Th-22), CD8 T hücrelerini ise sitotoksik T hücreleri (Tc-1, Tc-17, Tc-22) yönünde farklılaştırır. Aktive T hücrelerinden salınan IFN- γ , TNF- α , IL-17 ve IL-22 sitokinleri keratinositlerde hiperplaziye neden olur (50).

Ayrıca yüzeyinde $\alpha\beta$ T hücre reseptörü taşıyan CD4 ve CD8 T hücrelerine ek olarak , $\gamma\delta$ T hücre reseptörü taşıyan $\gamma\delta$ T hücreleri de bu süreçte aktive olmakta ve IL-17 salınımını gerçekleştirmektedir (51).

Regulatuvar T hücreleri, antijene özel self toleransı tetikleyerek inflamasyona bağlı doku hasarını engelleyen heterojen hücre grubudur. Bu etkilerini inhibitör sitokinlerin salınımı, apoptozisin uyarılması ve IL-2 sekresyonunun inhibisyonu üzerinden gerçekleştirir. Psoriasisite gelişen otoimmünitenin, regulatuvar T hücrelerinin sayısında azalma, fonksiyonunda bozulma veya etkilerine karşı direnç gelişmesine bağlı olabileceği düşünülmektedir (52).

2.3.2.4. NK hücreler

Natural killer (NK) hücreleri, sitolitik aktiviteyle kanser ve infekte viral hücreleri öldüren özel bir hücre grubudur. Psoriasisite, IFN- γ , IL-22 ve TNF gibi sitokinlerin salınımı üzerinden etkili olduğu düşünülmektedir. NKT hücreleri, NK ve T hücrelerinin özelliklerini sağlayan heterojen bir hücre grubudur. NKT hücreleri, IFN- γ sentezi üzerinden psoriasisite etkili olabilir. NK ve NKT hücrelerinin psoriasisisteki gerçek rolleri henüz tam olarak bilinmemektedir (53).

2.3.2.5. Makrofaj ve Nötrofiller

Makrofajlar hafıza T hücelerine antijen sunumunda görevlidir. Yüksek miktarda TNF- α salgıladığı bilinmektedir. Makrofaj sayısının, lezyonel psoriatik deride yaklaşık 3 kat arttığı, efektif tedaviler sonrası sayısının lezyon olmayan deri seviyelerine düştüğü gösterilmiştir. (42).

Nötrofiller psoriatik plak oluşumunun erken evresinde dermise sızarlar ve daha sonra epidermise göç ederek hastalığın histopatolojik özelliklerinden biri olan Munro'nun mikroabselerini oluştururlar. Lezyonlu psoriatik deride salgılanan CXCL-1, CXCL-2, CXCL-8(IL-8) ve antimikrobial peptidler(AMP) nötrofil aktivasyonu yaparlar (54). Ayrıca nötrofil ve mast hücreleri psoriasis patogenezinde çok önemli bir rol oynayan IL-17 sitokininin derideki T hücre dışı rezervuarı olarak bilinmektedir (55).

2.3.3. Psoriasis Patogenezinde Yer Alan Önemli Sitokinler

Sitokinler, hücrelerin büyüme, fonksiyon ve farklılaşmasını regüle eden, immün cevap ve inflamasyonu yöneten küçük protein yapıda moleküllerdir. Psoriatik deride başta keratinosit, dentritik hücreler, T hücreleri olmak üzere farklı birçok hücre sitokin üretebilir. Psoriatik deride, sitokinler arasındaki moleküler etkileşimin aydınlatılması keratinosit hiperproliferasyonu, artmış neovaskülarizasyon ve artmış inflamasyon psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan pekçok mekanizmanın anlaşılmasına yardım edecektir. Hastalığın patogenezinde kritik rol oynayan sitokinlerin keşfedilmesi yeni teröpatik hedeflerin ortaya çıkmasına da neden olacaktır. Yapılan çalışmalarda psoriatik lezyonlarda, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-15, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-22, IL-23, IFN- γ ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış ekspresyonu gösterilmiştir (56).

2.3.3.1. IFN- γ

Temel olarak Th-1 ve dentritik hücrelerden sentezlenen IFN- γ 'nın psoriasis lezyonlarında artmış düzeyleri tespit edilmiştir. İntradermal IFN- γ enjeksiyonu, psoriatik deri fenotipinin oluşmasına neden olmaktadır. IFN- γ , psoriasisın erken evrelerinde makrofaj, epidermal hücreler, dentritik hücrelerde aktivasyon, keratinositlerin apoptozisinde azalma ve epidermal hücre proliferasyonunun uyarılmasında rol oynamaktadır (56, 57). IL-2 ve IL-12 IFN- γ 'nın transkripsiyonunu regüle etmektedir. IL-2 aynı zamanda T hücrelerinin hafıza T hücelerine proliferasyonu, farklılaşması ve

olgunlaşmasında önemli rol oynamaktadır. IL-18 selüler adezyonda görev olarak IFN- γ ile sinerjistik etkiler oluşturur. IFN- γ , antijen sunan hücrelerin aktivasyonuna, IL-1 ve IL-23 salınımını artırarak daha güçlü Th-17 cevabı oluşmasına neden olmaktadır. Tüm bunlara rağmen, IFN- γ hedefli tedavilerin yetersizliği psoriasisteki rolüne şüphe ile bakılmasına neden olmaktadır (56, 57).

2.3.3.2. TNF- α

TNF- α psoriasis hastalığının patogenezinde önemli bir araçtır, çünkü hastalığın tedavisi için terapötik monoklonal antikorlar veya füzyon proteinleri tarafından başarıyla hedeflenen ilk sitokindir. Kütanöz inflamasyon sırasında T hücreleri, DH, keratinosit ve makrofajlardan salgılanabilmektedir (58).

Hem lezyonlu ciltte hem de psoriatik hastaların serumunda, lezyon dışı veya sağlıklı cilt ile karşılaştırıldığında artmış TNF düzeyleri saptanmış ve bunun hastalık şiddetiyle korele olduğu görülmüştür (59). Lezyonlu ve lezyonsuz deride tedavi öncesi ve sonrası TNF- α miktarına bakılan bir çalışmada lezyonsuz deride tamamen kaybolma lezyonlu deride ise salınım miktarında belirgin azalma izlenmiştir (60).

TNF- α , inflamasyonun başlamasına neden olmasına ek olarak diğer sitokinlerle de etkileşim halindedir. IL-6 salınımını sağlayarak akut faz cevabının oluşması, T hücre aktivasyonu, ekstraselüler matriks üretimi ve keratinosit proliferasyonuna aynı zamanda IL-8 salınımını arttırarak nötrofil kemotaksisinin artmasına neden olduğu bilinmektedir (59).

TNF- α IL-17 de dahil olmak üzere diğer mediyatörlerle sinerjistik etkileşimlerle proinflamatuvar aktivitesini arttırabilir. IL-23 / IL-17 yolunda, DH'ler tarafından IL-23 üretiminin indükleyicisi olarak görev yapan bir sitotoksin olarak kabul edilmektedir (61).

2.3.3.3. IFN- α

IFN- α diğer IFN'ları da içeren tip I interferon ailesine aittir. pDH'ler tarafından üretilir ve diğer tip I IFN'lere benzer şekilde, olgunlaşmamış mDH'leri kuvvetle aktive eder. IL-12, IL-15, IL-18 ve IL-23'ü üretir (62). IFN- α , IL-23 / IL-17 eksenini boyunca erken dönemde sitokin göreviyle psoriasis inflamasyonunun başlatıcılarından biri olarak kabul edilir. Var olan psoriatik lezyonları alevlendirebilir, ya da viral enfeksiyonlar için IFN

tedavisinin ardından yeni başlayan psoriatik lezyonlar oluşturabilir. Benzer bir klinik davranış, pDH'ler tarafından tip I IFN üretimini indükleyen bir TLR-7 agonisti olan imikimod kullanılarak da tarif edilmiştir (63).

2.3.3.4. IL-22

IL-22, IL-10 sitokin ailesine aittir ve Th17, ILC3 ve mast hücrelerinde olduğu gibi IL-17 ile kombinasyon halinde veya sadece Th22 ve Tc22 hücreleri adı verilen spesifik CD4+ T ve CD8+ T hücre alt kümeleri tarafından üretilir. IL-22 reseptörünün ekspresyonu, psoriatik deride normal deriye kıyasla artmıştır ve etkisi esas olarak keratinositlere yöneliktir. Özellikle, IL-22 etkisi IL-17'den daha düşük olsada keratinosit göçünü ve epidermal kalınlığı artırır; keratinosit farklılaşmasını inhibe eder; kemokinlerin (CCL20), nötrofil kemoatraktanların (CXCL1, CXCL2, CXCL8) salınımını artırır ve hastalık şiddetiyle korele olduğu düşünülmektedir (64).

2.3.3.5. IL-17A

IL-17A(IL-17), IL-17A ile IL-17F arasında değişen altı üyeyi içeren IL-17 sitokin ailesine aittir. IL-17A ekspresyonu, IL-17A üreten T hücrelerinin yanında inflamasyon sırasında deriye sızan ILC3, mast hücreleri ve nötrofiller tarafından da sağlanmaktadır (55).

Psoriatik hastaların lezyonlu ve lezyonsuz deri, serum ve gözyaşı sıvısında sağlıklı kontrollere kıyasla artmış IL-17 mRNA ekspresyon seviyeleri veya protein konsantrasyonları tespit edilmiştir. Psoriasis alan ve şiddet indeksi(PAŞİ) >10 olan psoriasis hastalarında IL-17 seviyesinin PAŞİ<10 olan hastalar ve sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmiştir (65).

IL-17, keratinositler için en önemli patojenik uyarıcı olarak kabul edilmektedir. IL-17, keratinositlerden kemokin ve antimikrobiyal peptidler gibi moleküllerin üretimini indüklemekte, keratinositlerde ifade edilen birçok geni regüle etmektedir. IL-17, benzer şekilde makrofaj ve epitelyal hücrelerden sitokin ve kemokin salınımını uyarmaktadır. IL-17, aynı zamanda TNF- α ile sinerjistik etkilere sahiptir (66).

IL-17'nin patogenezdaki önemli rolü IL-17 antagonistleri ve IL-17 reseptörü A alt ünite blokeriyle tedavi edilen hastaların %80'inden fazlasında psoriasis

fenotipinin klinik, histolojik ve moleküler özelliklerinin geri döndürülmesindeki başarıyla da anlaşılmıştır (67).

2.3.3.6. IL-23

Keratinositler ve dermal miyeloid dendritik hücreler, makrofajlar ve epidermal Langerhans hücreleri gibi antijen sunan hücreler dahil olmak üzere farklı hücre tipleri, IL-23 üretebilmektedir (68). IL-23, IL-17 ekspresyonunu indükleyerek CD4 + T hücrelerinin, CD8 + T hücrelerinin, γ T hücrelerinin ve ILC3'ün farklılaşmasını ve aynı zamanda IL-17F, IL-22 ve IL-21'in ekspresyonunu yönlendirir (69). Uyumlu bir şekilde, IL-23 serum seviyeleri psoriatik hastalarda sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve psoriatik plaklardaki IL-23 ekspresyon seviyeleri, DB-UVB tedavisi ve biyolojik tedavilerden sonra azalmıştır. IL-23 seviyesinin klinik şiddetle ters orantılı olduğu bilinmektedir (70). İki farklı fare modelinde IL-23 nötralizan antikorların enjeksiyonu ile psoriasis hastalığı gelişiminin inhibisyonu gösterilmiştir (71).

2.3.3.7. IL-6

Psoriasisde IL-6, keratinositler, fibroblastlar, endotel hücreleri, dendritik hücreler, makrofajlar ve Th17 hücreleri tarafından üretilmektedir. Lezyonlu alanda keratinosit büyümesi, aktivasyonu ve proinflamatuvar sitokin / kemokin üretimi (TNF- α ve IL-17A ile sinerjistik etki); proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin makrofaj ve dendritik hücre üretimi; Th17 hücrelerinin farklılaşması; endotel hücrelerinden adezyon molekülü salgısında artış; ve nötrofil farklılaşması gibi birçok biyolojik aktivite yapabilmektedir (72). Özellikle psoriasisin püstüler formunun tedavide IL-6 bloke edici ajanlara iyi cevap verdiği bilinmektedir (73). Son yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında serum IL-6 seviyelerinin karotis intima-media kalınlığı ile anlamlı olarak korele olduğu bildirilmiştir (74).

2.4 KLİNİK

Psoriasis tipik olarak saçlı deri, dirsek, diz, lumbosakral bölge ve vücut kıvrım yerlerine simetrik yerleşmiş keskin sınırlı, eritematöz, sedefi beyaz skuamli papül ve plaklardır. En sık klinik form kronik plak tip, sonrasında bunu sırayla guttat, eritrodermik ve püstüler formlar izlemektedir (75).

Psoriasis her yaşta görülebilsede başlama yaşına göre 2 gruba ayrılmaktadır.

Tip I psoriasis: 40 yaşından önce başlayan erken başlangıçlı tip

Tip II psoriasis: 40 yaşından sonra başlayan geç başlangıçlı tip

Tip I'de tip II'ye göre, aile öyküsü daha sık tespit edilmekte, HLA lokusunda yatkınlık aleli daha fazla eksprese olmakta, daha sık rekürrens görülmekte ve daha şiddetli seyir görülmektedir. Hastaların %65'i tip I psoriasis grubundadır (11).

Psoriasis şiddetinin belirlenmesinde en çok kullanılan yöntemlerden biri uzun zamandır kullanılan PAŞİ'dir. PAŞİ, hastalığın şiddeti ile yaygınlığının birlikte değerlendirildiği 0 ile 72 arasında puan verilen bir skorlama yöntemidir. 0-5 arası hafif, 6-9 arası orta, 10 ve üzeri ise şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmektedir (76, 77) (Resim 3.1.).

Tutulan alan dağılımını % olarak gösteren bir diğer yöntem ise VYA (vucut yüzey alanı) PAŞİ den daha basit bir yöntem olarak kullanılabilir. El içi toplam alanın %1'i kabul edilerek hesaplanır ve psoriasis hastalarında VYA'da %10 ve üzeri şiddetli olarak kabul edilmektedir. Hastalık şiddetini hasta merkezli değerlendiren bir diğer yöntem de dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ)'dir. Burada psoriasisle ilgili semptom ve duyguları, günlük ve boş zaman aktiviteleri, iş veya okul hayatı, insan ilişkileri ve tedaviye yönelik sorular sorulur ve 0'dan 30'a kadar puan verilir. Alınan puanın artması hastanın psoriasisinden daha fazla etkilendiğini göstermektedir (75).

2.4.1. Psoriasisın Klinik Tipleri

2.4.1.1. Kronik Plak Psoriasis

Psoriasis vakalarının %90'ından sorumlu psoriasis vulgaris tipinde papüloskuamöz plaklar; kırmızı veya somon pembesi renge olup keskin sınırlı, beyaz veya gümüş renge pullarla kaplı lezyonlardır (Resim 2.3.). Lezyonlar simetrik olarak en sık diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri, saçlı deri, lumbosakral bölge ve göbek çevresinde yerleşir.

Lezyon çevresinde veya iyileşmekte olan lezyon periferinde prostoglandin E2 eksikliğine bağlı vazokonstriksiyona bağlı olduğu düşünülen "Woronoff halkası" denen hipopigmente zon oluşabilir. Lezyon görünümüne göre ortasından iyileşen periferinin eğimli olmasına bağlı "psoriasis figurata",

“psoriasis gyrata” ve “psoriasis annulata”, ortadan iyileşmeyen solid görünümlü plak ise “psoriasis discoidea” olarak isimlendirilebilir. Pilosebace folikül ağzına denk gelen minik skuamlı papüllerin olmasına “psoriasis follicularis” denilmektedir. Kalın kabukların eşlik ettiği plak psoriasis alt tiplerinde bunun sifilitik rupia’ya benzemesi nedeniyle “psoriasis rupioides”, istiridye kabuğuna benzemesi nedeniyle “psoriasis ostracea” denilebilmektedir.



Resim 2.3: Kronik plak tip psoriasis, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden

Psoriasis tanısını desteklemek için klinik olarak kullanılan fenomenler tanımlanmıştır. Plak üzerinin künt bir cisimle kazınması sonrası plak üzerindeki beyaz skuamın daha da beyazlaşmasına “mum lekesi fenomeni”, kazıma işleminin devamı sonrası ortaya çıkan dermal papillalara yapışık nemli tabakaya ise “son zar fenomeni” denilmektedir. Altta kalan eritemli tabaka üzerindeki küçük kırmızı kanama odaklarına ise “Auspitz belirtisi” denilmektedir. Psoriasis hastalarında lezyonsuz deride travmadan sonra 10 gün ile 2 yıl arasında değişen sürelerde psoriatik lezyonların oluşmasına ise “Koebner fenomeni”, travma sonrası lezyonların kaybolmasına ise “Ters Koebner fenomeni” denilmektedir.

2.4.1.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis genellikle çocuk ve genç erişkinlerde streptokoksik boğaz enfeksiyonundan yaklaşık 2-3 hafta sonra akut oluşan damla şeklinde kırmızı papül ve plaklardır. Genellikle gövde tutulumu izlenirken baş ve ekstremitte tutulumu eşlik edebilmektedir. Lezyon sayısı 100'ün üzerinde olabilir. Genellikle çocuklarda kendiliğinden gerilemekte, sonrasında relaps ve remisyonlarla seyrederek erişkin dönemde kronik plak psoriasis ile ilerleyebilmektedir. Tedavide fototerapinin belirgin fayda sağladığı guttat psoriasisde tonsillektominin atak sıklığını azalttığı düşünülmektedir (78).

2.4.1.3. Eritrodermik Psoriasis

Psoriasisın vücudun %80'inden fazlasını tutan, eritem ve skuamalarının izlendiği bir alt tipidir (Resim 2.4.). Vazodilatasyon nedeniyle hipotermi, sıvı ve elektrolit kaybı, yüksek debili kalp yetmezliği, deskuamasyon nedeniyle protein kaybı, koruyucu deri bariyerinin ortadan kalkmasıyla sepsis gibi sistemik reaksiyonlar görülebilir. Var olan psoriasisın yaygınlaşması veya enfeksiyon, stres ve kortikosteroidlerin aniden kesilmesi eritrodermiye neden olabilir. Yüksek ateş, lenfadenopati, periferik ödem ve demir eksikliği görülebilir. Tedaviye dirençli, ölümcül seyredebilen, ağır bir klinik tablodur (79).



Resim 2.4: Eritrodermik psoriasis, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden

2.4.1.4. Püstüler Psoriasis

Jeneralize ve lokalize formları olan püstüler psoriasis tüm psoriasis formlarının %2-5'ini oluşturmaktadır.

2.4.1.4.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis (JPP)

Yüksek ateşin eşlik ettiği kızarıklık, inflame deride monomorfik steril püstüllerin izlendiği, histopatolojisinde nötrofil infiltrasyonunun gözlendiği bir tiptir. Direkt oluşabileceği gibi psoriasis vulgarisin hipokalsemi, gebelik, enfeksiyon, kortikosteroidlerin hızlı kesilmesi ve iritanlar tarafından tetiklenmesiyle de oluşabilir. Von Zumbusch paterni, ekzantematik patern, anüler patern ve lokalize patern olmak üzere 4 paternde izlenir. Von Zumbusch paterninde inflame ağırlı deriyle birlikte ateş, sedimentasyon yüksekliği, lökositöz ve halsizlik sık izlenir. Birleşme eğilimli püstüller bir süre sonra püstül gölcüklerini oluşturur. Yaygın form tedavi edilmezse, akut faz ölümcül olabilir.

Gebelikte görülen JPP tipine impetigo herpetiformis denilmektedir. Gebeliğin ilk 6 ayında görülebileceği gibi doğum sonrasında da izlenebilmektedir. Genellikle fleksural bölgelerden başlayan püstüller küme yapma eğilimindedir. Deri katlantılarında verrüköz bir görünüm olabilir. Kaşıntı, yanma ve kötü koku eşlik edebilir. Sonraki gebeliklerde nüks edebilir.

IL-36 reseptör antagonist mutasyonunun JPP olgularında lokalize püstüler psoriasis göre daha sık izlendiği bilinmektedir (80).

2.4.1.4.2. Lokalize Püstüler Psoriasis

• Palmoplantar püstülozis

El ve ayak ventral yüzlerini etkileyen eritemli zeminde skuamların ve küme yapmış sarımsı steril püstüllerin izlendiği püstüler psoriasis alt tipidir. Püstüller hassastır ve üzerine yapışan skuam ve krut nedeniyle koyu kahverengi bir renk oluşturabilir. Kadınlarda ve sigara içenlerde daha sık olarak izlenmektedir (80). Olguların %25'i psoriasis vulgarise eşlik edebilir. SAPHO sendromunun bir komponenti olarak bilinmektedir (81).

• Akrodermatitis kontinua(Acrodermatitis continua of Hallopeau)

Genellikle lokalize bir travma sonrası el ve ayak parmak distalinden başlayan nadir bir püstüler psoriasis alt tipidir. Daha sonra, püstüller bir

araya gelir ve ellerin, önkolların ve ayakların dorsal yönlerini içermek üzere proksimal olarak yayılabilir. Son evrede ise distal falanks osteolizisi ve etkilenen tırnakta distrofi ve tırnak kaybı izlenebilir (81).

2.4.2. Lokalizasyona Göre Psoriasis Tipleri

2.4.2.1. Saçlı deri psoriasis

Saçlı deri psoriasisli psoriasisli hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir. Eritemli yama üzeri sedefi skuamlarla karakterizedir. Psoriasis lezyonları genellikle konkav bir şekilde yüze, kulak arkasına ve ense bölgesine yayılabilir. Skuamların saçlı deriye ve kıl gövdesine sıkıca yapışması sonucu "pityriasis amiantacea" denilen görüntüyü oluşturabilir.

2.4.2.2. Yüz psoriasis

Psoriasisli hastaların yaklaşık olarak %20'sine eşlik etmektedir. Yüz psoriasisli daha uzun hastalık süresi, ailede psoriasis hikayesi ve daha şiddetli psoriasisli olan hastalarda daha sık görülür. Sıklıkla alın, kulak çevresi ve yanakta izlenir. Bu hastalarda genellikle ölçülen PAŞİ değerleri daha yüksek olup koebner fenomenine daha sık rastlanmaktadır (82).

2.4.2.3. İnvers psoriasis

Psoriasisli vücudun inframamaryan, aksilla, kasık ve gluteal bölgesini tutan nadir bir formudur. Keskin sınırlı, düz, parlak eritematöz lezyonlarla karakterize olan bu tipte klasik plak psoriasis gibi skuam ve infiltrasyon izlenmez. Katlantı bölgelerinde olması nedeniyle maserasyon ve fissürasyon sık eşlik eder.

2.4.2.4. Palmoplantar psoriasis

Psoriasis vakalarının yaklaşık olarak %12-16'sına eşlik eder. Eritemli kalın, hiperkeratotik ve fissüre plaklarla karakterizedir. Güçlü topikal tedavilere dirençli olması nedeniyle şiddetli psoriasis olarak kabul edilmektedir. VYA olarak küçük bir kısım tutulmasına rağmen, diğer lokalize psoriasis tiplerine göre fiziksel aktivitede azalma belirgindir.

2.4.2.5. Mukozal psoriasis

Beyazımsı anüler eritemli lezyonlar akrodermatitis kontinua ve JPP hastalarına daha sık eşlik eder ve buna "annulus migrans" denilmektedir. En yaygın yerleşim bölgesi olarak dili tutan lezyonun klinik ve histolojik

görünümü coğrafik dile benzer. Bazen bukkal mukozada da lezyonlar gözlenebilir.

2.4.2.6. Tırnak psoriasis

Psoriasisli hastaların %10-80'inde tırnak matriksi ve plağının etkilenmesi sonucu tırnak tutulumu gözlenir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenir.

Tırnak matriksi tutulumuna bağlı pitting(proksimal matriks parakeratozu), lökonişi(orta matriksin etkilenmesi), lunulada kırmızı noktalanma ve ufalanma(tüm matriksin etkilenmesi) görülür.

Tırnak plağı tutulumuna bağlı onikoliz ve subungual hiperkeratoz(distal plağın parakeratozu), yağ lekesi belirtisi(tırnak plağı altına lökosit göçü) ve splinter hemoraji(tırnak plağında frajilite artışı) meydana gelir. Şiddetli tırnak anomalileri genellikle psoriatik artrit ve saçlı deri psoriasis ile ilişkilendirilir (81).

2.4.3. Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisi klinik tipe, lokalizasyona, lezyonun erken veya tam gelişmiş olmasına göre farklı özellikler gösterir. Erken evrede; dermiste perivasküler az miktarda hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, ödem ve az sayıda eritrosit ekstrasvazasyonu görülür. Bunları, epidermin alt hücre katmanlarında fokal spongiyoz ve lenfositik göç izler. Nötrofiller epidermiste yer yer Kogoj'un spongiyiform mikropüstüllerini oluşturmaktadır. Epidermal hiperplazi minimaldir. Geç evrede ise yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillalarda dilate ve kıvrımlı kapillerler izlenir. Parakeratotik stratum korneum tabakasında Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi oldukça belirgindir.

2.5 PSORİATİK ARTRİT (PsA)

Psoriatik artrit (PsA), deri ve tırnağa ek olarak kas-iskelet sisteminin farklı yapılarını etkileyen romatoid faktörün (RF) negatif olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

2.5.1. Epidemiyoloji

PsA'nın genel popülasyonundaki prevalansı 4-10/10.000'dir (83). Psoriasisli hastalardaki artrit görülme sıklığı uluslararası verilere göre ortalama %6-42 arasında değişmektedir (84). Şiddetli deri tutulumu olan vakalarda, özellikle de püstüler psoriasisde bu oran %30-40'a kadar yükselmektedir. Psoriasisin saçlı deri, perineal ve tırnak tutulumunun izlendiği vakalarda PsA görülme oranının diğer tutulum bölgeleri ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu bilinmektedir (85). PsA'lı hastaların %75'inde psoriasis deri lezyonları artrit semptomlarından önce, %15 hastada birlikte, %15 hastada ise artrit semptomları deri lezyonlarından önce izlenmektedir (79). Türkiye'de yapılan 223 psoriasis vulgaris hastasını içeren bir çalışmada eklem şikayeti olan 53 hastanın 21'ine(%40) romatoloji tarafından PsA tanısı konmuştur (86). Ortalama görülme yaşı 30-55 yaş olan hastalığın kadın ve erkeklerdeki görülme sıklığı birbirine eşittir.

2.5.2. Patogenez

Etyoloji net bilinmemekle birlikte genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir.

2.5.2.1. Genetik

PsA'lı hastaların %40'ının birinci derece akrabalarında PsA'nın aile öyküsü pozitifdir. Monozigotik ikizlerde ise PsA konkordansı %80-100 olarak bildirilmektedir (87). HLA-B7 ve HLA-B27'si pozitif olan psoriasisli hastalarda artrit gelişimi sık olarak bilinmektedir. HLA-DR7a, psoriasisli ve PsA'lı hastalarda yüksek oranda pozitif bulunmuştur. Yapılan çalışmalarda, HLA-Cw6 ile oligoartriküler tutulum, HLA-B27 ile sakroileit ve spinal tutulum, HLA-DR4 ile şiddetli eroziv artrit ve simetrik poliartriküler tutulum arasında ilişki olduğu bildirilmiştir (87, 88). Son yapılan çalışmalarda psoriasis patogenezi için önemli olan IL-23 reseptör gen lokusu üzerinde PsA riskini psoriasisten bağımsız bir şekilde arttıran bir bölge tespit edilmiştir. Aynı zamanda 5q31 kromozomu üzerindeki tek nükleotid polimorfizmi PsA patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (89).

2.5.2.2. İmmünoloji

PsA patogenezinde T hücrelerinin rol aldığına dair kanıtlar mevcuttur. Çalışmalarda deri ve eklemlerde hem CD4+ hem CD8+ T lenfosit artışı saptanmıştır. Bilinmeyen bir antijene yanıt olarak intraartriküler CD8+ T

lenfositlerin artışı ve eklem sıvılarında CD4/CD8 oranında azalma saptanmıştır. Psoriatik sinoviyumun histolojik incelenmesinde hem klonal hem de klonal olmayan T hücrelerinin varlığı gösterilmiştir (90). Eklem içerisinde p40(IL-12 ve IL-23 ortak subunitesi), TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerdeki artış, ICAM-1 ve vasküler hücre adezyon molekülü(VCAM)-1 gibi adezyon moleküllerini uyararak T hücrelerinin sinoviyuma kemotaksisini hızlandırmaktadır (91). Antijen sunucu hücreler tarafından salınan IL-2 ve IL-23 saf T hücrelerini Th-1 ve Th-17'ye dönüştürmektedir.

Th-17 tarafından üretilen IL-17 otoimmüniteyi ve kronik inflamasyonu arttırırken IL-22 inflamasyon durumunda diğer proinflamatuvar sitokinlerin etkisini sinerjik olarak arttırmaktadır.

PsA'lı hastalarda periferik dolaşımda osteoklast prekürsör(OCP) düzeyinde yükselme saptanmıştır. OCP'ler nükleer faktör KB ligand reseptör aktivatörü (RANKL) aracılığıyla osteoklastlara dönüşmekte, bu durum da osteolizisi arttırmaktadır. TNF- α ve IL-1 osteoklast aktivasyonunu ve osteolizisi tetiklemektedir (92). Bir diğer patogenezele ilişkili durum, özellikle erken evrede oluşan sinoviyumdaki vaskülarite artışıdır. Sinoviyumda VEGF ve TGF- β düzeyleri yüksek bulunmuştur (87).

2.5.2.3. Çevresel Faktörler

Özellikle parmak kasnağına fiziksel travma sonrası eklemde inflamasyon gelişmesi "derin Koebner" olarak adlandırılmaktadır. Tekrarlayıcı travma sonrası bu durum kasnağı kalınlaştırarak PsA'da spesifik bir tutulum olan daktiliti oluşturmaktadır (93). Psikojenik stres ise psoriasiste olduğu gibi PsA'da da tetikleyici bir faktör olarak düşünülmektedir. HIV enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde PsA insidansı yüksek oranda bildirilmiştir (87).

Sigara içenlerde içmeyenlere göre PsA insidansının daha yüksek olduğu, hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve tedaviye yanıtın daha az olduğu belirtilmektedir (36). Obezitenin de PsA'da daha sık izlendiği ve kilo verme sonrası hastalık şiddetinin belirgin azaldığı bilinmektedir (94).

2.5.3. Klinik

Genelde sinsi başlangıç gösteren PsA'da eklemlerde ağrı ve 30 dakikadan fazla süren sabah tutukluğu görülür. Tutukluluk aktivite ile azalır, hareketsiz durumlarda artar. Bazı genel özellikler PsA'nın tek bir antite olarak tanımlanmasına neden olsa da hastalık farklı klinik görümler sergilemektedir. Birçok tartışmaya rağmen en sık kullanılan sınıflama Moll ve Wright'ın sınıflamasıdır. Bu sınıflamaya göre 5 subgrup tanımlanmıştır (95):

- 1- *Asimetrik oligoartrit*: En sık ve tipik formudur. Olguların %70'inde görülmektedir. Diz, ayak bileği gibi eklemler sık tutulur. Beraberinde DİF, proksimal interfalangiyal (PİF, Resim 2.5.), metakarpofalangiyal (MKF) ve metatarsofalangiyal (MTF) eklemleri asimetrik olarak tutulabilir. Etkilenen eklem sayısı 5'in altındadır.
- 2- *Distal interfalangeal eklem artrit*: El ve ayakların distal interfalangiyal(DİF) eklemlerini tutar ve PsA'da yaklaşık %10 civarında izlenir. Simetrik veya asimetrik olabilir. Tırnak tutulumu sık izlenir, en sık onikoliz ve pitting ile ilişkilidir. Bu ilişki eklem, tırnak matriks ve plağıyla anatomik olarak yakınlığı ile açıklanmaktadır (96).
- 3- *Simetrik poliartrit*: Romatoid artrit(RA) benzer klinik gösterir. El ve ayakların küçük eklemleri, ayak bileği, diz ve dirsekler en sık tutulan yerlerdir. RF negatiftir ve DİF eklem tutulumu RA'dan daha sıktır.
- 4- *Spondiloartropati*: Diğer seronegatif spondiloartropatilerle ortak özellik gösterir. Erkeklerde daha sıktır. Ankilozan spondilite benzer simetrik veya asimetrik sakroiliak eklem tutulumu yapabilir. Ankilozan spondilitten farkı ise genellikle periferik artrit ile birlikte görülmesi ve ankilozun daha hafif seyretmesidir (79).
- 5- *Arthritis mutilans*: Olguların %1-5'inde görülen nadir, ancak en ağır klinik formudur (Resim 2.6.). MTF ve MKF kemiklerin progresif osteolizisi ve teleskopik parmak görülebilmektedir. Genellikle sakroileit ile ilişkilidir (79).



Resim 2.5: 5. Parmak PİF artrit, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden



Resim 2.6: Arthritis mutilans, İstanbul Medeniyet Üni. Göztepe EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden

PsA'ye ait bazı klinik bulgular diğer artritlerden ayırımında yardımcı olabilir. Daktilit; bütün parmağın şişmesi ile karakterize olan spesifik bir bulgudur ve PsA şidetine gösteren önemli bir belirteçdir. Entezit ise tendon ve ligamentlerin eklemlere yapışma yerindeki inflamasyonla karakterizedir ve spondilartropatilerin tipik özelliklerindedir (97).

2.5.4. Laboratuvar Bulguları

PsA'ya özgü herhangi bir laboratuvar bulgusu yoktur. Hastalığın aktif döneminde akut faz reaktanlarının pozitif olduğu bilinmektedir. Hastaların %5-16'sında düşük titrede RF ve %2-16'sında ise antinükleer antikor (ANA) varlığı gösterilmiştir (83). Yaklaşık %30 hastada serum ürik asit yüksekliği izlenebilir, ancak bu yüksekliğin artrit şiddetinden çok PAŞİ ile daha ilişkili olduğu düşünülmektedir (98).

2.5.5. Tanı

CASPAR(Classification of Psoriatic Arthritis) grubunun 2006 yılında yaptığı çalışma sonrası yeni bir sınıflama ile belirlenen kriterlere göre konulmaktadır (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1: Psoriatik artritte CASPAR kriterleri (99)

İnflamatuvar artriküler hastalığa (eklem, omurga, entezis) ilaveten aşağıdakiler;
Psoriasis; varlığı (2), öyküsü (1), aile öyküsü (1)
Tırnak değişikliği; onikoliz, pitting, hiperkeratoz (1)
RF negatifliği (1)
Daktilit; varlığı (1), öyküsü (1)
Radyografide (el ve ayak) jukstaartriküler yeni kemik formasyonu (1)

Psoriatik artrit 2006 CASPAR kriterlerini taşımak için hastanın inflamatuvar artriküler hastalığına ilaveten diğer kriterlerden parantez içinde belirtilen puanlamaya göre ≥ 3 puan almalıdır. Kriterlerin özgüllüğü %98.7, duyarlılığı %91.4 tür.

2.5.6. Tedavi

Hastalık çoğunlukla kronik ve progresiftir ve birçok hastada kalıcı sakatlıklara yol açabilmektedir. Tedaviye rağmen %20 hastada destrüksiyon ve deformasyonlar gelişmektedir. Bu yüzden tedavi aralıklı değil sürekli önerilmektedir (100).

Hafif şiddetteki hastalıkta nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), analjezikler, düşük doz kortikosteroidler veya intraartriküler steroid enjeksiyonları kullanılabilir.

Orta şiddetli PsA'da modifiye edici antiromatizmal ilaçlardan metotreksat psoriasis de olumlu etkilerinden dolayı en yaygın kullanılan ajandır (101). Bir diğer ajan olan sülfasalazin in psoriasis üzerine etkili olmaması ve gastrointestinal yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır. Bir primidin antagonisti olan leflunomid in PsA tedavisi üzerine yararlı etkisi çalışmalarla gösterilmiştir (102). Siklosporinin ve asitretinin psoriasis de etkinliği kanıtlanmış olmasına rağmen PsA'da etkinliği ile ilgili yeterli çalışma mevcut değildir.

PsA'da kullanılan bir diğer ilaç grubu ise biyolojik ajanlardır. Şu an çalışmalarda ve metaanalizlerde etkinliği kanıtlanmış olan etanersept, adalimumab, infliksimab, ustekinumab ve sekukinumab tedavide kullanılmaktadır (103).

2.6 PSORIASİSE EŞLİK EDEN KOMORBİDİTELER

Psoriasis derinin yaygın kronik bir inflamatuvar bir hastalığının olmasının yanında giderek artan bir şekilde sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Tarihte ilk olarak diyabet ile ilişkilendirilen psoriasis sonrasında metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık, gastrointestinal hastalıklar, depresyon ve otoimmün hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (104).

2.6.1. Kardiyovasküler hastalıklar

Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık riskinin yüksek olduğu bilinmektedir. Artan serum TNF- α ve endokan seviyeleri sonrası psoriasisli hastalar ile kontrol grubu ile yapılan çalışmada ortalama karotis arter intima media kalınlığının psoriasisli hastalarda anlamlı şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur (105). Yapılan bir başka çalışmada iskemik kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalığın psoriasis de daha sık izlendiği ve eşlik eden PsA ile mortalitenin daha da arttığı bildirilmiştir. Aynı zamanda tansiyon yüksekliğinin eşlik eden PsA varlığı ile arttığı bilinmektedir (106).

2.6.2. Obezite

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre obezite(aşırı kilo alımı) tanımı vucut kitle indeksine(VKİ; Ağırlık (kg)/ Boy (m²)) göre yapılmaktadır. VKİ; 25-29.9 kg/ m² fazla kilolu, ≥ 30 kg/ m² ise obez, ≥ 40 kg/ m² ise morbid obez

söylenmiştir (112). PsA ile yapılan çalışmada ise NAFLD sıklığının 2.25 kat arttığı bilinmektedir (112).

2.6.5. Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasis hastaları fiziksel ve emosyonel olarak etkileyen sistemik bir hastalıktır. Bu hastalar, depresyon, anksiyete ve intihar gibi duygudurum bozukluklarının gelişmesine yatkın olabilir. Duygudurum bozukluklarının, özellikle depresyonun, psoriasisli hastalarda genel popülasyona göre % 62'ye varan sıklıkta görüldüğü ileri sürülmüştür (113). Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda depresyonun 1.39 kat, anksiyetenin 1.31 kat ve intihar eğiliminin 1.44 kat daha sık görüldüğü bildirilmektedir (114).

2.6.6. Otoimmün Hastalıklar (OH)

Psoriasis patogeneğinde sahip olduğu otoreaktif T hücreler nedeniyle otoimmün hastalıklarla birlikte görülebilmektedir. Yapılan çalışmalarda psoriasisin otoimmün büllöz hastalık, vitiligo, alopesi areata, Hashimoto hastalığı, romatoid artrit ve CH ile anlamlı birlikteliği bildirilmiştir (115). İtalya'da yapılan bir çalışmada OH'ların psoriasis PsA'dan daha sık eşlik ettiği bildirilmiştir. Bu çalışmada psoriasis sıklık sırasına göre daha çok romatolojik ve sistemik OH'lar eşlik ederken, PsA'ya daha çok derinin ve endokrin sistemin OH'larının eşlik ettiği bildirilmiştir (116).

2.6.7. Maligniteler

Güney Kore'de 892.089 psoriasis ve 4.460.445 kontrol grubu arasında yapılan kanser riskinin ölçüldüğü bir çalışmada erkek hastalarda testiküler kanserin ve lenfomanın, kadınlarda ise laringeal kanserin ve lenfomanın kontrol grubuna göre daha sık izlendiği bildirilmiştir (117). Lenfomalar içerisinde ise özellikle kütanöz T hücreli lenfoma riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (118).

2.6.8. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom insülin direnciyle başlayan abdominal obezite, glukoz intoleransı ve ya diabetes mellitus, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı gibi sistemik bozuklukların birbirine eklendiği ölümcül olabilen bir endokrinopatidir. Erişkinlerde ortalama prevalansı %22 olarak bildirilmektedir (119). Psoriasisli hastalarda yapılan metaanalizde ise metabolik sendrom prevalansı %30-50 olarak bildirilmektedir. Bu oran Orta

Doğu ülkeleri(İsrail, Türkiye, Lübnan)'nde yapılan çalışmalarda daha yüksek, Avrupa ülkeleri(Almanya, Norveç, İtalya)'nde yapılan çalışmalarda ise daha düşük olarak bildirilmiştir (120). PsA'lı 72 hastada yapılan bir çalışmada hastaların %54.8'inde metabolik sendrom izlenmiş ve bunun kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu söylenmiştir (121).

Psoriasis ile metabolik sendromun araştırıldığı, 2013 yılında yayınlanan, 46.714 psoriasis hastasının incelendiği metaanalizde psoriasis hastalarında metabolik sendromun sağlıklı popülasyona göre 2.14 kat fazla olduğu ve psoriasis şiddetinin metabolik sendrom prevalansı ile korele olduğu görülmüştür (122).

Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır; Bunlar içinde en sık kullanılan 2005 American Heart Association(AHA)/National Heart, Lung and Blood Institute(NHLBI) (revize Adult Treatment Panel III(ATP III)) metabolik sendrom tanı kriterleridir (Tablo 2.2.).

Tablo 2.2: AHA/NHLBI 2005 (revize ATP III) metabolik sendrom tanı kriterleri (1)

Aşağıdakilerden en az üçü:
Abdominal obezite (Bel çevresi: erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)
Hipertrigliseridemi (≥ 150 mg/dl) veya ilaç tedavisi alan
Düşük HDL (yüksek dansiteli lipoprotein) (Erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl) veya ilaç tedavisi alan
Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) veya ilaç tedavisi alan
Hiperglisemi (Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl) veya ilaç tedavisi alan

2.6.8.1. Psoriasis, PsA ve Metabolik Sendrom İlişkisinde Patogenez

2.6.8.1.1. Sitokin Yolu

Psoriasis T hücre(Th-1, Th-17, Th-22) aracılı bir hastalık olduğundan psoriatik deride TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-22, IL-23, VEGF ve IFN- γ gibi sitokin ve büyüme faktörlerini arttırabilmektedir. Yerel olarak üretilen bu medyatörlerin sistemik dolaşıma geçerek insülin rezistansı, endotel disfonksiyonu ve anjiyogeneze neden olduğu, bu nedenle psoriasisin metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (1). Bir çalışmada metabolik sendrom ile birlikte olan psoriasis grubunda normal popülasyona göre IL-6 ve TNF- α seviyelerinin

anlamli olarak yuiksek olduğu belirtilmektedir (123). Bir başka çalışmada ise psoriasis ile metabolik sendromun birlikte olduğu grupta IL-17, IL-23 ve TNF- α seviyelerinin sadece psoriasis olan gruba göre daha yuiksek olduğu bildirilmektedir. IL-17 seviyesinin ise metabolik sendromun eşlik ettiği psoriasis grubunda sadece psoriasis grubuna göre anlamli olarak daha yuiksek olduğu belirtilmektedir (124).

2.6.8.1.2. Adipokin Yolu

Psoriasis ve metabolik sendrom patogenezinde beyaz yağlı doku ve buradan salgılanan adipokinlerin önemi araştırılmaktadır. Obeziteye eğilimli psoriasis hastalarında salgılanan adiponektin, leptin, rezistin, retinol bağlayıcı protein 4, visfatin ve omentin gibi adipokinlerin lipid ve glukoza metabolizması ve insülin direnci üzerine etkileri, ayrıca psoriasis üzerine inflamatuvar veya antiinflamatuvar etkileri ile ilgili birçok çalışma bulunmaktadır (125).

Psoriasisli hastalarda adipokin ile ilgili yapılan bazı çalışmalarda genellikle leptin rezistin ve visfatinin hasta grubunda yuiksek (126, 127), adiponektin ve omentinin düşük (126) ve retinol bağlayıcı protein-4'n ise hasta ve kontrol grubunda değişmediği (128) belirtilmektedir.

• Omentin

Omentin visceral beyaz yağ dokudan salgılanan 313 aminoasitten oluşan depo spesifik özelliği olan bir adipokindir. İnsan adiposit hücrelerinde insülin ile stimüle edilmiş glukoza geri alınımını arttırmaktadır. Obez hastalarda konsantrasyonu düşük bulunmuştur. Omentin gen bölgesinin tip 2 diyabet ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir (129, 130). Psoriasisde antiinflamatuvar etkisinin olabileceği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada omentin seviyesinin VKİ ve bel çevresi ile negatif korele olduğu bulunmuştur (131). Altmişiki psoriasis hastasını içeren bir başka çalışmada omentin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamli yuiksek olduğu ve PAŞİ ile negatif korele olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada tedavi sonrası omentin seviyesinin arttığı grlmştr (132). Fakat 2018 yılında yapılan metaanalizde omentinin psoriasis için antiinflamatuvar etkisinin olabileceği fakat bunun kanıtlanması için daha fazla çalışma yapılması gerektiği belirtilmiştir (133). Kırkbir PsA, 20 psoriasis hastası ve kontrol grubunu içeren bir çalışmada omentin seviyesinin PsA'da psoriasis ve

kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu bildirilmiş, PsA şiddetine göre anlamlı değişim olmadığı belirtilmiştir (134).

• **Visfatin**

Visfatin visseral yağ dokusundan üretilen bir başka adipokindir. Başlangıçta insülin reseptörlerine bağlanması sonucu glukoz düşürücü etkisi fark edilmiş, sonraki çalışmalarda obezite, tip 2 diabet, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (129). Yapılan metaanalizde visfatinin psoriasis için proinflamatuvar sitokinler olan IL-1 β , IL-6 ve TNF- α 'nın üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Fakat bu çalışmada psoriasis hastaları ve kontrol grubunda visfatin seviyelerinde anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir (133).

Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında visfatin seviyesinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve bunun PAŞİ ve hastalık süresiyle pozitif korele olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmalarda obez olan ve olmayanlarda visfatin seviyesinde anlamlı bir farklılık izlenmemiştir (135, 136). PsA'lı 28 hastayı içeren bir çalışmada serum visfatin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (137).

2.7 TEDAVİ

2.7.1. Topikal tedavi

Psoriasis hastalarının büyük çoğunluğunun hafif-orta şiddetli hastalığı olması nedeniyle hastaların çoğu genellikle etkinliği yüksek ve güvenli bir tedavi seçeneği olan topikal tedavilerle tedavi edilebilir. Topikal tedaviler, ayrıca yaygın psoriasis olan, fototerapi ve sistemik tedavi alan hastaların dirençli lezyonlarında da adjuvan olarak kullanılabilir. Topikal tedavi, fototerapi veya sistemik tedavi verilen hastalarda tedavi dozlarının azaltılmasını da sağlamaktadır (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3: Psoriasisde kullanılan topikal tedaviler (138)

Topikal Kortikosteroidler	Antiproliferatif, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki
Vitamin D3 analogları En sık kullanılan kalsipotriol	Keratinosit proliferasyon inhibisyonu ve antiinflamatuvar etki
Keratolitikler En sık kullanılan salisilik asit	Skuamların kaldırılmasında etkili
Kalsinörin inhibitörleri Takrolimus ve pimekrolimus	T hücre infiltrasyonu ve inflamasyonu baskılayıcı etkileri
Retinoidler Tazaroten	Skuam oluşumunda ve plak kalınlığında azalma
Antralin	Epidermis proliferasyonunda inhibisyon ve antiinflamatuvar etki
Nemlendiriciler	Transepidermal su kaybında azalma, topikal steroidlerin etkisini artırma

Topikal tedaviler kendi aralarında tekli veya kombine tedavi olarak kullanılabilir. Topikal steroidin salisilik asitle kombinasyonu sadece topikal steroide göre (139), topikal steroid ile vitamin D3 analoglarının kombinasyonunun sadece vitamin D3 analoglarına göre (140) daha etkili oldukları randomize kontrollü çalışmalar ile gösterilmiştir. Tazaroten ve topikal steroidin kombinasyonu veya dönüşümlü kullanımının her iki ilacın tekli kullanımına göre tedavi başarısı, remisyon süresi ve güvenlik açısından daha etkili oldukları kanıtlanmıştır (141, 142).

2.7.2. Sistemik Tedavi

Tablo 2.4: Psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik tedaviler (143)

Fototerapi db UVB, PUVA, mikroterapi	Antiproliferatif, antiinflamatuvar, immünsüpresif ve antianjiyogenetik etki
Sistemik retinoid Etreinat, asitrein	Antiinflamatuvar, antianjiyogenezis ve keratinosit proliferasyonu inhibisyonu
Metotreksat	Keratinosit proliferasyonu inhibisyonu, nötrofil kemotaksisi baskılanması ve antiinflamatuvar etki
Siklosporin	T hücre aktivasyonunun engellenmesi ve keratinosit proliferasyonu inhibisyonu
Biyolojik ajanlar	TNF- α inh. (etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab) IL-12 ve IL-23 inh. (ustekinumab) IL-17 inh. (sekukinumab, ikzekizumab, brodalumab) IL-23 inh. (guselkumab, tildrakizumab, risankizumab)

2.7.2.1. Fototerapi

Yerel tedavilerle kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5-10'undan fazlasının tutulduğu psoriasis olgularında fototerapi tedavisi kullanılmaktadır. Fototerapi çeşitleri arasında ultraviyole B (UVB, 290-320 nm), dar bant UVB(311 nm), UVA(320-400 nm), psoralen+UVA(PUVA) ve mikrofototerapi tedavileri bulunmaktadır. Antiinflamatuvar, immünsüpresif, antianjiyogenezis, apoptoz indüksiyonu ve epidermal hiperproliferasyonu inhibisyonu etkisiyle antipsoriatik etki gösterir. Tedavi etkisini arttırmak için sıklıkla topikal tedavilerden kalsipotriol ve kortikosteroid, sistemik tedavilerden asitretin ile kombine kullanılabilmektedir (144, 145).

2.7.2.2. Sistemik Retinoid

Psoriasis tedavisinde 1980'lerin başında beri kullanılmakta olan etkisi doza bağlı A vitamini türevleridir. Fototerapi gibi diğer sistemik ajanlarla birlikte kullanıldığında etkileri artar, yan etkileri ise azalır. Antiinflamatuvar, antianjiyogenezis, keratinosit proliferasyonu inhibisyonu ve keratinosit diferansiasyonunu arttırarak antipsoriatik etki gösterir. Kuru göz, keilit, epistaksis, alopesi, miyalji, periungual piyojenik granülom sık görülen yan etkileridir. Kanda transaminaz ve lipid yükseklikleri yapabilir. Asitretin gebelikte kontrendikedir ve kullanılması durumunda bırakıldıktan sonra en az 3 yıl kontrasepsiyon yapılmalıdır (146).

2.7.2.3. Metotreksat

Metotreksat 1972'den beri şiddetli ve dirençli psoriasis hastalarında kullanılmaktadır. Haftalık tek doz şeklinde kullanılan metotreksat düşük doz başlanarak tedavi cevabına göre dozu arttırılabilmektedir. Bulantı, anoreksi, halsizlik gibi sık etkilerinin yanında miyelosüpresyon, hepatotoksisite ve pulmoner fibrozis gibi ölümcül majör yan etkiler görülebilmektedir. Gebelikte kontrendike olmasının yanında kadın ve erkeklerde ilaç bırakıldıktan sonra en az 3 ay kontrasepsiyon önerilmektedir (146).

2.7.2.4. Siklosporin

Siklosporin siklofiline bağlanarak T hücre aktivasyonunu inhibe etmesi nedeniyle psoriasis tedavisinde 1979'dan beri hızlı ve etkili bir ajan olarak kullanılabilmektedir. Hipertrikoz, jinjival hipertrofi, baş ağrısı, bulantı-

kusma, tremor ve dispne gibi yakınmalarının yanında doz bağımlı hipertansiyon ve nefrotoksisite gibi majör yan etkileri bulunmaktadır. Geleneksel olarak psoriasisde maksimum 5 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir (146).

2.7.2.5. Biyolojik Ajanlar

Geleneksel sistemik tedavilere cevap vermeyen, yan etkileri veya komorbid durum nedeniyle diğer tedavilerin kullanılmadığı, orta ve şiddetli psoriasis hastalarında biyolojik ajanlar oldukça etkili tedavi seçenekleridir. Bu seçenekler arasında T hücre inhibitörleri, TNF- α inhibitörleri ve IL-12, IL-17 ve IL-23 yolağı inhibitörleri bulunmaktadır.

TNF- α inhibitörleri içerisinde infliksimab(şimerik monoklonal antikor), adalimumab(saf insan monoklonal antikor), sertolizumab pegol(polietilen glikol ile birleştirilmiş rekombinan insansı monoklonal antikor) bulunmaktadır. Etanersept(çözünür TNF reseptör antagonisti) ise bir füzyon proteinidir.

Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ün p40 altünitesine bağlanarak bu sitokinlerin NK hücreleri ve T lenfositlerle etkileşimini inhibe eden rekombinan tam insan IgG1 antikorudur.

IL-17 inhibitörleri içinde sekukinumab, brodalumab ve ikzekizumab bulunmaktadır. Sekukinumab ve ikzekizumab IL-17 A blokeri, brodalumab IL-17 A reseptörüne bağlanarak görev yapan monoklonal antikordur. Ülkemizde sekukinumab bulunmaktadır.

IL-23'ün p19 altünitesine bağlanarak etki gösteren guselkumab, tildrakizumab ve risankizumab ülkemizde henüz kullanımda değildir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma kesitsel analitik türde bir çalışmadır. Çalışma protokolü Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunulmuş ve 15.08.2018 tarih ve 2018/0275 karar numarası ile onay alınmıştır. Çalışmaya alınmadan önce tüm hastalar ve kontrol grubu çalışma hakkında detaylı olarak bilgilendirilmiş ve çalışmayı kabul ettiklerine dair yazılı onam belgesi alınmıştır.

Çalışmamız NCT03932110 numarasıyla Clinical Trials'a kaydedilmiştir.

Çalışma grubunu İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na 1 Şubat-1 Haziran 2019 tarihlerinde başvuran psoriasis vulgaris tanılı 80 hasta, Romatoloji Yandalı'nda PsA tanısıyla takip edilen 40 hasta ve kontrol grubu olarak dermatoloji polikliniğine kozmetik nedenlerle başvuran sağlıklı 60 kişi oluşturmaktadır.

3.1 ÇALIŞMA DIŞI BIRAKMA KRİTERLERİ

Çalışmamıza 18 yaşın altında, gebe ve emzirme döneminde olan, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, son 1 ay içerisinde psoriasis ve PsA tedavisine yönelik sistemik tedavi almış olan, tanısı konulmuş malignitesi ve enfeksiyon tablosu olan, psoriasis ve PsA dışında otoimmün ve romatolojik hastalık tanısı olan hastalar dahil edilmedi. Yine kontrol grubunda inflamatuvar ve otoimmün deri hastalıkları bulunmamasına dikkat edildi. Kontrol grubu yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu olarak seçildi.

3.2 HASTA GRUBUNUN KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmamıza psoriasis vulgaris tanısı konmuş, yaşları 20-79 yaş arası 80 hasta (40 kadın, 40 erkek), PsA tanısı konmuş yaşları 23-84 yaş arasında değişen 40 hasta (26 kadın, 14 erkek) ve kontrol grubunda yaşları 19-74 yaş arasında değişen 60 kişi (30 kadın, 30 erkek) alındı. Özgeçmiş sorgulamasında diyabet, hipertansiyon ve eşlik eden diğer hastalıklar yer aldı. Sigara alışkanlığı sorgulandı. Vizit esnasında kan basıncı ve bel ölçümleri yapıldı.

Boy ve kiloları sorgulanarak hastaların VKİ'leri hesaplandı. VKİ $\text{kg/boy(m}^2\text{)}$ formülü kullanılarak hesaplandı.

3.3 PSORİASİS KLİNİK ŞİDDET VE ALAN HESAPLAMASI

Hastalık süresi sorgulanan hastalarda psoriasis şiddetinin belirlenmesi için PAŞİ(psoriasis alan ve şiddet indeksi) kullanıldı. PAŞİ hastalığın şiddeti ile yaygınlığının birlikte değerlendirildiği, baş , üst ekstremiteler, gövde, alt ekstremiteler olmak üzere dört bölgede lezyonların kapladığı vücut yüzey alanının (alan skoru; 1=%10'dan az, 2=%10-29; 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90'dan çok) ve eritem, endürasyon ve deskuamasyon şiddetinin 0-4 arasında skorlandığı bir sistemdir. Formüle göre alan skoru, onu temsil eden vücut katsayısı (baş=0,1, üst ekstremiteler=0,2, gövde=0,3, alt ekstremiteler=0,4) ve ilgili alandaki eritem, indürasyon ve deskuamasyon skorlarının toplamı ile çarpılır (Resim 3.1.). PAŞİ 0 ile 72 arasında puan alır. 0-5 arası hafif, 6-10 arası orta, 11 ve üzeri ise şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmektedir. Bu sistem manuel olarak hesaplanabileceği gibi <http://pasi.corti.li/> linki üzerinden otomatik olarak ta hesaplanabilmektedir.

Psoriasis Area Severity Index (PASI) Calculator (1.7.3)

The **Psoriasis Area Severity Index (PASI)** is an index used to express the severity of **psoriasis**. It combines the severity (**erythema**, **induration** and **desquamation**) and percentage of affected area [4].

	Head				Arms			
Area	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%
	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 90-100%
	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0
	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0
Erythema (redness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
Induration (thickness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
Desquamation (scaling)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
	Trunk				Legs			
Area	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%	<input type="radio"/> 0%	<input type="radio"/> <10%	<input type="radio"/> 10-29%	<input type="radio"/> 30-49%
	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 50-69%	<input type="radio"/> 70-89%	<input type="radio"/> 90-100%	<input type="radio"/> 90-100%
	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0
	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0
Erythema (redness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
Induration (thickness)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
Desquamation (scaling)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

<http://pasi.corti.li/>

Resim 3.1: Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi Hesaplama Makinesi

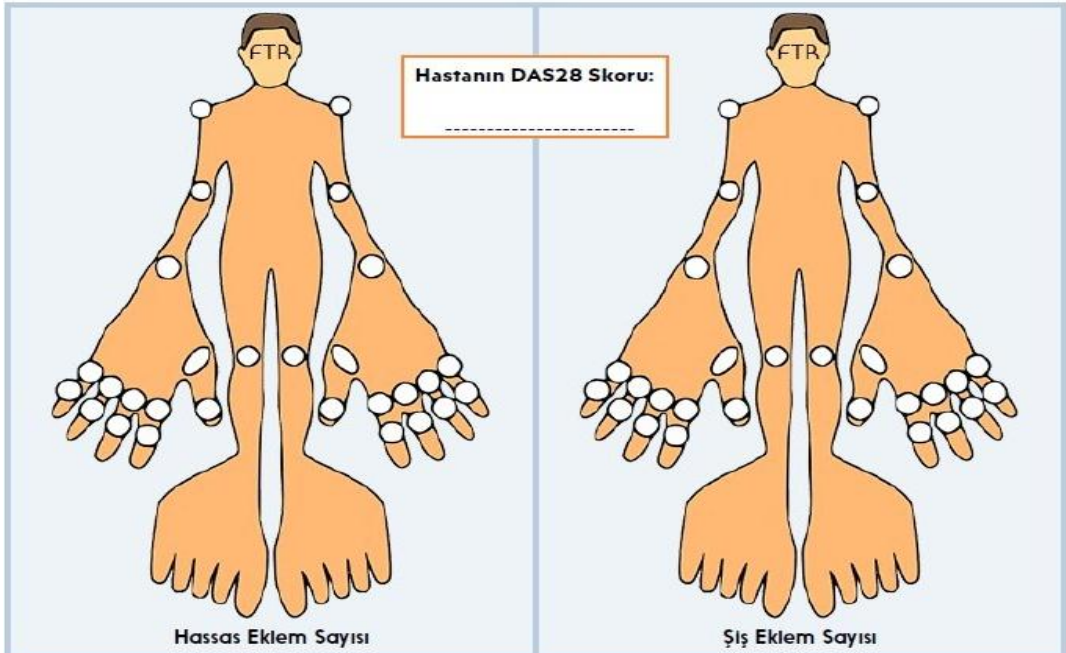
3.3.1. Psoriatik Artrit Şiddet Hesaplaması

Psoriatik artrit şiddetini ölçmek için hastalık aktivite skoru DAS28 (Disease Activity Score 28) kullanıldı. DAS28 skorlaması için şiş eklem sayısı, ağrılı eklem sayısı, CRP(mg/l) veya Sedimantasyon değerinin yanında görsel analog ölçek(VAS-Visual Analogue Scale) değeri kullanıldı (Resim 3.2.).

DAS28'e göre hastalık aktivitesi <2.3 remisyon, 2.3-2.7 arası hafif, 2.7-4.1 arası orta ve >4.1 şiddetli olarak kabul edildi. VAS bireysel hastalardaki hastalıklarla ilişkili semptom şiddetinin özelliklerini belgelemek ve bunu semptom şiddetinin ve hastalık kontrolünün hızlı (istatistiksel olarak ölçülebilir ve yeniden üretilebilir) sınıflandırılmasını sağlamak için kullanılan psikometrik ölçüm cihazıdır. 40 hastadan 2 tanesinde izole DİF tutulumu, 2 tanesinde sadece aksiyel tutulum olduğu için kalan 36 hastada DAS28 değeri hesaplanabildi. DAS28 manuel olarak hesaplanabileceği gibi <http://www.ftronline.com/das28/> linkinden online hesaplanabilmektedir.

DAS28 (Disease Activity Score 28)

Hastanın Adı Soyadı: _____ Tarih: ____/____/____



Hastanın DAS28 Skoru: _____

Hassas Eklem Sayısı

Şiş Eklem Sayısı

Hastalık Aktivite Skoru 28 (Değer Aralığı: 0 - 9,4)

Şiş Eklem Sayısı: ŞES28

Hassas Eklem Sayısı: HES28

Eritrosit Sedimantasyon Hızı: ESH

Global VAS (genel sağlık değerlendirmesi): VAS

$DAS28 = (0,56 \times \sqrt{HES28}) + (0,28 \times \sqrt{ŞES28}) + (0,70 \times \ln ESH) + (0,014 \times VAS)$

<http://www.ftronline.com/das28/>

Resim 3.2: DAS28 hesaplama makinesi

3.4 BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmaya alınan tüm olgulardan sadece bir kez 10-12 saatlik açlık sonrası biyokimyasal tetkikler için venöz kan örnekleri alındı. Alınan kanlar santrifüj edilerek eksi 80 derecede eş zamanlı çalışılmak üzere saklandı. Tüm kanlarda aynı anda omentin, visfatin, trigliserit, HDL, insülin ve açlık kan glikozu değerlerine bakıldı.

Serum omentin(Human omentin ELISA Kit, Elabscience, Inc., WuHan, PRC) ve visfatin(Human visfatin ELISA Kit, Elabscience, Inc., WuHan, PRC) düzeyleri ELİSA yöntemi ile spektrofotometrik olarak ticari kitle ölçülmüştür. Serum insülin düzeyi Abbott Diagnostics Architect I1000 sistemleri kullanılarak ölçülmüştür.

Metabolik sendrom varlığı AHA/NHLBI 2005(revize ATP III kriterleri) metabolik sendrom tanı kriterlerine göre belirlendi (Tablo 2.2). Trigliserit düzeyi ATP III sınıflandırmasına göre >150 mg/dl ise hipertrigliseridemi denildi. HDL kolesterol düzeyi kadında <50 mg/dl, erkekte <40 mg/dl değerlerinde düşük olarak kabul edildi.

İnsülin direnci varlığı (HOMA-IR); $HOMA-IR = \frac{\text{Açlık kan glikozu (mg/dl)} \times \text{insülin düzeyi (uU/ml)}}{405}$ formülü ile hesaplandı ve sonucu '2.7' üzerinde olanlara "İnsülin direnci var" denildi.

3.5 İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Çalışmadaki veriler, %95 güven sınırları için, %5 hata payı ile analiz edilmiştir. Elde edilen "p" olasılık değerleri 0,05 ile sınınanacaktır. Normallik sınaması yapılan değişkenlerden, normal dağılım göstermeyenler parametrik olmayan istatistiksel yöntemler ile analiz edildi.

Normal dağılım gösteren değişkenlerin, ikili grup karşılaştırmaları Bağımsız Gruplar t testi ile, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili grup karşılaştırmaları ise Mann-Whitney U testi ile sınıandı. Normal dağılım göstermeyen, ikiden fazla grup karşılaştırmaları Kruskal Wallis testi ile analiz edildi. Kategorik olarak gruplandırılmış, ikili değişkenlerin ilişkilerine Ki-kare testi ile bakıldı. Değişkenler arası ilişkiler incelenirken Pearson korelasyonundan faydalanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya yaşları 20-79 yaş arası değişen 80 psoriasis hastası (40 kadın, 40 erkek), yaşları 23-84 yaş arası değişen 40 PsA hastası (26 kadın, 14 erkek) ve kontrol grubu olarak yaşları 19-74 yaş arası değişen 60 (30 kadın, 30 erkek) kişi alındı. Ortalama yaş psoriasis grubunda 44.5±24.5 yaş, PsA grubunda 49±26.8 yaş ve kontrol grubunda 44±25.2 yaştı. Hasta ve kontrol grubunda yaş, VKİ, bel çevresi ve HOMA-IR değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Psoriasis grubunda PsA ve kontrol grubuna göre daha fazla sayıda sigara kullanan kişi olduğu görüldü (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1: Demografik özellikler

	Psoriasis(n=80)	PsA(n=40)	Sağlıklı Kontrol(n=60)
Yaş ortalaması(yıl)	44.5±24.5	49±26.8	44±25.2
Cinsiyet(kadın/erkek)	40/40	26/14	30/30
Kilo(kg)	82.1±23	77.95±23	75.9±22
VKİ(kg/m ²)	29.3±6.5	28.68±6.1	27.33±5.2
Bel çevresi(cm)	98.4±34	95.5±22	88±21
PAŞİ	10.15	4.85	
Psoriasis süresi(yıl)	13.8±13	17±15.2	
PsA süresi(yıl)		8.2±7.2	
Psa şiddeti(DAS28)		2.27	
Hipertansiyon(var/yok)	27/53	8/32	7/53
Diyabetes Mellitus(var/yok)	22/58	8/32	8/52
HOMA-IR	5.86±4.2	3.83±2	3.31±1.4
Sigara(içen/içmeyen)	44/36	12/28	17/43

Metabolik sendrom prevalansı 80 psoriasis hastasında 39(%49), 40 PsA hastasında 19(%48), 60 kontrol hastasını içeren grupta ise 17(%28) olarak ölçüldü. Ölçülen metabolik sendrom prevalansının psoriasis ve PsA

grubunda benzer olduğu, fakat her iki hasta grubunda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında metabolik sendrom prevalansının anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.028$). Metabolik sendrom izlenen psoriasis ve PsA hastalarının metabolik sendrom görülen kontrol grubuyla parametreler açısından ayrıntılı incelendiğinde psoriasis hastalarında diyastolik kan basıncı ve bel çevresi değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ($p=0.03$, $p=0.001$), sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, trigliserid ve glukoz değerlerinin ise gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü (Tablo 4.2.). Metabolik sendrom izlenmeyen kişilerde çalışma grupları arasında parametrelerde herhangi bir farklılık izlenmedi. Psoriasis hastalarında metabolik sendromu olan grupta PAŞİ değeri olmayan gruba göre yaklaşık 2 kat yüksek izlendi, fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.065$, Tablo 4.3.). PsA hastalarında ise her iki grupta PAŞİ değerleri arasında benzer bir sonuç elde edildi ($p=0.52$).

Tablo 4.2: M. S. görülen hasta ve kontrol grubunda M. S. parametrelerinde farklılıklar

	Psoriasis (n:80)	PsA (n:40)	Kontrol (n:60)	P <0.05
M. S. var/%	39/%49	19/%48	17/%28	0.028*
Diyastolik kan basıncı ort. mmHg	87.46	80.95	78.53	0.03
Sistolik kan basıncı ort. mmHg	138.52	129.47	130.06	0.165
HDL kolesterol ort. mg/dl	40.30	44.16	42.41	0.393
Trigliserid ort. Mg/dl	186.48	191.74	231.12	0.458
Glukoz ort. mg/dl	125.53	119.89	113.53	0.612
Bel çevresi ort. cm	108	102	96	0.001

p Kruskall Wallis varyans analizi

*p Ki Kare testi M.S.: metabolik sendrom

Tablo 4.3: Metabolik sendrom(M. S.) ile PAŞİ arasındaki ilişki

	Psoriasis(n=80)	PsA(n=40)
	M. S. var M. S. yok (n=39) (n=41)	M. S. var M. S. yok (n=19) (n=21)
PAŞİ ort.	13.46 6.57	4.25 5.45
P <0.05	0.065	0.52

Mann-Whitney U

Hasta gruplarında PAŞİ ile HOMA-IR arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0.766$), hesaplanan korelasyon katsayısı negatif yönlü zayıf bir ilişkinin olduğunu gösterdi (-0.028). Hasta ve kontrol gruplarında metabolik sendromu olanlarda yaş ortalaması 51.75 yaş, olmayanlarda 40.75 yaş olarak ölçüldü, metabolik sendrom ve yaş arasında anlamlı pozitif bir korelasyon olduğu görüldü ($p=0.00$).

Psoriasis hastalarında metabolik sendrom görülen grupta hastalık süresinin görülmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p=0.005$, Tablo 4.4.). PsA grubunda ise metabolik sendrom görülen grup ile görülmeyen grup arasındaki hastalık sürelerinin benzer olduğu görüldü ($p=0.278$).

PsA hastalarında hastalık şiddeti(DAS28) ile metabolik sendrom sıklığı karşılaştırıldığında remisyonda olan grup ile aktif hastalığı olan grup arasında metabolik sendrom görülme oranlarında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0.922$).

Tablo 4.4: Hastalık süreleri ile metabolik sendrom ilişkisi

M.S. (n)	p	
var(58)	17.34	
Psoriasis süresi(yıl ort.)		0.005
yok(62)	11.53	
var(19)	9.42	
PsA süresi(yıl ort.)		0.278
yok(21)	7.04	

Bağımsız Gruplar t Testi

M.S.: Metabolik sendrom

Psoriasis hastalarında orta ve şiddetli PAŞİ(≥ 5) grubunda 48 hastanın 33'ünün, hafif PAŞİ(< 5) grubunda 32 hastanın 11'inin sigara kullandığı görüldü. Sigara içen ve içmeyen kişilerde metabolik sendrom görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p=0.801$). Sigara içen grupta metabolik sendrom parametrelerine ayrıntılı olarak bakıldığında sadece HDL kolesterol düşüklüğünün sigara içmeyen grupla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha sık izlendiği ($p=0.018$), kalan diğer parametrelerde anlamlı bir değişiklik izlenmediği görüldü.

Hasta ve kontrol gruplarında obezite prevalansı açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.334$). Hasta grubunda VKİ ve PAŞİ değerleri arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p=0.827$, Tablo 4.5.).

Tablo 4.5: Obezite ile PAŞİ ilişkisi

		PAŞİ	
		Hafif(< 5)	Orta-şiddetli(≥ 5)
VKİ	Normal(< 25)	13	19
	Kilolu(≥ 25)	44	44

Ki kare testi $P=0.827$

Psoriasis, PsA hastaları ve kontrol grubunda bakılan omentin ve visfatin seviyelerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0.273$, $p=0.164$, Tablo 4.6.).

Tablo 4.6: Psoriasis, PsA ve kontrol grubunun omentin ve visfatin seviyeleri ile ilişkisi

Hasta(sayı)	Omentin (Ort. ng/ml)	Visfatin (Ort. ng/ml)
Psoriasis(80)	12.96	8,31
PsA(40)	15.66	8,03
Kontrol grubu(60)	18,25	10,82
Total(180)	15,32	9,08
$P(< 0.05)$	0.273	0.164

Kruskal-Wallis testi

Omentin seviyesi gruplar arasında ayrı ayrı çalışıldığında ölçülen p değeri; psoriasis ve PsA arasında 0.582, psoriasis ve kontrol arasında 0.1 ve PsA ve kontrol arasında ise 0.473 olarak ölçüldü. Visfatin seviyesi için gruplar arasında bakılan p değeri; psoriasis ve PsA arasında 0.969, psoriasis ve kontrol arasında 0.075 ve PsA ve kontrol arasında ise 0.152 olarak ölçüldü.

PAŞİ ile omentin arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0.496$), r korelasyon değeri (0.496) pozitif yönlü ve zayıf bir ilişki olduğunu gösterdi. PAŞİ ile visfatin arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0.216$), r korelasyon (0.114) pozitif yönlü ve zayıf bir ilişki olduğunu gösterdi.

PsA şiddeti için kullanılan DAS28 ile omentin ve visfatin arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı ($p=0.699$, $p=0.882$, Tablo 4.7.). Daktilit gözlenen 10 hastada da bu durumun değişmediği izlendi.

Tablo 4.7: DAS28 ile omentin ve visfatin ilişkisi

DAS28	Omentin (Ort. ng/ml)	Visfatin (Ort. ng/ml)	
	Remisyon(<2.3)	17,5	8,39
	Hafif(2.7>->2.3)	17,56	8,44
PsA şiddeti	Orta(4.1≥->2.7)	11,43	6,64
	Şiddetli(>4.1)	14,8	9,36
	p (<0.05)	0.699	0.882

Kruskal Wallis Testi

Psoriasis, PSA ve kontrol gruplarında insülin direnci olan ve olmayan gruplar arasında (HOMA-IR paneli) omentin ve visfatin değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark elde edilemedi ($p=0.465$, $p=0.682$). Omentin için r korelasyon değeri -0.055 , visfatin için r korelasyon değeri -0.031 ile negatif yönlü zayıf bir ilişki olarak ölçüldü.

Psoriasis, PsA ve kontrol grubundaki hastaların VKİ değerleri omentin ve visfatin seviyeleri ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilemedi ($p=0.713$, $p=0.451$, Tablo 4.8.).

Tablo 4.8: VKİ ile omentin ve visfatin ilişkisi

	Omentin (Ort. ng/ml)	Visfatin (Ort. ng/ml)	
	Normal(<25)	16,23	8,93
	Kilolu(30>->25)	15,5	9,97
	Obez(≥30)	14,48	8,42
	p (<0.05)	0.713	0.451

Kruskal Wallis Testi

Tüm hasta ve kontrol grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan kişiler karşılaştırıldığında omentin ve visfatin seviyeleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi ($p=0.097$, $p=0.718$). Bu gruplara ayrı ayrı bakıldığında sadece psoriasis hastalarında metabolik sendromu olan grupta bakılan omentin ve visfatin seviyesinin metabolik sendromu olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek izlendiği görüldü ($p=0.009$, $p=0.038$, Tablo 4.9.). PsA ve kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir değer elde edilemedi.

Tablo 4.9: Psoriasis hastalarında omentin ve visfatin seviyesinin metabolik sendrom ile ilişkisi

M.S.		Omentin (Ort. ng/ml)	Visfatin (Ort. ng/ml)
	yok(41)	9.76	6.1
Psoriasis(80)	var(39)	16.15	10.52
	$p(<0.05)$	0.009	0.038

Mann-Whitney U Testi

Omentin ve visfatin seviyesine metabolik sendrom parametreleri açısından ayrıntılı bakıldığında sadece yüksek trigliserid(>150) seviyesine sahip kişilerde omentin seviyesinin normal trigliserid seviyesine sahip kişilere göre anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p=0.01$). Diğer parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanamadı.

TARTIŞMA ve SONUÇ

Metabolik sendrom çağımızın en önemli sorunlarından bir tanesidir. Çok sayıda hastalığa eşlik edebilmekte ve ölümcül olabilen ciddi sorunlara yol açabilmektedir. Deri hastalıklarıyla metabolik sendrom ilişkisini araştıran çalışmalar oldukça güncel olup araştırmalar devam etmektedir. Metabolik sendroma eşlik edebilen hidradenitis suppurativa, liken planus, lupus eritematosus, kronik ürtiker, atopik dermatit gibi hastalıklar olsa da bunların en bilineni ve ilişkisi kesin olanı psoriasisdir. Psoriasisde metabolik sendrom sıklığını araştıran çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalardaki sonuçlar ülkeden ülkeye farklılıklar gösterebilmekte, yaş, cinsiyet, VKİ gibi çok farklı parametreden etkilenebilmektedir. Ülkemizde psoriasis ve PsA hastalarında metabolik sendrom sıklığını araştıran az sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmada amaçlarımızdan biri psoriasis ve PsA hastalarında sık görülen metabolik sendrom prevalansını araştırmak ve bunu normal popülasyon ile karşılaştırmaktır. Türkiye’de erişkinlerde metabolik sendrom prevalansı ortalama %22 olarak bildirilmektedir (119). Psoriasis hastalarında ise metabolik sendrom prevalansı ortalama %30-50 oranlarında saptanmaktadır. Bu oran Orta Doğu ülkeleri(İsrail, Türkiye, Lübnan)’nde yapılan çalışmalarda daha yüksek, Avrupa ülkeleri(Almanya, Norveç, İtalya)’nde yapılan çalışmalarda daha düşük olarak bildirilmiştir (120). PsA’da metabolik sendrom prevalansında %40-50 gibi psoriasis benzer oranlar bildirilmektedir. Tablo 5.1.’de çalışmaların bir kısmı özetlenmektedir.

25.042 psoriasis hastası ve 131.609 kontrol grubunun olduğu 14 çalışmayı içeren bir metaanalizde metabolik sendrom prevalansı psoriasis hastalarında %31.4, kontrol grubunda ise %23.9 olarak bulunmuştur.

Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre metabolik sendrom görülme riskinin 1.42 kat artmış olduğu ileri sürülmektedir (120).

46.714 psoriasis hastasını içeren 1.450.188 katılımcının katıldığı 35 çalışmayı içeren bir metaanalizde psoriasis hastalarında metabolik sendrom görülme riskinin normal popülasyona göre 2.14 kat arttığı bildirilmiştir (122).

Zindancı ve arkadaşlarının yaptığı 115 plak psoriasis hastası ve 140 kontrol grubunu içeren bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı psoriasis hastalarında %53, kontrol grubunda %39 bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom oluşum riskinin 2.94 kat arttığı belirtilmiştir. Metabolik sendromun kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha sık izlendiği gösterilmiştir (147).

Feld ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 74 PsA hastası ve 82 kontrol grubunu içeren bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı PsA hastalarında %54.8, kontrol grubunda %36.6 bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (121). Eder ve arkadaşlarının yaptığı 203 PsA ve 155 psoriasis hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı PsA hastalarında %36.5, psoriasis hastalarında %27.1 ile PsA hastalarında daha yüksek bulunmuş fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (148).

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda metabolik sendrom oranı %49, psoriatik artritli popülasyonda ise %48 olarak bulundu, bu oran sağlıklı grupta %28 idi. Bu sonuç literatürle uyumlu olup hasta popülasyonunda metabolik sendrom prevalansında artış olduğu görülmektedir.

Psoriasis ve psoriatik artrit eşlik eden metabolik sendrom parametreleri (bel çevresi, trigliserid, yüksek dansiteli lipoprotein, tansiyon ve açlık glikozu) farklı çalışmalarda ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Psoriasisle ilgili yapılan bir çalışmada metabolik sendrom parametrelerinden hiperglisemi, hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyinin psoriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu bildirilmiştir (149). Bir başka çalışmada psoriasis grubunda hipertrigliseridemi, abdominal obezite, düşük HDL kolesterol düzeyi ve kan basıncı yüksekliği ile anlamlı bir ilişki bulunmuş, bozulmuş açlık glukozu

ile psoriasis hastalığı arasında negatif korelasyon izlenmiştir (150). PsA hastalarında bel çevresi ölçüm yüksekliğinin hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğu, fakat hipertansiyon ve hipergliseminin iki grup arasında istatistiksel olarak farklı olmadığı belirtilmiştir (121). PsA ve psoriasis hastalarını içeren karşılaştırmalı bir çalışmada metabolik sendrom parametrelerinden hipertansiyon ve hipergliseminin PsA hastalarında psoriasis hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve bel çevresinin PsA hastalarında daha yüksek gözlendiği, fakat bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı belirtilmiştir (148).

Ferdinando ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre sistolik kan basıncı yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü, glukoz yüksekliği, bel çevresi ölçüm yüksekliği gibi parametrelerin anlamlı olarak daha sık izlendiği belirtilmiştir (151). Milcic ve arkadaşlarının yaptığı 244 psoriasis hastası ve 163 kontrol grubunu içeren bir çalışmada daha kalın bel çevresi, artmış trigliserid seviyesi, yüksek kan basıncı, artmış glukoz seviyesi ve ya tip-2 diyabet prevalansının psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür. Yüksek HDL kolesterol seviyesi ise kontrol grubunda psoriasis hastalarına göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (152). Kırkdört psoriasis ve 48 kontrol grubunu içeren bir çalışmada bakılan total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL ve VLDL kolesterol değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır (153).

Horoon ve arkadaşlarının yaptığı 283 PsA hastasını içeren bir kohort çalışmasında kan basıncı yüksekliği, bel çevresi ölçüm yüksekliği ve trigliserid yüksekliğinin hastalara daha sık eşlik ettiği belirtilmiştir. Metabolik sendromlu hastaların %50'sine ise parametrelerin en az 4'ünün eşlik ettiği söylenmiştir (154). Raychaudhuri ve arkadaşlarının yaptığı 105 PsA hastası içeren bir çalışmada trigliserid yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü ve hipertansiyonun PsA'ya daha sık eşlik ettiği bildirilmiştir (155). Sharma ve arkadaşlarının yaptığı 100 PsA hastasını içeren bir çalışmada ise PsA hastalarına en sık kan basıncı yüksekliği, artmış bel çevresi ve düşük HDL kolesterol düzeyinin, en az ise yüksek açlık plazma glikoz düzeyinin eşlik ettiği bildirilmiştir (156).

Bostoen ve arkadaşlarının yaptığı 49 psoriasis ve 55 PsA hastasının karşılaştırıldığı bir çalışmada bel çevresi yüksekliğinin psoriasis grubunda daha sık izlendiği; trigliserit, HDL, hipertansiyon ve plazma glukoz gibi diğer parametrelerin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yaratmadığı belirtilmiştir (157).

Çalışmamızda psoriasis hastalarında metabolik sendrom parametrelerinden diyastolik kan basıncı ve bel çevresi değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu, sistolik kan basıncı, HDL kolesterol, trigliserid ve glukoz değerlerinin ise gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturmadığı görüldü. PsA hastaları kontrol grubu ve psoriasis grubu ile karşılaştırıldığında parametrelerde anlamlı bir farklılık izlenmedi.

Metabolik sendrom prevalansının hastalık süresi ve hasta yaşı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada psoriasis hastalarında metabolik sendrom sıklığının 40 yaş sonrası arttığı, 60 yaş sonrası ise pik yaptığı bulunmuştur (130). Başka bir çalışmada ise psoriasis eşlik eden metabolik sendrom varlığında hastanın daha ileri yaşta olduğu ve psoriasisin daha ileri yaşta başladığı görülmüştür (151). PsA hastalarını içeren bir çalışmada metabolik sendromlu hastaların daha fazla tip II psoriasisli olduğu, daha geç zamanda psoriasis ve PsA geliştirdiği ve psoriasisinden artrit gelişimine daha kısa sürede ulaştığı görülmüştür (154).

Gui ve arkadaşlarının yaptığı 859 psoriasis hastası ve 1.718 kontrol grubunu içeren kesitsel bir çalışmada metabolik sendromlu psoriasis hastalarının daha yaşlı olduğu ve metabolik sendromu olmayanlara göre daha uzun bir hastalık başlangıç yaşı ve daha uzun hastalık sürelerinin olduğu görülmüştür (149). Bir başka çalışmada metabolik sendromu olan psoriasis hastalarının yaş ortalamasının daha yüksek olduğu, daha ileri yaş psoriasis başlangıcı, daha uzun hastalık süresi ve fiziksel olarak daha az aktif oldukları gözlemlenmiştir (152).

283 PsA hastasını içeren bir kohort çalışmasında metabolik sendromlu hastaların daha fazla tip II psoriasisli olduğu, daha geç zamanda psoriasis ve PsA geliştirdiği ve psoriasisinden artrit gelişimine daha kısa sürede ulaştığı görülmüştür (154).

Çalışmamızda metabolik sendromu olan kişilerin yaş ortalaması metabolik sendrom olmayan kişilerin yaş ortalamasına göre anlamlı yüksek bulundu

ve metabolik sendrom ve yaş arasında pozitif korelasyon izlendi. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom görülen grupta hastalık süresinin görülmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlendi. PsA hastalarında ise hastalık süresi ve metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Psoriasis ve psoriatik artrit şiddetinin metabolik sendrom prevalansı ile ilişkisini gösteren çalışmalar mevcuttur. 97 psoriasis hastası ve 97 kontrol grubunu içeren bir çalışmada metabolik sendrom prevalansı psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş, fakat PAŞİ ve metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (151). Langan ve arkadaşlarının İngiltere’de yaptığı bir çalışmada metabolik sendrom prevalansının psoriasisli hastalarda normal popülasyona göre arttığı ve PAŞİ ile metabolik sendrom sıklığının doğru orantılı olduğu bildirilmiştir (158). 283 PsA hastasını içeren bir kohort çalışmasında hastalık şiddeti ile metabolik sendrom sıklığının pozitif korele olduğu bildirilmiştir (154). PsA hastaları ile yapılan bir başka çalışmada PsA şiddeti ile metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır (159).

Çalışmamızda da psoriatik hastalarda metabolik sendromu olanlarda klinik şiddeti gösteren PAŞİ 2 kat daha yüksek bulundu. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PsA hastalarında hastalık şiddetini gösteren DAS28 ile metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.

Tablo 5.1: Psoriasis ve PsA hastalarında metabolik sendrom ile ilgili çalışmalar

	Psoriasis (sayı/%M.S.)	PsA (sayı/%M.S.)	Kontrol (sayı/%M.S.)	Bel çevresi (K>88,E>102 cm)	HT (>130/85 mmHg)	Trigliserid (>150 mg/dl)	HDL (K<50,E<40 mg/dl)	Glukoz (>100 mg/dl)	PsA şiddeti
Gui ve ark. 2017(149)	859/%14.3 VAR		1.718/%10	YOK	YOK	VAR	VAR	VAR	YOK
Zindancı ve ark. 2011(147)	115/%53 VAR		140/%39	YOK	VAR	YOK	YOK	VAR	YOK
Milic ve ark. 2016(152)	244/%45.1 VAR		163/%19.6	VAR	VAR	VAR	YOK	YOK	YOK
Feld ve ark. 2018(121)		74/%54.8 VAR	82/%36.6	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK	YOK
Eder ve ark. 2012(148)	155/%27.1	203/%36.5 YOK		YOK	VAR	YOK	YOK	VAR	
Caso ve ark. 2018(159)	42/%40.48 VAR	38/%13.16		YOK	VAR	VAR	YOK	YOK	YOK
Salunke ve ark. 2017(150)	95/%38.95 VAR		95/%21.05	VAR	VAR	VAR	VAR	YOK	YOK
Ferdinando ve ark. 2017(151)	97/%49.4 VAR		97/%35	VAR	VAR	YOK	VAR	VAR	YOK
Akçalı ve ark. 2013(160)	50/%50 VAR		40/%25	YOK	VAR	YOK	YOK	YOK	YOK

M.S.: metabolik sendrom

VAR: p<0.05 YOK: p>0.05

Obezitenin psoriasis ve PsA patogeneğinde rol aldığı ve hastalık şiddetiyle ilgili olduğu düşünülmektedir. 373 psoriasis hastasının sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığı bir çalışmada, obez bireylerde psoriasis gelişme riski 2 kat fazla bulunmuştur. Ayrıca VKİ’de her bir birimlik artışın, hastalığın başlama riskini %9, hastalığın şiddetini ise %7 arttırdığı saptanmıştır (38). Green ve arkadaşları tarafından yapılan 1409 PsA hastasının artriti olmayan psoriasis hastalarıyla karşılaştırıldığı bir çalışmada VKİ≥35ve üzerindeki hastalarda PsA gelişme riskinin 2.68 kat arttığı bildirilmiştir. Son 10 yıl içinde VKİ’si azalan bireylerde VKİ’si aynı kalan bireylere göre belirgin bir şekilde PsA riskinin azaldığı gösterilmiştir (161). Queiro ve arkadaşları tarafından yapılan 290 PsA, 310 psoriasis ve 600 kontrol grubunu içeren bir çalışmada obezite sıklığı psoriasis ve PsA’da kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Psoriasis ve PsA karşılaştırmasında ise psoriasis grubunda obezitenin daha sık görüldüğü bildirilmiştir (162). Ülkemizde yapılan bir çalışmada 50 psoriasis ve 40 sağlıklı bireyde VKİ değerleri arasında anlamlı bir farklılık oluşturmadığı belirtilmiştir (160).

17.636 psoriasis hastasını içeren toplamda 695.471 katılımcının incelendiği 7 çalışmada VKİ’deki her 5 birimlik artışın psoriasis oluşum riskini 1.19 kat arttırdığı bulunmuştur. Bu ilişkinin yüksek VKİ’de düşük VKİ’ye göre daha kuvvetli olduğu görülmüştür. 1968 psoriasis hastasını içeren toplamda 171.074 katılımcının olduğu alt grupta ise ağırlıktaki her 5 kg’lık artışın psoriasis riskini 1.11 kat arttırdığı belirtilmiştir (163).

Ülkemizde yapılan 115 plak psoriasis hastası ve 140 kontrol grubunu içeren bir çalışmada psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında VKİ açısından anlamlı bir fark izlenmediği belirtilmiştir (147). Adışen ve arkadaşlarının ülkemizde 563 kronik plak psoriasis hastasıyla yaptığı bir çalışmada ise obez olmayan hastalarda ortalama yaşın düşük olduğu, obez hastalarda ise hastalığın daha şiddetli olduğu ve hastalık süresinin daha uzun olduğu görülmüştür (35).

Çalışmamızda psoriasis, PsA ve kontrol grupları arasında VKİ değerinde anlamlı bir farklılık saptanmadı. Obezite ile PAŞİ arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.

Sigara kullanımının psoriasis ve PsA için tetikleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir. Sigara içinde bulunan nikotin in psoriasis patogenezinde rol oynayan IL-2, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinleri arttırdığı ve aynı zamanda psoriasisle yatkınlık yapan HLA-Cw6 gibi gen bölgelerinin fonksiyonunu arttırdığı bilinmektedir (36). 563 psoriasis hastasını içeren ülkemizde yapılan bir çalışmada hastaların %50'sinin sigara kullandığı ve bu hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğu bildirilmiştir. Günde 20 adet ve üzeri sigara kullananların daha az kullananlara veya hiç kullanmayanlara göre daha sık oranda psoriasis geliştirdiği belirtilmektedir (35). Altmışiki psoriasis hastası ve 861 kontrol grubu içeren bir çalışmada sigara içim oranı psoriasis grubunda %46, kontrol grubunda %29 bulunmuş ve bu anlamlı bir fark olarak kabul edilmiştir. Sigara içim miktarı ile PAŞİ arasında ise anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Sigara içenlerde bakılan metabolik sendrom prevalansında psoriasis ve kontrol grubunda anlamlı bir fark elde edilememiştir. Sigara içen psoriasisli kadın hastalarda sigara içen kadın kontrol grubuna göre HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (164).

Ülkemizde yapılan bir çalışmada sigara kullanımının psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha sık olduğu belirtilmiş, fakat PAŞİ ile aralarında bir ilişki bulunamamıştır. Aynı zamanda metabolik sendrom prevalansı ile sigara kullanımı arasında bir korelasyon izlenmemiştir (147). Bir başka çalışmada sigara kullanımının psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre daha sık izlenmesine rağmen bunun anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (150).

Caso ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada PsA'lı hastalarda sigara kullanımının multivaryasyon analizine göre metabolik sendrom gelişiminde anlamlı bir risk oluşturduğu belirtilmiştir (159).

Çalışmamızda psoriasis grubunda sigara içim oranı %55, PsA grubunda %30 ve kontrol grubunda %28 idi. Sigara ile PAŞİ ve metabolik sendrom sıklığı arasında bir korelasyon izlenmedi. Sigara içimi ile metabolik sendrom parametrelerine ayrıntılı bakıldığında HDL kolesterol düşüklüğünün sigara ile anlamlı birliktelik gösterdiği, buna karşın diğer parametrelerle anlamlı bir ilişki olmadığı gösterildi.

Omentinin TNF- α üzerine inhibisyon etkisi nedeniyle psoriasis ve PsA üzerinde antiinflamatuvar etkisinin olduğu, visfatinin ise TNF- α , IL-1 ve IL-6'yı arttırması nedeniyle psoriasis ve PsA üzerinde proinflamatuvar olduğu düşünölmektedir. Aynı zamanda omentinin insölin rezistansı ile negatif korele olması, visfatinin de obezite ve diyabet ile ilişkisi nedeniyle bu iki belirtecin metabolik sendrom ile ilişkili olduğu düşünölmektedir.

Turan ve arkadaşları tarafından plak psoriasisli 49 hasta ve 39 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada omentin seviyesi psoriasis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Serum omentin seviyesinin PAŞİ ve hastalık süresiyle anlamlı ilişkisinin bulunmadığı, VKİ ile negatif korele olduğu bildirilmiştir (131). Okan ve arkadaşları tarafından ölkemizde yapılan 45 psoriasis ve 45 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada visfatin seviyesinin psoriasis hastalarında istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu belirtilmiştir. Visfatin seviyesinin PAŞİ ile pozitif korele izlendiği bildirilmiştir (136). 41 PsA, 20 psoriasis ve 24 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada omentin seviyesinin PsA grubunda anlamlı olarak daha yüksek izlendiği belirtilmiştir (134). Dikbaş ve arkadaşları tarafından ölkemizde yapılan 28 PsA hastası ve 29 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada visfatin değeri PsA grubunda yüksek bulunmuş ve bu istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. PsA şiddeti ile visfatin arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (137).

Altmışiki psoriasis hastası ve 58 sağlıklı kontrol hastasını içeren bir çalışmada plazma omentin seviyesinin psoriasis grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir. Psoriasis grubunda plazma omentin seviyesinin PAŞİ skoru ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Bu hastalara tedavi verildikten sonra plazma omentin seviyeleri tekrar ölçölmüş. Tedavi sonrası omentin seviyelerinin tedavi öncesi seviyeleriyle ile karşılaştırıldığında önemli ölçüde artış gösterdiği görölmüştür (132).

Zhang ve arkadaşları tarafından yapılan 44 psoriasis hastası ve 38 sağlıklı kontrol grubu içeren bir çalışmada serum omentin seviyesinin psoriasis grubunda anlamlı daha düşük olduğu belirtilmiştir. Psoriasis hastalarında serum omentin-1 seviyelerinin PAŞİ ile negatif korelasyon gösterdiği görölmüştür. Aynı zamanda serum omentin-1 düzeylerinin, hem psoriasis hastalarında hem de kontrol grubunda VKİ ile anlamlı negatif korelasyon

gösterdiği belirtilmiştir. Serum omentin-1 düzeyleri ile hastalık süresi arasında anlamlı ilişki bulunmadığı söylenmiştir. 354 psoriasis hastası ve 214 sağlıklı kontrol ile yapılan omentin-1 geni Val109Asp polimorfizminde iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Psoriasisli hastalarda psoriatik ve normal derideki immünohistokimya çalışmasında, omentin-1'in epiderminin tüm katmanlarında, vasküler endotel hücrelerinde, saç foliküllerinde, ter bezlerinde ve derminin yağ bezlerinde eksprese edildiğini göstermiştir. Deride bulunan diğer hücrelerin (mezenkimal hücreler, fibrositler) omentin-1 için pozitif olmadığı gösterilmiştir. Psoriatik lezyonların epidermiste normal deriden daha zayıf omentin-1 ekspresyonu gösterdiği izlenmiştir (165).

Çoban ve arkadaşları tarafından yapılan 35 psoriasis hastası ve 50 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada hasta grubunda omentin değerinin anlamlı yüksek olduğu görülmüştür. Visfatin değerinde ise iki grup arasında anlamlı bir değer izlenmemiştir. Tedavi ile PAŞİ değerinde düşme sonrası omentin değerinin korele olarak azaldığı; visfatin değerinde ise bir değişiklik olmadığı belirtilmiştir. VKİ ile serum omentin ve visfatin değerleri arasında korelasyon izlenmemiştir. Diyastolik kan basıncı ve omentin arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. LDL ve kolesterol değerleri ile serum visfatin arasında negatif korelasyon izlenmiştir (166).

İsmail ve arkadaşları tarafından yapılan 46 psoriasis hastası ve 42 sağlıklı kontrol grubunu içeren omentin ve visfatinin seviyesinin psoriasis hastalarında birlikte bakıldığı bir çalışmada omentin seviyesinde kontrol grubu ile anlamlı bir farklılık saptanmazken visfatin seviyesinin psoriasis grubunda anlamlı yüksek izlendiği bildirilmiştir. Serum visfatin konsantrasyonların PAŞİ ve hastalık süresi ile pozitif korelasyon gösterdiği belirtilmiştir. Serum omentin-1 ile PAŞİ veya hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (135).

Şereflican ve arkadaşları tarafından yapılan 42 psoriasis hastası ve 42 sağlıklı kontrol grubunu içeren bir çalışmada ölçülen TNF- α , adiponektin ve visfatin seviyelerinde; TNF- α değerinin psoriasis grubunda anlamlı derecede yüksek, adiponektin değerinin psoriasis grubunda anlamlı olarak düşük, fakat visfatin seviyelerinde ise bu iki grup arasında anlamlı bir fark elde edilememiştir. Bu değerler PAŞİ ile karşılaştırıldığında adiponektin ve TNF- α ile PAŞİ arasında pozitif korelasyon bulunmuş, visfatin ve PAŞİ arasında ise

anlamli bir korelasyon izlenememiştir. TNF- α ve adiponektin değerleri arasında anlamli pozitif korelasyon elde edilmiş, fakat visfatin ile TNF- α ve visfatin ile adiponektin arasında anlamli bir korelasyon elde edilememiştir. Visfatin ve VKİ değerleri arasında anlamli pozitif korelasyon izlenmesine rağmen, TNF- α ve adiponektin ile VKİ arasında anlamli bir korelasyon elde edilemediği belirtilmiştir (167).

Yetmişdokuz psoriasis hastası ve 80 sağlıklı kontrol grubu arasında yapılan bir çalışmada hasta grubunda kontrol grubuna göre adiponektin ve visfatin değerinin anlamli yüksek, retinol bağlayıcı protein-4'n ise anlamli olarak düşük olduğu belirtilmiştir. PAŞİ ile visfatin değeri arasında anlamli bir korelasyon bulunamamıştır. Visfatin seviyesinin hasta grubunda VKİ ile pozitif korelasyon gösterdiği, kontrol grubunda ise VKİ ile bu korelasyonun izlenmediği belirtilmiştir (168).

2018 yılında yayınlanan 2876 psoriasis hastası ve 2237 sağlıklı kontrol grubunu içeren psoriasis ve adipokinler arasında yapılan bir metaanaliz çalışmasında omentin ve visfatin değerlerinde hasta ve sağlıklı grupta anlamli bir farklılık bulunamamıştır. Bu nedenle omentin ve visfatin adipokinleri için psoriasis açısından antiinflamatuvar veya proinflamatuvar olup olmadıklarının kanıtlanabilmesi için daha fazla çalışma yapılması gerektiği bildirilmiştir (133).

Çalışmamızda da metaanaliz sonucunu destekler şekilde 80 psoriasis ve 40 PsA hastasında omentin ve visfatin seviyesinde kontrol grubuna göre anlamli bir farklılık izlenmedi. Yine omentin ve visfatin seviyesi ile PAŞİ ve DAS28 arasında da anlamli bir korelasyon bulunamadı.

Çalışmamızda ne çıkan psoriasis ve psoriatik artrit hastalarında omentin ve visfatin seviyesi ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin literatürde daha önce bildirilmediği görüldü. Tüm gruplarda metabolik sendrom olan ve olmayan kişiler arasında omentin ve visfatin seviyesinde anlamli bir farklılık izlenmedi. Gruplara ayrı ayrı bakıldığında metabolik sendrom olup olmamasına göre ikiye ayrılmış psoriasis hastalarında omentin ve visfatin seviyesinin metabolik sendromu olan grupta olmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamli yüksek izlendiği görüldü. PsA ve kontrol grubunda ise metabolik sendrom olup olmamasının omentin ve visfatin seviyesinde anlamli bir değişiklik yapmadığı gözlendi. Omentin ve visfatin seviyesinin insan vucudunda obezite, insülin rezistansı, lipid bozuklukları,

hipertansiyon gibi metabolik parametrelerden ve ateroskleroz gibi durumlardan etkilendiği bilinmektedir. Bu sonuç metabolik sendromu olan psoriasis grubunda yüksek izlenen omentin ve visfatin seviyesinin psoriasis hastalığından daha çok metabolik sendromla ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca omentin ve visfatin seviyesine metabolik sendrom parametreleri açısından ayrıntılı bakıldığında sadece hipertrigliseridemili(>150 mg/dl) kişilerde omentin seviyesinin normal gruba göre anlamlı yüksek olduğu görüldü. Diğer parametrelerde anlamlı bir farklılık izlenmedi.

5.1 TEZİN KISITLILIKLARI

- Hasta ve kontrol grubunda az sayıda olgumuzun olması
- Çalışmamızda omentin ve visfatin dışında başka adipokinlerin çalışılmamış olması
- Çalışmamıza alınan psoriatik artritli hastaların çoğunun remisyonda olması

5.2 SONUÇLAR

- Çalışmamızda psoriasisli hastalarda metabolik sendrom oranı %49, psoriatik artritli popülasyonda ise %48 olarak bulundu, bu oran sağlıklı grupta %28 idi. Bu sonuç literatürle uyumlu olup hasta popülasyonunda metabolik sendrom prevalansında artış olduğu görülmektedir.
- Psoriasis hastalarında diyastolik kan basıncı ve bel çevresi değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu izledik.
- Çalışmamızda tüm gruplarda ortalama yaş ile metabolik sendrom prevalansı arasında anlamlı pozitif bir ilişki izledik. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom görülen grupta hastalık süresinin görülmeyen gruba göre anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gözledik. Bu bulgularla psoriasis hastalarında metabolik sendromun hasta yaşı ve hastalık süresi ile pozitif korele olduğunu düşünmekteyiz.

- PsA hastalarında ise hastalık süresi ve metabolik sendrom arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.
- Psoriatik hastalarda metabolik sendromu olanlarda PAŞİ 2 kat daha yüksek bulundu, fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. PsA hastalarında DAS28 ile metabolik sendrom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi.
- Hasta ve kontrol grubunda VKİ açısından anlamlı bir farklılık izlenmedi. VKİ ile PAŞİ arasında anlamlı bir ilişki saptanamadı.
- Psoriasis grubunda PsA ve kontrol grubuna göre daha fazla sigara kullanımı olduğunu gözledik. Sigara ile düşük HDL kolesterol düzeyi arasında pozitif bir korelasyon izlendi.
- Çalışmamızda psoriasis ve PsA hastalarında omentin ve visfatin seviyesinde kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık izlenmedi. Yine omentin ve visfatin seviyesi ile PAŞİ ve DAS28 arasında da anlamlı bir korelasyon bulamadık.
- Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan hastalarda omentin ve visfatin seviyesinin olmayan hastalara göre anlamlı yüksek izlendiğini gözlemledik. Fakat bu sonucun psoriasisten çok metabolik sendrom ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Gisondi P, Fostini AC, Fossa I, Girolomoni G, Targher G. Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):21-8.
2. Lepra vulgaris. History of Psoriasis. *Journal of the Turkish Academy of Dermatology*. 2014.
3. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic Epidemiology of Psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3(1):61-78.
4. Kundakci N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):220-4.
5. Bas Y, Seckin HY, Kalkan G, Takci Z, Citil R, Onder Y, et al. Prevalence and related factors of psoriasis and seborrheic dermatitis: a community-based study. *Turk J Med Sci*. 2016;46(2):303-9.
6. Bilgili ME, Yildiz H, Sarici G. Prevalence of skin diseases in a dermatology outpatient clinic in Turkey. A cross-sectional, retrospective study. *J Dermatol Case Rep*. 2013;7(4):108-12.
7. Ekber E, Aydemir EH, Tuzun Y. Psoriasis sıklığı. *Deri Hast ve Frengi ArÇ*. 1980;14: 71-74.
8. Cakir N, Pamuk ON, Dervis E, Imeryuz N, Uslu H, Benian O, et al. The prevalences of some rheumatic diseases in western Turkey: Havsa study. *Rheumatol Int*. 2012;32(4):895-908.
9. Yaylı S, Topbaş M, Aksu DA, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S. The prevalence of psoriasis in Trabzon. *TURKDERM*. 2016;50(4):141-4.
10. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(3):450-6.

11. Kundakci N, Oskay T, Olmez U, Tutkak H, Gurgey E. Association of psoriasis vulgaris with HLA class I and class II antigens in the Turkish population, according to the age at onset. *Int J Dermatol.* 2002;41(6):345-8.
12. Smith AE, Kassab JY, Rowland Payne CM, Beer WE. Bimodality in age of onset of psoriasis, in both patients and their relatives. *Dermatology.* 1993;186(3):181-6.
13. Huang Y-H, Kuo C-F, Huang L-H, Hsieh M-Y. Familial Aggregation of Psoriasis and Co-Aggregation of Autoimmune Diseases in Affected Families. *Journal of Clinical Medicine.* 2019;8(1).
14. ABELE DC, DOBSON RL, GRAHAM JB. Heredity and Psoriasis: Study of a Large Family. *JAMA Dermatology.* 1963;88(1):38-47.
15. Rosbotham JL, Trembath RC, Glover M, Leigh I, Barker JN. An association between psoriasis and hereditary multiple exostoses. A clue for the mapping of a psoriasis susceptibility gene? *Br J Dermatol.* 1994;130(5):671-4.
16. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109(2):207-11.
17. Lonnberg AS, Skov L, Skytthe A, Kyvik KO, Pedersen OB, Thomsen SF. Heritability of psoriasis in a large twin sample. *Br J Dermatol.* 2013;169(2):412-6.
18. Singh S, Pradhan D, Puri P, Ramesh V, Aggarwal S, Nayek A, et al. Genomic alterations driving psoriasis pathogenesis. *Gene.* 2019;683:61-71.
19. Fan X, Yang S, Huang W, Wang ZM, Sun LD, Liang YH, et al. Fine mapping of the psoriasis susceptibility locus PSORS1 supports HLA-C as the susceptibility gene in the Han Chinese population. *PLoS Genet.* 2008;4(3):e1000038.
20. Wisniewski A, Matusiak L, Szczerkowska-Dobosz A, Nowak I, Kusnierczyk P. HLA-C*06:02-independent, gender-related association of PSORS1C3 and PSORS1C1/CDSN single-nucleotide polymorphisms with risk and severity of psoriasis. *Mol Genet Genomics.* 2018;293(4):957-66.
21. Jordan CT, Cao L, Roberson ED, Pierson KC, Yang CF, Joyce CE, et al. PSORS2 is due to mutations in CARD14. *Am J Hum Genet.* 2012;90(5):784-95.
22. Setta-Kaffetzi N, Simpson MA, Navarini AA, Patel VM, Lu HC, Allen MH, et al. AP1S3 mutations are associated with pustular psoriasis and impaired Toll-like receptor 3 trafficking. *Am J Hum Genet.* 2014;94(5):790-7.

23. Petronic-Rosic V, Basko-Pluska J. Psoriasis: Epidemiology, natural history and differential diagnosis. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2012;2:67.
24. Orzan OA, Popa LG, Vexler ES, Olaru I, Voiculescu VM, Bumbacea RS. Tattoo-induced psoriasis. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 2:65-8.
25. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(3):241-8.
26. Liu S, Wu F, Wu Z, Li Y, Zhang S, Yu N. IL-17A synergistically enhances TLR3-mediated IL-36gamma production by keratinocytes: A potential role in injury-amplified psoriatic inflammation. *Exp Dermatol*. 2019;28(3):233-9.
27. Soderholm AT, Barnett TC, Sweet MJ, Walker MJ. Group A streptococcal pharyngitis: Immune responses involved in bacterial clearance and GAS-associated immunopathologies. *J Leukoc Biol*. 2018;103(2):193-213.
28. Liu JM, Lin CY, Chang FW, Liu YP, Liang CP, Hsu RJ. Increased risk of psoriasis following scabies infection: A nationwide population-based matched-cohort study. *J Dermatol*. 2018;45(3):302-8.
29. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis (Auckl)*. 2017;7:87-94.
30. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):1022-5.
31. Kolli SS, Amin SD, Pona A, Cline A, Feldman SR. Psychosocial impact of psoriasis: a review for dermatology residents. *Cutis*. 2018;102(5s):21-5.
32. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol*. 2017;44(8):863-72.
33. Roman, II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. *Clujul Med*. 2016;89(1):11-8.
34. Reichrath J, Saternus R, Vogt T. Challenge and perspective: the relevance of ultraviolet (UV) radiation and the vitamin D endocrine system (VDES) for psoriasis and other inflammatory skin diseases. *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16(3):433-44.
35. Adisen E, Uzun S, Erduran F, Gurer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(2):205-11.
36. Pezzolo E, Naldi L. The relationship between smoking, psoriasis and psoriatic arthritis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(1):41-8.

37. Parisi R, Webb RT, Carr MJ, Moriarty KJ, Kleyn CE, Griffiths CEM, et al. Alcohol-Related Mortality in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study. *JAMA Dermatol.* 2017;153(12):1256-62.
38. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol.* 2009;89(5):492-7.
39. Budu-Aggrey A, Brumpton B, Tyrrell J, Watkins S, Modalsli EH, Celis-Morales C, et al. Evidence of a causal relationship between body mass index and psoriasis: A mendelian randomization study. *PLoS Med.* 2019;16(1):e1002739.
40. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the Immunopathogenesis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1).
41. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu MI, Mitran CI, Mitran MI, et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2019;20(3).

42. Jarrossay D, Napolitani G, Colonna M, Sallusto F, Lanzavecchia A. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells. *Eur J Immunol.* 2001;31(11):3388-93.
43. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):11-27.
44. Nograles KE, Zaba LC, Guttman-Yassky E, Fuentes-Duculan J, Suarez-Farinas M, Cardinale I, et al. Th17 cytokines interleukin (IL)-17 and IL-22 modulate distinct inflammatory and keratinocyte-response pathways. *Br J Dermatol.* 2008;159(5):1092-102.
45. Reche PA, Soumelis V, Gorman DM, Clifford T, Liu M, Travis M, et al. Human thymic stromal lymphopoietin preferentially stimulates myeloid cells. *J Immunol.* 2001;167(1):336-43.
46. Kennedy-Crispin M, Billick E, Mitsui H, Gulati N, Fujita H, Gilleaudeau P, et al. Human keratinocytes' response to injury upregulates CCL20 and other genes linking innate and adaptive immunity. *J Invest Dermatol.* 2012;132(1):105-13.
47. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Abello MV, Novitskaya I, Pierson KC, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *J Invest Dermatol.* 2009;129(1):79-88.
48. Zaba LC, Cardinale I, Gilleaudeau P, Sullivan-Whalen M, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, et al. Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med.* 2007;204(13):3183-94.
49. Shaw FL, Mellody KT, Ogden S, Dearman RJ, Kimber I, Griffiths CEM. Treatment-related restoration of Langerhans cell migration in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2014;134(1):268-71.
50. Lowes MA, Suarez-Farinas M, Krueger JG. Immunology of psoriasis. *Annu Rev Immunol.* 2014;32:227-55.
51. Cai Y, Fleming C, Yan J. New insights of T cells in the pathogenesis of psoriasis. *Cell Mol Immunol.* 2012;9(4):302-9.
52. Goodman WA, Cooper KD, McCormick TS. Regulation generation: the suppressive functions of human regulatory T cells. *Crit Rev Immunol.* 2012;32(1):65-79.

53. Dunphy S, Gardiner CM. NK cells and psoriasis. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:248317.
54. Mabuchi T, Chang TW, Quinter S, Hwang ST. Chemokine receptors in the pathogenesis and therapy of psoriasis. *J Dermatol Sci.* 2012;65(1):4-11.
55. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187(1):490-500.
56. Pietrzak AT, Zalewska A, Chodorowska G, Krasowska D, Michalak-Stoma A, Nockowski P, et al. Cytokines and anticytokines in psoriasis. *Clin Chim Acta.* 2008;394(1-2):7-21.
57. Coimbra S, Figueiredo A, Castro E, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. The roles of cells and cytokines in the pathogenesis of psoriasis. *Int J Dermatol.* 2012;51(4):389-95; quiz 95-8.
58. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, Johnson-Huang LM, Nogales KE, White TR, et al. Identification of TNF-related apoptosis-inducing ligand and other molecules that distinguish inflammatory from resident dendritic cells in patients with psoriasis. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(6):1261-8.e9.
59. Arican O, Aral M, Sasmaz S, Ciragil P. Serum levels of TNF-alpha, IFN-gamma, IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediators Inflamm.* 2005;2005(5):273-9.
60. Caldarola G, De Simone C, Carbone A, Tulli A, Amerio P, Feliciani C. TNFalpha and its receptors in psoriatic skin, before and after treatment with etanercept. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2009;22(4):961-6.
61. Zaba LC, Suarez-Farinas M, Fuentes-Duculan J, Nogales KE, Guttman-Yassky E, Cardinale I, et al. Effective treatment of psoriasis with etanercept is linked to suppression of IL-17 signaling, not immediate response TNF genes. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1022-10.e1-395.
62. Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1183:89-103.
63. Gilliet M, Conrad C, Geiges M, Cozzio A, Thurlimann W, Burg G, et al. Psoriasis triggered by toll-like receptor 7 agonist imiquimod in the presence of dermal plasmacytoid dendritic cell precursors. *Arch Dermatol.* 2004;140(12):1490-5.

64. Boniface K, Guignouard E, Pedretti N, Garcia M, Delwail A, Bernard FX, et al. A role for T cell-derived interleukin 22 in psoriatic skin inflammation. *Clin Exp Immunol.* 2007;150(3):407-15.
65. Yilmaz SB, Cicek N, Coskun M, Yegin O, Alpsoy E. Serum and tissue levels of IL-17 in different clinical subtypes of psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2012;304(6):465-9.
66. Chiricozzi A, Guttman-Yassky E, Suarez-Farinas M, Nograles KE, Tian S, Cardinale I, et al. Integrative responses to IL-17 and TNF-alpha in human keratinocytes account for key inflammatory pathogenic circuits in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2011;131(3):677-87.
67. Chiricozzi A. Pathogenic role of IL-17 in psoriasis and psoriatic arthritis. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2014;105:9-20.
68. McGeachy MJ, Bak-Jensen KS, Chen Y, Tato CM, Blumenschein W, McClanahan T, et al. TGF-beta and IL-6 drive the production of IL-17 and IL-10 by T cells and restrain T(H)-17 cell-mediated pathology. *Nat Immunol.* 2007;8(12):1390-7.
69. Harrington LE, Hatton RD, Mangan PR, Turner H, Murphy TL, Murphy KM, et al. Interleukin 17-producing CD4+ effector T cells develop via a lineage distinct from the T helper type 1 and 2 lineages. *Nat Immunol.* 2005;6(11):1123-32.
70. Johnson-Huang LM, Suárez-Fariñas M, Sullivan-Whalen M, Gilleaudeau P, Krueger JG, Lowes MA. Effective Narrow-Band UVB Radiation Therapy Suppresses the IL-23/IL-17 Axis in Normalized Psoriasis Plaques. *Journal of Investigative Dermatology.* 2010;130(11):2654-63.
71. Nakajima K, Kanda T, Takaishi M, Shiga T, Miyoshi K, Nakajima H, et al. Distinct roles of IL-23 and IL-17 in the development of psoriasis-like lesions in a mouse model. *J Immunol.* 2011;186(7):4481-9.
72. Saggini A, Chimenti S, Chiricozzi A. IL-6 as a druggable target in psoriasis: focus on pustular variants. *J Immunol Res.* 2014;2014:964069.
73. Blauvelt A. IL-6 Differs from TNF-alpha: Unpredicted Clinical Effects Caused by IL-6 Blockade in Psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2017;137(3):541-2.
74. Lise MLZ, Baptista TSA, Petersen LE, Bauer ME, Ungaretti CAL, Torres E, et al. Subclinical atherogenesis in patients with mild psoriasis: A role for IL-6? *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2017;63(9):747-52.

75. Mohd Affandi A, Khan I, Ngah Saaya N. Epidemiology and Clinical Features of Adult Patients with Psoriasis in Malaysia: 10-Year Review from the Malaysian Psoriasis Registry (2007-2016). *Dermatol Res Pract.* 2018;2018:4371471.
76. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Disease severity scoring systems in dermatology. *Turkderm.* 2016;50(2):42-53.
77. Hesselvig JH, Egeberg A, Loft ND, Zachariae C, Kofoed K, Skov L. Correlation Between Dermatology Life Quality Index and Psoriasis Area and Severity Index in Patients with Psoriasis Treated with Ustekinumab. *Acta Derm Venereol.* 2018;98(3):335-9.
78. Simoes JF, Ribeiro J, Ferreira BR, Paiva S. The role of tonsillectomy in psoriasis treatment. *BMJ Case Rep.* 2015;2015.
79. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul.* 2016;3(1):79-82.
80. Twelves S, Mostafa A, Dand N, Burri E, Farkas K, Wilson R, et al. Clinical and genetic differences between pustular psoriasis subtypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2019;143(3):1021-6.
81. Datta A, Mittr A. Clinical Presentation of Psoriasis. *Psoriasis - Types, Causes and Medication*2013.
82. Dopytalska K, Sobolewski P, Blaszczyk A, Szymanska E, Walecka I. Psoriasis in special localizations. *Reumatologia.* 2018;56(6):392-8.
83. Erdem H. Psoriatik artritinin klinik özellikleri. *Turk J Rheumatol.* 2000;15(1):31-8.
84. Acosta-Felquer ML, Ruta S, Rosa J, Marin J, Ferreyra-Garrot L, Galimberti ML, et al. Ultrasound enthesal abnormalities at the distal interphalangeal joints and clinical nail involvement in patients with psoriasis and psoriatic arthritis, supporting the nail-enthesitis theory. *Semin Arthritis Rheum.* 2017;47(3):338-42.
85. Zenke Y, Ohara Y, Kobayashi D, Arai S, Kishimoto M, Okada M, et al. Nail findings in patients with psoriatic arthritis: A cross-sectional study with special reference to transverse grooves. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):863-7.
86. Doğan S, Atakan N, Koç Yıldırım S, Kalyoncu U, Erden A. Evaluation of psoriasis patients with a rheumatologic questionnaire efficiently aids in early detection of psoriatic arthritis. *Turkderm.* 2017:88-91.

87. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *The Lancet*. 2018;391(10136):2273-84.
88. Zhou F, Zhang X. Major Histocompatibility Complex and Psoriasis. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2018;19(2):S79-S80.
89. Bowes J, Budu-Aggrey A, Huffmeier U, Uebe S, Steel K, Hebert HL, et al. Dense genotyping of immune-related susceptibility loci reveals new insights into the genetics of psoriatic arthritis. *Nat Commun*. 2015;6:6046.
90. Tassioulas I, Duncan SR, Centola M, Theofilopoulos AN, Boumpas DT. Clonal characteristics of T cell infiltrates in skin and synovium of patients with psoriatic arthritis. *Hum Immunol*. 1999;60(6):479-91.
91. Szodoray P, Alex P, Chappell-Woodward CM, Madland TM, Knowlton N, Dozmorov I, et al. Circulating cytokines in Norwegian patients with psoriatic arthritis determined by a multiplex cytokine array system. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(3):417-25.
92. Coates L, Savage L, Emery P. Pathogenesis of psoriasis and psoriatic arthritis. *Handbook of Psoriasis and Psoriatic Arthritis* 2016. p. 7-16.
93. Tinazzi I, McGonagle D, Aydin SZ, Chessa D, Marchetta A, Macchioni P. 'Deep Koebner' phenomenon of the flexor tendon-associated accessory pulleys as a novel factor in tenosynovitis and dactylitis in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(6):922-5.
94. Mahil SK, McSweeney SM, Kloczko E, McGowan B, Barker JN, Smith CH. Does weight loss reduce the severity and incidence of psoriasis or psoriatic arthritis? A Critically Appraised Topic. *Br J Dermatol*. 2019.
95. Coates LC, Helliwell PS. Classification and categorisation of psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2008;27(10):1211-6.
96. Klaassen KM, Ploegmakers MJ, van de Kerkhof PC, Klein WM, Pasch MC. Subclinical enthesitis in nail psoriasis patients: a case-control study. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15(4):405-12.
97. Helliwell PS. Established psoriatic arthritis: clinical aspects. *J Rheumatol Suppl*. 2009;83:21-3.
98. Lai TL, Yim CW, Wong PY, Leung MC, Ng WL. Hyperuricemia in Asian psoriatic arthritis patients. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(4):843-9.
99. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2665-73.

100. Gordon KB, Ruderman EM. The treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: an interdisciplinary approach. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(3 Suppl 2):S85-91.
101. Mease PJ. Psoriatic arthritis - update on pathophysiology, assessment, and management. *Bull NYU Hosp Jt Dis*. 2010;68(3):191-8.
102. Behrens F, Finkenwirth C, Pavelka K, Stolfa J, Sipek-Dolnicar A, Thaci D, et al. Leflunomide in psoriatic arthritis: results from a large European prospective observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2013;65(3):464-70.
103. Dressler C, Eisert L, Pham PA, Nast A. Efficacy and safety of systemic treatments in psoriatic arthritis: a systematic review, meta-analysis and GRADE evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(7):1249-60.
104. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-90.
105. Elkamshoushi AM, Omar SS, El Abd AM, Hassan SZ, Sultan EA, Abd Elkawy E. Subclinical atherosclerosis in psoriatic disease: relation to endocan, TNF-alpha, age of onset, and body fat. *Int J Dermatol*. 2019;58(4):456-64.
106. Puig L, Strohal R, Husni ME, Tsai TF, Noppakun N, Szumski A, et al. Cardiometabolic profile, clinical features, quality of life and treatment outcomes in patients with moderate-to-severe psoriasis and psoriatic arthritis. *J Dermatolog Treat*. 2015;26(1):7-15.
107. Ozkaya DB, Onsun N, Topukcu B, Su O, Bahali AG, Dizman D, et al. The relationship between body mass index, waist circumference and psoriatic arthritis in the Turkish population. *Postepy Dermatol Alergol*. 2016;33(3):219-23.
108. Toussirot E, Aubin F, Dumoulin G. Relationships between Adipose Tissue and Psoriasis, with or without Arthritis. *Front Immunol*. 2014;5:368.
109. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154(12):1417-23.
110. Capon F, Di Meglio P, Szaub J, Prescott NJ, Dunster C, Baumber L, et al. Sequence variants in the genes for the interleukin-23 receptor (IL23R) and its ligand (IL12B) confer protection against psoriasis. *Hum Genet*. 2007;122(2):201-6.

111. Zohar A, Cohen AD, Bitterman H, Feldhamer I, Greenberg-Dotan S, Lavi I, et al. Gastrointestinal comorbidities in patients with psoriatic arthritis. *Clin Rheumatol*. 2016;35(11):2679-84.
112. Candia R, Ruiz A, Torres-Robles R, Chavez-Tapia N, Mendez-Sanchez N, Arrese M. Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(4):656-62.
113. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542-51.
114. Kurd SK, Troxel AB, Crits-Christoph P, Gelfand JM. The risk of depression, anxiety, and suicidality in patients with psoriasis: a population-based cohort study. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891-5.
115. Furue K, Ito T, Tsuji G, Kadono T, Nakahara T, Furue M. Autoimmunity and autoimmune co-morbidities in psoriasis. *Immunology*. 2018;154(1):21-7.
116. Carubbi F, Chimenti MS, Blasetti G, Cipriani P, Musto A, Fargnoli MC, et al. Association of psoriasis and/or psoriatic arthritis with autoimmune diseases: the experience of two Italian integrated Dermatology/Rheumatology outpatient clinics. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(11):2160-8.
117. Lee JH, Kim HJ, Han KD, Kim HN, Park YM, Lee JY, et al. Cancer risk in 892 089 patients with psoriasis in Korea: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol*. 2019;46(2):95-102.
118. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2194-201.
119. Balkan F. Metabolic Syndrome. *Ankara Medical Journal*. 2013;13(2):85-90.
120. Rodriguez-Zuniga MJM, Garcia-Perdomo HA. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(4):657-66 e8.
121. Feld J, Nissan S, Eder L, Rahat MA, Elias M, Rimar D, et al. Increased Prevalence of Metabolic Syndrome and Adipocytokine Levels in a Psoriatic Arthritis Cohort. *J Clin Rheumatol*. 2018;24(6):302-7.
122. Singh S, Young P, Armstrong AW. An update on psoriasis and metabolic syndrome: A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2017;12(7):e0181039.

123. Singh S, Dogra S, Shafiq N, Bhansali A, Malhotra S. Prevalence of Metabolic Syndrome in Psoriasis and Levels of Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor-alpha in Psoriasis Patients with Metabolic Syndrome: Indian Tertiary Care Hospital Study. *Int J Appl Basic Med Res.* 2017;7(3):169-75.
124. Pirowska M, Obtulowicz A, Lipko-Godlewska S, Gozdzińska A, Podolec K, Wojas-Pelc A. The level of proinflammatory cytokines: interleukins 12, 23, 17 and tumor necrosis factor alpha in patients with metabolic syndrome accompanying severe psoriasis and psoriatic arthritis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2018;35(4):360-6.
125. Lynch M, Ahern T, Sweeney CM, Malara A, Tobin AM, O'Shea D, et al. Adipokines, psoriasis, systemic inflammation, and endothelial dysfunction. *Int J Dermatol.* 2017;56(11):1103-18.
126. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D, Goulis DG. Serum Leptin, Resistin, and Adiponectin Concentrations in Psoriasis: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Dermatology.* 2017;233(5):378-89.
127. Oh YJ, Lim HK, Choi JH, Lee JW, Kim NI. Serum leptin and adiponectin levels in Korean patients with psoriasis. *J Korean Med Sci.* 2014;29(5):729-34.
128. Karadag AS, Ertugrul DT, Kalkan G, Bilgili SG, Celik HT, Takci Z, et al. The effect of acitretin treatment on insulin resistance, retinol-binding protein-4, leptin, and adiponectin in psoriasis vulgaris: a noncontrolled study. *Dermatology.* 2013;227(2):103-8.
129. Motor S, Canan Keskin M, Dokuyucu R. OBEZİTE VE ADİPOKİNLER. *Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2014;5.
130. Terekeci H, Top C. İnsan Yağ Dokusunda Yeni Bir Adipokin: Omentin. *Türkiye Klinikleri J Endocrin.* 2008;3:63-67.
131. Turan H, Yaykasli KO, Soguktas H, Yaykasli E, Aliagaoglu C, Erdem T, et al. Omentin serum levels and omentin gene Val109Asp polymorphism in patients with psoriasis. *Int J Dermatol.* 2014;53(5):601-5.
132. Takahashi H, Tsuji H, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Increased plasma resistin and decreased omentin levels in Japanese patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2013;305(2):113-6.
133. Bai F, Zheng W, Dong Y, Wang J, Garstka MA, Li R, et al. Serum levels of adipokines and cytokines in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2018;9(1):1266-78.

134. Xue Y, Jiang L, Cheng Q, Chen H, Yu Y, Lin Y, et al. Adipokines in psoriatic arthritis patients: the correlations with osteoclast precursors and bone erosions. *PLoS One*. 2012;7(10):e46740.
135. Ismail SA, Mohamed SA. Serum levels of visfatin and omentin-1 in patients with psoriasis and their relation to disease severity. *Br J Dermatol*. 2012;167(2):436-9.
136. Okan G, Baki AM, Yorulmaz E, Dogru-Abbasoglu S, Vural P. Serum Visfatin, Fetuin-A, and Pentraxin 3 Levels in Patients With Psoriasis and Their Relation to Disease Severity. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(4):284-9.
137. Dikbas O, Tosun M, Bes C, Tonuk SB, Aksehirli OY, Soy M. Serum levels of visfatin, resistin and adiponectin in patients with psoriatic arthritis and associations with disease severity. *Int J Rheum Dis*. 2016;19(7):672-7.
138. Albrecht L, Bourcier M, Ashkenas J, Papp K, Shear N, Toole J, et al. Topical psoriasis therapy in the age of biologics: evidence-based treatment recommendations. *J Cutan Med Surg*. 2011;15(6):309-21.
139. Katz H, Tanner D, Cuffie C, Brody NI, Garcia CJ, Lowe N, et al. A comparison of the efficacy and safety of the combination mometasone furoate 0.1%/salicylic acid 5% ointment with each of its components in psoriasis. *Journal of Dermatological Treatment*. 2009;9(3):151-6.
140. Saraceno R, Andreassi L, Ayala F, Bongiorno MR, Giannetti A, Lisi P, et al. Efficacy, safety and quality of life of calcipotriol/betamethasone dipropionate (Dovobet) versus calcipotriol (Daivonex) in the treatment of psoriasis vulgaris: a randomized, multicentre, clinical trial. *J Dermatolog Treat*. 2007;18(6):361-5.
141. Green L, Sadoff W. A clinical evaluation of tazarotene 0.1% gel, with and without a high- or mid-high-potency corticosteroid, in patients with stable plaque psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2002;6(2):95-102.
142. Lebwohl M. Strategies to optimize efficacy, duration of remission, and safety in the treatment of plaque psoriasis by using tazarotene in combination with a corticosteroid. *J Am Acad Dermatol*. 2000;43(2 Pt 3):S43-6.
143. Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for Initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(4):13-26.
144. Paul BS, Momtaz K, Stern RS, Arndt KA, Parrish JA. Combined methotrexate-ultraviolet B therapy in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1982;7(6):758-62.

145. Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. The Canadian Calcipotriol and UVB Study Group. *Dermatology*. 2000;200(1):17-24.
146. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-85.
147. Zindanci I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorldJournal*. 2012;2012:312463.
148. Eder L, Jayakar J, Pollock R, Pellett F, Thavaneswaran A, Chandran V, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(12):1956-61.
149. Gui XY, Yu XL, Jin HZ, Zuo YG, Wu C. Prevalence of metabolic syndrome in Chinese psoriasis patients: A hospital-based cross-sectional study. *J Diabetes Investig*. 2018;9(1):39-43.
150. Salunke AS, Nagargoje MV, Belgaumkar VA, Tolat SN, Chavan RB. Association of Metabolic Syndrome in Chronic Plaque Psoriasis Patients and their Correlation with Disease Severity, Duration and Age: A Case Control Study from Western Maharashtra. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(8):WC06-WC10.
151. Ferdinando LB, Fukumoto PK, Sanches S, Fabricio LHZ, Skare TL. Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2018;64(4):368-73.
152. Milcic D, Jankovic S, Vesic S, Milinkovic M, Marinkovic J, Cirkovic A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol*. 2017;92(1):46-51.
153. Aslan Kayiran M. Serum Lipoprotein(a) and Lipid Levels in Patients with Chronic Plaque Type Psoriasis. *Haydarpasa Numune Training and Research Hospital Medical Journal*. 2018.
154. Haroon M, Gallagher P, Heffernan E, FitzGerald O. High prevalence of metabolic syndrome and of insulin resistance in psoriatic arthritis is associated with the severity of underlying disease. *J Rheumatol*. 2014;41(7):1357-65.

155. Raychaudhuri SK, Chatterjee S, Nguyen C, Kaur M, Jialal I, Raychaudhuri SP. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2010;8(4):331-4.
156. Sharma A, Gopalakrishnan D, Kumar R, Vijayvergiya R, Dogra S. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis patients: a cross-sectional study. *Int J Rheum Dis*. 2013;16(6):667-73.
157. Bostoen J, Van Praet L, Brochez L, Mielants H, Lambert J. A cross-sectional study on the prevalence of metabolic syndrome in psoriasis compared to psoriatic arthritis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2014;28(4):507-11.
158. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 Pt 1):556-62.
159. Caso F, Del Puente A, Oliviero F, Peluso R, Girolimetto N, Bottiglieri P, et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol*. 2018;37(3):579-86.
160. Akcali C, Buyukcelik B, Kirtak N, Inaloz S. Clinical and laboratory parameters associated with metabolic syndrome in Turkish patients with psoriasis. *J Int Med Res*. 2014;42(2):386-94.
161. Green A, Shaddick G, Charlton R, Snowball J, Nightingale A, Smith C, et al. Modifiable risk factors and the development of psoriatic arthritis in people with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2019.
162. Queiro R, Lorenzo A, Tejon P, Coto P, Pardo E. Obesity in psoriatic arthritis: Comparative prevalence and associated factors. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(28):e16400.
163. Aune D, Snekvik I, Schlesinger S, Norat T, Riboli E, Vatten LJ. Body mass index, abdominal fatness, weight gain and the risk of psoriasis: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(12):1163-78.
164. Owczarczyk-Saczonek AB, Nowicki R. The association between smoking and the prevalence of metabolic syndrome and its components in patients with psoriasis aged 30 to 49 years. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(5):331-6.

165. Zhang C, Zhu KJ, Liu JL, Xu GX, Liu W, Jiang FX, et al. Omentin-1 plasma levels and omentin-1 expression are decreased in psoriatic lesions of psoriasis patients. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(5):455-9.
166. Coban M, Tasli L, Turgut S, Ozkan S, Tunc Ata M, Akin F. Association of Adipokines, Insulin Resistance, Hypertension and Dyslipidemia in Patients with Psoriasis Vulgaris. *Ann Dermatol.* 2016;28(1):74-9.



167. Sereflican B, Goksugur N, Bugdayci G, Polat M, Haydar Parlak A. Serum Visfatin, Adiponectin, and Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF-alpha) Levels in Patients with Psoriasis and their Correlation with Disease Severity. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2016;24(1):13-9.
168. Gerdes S, Osadtschy S, Rostami-Yazdi M, Buhles N, Weichenthal M, Mrowietz U. Leptin, adiponectin, visfatin and retinol-binding protein-4 - mediators of comorbidities in patients with psoriasis? *Exp Dermatol.* 2012;21(1):43-7.



S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 15.08.2018		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Psoriasis ve Psoriatik Artritli Hastalarda Metabolik Sendrom Prevalansına Bakılması ve Bunun Hastalık Şiddeti ve Serum Omentin-1 ve Visfatin Düzeyleriyle Korelasyonu		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	216 570 91 90		
	FAKS	216 565 55 26		
	E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ayşe Serap Karadağ		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ	Türk Dermatoloji Derneği		
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>	
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>	
FAZ 4		<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>		
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>			
Retrospektif	<input type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/> ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>		
	İLAN	<input type="checkbox"/>		
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>		
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>		
DİĞER:	<input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2018/0275	Tarih: 15.08.2018		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekece, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza:

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 15.08.2018

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psoriasis ve Psoriatik Artritli Hastalarda Metabolik Sendrom Prevalansına Bakılması ve Bunun Hastalık Şiddeti ve Serum Omentin-1 ve Visfatin Düzeyleriyle Korelasyonu
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E	K	H	E	H	E	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Gönen Hukuk Bürosu	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Saliha Şahin	İşçi		E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: Onaylandı Reddedildi

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Derya Büyükkayhan
İmza: