

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PSORİASİS İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE
HEPATOSTEATOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Rahime İNCİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK

KAHRAMANMARAŞ - 2014

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince ve tez çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Perihan ÖZTÜRK'e, teorik ve pratik becerilerimi kazanmamda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Fırat Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. İbrahim KÖKÇAM ve Doç. Dr. Demet ÇİÇEK'e, Sütçü İmam Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar A.D. öğretim üyeleri sayın Yard. Doç. Dr. Kemal ÖZYURT'a ve Yard. Doç. Dr. Mehmet Kamil MÜLAYİM'e, beraber çalışmaktan zevk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma, Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümü personeline, başta annem ve babam olmak üzere eğitim hayatım boyunca yetişmemde emeği geçen herkese, kardeşlerim Esra ve Büşra' ya, sevgisi ve fedakarlığı ile daima yanımda olan eşim Doç. Dr. Mehmet Fatih İNCİ'ye, bu süreçte kendilerince paylarına düşen her türlü fedakarlığı gösteren kızlarım Zehra ve Zeynep'e teşekkürü borç bilirim.

Ağustos-2014

Dr. Rahime İNCİ

PSORİASİS İLE KAROTİS İNTİMA MEDİA KALINLIĞI VE HEPATOSTEATOZ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr. Rahime İNCİ

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Ağustos-2014**

ÖZET

Psoriasis kronik, tekrarlayan ataklarla seyreden, eritemli-skuamlı plaklarla karakterize inflamatuvar bir cilt hastalığıdır. Epidemiyolojik çalışmalarda, psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık insidansının normal popülasyondan daha yüksek olduğu gösterilmiş ve bu durum hastalardaki artmış sistemik ateroskleroz riski ile açıklanmıştır. Bu çalışmanın amacı psoriasisli hastalarda ultrasonografik olarak tespit edilebilen karotis intima-media kalınlık artışını ve hepatosteatoz varlığını araştırmak ve bu iki parametrenin psoriasis şiddeti ile ilişkisini değerlendirmektir.

Çalışmamıza psoriasis vulgaris tanılı 44 hasta ve 48 kontrol olgusu dahil edilmiştir. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda açlık kan şekeri, HbA1c, diastolik arteriyel tansiyon değerlerinde kontrol grubu olgularına göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı. Psoriasisli hastalarda karotis intima-media kalınlığı ile hepatosteatoz varlığı ve şiddeti kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Ayrıca psoriasisli hastalarda karotis intima-media kalınlığı ve hepatosteatoz şiddeti ile Psoriasis Alan Şiddet İndeksi skoru arasında güçlü pozitif korelasyon bulundu.

Sonuç olarak kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen psoriasis sistemik bir bakış açısıyla yaklaşılmalı, psoriasisin ciddi bir komorbiditesi olarak kabul edilen kardiyovasküler hastalıkların erken tanısının konulmasında karotis intima-media kalınlığı ve hepatosteatoz varlığının araştırılmasının kolay bir yöntem olabileceği unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler : Psoriasis; karotis intima-media kalınlığı; hepatosteatoz

Sayfa Adedi : 48

Danışman : Doç. Dr. Perihan Öztürk

EVALUATION OF THE RELATIONSHIP OF PSORIASIS WITH CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AND HEPATOSTEATOSIS

Specialization Thesis

Rahime İNCİ, MD

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM UNIVERSITY
FACULTY OF MEDICINE**

August-2014

ABSTRACT

Psoriasis is a chronic and recurrent inflammatory skin disease characterized by erythematous and squamous plaques. Epidemiological studies have shown that cardiovascular disorders more frequent in psoriasis patients than normal population and this situation was explained with elevated rates of atherosclerosis risks of patients. The aim of this study was to investigate the prevalence of carotid intima-media thickness and the presence-severity of hepatosteatosi detected by ultrasonography in patients with psoriasis, and evaluate the relationship between psoriasis and these two parameters.

Fourty-four psoriasis patients and 48 healthy participants as a control group were included to our study. In our study, fasting blood glucose, HbA1c, diastolic arterial blood pressure values in patients with psoriasis were statistically significant elevated compared to the control group cases. Carotid intima-media thickness and the presence and severity of hepatosteatosi were significantly higher in psoriatic patients compared to the control group cases. There is a strong positive correlation between the severity of hepatosteatosi and carotid intima-media thickness and Psoriasis Area Severity Index (PASI) score in patients with psoriasis.

In conclusion, psoriasis considered to be a chronic inflammatory disease and should be approached with a systemic perspective. It should be kept in mind that, the evaluation of the carotid intima-media thickness and the presence of hepatosteatosi might be easy methods for early diagnosis cardiovascular diseases which are accepted as serious comorbidities of psoriasis.

Key Words : Psoriasis; carotid intima-media thickness and hepatosteatosi

Page Number :48

Advisor : Perihan Öztürk, MD, Associate Prof.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ.....	ii
ÖZET.....	iii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Tanım.....	2
2.2. Etyoloji	2
2.2.1. Genetik yatkınlık.....	2
2.2.2. Tetikleyici faktörler.....	3
2.3. Patogenez.....	4
2.3.1. Keratinosit aktivasyonu.....	4
2.3.2. Vasküler / Endotelyal aktivasyon.....	5
2.3.3. İmmün aktivasyon.....	5
2.4. Klinik.....	6
2.4.1. Psoriasis vulgaris.....	7
2.4.2. Atipik psoriasisler.....	7
2.5. Klinik Skoring.....	8
2.6. Histopatoloji.....	9
2.7. Laboratuvar Bulguları.....	10
2.8. Tanı.....	10
2.9. Tedavi.....	11
2.9.1. Topikal tedaviler.....	11
2.9.2. Fototerapi.....	11
2.9.3. Sistemik tedavi.....	12
2.10. Prognoz.....	14
2.11. Psoriasis ve hepatosteatozis.....	15
2.12. Psoriasis, ateroskleroz ve karotis intima-media kalınlık artışı.....	16

3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	18
3.1. Hasta seçimi.....	18
3.2. Dermatolojik ve Klinik Değerlendirme	18
3.3. Biyokimyasal İnceleme.....	19
3.4. Radyolojik İnceleme.....	19
3.4.1. Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçümü.....	19
3.4.2. Hepatosteatoz Değerlendirilmesi.....	19
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	19
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	25
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	32
7. KAYNAKLAR.....	34

TABLolar DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2.1 (Psoriasisle bağlantılı gen lokusları)	3
Tablo 2.2. (PASI skortama sistemi)	9
Tablo 2.3. (Hepatosteatozda ultrasonografik derecelendirme)	13
Tablo 4.1. (Hasta ve kontrol grubuna ait bazal karakteristik özellikler)	18
Tablo 4.2. (Olguların ultrasonografik bulgularının karşılaştırılması)	20
Tablo 4.3. (Psoriasis hastalarında PASI skoru ve diğer faktörler arasındaki ilişki)	20

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 4.1. (Psoriasisli hastalarda PASI skoru ve KİMK arasındaki ilişki)	21
Şekil 4.2. (Psoriasisli hastalarda Hepatosteatoz düzeyine göre PASI skorları)	21

SİMGELER VE KISALTMALAR

KİMK.....	Karotis intima-media kalınlığı
HLA.....	İnsan lökosit antijeni
ACE.....	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ICAM.....	İnterselüler adezyon molekülü
VEGF	Vasküler endotel büyüme faktörü
MHC.....	Majör histokompatibilite kompleksi
TCR.....	T hucre reseptörü
APC.....	Antijen sunan hücre
CLA.....	Kutanöz lenfositik antijen
VCAM.....	Vasküler selüler adezyon molekülü
PASİ.....	Psoriasis alan şiddet indeksi (Psoriasis Area and Severity Index)
DNA.....	Deoksiribonükleik asit
PUVA.....	Psoralen ultra-violet A
TNF.....	Tümör nekrozis faktör
VLDL.....	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
US.....	Ultrasonografi
LDL.....	Düşük Yoğunluklu Lipoproteinler
VKİ.....	Vucut kitle indeksi
HbA1c.....	Hemoglobin A1c
HDL.....	Yüksek Yoğunluklu Lipoproteinler
AKŞ.....	Açlık kan şekeri
DM.....	Diabetes mellitus

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis eritemli, skuamlı papül ve plaklarla karakterize kronik seyirli inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1,2,3). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok etken suçlanmıştır (2,3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar incelendiğinde psoriasisin birlikte görüldüğü hastalıklara yenilerinin eklendiği görülmektedir. Özellikle metabolik sendrom, ateroskleroz, kardiyovasküler hastalık sıklığında artış saptandığı birçok yeni çalışmada dikkat çekmektedir. Şiddetli psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalıkların mortalitesinin arttığı ve özellikle genç hastalarda psoriasisin miyokard enfarktüsü risk artışına neden olduğu bildirilmiştir (4). Bu yüzden psoriasisli hastaların takip ve tedavisi yapılırken bu komorbiditelerin de tanı ve takibi önemlidir.

Psoriasis ile ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıkların geleneksel risk faktörleri arasındaki ilişki yakın zamanda birçok çalışmada değerlendirilmiş ve aralarında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir, ancak güncel Türkçe ve İngilizce literatürde psoriasis ile hepateatoz ve karotis intima-media kalınlığı (KİMK) arasındaki ilişkiyi değerlendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Biz bu çalışma ile psoriasisli hastalardaki kardiyovasküler riski pre-aterosklerotik dönemde, erkenden, ucuz, kolay ulaşılabilen ve non-invaziv radyolojik modalite olan ultrasonografi ile değerlendirilip gerekli önlemlerin alınabileceğini göstermeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Psoriasis eritemli, gümüşü renkli skuamlı lezyonlarla karakterize, epidermal proliferasyonun arttığı inflamatuvar bir deri hastalığıdır (2). Hastalığı ilk olarak tanımlayan Hippocrates (M.Ö. 416-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45), hastalık için "psora" ve "lepra" terimlerini kullanmışlardır. Yunancada "psora" terimi, kaşıntılı deri hastalıklarına verilen genel bir isimdir. Bergamalı Galenus ise, "psoriasis" sözcüğünü skrotumda görülen kaşıntılı hastalıkları tanımlamak için kullanmıştır. Ferdinand von Hebra (1816-1880), 1841'de hastalığı ayrıntılarıyla tanımlamış ve bu hastalığa "psoriasis" adını vermiştir (2,5). Günümüzde psoriasis çevresel ve genetik komponentler içeren, deri, saçlı deri, tırnak ve eklemlerin etkilendiği, ataklar ve remisyonlarla seyreden kompleks kronik inflamatuvar sistemik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (6).

Dünyanın her yerinde ve her ırkta görülebilen psoriasisin dağılımında ırksal, coğrafik ve çevresel faktörler etkili olmaktadır. Hastalığın toplumda görülme sıklığı %1-4,8 arasında değişmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada psoriasisin dermatolojik hastalıkların %1,3'ünü oluşturduğu saptanmıştır (7). Hastalık her iki cinste aynı oranda görülmektedir (1,2,3,8,9). Başlangıç yaşı ortalama 28'dir; fakat hayatın herhangi bir döneminde de başlayabilir. Hastalık genellikle 57-60 yaşları arasında ikinci bir pik yapar (10). Ailede psoriasis öyküsü mevcutsa daha erken yaşlarda ortaya çıkma ihtimali yüksektir (3).

2.2.Etyoloji

2.2.1. Genetik yatkınlık

Ailesinde psoriasis öyküsü olmayan çocuklarda psoriasis bulunma sıklığı %1-2 iken, anne veya babada psoriasis varsa bu oran %10-20, ikisinde de varsa %50'nin üzerine çıkmaktadır (11). Yapılan araştırmalarda psoriasisle ilişkili bir çok gen lokusu tespit edilmiştir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Psoriasisle bağlantılı gen lokusları

Gen lokusu	Kromozom
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q24-q35, 19p13
PSORS3	4q34
PSORS4	1q21, 2p
PSORS5	3q21, 4q13
PSORS6	19p
PSORS7	1p35-p34
PSORS8	16q12-q13
PSORS9	4q28-q31

Bunlardan PSORS1 lokusu psoriasis riskini en çok belirleyen faktör olarak bildirilmiştir (12,13). Bugüne değin psoriasis patogenezi tam olarak açıklanamamıştır. Hastalığın insan lökosit antijeni (HLA) kompleksini etkileyen genleri içeren genetik yatkınlık zemininde otoimmün süreçte rol oynayan T-lenfosit aracılı mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülmektedir (14). Püstüler olmayan psoriasis olguları ailesel yatkınlığın varlığı ve başlangıç yaşı göz önünde tutularak iki tipe ayrılmıştır. Tip I psoriasisde başlangıç yaşı 40'ın altında ve aile öyküsü varken, tip II psoriasisde başlangıç yaşı 40'ın üzerindedir ve aile öyküsü yoktur. Doku tiplene çalışmaları sonucunda HLA-B13, -B17, -B39, -Bw57, -Cw6, -Cw7, -DR4 ve -DR7 gibi HLA klas 1 ve 2 antijenlerinin psoriasis patogenezi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle erken başlangıçlı psoriasisli hastalarda Cw6, B57, DR7 ile ilişki var iken, geç başlangıçlı tipte Cw2 ile ilişki görülür (9,15-17).

2.2.2. Tetikleyici faktörler

a) Fiziksel travma: Koebner fenomenine neden olarak psoriasis lezyonu gelişmesini tetikleyebilir.

b) Enfeksiyonlar: Akut guttat psoriasis sıklıkla streptokokal enfeksiyonu takiben ortaya çıkmaktadır. HIV-1 virüsünün neden olduğu enfeksiyon da diğer önemli bir tetikleyici faktördür.

c)Stres: Psoriasis hastalarının yaklaşık %30-40'ı stres ile kötüleşmektedir.

Psoriasis hastalığı ile daha sık birliktelik gösteren kişilik bozukluğu veya özelliği saptanmamıştır.

d) Anatomik bölgeler: Bazı anatomik bölgelerde psoriasis gelişmeye eğilimlidir. En sık saçlı deri, daha sonra diz ve dirsek tutulumu gözlenir.

e) İlaçlar: Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta adrenerjik bloker ve bazı ACE inhibitörleriyle psoriasis gelişebilmektedir (3). Alkol ve sigara da hastalığı alevlendirebilir (18).

2.3. Patogenez

Psoriasis lezyonlarında saptanan histolojik anormallikler; belirgin epidermal hiperplazi, keratinosit diferansiyasyon değişiklikleri, doku inflamasyonu, stratum korneumda nötrofillerin bulunması, lenfositlerle dendritik antijen sunan hücrelerin deriye göçü ve endotelial hücre aktivasyonudur. Keratinositler, T lenfositler, dendritik hücreler, monositler ve makrofajlar, endotel hücreleri, mast hücreleri, nötrofiller gibi pek çok hücre, sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri, adezyon molekülleri, lipid mediatörler, nöropeptitler ve T hücre reseptörleri aracılığıyla karmaşık bir ilişki sergileyerek psoriatik süreçte rol almaktadır.

Primer rol oynayan hücre grubu ve mekanizmayla ilgili günümüzde geçerli olan üç temel hipotez vardır, bunlar:

2.3.1. Keratinosit Aktivasyonu:

β , tümör nekroz faktörü- α , kompleman-5a, prostaglandin, lökotrien) sekrete ederek endotel hücrelerinde adezyon molekülleri ekspresyonunu indükleyebilir, dolaşan lenfositlerin dokuya göçü sonrasında inflamatuvar olaylarda başlatıcı rol oynayabilir. Epidermal hücre siklusunun psoriatik hastalarda sekiz kez kısaldığı ve proliferatif hücre popülasyonunun normalin iki katına çıktığı gösterilmiştir. Normal sağlıklı kişilerdeki epidermal germinatif hücrelerin %60-70'i büyüme siklusuna girerken psoriatik hastalarda bu oran %100 olarak bildirilmiştir.

2.3.2. Vasküler / Endotelial Aktivasyon: Psoriasisde deride inflamatuvar infiltratın varlığı bu hücrelerin mikrosirkülasyonun aktif rolü ile dokulara taşındığını ve dolayısı ile dermal vasküler yapıdaki değişikliklerin erken patofizyolojik olay olduğunu düşündürmüştür. Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere hem lezyonlu hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelial yarıklar gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E selektin ekspresyonu saptanmıştır. Psoriasisde üst dermal kapiller lupun vertikal uzantılarında anjiyogenez sonucu, endotelial hücre proliferasyonu ve vasküler yatak genişlemesi gözlenir. Bu hücrelerde mitojenik aktivitenin arttığı bildirilmiştir. Endotel hücreleri için güçlü mitojen olan vasküler endotel büyüme faktörünün (VEGF), hasarı takiben endotel hücrelerinde proliferasyona neden olduğu ve timidin fosforilaz ile birlikte psoriasisde anjiyogenezin sürdürülmesinde rol oynadığı saptanmıştır.

2.3.3. İmmün Aktivasyon: İmmünolojik çalışmalarda psoriatik hastalarda hem humoral hem de hücrel immün sistemle ilgili pek çok anormalliğin varlığı gösterilmiştir. Serum immünglobulin düzeylerinde değişiklikler saptanmışsa da humoral immün sistemin etyopatogenezde rol oynamadığı düşünülmektedir. Çalışmalarda psoriatik sürecin lenf nodlarında var olan CD4+ bellek T hücrelerinin aktivasyonu ile sağlandığı varsayılmaktadır. Aktivasyondan sorumlu tutulan faktörler arasında viral (retrovirüs, insan papilloma virüsü, parvovirüs B19) veya bakteriyel (streptokok, stafilokok) kaynaklı antijen veya süperantijenler, nöropeptitler ve keratin kökenli peptitler yer almaktadır. Bu faktörler arasında süperantijenler ilk sırada suçlanmaktadır. Süperantijenler, antijenlerden farklı olarak herhangi bir hücre tarafından işlenmesine gerek olmaksızın Langerhans hücreleri, dermal dendritik hücreler, epidermise göç etmiş makrofajlar ve sitokinle indüklenmiş keratinositler üzerindeki majör histokompatibilite kompleksi (MHC) klas II molekülü ile T hücresindeki T hücre reseptörü (TCR) nün spesifik V bölgesine çapraz bağlanabilen bir grup bakteriyel ve viral proteindir. Bu bağlanma T hücre aktivasyonuna ve çoğalmasına, nadiren de anerji veya stimüle olmuş T lenfositlerinin ortadan kalkmasına neden olur. Psoriasisde suçlanan süperantijenlerin dermis ve epidermisteki antijen sunan hücreye (APC) dolaşım yoluyla veya deri hasarı sonucu bağlandıkları düşünülmektedir. Süperantijen teorisi için iyi bir model oluşturan akut guttat psoriasisde streptokokal farenjiti takiben açığa çıkan

streptokokal süperantijenler fareksi drene eden lenf nodlarındaki V2+ T bellek hücrelerine bağlanarak bu hücreleri aktiveleştirir ve böylelikle psoriatik inflamatuvar süreç başlamış olur. Bunun sonucunda T hücreleri üzerinde kutanöz lenfositik antijen (CLA) adı verilen ve bu hücrelerin çoğalarak deriye göç etmesini sağlayan reseptörler eksprese edilir. Aktifleşerek deriye göç eden CD4+ T hücreleri Th1 profilinde sitokin sekresyonu yapar ve CD8+ T hücrelerinin aktivasyonu için uygun ortamı oluşturur. CD8+ T hücreleri çoğalarak epidermiste yerleşim gösterir. Epidermisteki CD8+ T hücreleri MHC aracılığı ile profesyonel APC'ler veya keratinositlerle antijen veya süperantijenler üzerinden etkileşime girerek aktifleşir.

Özetle, farklı süperantijenlerin genetik özellikler sonucu değişik V paternleri ile farklı tipte deri lezyonlarını indükleyebileceği ve çoğalan T hücrelerinin değişik deri antijenleri ile çapraz reaktivite gösterebileceği düşünülebilir. Psoriasisın belirli tiplerinin gelişimi otoimmün epidermal peptit antijenlerinin yanısıra HLA haplotipleri ile ilişkili olan süperantijen sunumu ile ilgili olabilir. T hücre aktivasyon paternleri de hastalar arasında farklılık gösterebilir. Tüm bu faktörlerin etkisi altında psoriasisın hem tip hem de kroniklik açısından klinik heterojenite sergilediği düşünülmektedir (19).

2.4. Klinik

Psoriasis, psoriasis vulgaris ve atipik psoriasisler olmak üzere iki ana klinik formda karşımıza çıkar.

2.4.1. Psoriasis vulgaris: En sık görülen klinik tiptir. Diz, dirsek, saçlı deri ve lumbosakral bölgede keskin sınırlı, eritemli, skuamlı papül ve plaklar vardır. Lezyonlarda kaşıntı ve yanma gibi subjektif şikayetler olabilir. Kepekler künt bir cisimle kazınırsa kuru-beyaz lameller halinde dökülür. Bu dökülme kurumuş mum damlasının kazınmasındaki beyazlaşmaya benzetilerek mum lekesi fenomeni adını alır. Kazımanın devam etmesiyle kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür ki buna Auspitz belirtisi denir (2,3).

Lezyonların şekil ve büyüklükleri farklılık gösterebilir. Çapları 2 mm'ye kadar olanlara psoriasis punktata, 1 cm'ye kadar olanlara psoriasis guttata, ortalama 3 cm olanlara psoriasis numularis, daha büyük olanlara psoriasis vulgaris denir. Ortadan iyileşip halka şekli oluşursa psoriasis

annularis, düzensiz kenarlı olanlar psoriasis serpiginoza, harita şekilleri ortaya çıkarsa psoriasis geografika ismini alır. Bunlardan guttat psoriasis çocuklarda sık görülen bir psoriasis tipidir. Akut başlangıçlı, çok sayıda küçük, eritematöz, yağmur damlası şeklinde kırmızı-pembe renkli papüller görülür. Sıklıkla HLA-CW6 ile birliktelik bildirilmiştir. Faringeal streptokok enfeksiyonu guttat psoriasisini tetikleyen en önemli etkidir. Psoriasisin bu tipinde uzun yıllar içinde spontan düzelmeye izlenebilmektedir (2,3,8).

Psoriasis vulgaris lokalizasyonuna göre de değişik klinik tablolar oluşturabilir. Saçlı deride diffüz eritem ve skuam şeklinde veya eritemli-skuamlı plaklar şeklinde izlenebilir. Genellikle plaklar alında veya saçların bittiği çizgide sonlanır (20).

Palmoplantar psoriasis, el içi ve ayak tabanında kırmızı, simetrik, keskin kenarlı, üzerleri yapışık sarımsı skuamla kaplı lezyonlarla karakterizedir. Sıklıkla ağrılı fissürler de eşlik eder. Palmoplantar psoriasisde eritem her zaman gözlenmez, daha çok skuam hakimdir (21).

İnvers psoriasis koltuk altı, kasık, meme altı, intergluteal bölge ve kulak arkası gibi intertriginöz bölgelere yerleşen psoriasis tipidir. Bu bölgelerdeki sürtünme ve nemden dolayı skuam yoktur, keskin sınırlı, eritemli, yer yer fissürlü alanlar vardır (2,3,8).

Psoriasisde mukoza lezyonu yok kabul edilmektedir, ancak püstüleri psoriasisli olgularda dilde migratuar eritematöz lezyonlar tespit edilmiştir. Erkeklerde özellikle glans peniste ve kadınlarda vulvar bölgede iyi sınırlı, hafif kepekli, kırmızı plaklar izlenebilir (3,22).

Psoriasisin her tipinde tırnak değişiklikleri görülebilir. Tırnak tutulum sıklığı %10-55 arasında değişmektedir. Tırnak tutulumu özellikle psoriatik artropati ile birlikte görülmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarına göre daha sık tutulur. Tırnakta görülen en belirgin bulgular pitting, salmon lekeleri, onikoliz, subungual hiperkeratoz, renk değişikliği ve splinter hemorajilerden oluşmaktadır (1,3,8,9).

2.4.2. Atipik psoriasisler: eritrodermik psoriasis, püstüleri psoriasis, psoriatik artrittir.

Eritrodermik psoriasis: Psoriasisin saçlı deri, yüz, gövde, kollar, bacaklar ve tırnaklar da dahil olmak üzere tüm vücut bölgelerini tutmasıdır. Psoriasis vulgarise göre skuam daha az iken eritem ön

plandadır. Hastalarda ateş, halsizlik, lenfadenopati, sıvı ve elektrolit dengesizliği olabilir. Mortalitesi yüksektir (2,3).

Püstüler psoriasis: Steril püstüllerle seyreden bir formdur. Generalize ve lokalize olmak üzere iki klinik tipi vardır. Generalize form (Von Zumbusch) eritemli zeminde nonfoliküler püstüller, yüksek ateş ve periyodik ataklarla seyreder. Her iki cinsi de eşit olarak etkiler. Çocuklarda ve erişkinlerde görülebilir. Ani olarak başlayan hastalıkta lezyonların çıkmasıyla birlikte ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz, sedimentasyon yüksekliği ve hipokalsemi görülür. Haftalık periyodlar halinde alevlenmeler görülebilir. Lokalize tipi (Barber tipi püstüler psoriasis) palmoplantar bölgede görülür. Bu form kadınlarda ve erişkinlerde daha sık görülür. Primer lezyon normal görünümlü deri üzerinde ortaya çıkan 2-4 mm çapındaki steril püstüllerdir. Kuruyan püstüller 8-10 günde dökülürler (23).

Psoriatik artrit: Wright tarafından tanımlanmış olan beş ayrı klinik tablo şeklinde görülür; asimetrik oligoartiküler artrit, simetrik poliartrit, distal interfalangial eklem tutulumu, spinal tutulum, artrit mutilans. En sık görülen tipi asimetrik oligoartrit olup bu tabloda diz, ayak bileği gibi bir büyük eklemlerle birkaç interfalangial eklem tutulumu bulunur. Romatoid artrit gibi el ve ayakların küçük eklemleri, el bilekleri, ayak bilekleri, dizler ve dirsekleri tutan simetrik poliartrit izlenebilir. Distal interfalangial eklemlerin inflamasyonu psoriasis için oldukça özel bir tablodur. Tek başına distal interfalangial eklemlerin tutulumu olabileceği gibi diğer eklem tutulumlarına da eşlik edebilir. Tırnak değişiklikleri en sık bu tiple birlikte görülür. Distal interfalangial eklem tutulumu olanların %80-100'ünde tırnak tutulumu görülür (24-26). Psoriasisli vakaların yaklaşık olarak üçte birinde asemptomatik sakroileitis gelişmektedir. Çoğunlukla asimetrik olan bu sakroileitise spondilit de eşlik edebilir. Artrit mutilans klinik olarak; eroziv artrit, deformite, dizilimi bozulmuş sublukse eklemlerin söz konusu olduğu bir klinik tablodur. Bu tablo, destrüksiyon sonucu kısalmış falanksların üzerinde oluşan deri kıvrımları nedeniyle "opera dürbünü" deformitesi olarak bilinmektedir (26-28).

2.5. Klinik Skorlama

Psoriasis şiddetini belirlemek amacıyla en sık kullanılan klinik skorlama sistemi psoriasis alan şiddet indeksi (PASI)'dir. PASI, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt

ekstremiteler [a]), eritem (E), indürasyon (I) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. PASI hesaplanırken şu formül kullanılır (29):

Tablo 2.2. PASI skorum sistemi

Baş	$0.1 \times [E(0-4) + I(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6)=$
Gövde	$0.3 \times [E(0-4) + I(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6)=$
Üst ekstremiteler	$0.2 \times [E(0-4) + I(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6)=$
Alt ekstremiteler	$0.4 \times [E(0-4) + I(0-4) + D(0-4)] \times A(1-6)=$
	+.....PASI skoru
A (Tutulmuş alanın değeri): (1: %10'dan küçükse, 2: %10-30 ise, 3: %30-50 ise, 4: %50-70 ise, 5: %70-90 ise, 6: %90-100 ise).	
E (Eritem), I (İnfiltrasyon), D (Deskuamasyon); Lezyonun şiddetine göre 0-4 arası değerlendirilir.	

2.6. Histopatoloji

Psoriasis lezyonu temelde 3 ana karakteristik histolojik özellik gösterir: 1) Epidermal kalınlaşma, parakeratoz ve hiperkeratoz; 2) Dermal papillalarda kapiller dilatasyon; 3) Dermis ve epidermiste mononükleer ve polimorfik hücre birikimi (22).

Erken lezyonların özellikleri: Dermiste hafif, yüzeysel, perivasküler hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, konjesyon ve ödem, tek tek eritrosit ekstremiteler görülür. Bunları takiben epidermis alt katmanlarında fokal spongiöz ve lenfosit ekzositozu gelişir. Nötrofillerin dermal kapillerlerden epidermise doğru çekilmesi sonucunda epidermiste üst spinal katmanda spongiotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller (Kogoj'un spongiöform mikropüstülleri) şeklinde görülebilirler. Ancak çoğu kez stratum korneumda küçük parakeratoz kubbeleri ile birlikte piknotik nükleuslu nötrofilik debris şeklinde (Munro mikroapseleri) gözlenirler. Bu aşamada epidermal hiperplazi minimaldir, papillamatoz ve uzamış rete çıkıntıları izlenmeyebilir (38).

Tam gelişmiş lezyonların özellikleri: Bu lezyonlardaki keskin sınırlı infiltrasyon ve canlı kırmızı renk, yüzeysel dermiste yoğun lenfosit infiltrasyonuna ve dermal papillalarda ileri derecede dilate ve kıvrımlı kapillerlere bağlıdır. Bu kapillerler belirgin papillamatoz ve incelmüş suprapapiller

bölgeler nedeni ile bazal keratinositlere adeta yapışık görülürler (29,38). Stratum korneum tabakası neredeyse tamamen parakeratotik hal almıştır. Bu da sedefi renkli skuamlara işaret eder. Stratum granulosum incelmış ve yer yer kaybolmuştur. Regüler epidermal hiperplazi bu dönemde en belirgin özelliktir. Epidermal rete çıkıntıları inceliyor ve alt uçlarından yer yer birleşme gösterir. Parakeratotik korneum tabakasında Munro mikroapseleri ve epidermiste Kogoj'un spongioform mikropüstülleri izlenebilir.

2.7. Laboratuvar Bulguları

Psoriasis tanısında kullanılan rutin bir laboratuvar yöntemi yoktur. Yaygın lezyonlu hastalarda epitel proliferasyonunun hızlanması sonucu nükleik asit parçalanmasının artışına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve jeneralize püstüler psoriasisde negatif azot dengesi gözlemlenebilir. Sedimentasyon hızında ve C reaktif protein düzeylerinde artış görülebilir (1,8).

2.8. Tanı

Psoriasis tanısı detaylı bir sorgulama, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme ile konulabilir. Ailede psoriasis öyküsünün olması, zaman zaman alevlenmelerle giden sürekli bir seyir izlemesi, geçirilmiş bir enfeksiyon veya stres sonrasında ortaya çıkması veya artması anamnezde psoriasis lehine olan bulgulardır. Tanı açısından ilk aşamada klinik özellikler ikinci aşamada dermatopatolojik inceleme yer alır (2,9). Aşağıdaki fenomenler de tanı koymada yardımcıdır;

Köbner fenomeni (izomorfik fenomen): İlk olarak Heinrich Köbner tarafından 1877 yılında tanımlanmış olan izomorfik fenomen travma sonrasında hastaların sağlam deri alanlarında psoriatik lezyonların ortaya çıkmasıdır. Olguların %38-76'sında pozitif olup travma ile lezyon çıkışı arasında geçen süre 3 gün ile 2 yıl arasında değişmekle birlikte genel olarak 10-20 gündür. Bir travma alanında köbner fenomeni pozitif ise tüm travma alanlarında pozitifdir, buna hep ya da hiç kuralı denir (1).

Ters köbner fenomeni: Travma sonrasında lezyonların iyileşmesi ters köbner fenomeni olarak tanımlanmıştır. Köbner negatif psoriasisli hastalarda gözlenmektedir.

Mum lekeli fenomeni: Psoriasisle özgül bir fenomendir. Şüpheli edilen eritemli-skuamli plağın üzeri küt bir cisim ile kazındığında skuamler kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Bu durum parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (3).

Son zar fenomeni: Lezyon üzerinde skuamler kaldırıldıktan sonra kazınmaya devam edildiğinde lezyondan nemli, yapışık bir tabaka kaldırılır. Bu tabaka epiderminin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriasis için patognomonik bir bulgudur (1).

Auspitz belirtisi: Lezyon kazınmaya devam edildiğinde önce eritemli bir zemin ve ardından küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bunun nedeni papillamatoz gösteren dermal papilla tepelerindeki dilate kapillerlere, incelmış suprapapiller epidermis nedeniyle kolayca ulaşılmasıdır (8).

2.9. Tedavi

Psoriasis tedavisinde temel amaç DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal turnover'ı normale döndürmek ve antiinflamatuar etki sağlamaktır. Hastalığın immünpatogenezinin daha iyi anlaşılması nedeniyle, tedaviler T hücelere ve T hücre kaynaklı sitokinlere odaklanmaktadır. Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedaviler olarak 3 gruptur.

2.9.1. Topikal tedaviler: Topikal tedavi genelde hafif ve orta şiddetteki psoriasis vakalarında tercih edilir. Şiddetli olmayan psoriasis vulgaris olguları tüm vakaların %90'ına yakını oluşturduğundan topikal tedaviler psoriasis tedavisinde önemlidir (30). Topikal tedavide çok eskiden beri kullanılan katran, vazelin, antralin, kortikosteroidler, salisilik asit gibi ajanlarla birlikte, nispeten daha yeni olan D vitamini analogları, tazaroten ve kalsinörin inhibitörleri gibi son yıllarda kullanımları artan ilaçlar tedavi seçenekleri arasındadır (2).

2.9.2. Fototerapi: Fototerapi, ultraviyole radyasyonu veren floresan lambalar kullanılarak uygulanan tedavi yöntemidir. Özellikle, topikal tedavilerle kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının tutulduğu yaygın psoriasisle sistemik tedavilerden önce fototerapinin uygulanması kabul gören bir uygulamadır. Psoriasis tedavisinde ultraviyole B (290-320 nm), dar bant ultraviyole B ve ultraviyole A (320-400 nm) kullanılmaktadır. Ultraviyole B spektrumu biyolojik

yönden en aktif dalga boylarını içerir. Dar bant ultraviyole B venli olması, psoralene bağlı yan etkilerinin olmaması, tedavi sonunda göz korunması gerektirmemesi ve maliyetinin daha k olması gibi nedenlerle, PUVA'dan daha avantajlıdır. Ayrıca tedavi için herhangi bir laboratuvar incelemesine gerek yoktur. Ultraviyole A, ultraviyolenin en uzun, bu nedenle enerjisi en düşük dalga boylarını içerir. Ultraviyole A daha derine penetre olduğu halde fotonlar düşük enerjili olduğu için tedavi edici etkisi daha azdır (2). Ultraviyole A, etkinliğinin artırılması için ışığa duyarlandırıcı psoralen ile birlikte kullanılır (PUVA). PUVA, 8-metoksipsoralen (8-MOP) gibi güçlü bir fotoduyarlandırıcının oral olarak alınımından yaklaşık 2 saat sonra ultraviyole A veren kabinlerde ışığa maruz kalınmasıyla yapılır. Tedavi haftada 2 veya 3 seans şeklinde uygulanmaktadır.

2.9.3. Sistemik tedavi: Şiddetli psoriasis vulgaris, psoriatik eritroderma, generalize püstüler psoriasis, psoriatik artrit ile topikal tedavilere ve fototerapiye yanıt vermeyen orta şiddetteki psoriasis vakalarında sistemik tedaviler tercih edilir. Sistemik tedaviler 3 gruptur (31);

Geleneksel sistemik tedaviler: metotreksat, siklosporin, oral retinoidler.

İkincil ajanlar re, 6-tyoguanin, fumarik asit esterleri, sulfasalazin.

Biyolojik ajanlar: Etanersept, infliksimab, adalimumab, alefasept, ustekinumab.

Metotreksat: ktaz enzimini inhibe ederek DNA sentezini baskılar.

Folik asit antagonistidir. Epidermisde

kleer lökosit crelerin proliferasyonunu engeller.

Özellikle psoriatik artrit, eritrodermik psoriasis, ge ler psoriasis ve yaygın psoriasis

vulgariste kullanılır. Hepatik toksisite, böbrek hasarı ve kemik iliği baskılaması açısından dikkatli

lseratif stomatit, fototoksiste, pulmoner fibrozis, teratojenite ve

lenfoma gelişimi gibi yan

lebilir. Metotreksatın

-

ler şekilde uygulanabilir (2).

Siklosporin:

cre aktivasyonunu inhibe eder ve IL-2

ile psoriasis patogeneğinde önemli diğer sitokinlerin transkripsiyonunu inhibe eder. Kutanoz

psoriasisde oldukça etkilidir ve aynı zamanda tırnak psoriasisinde de etkili olabilir. Siklosporin

özellikle yaygın, şiddetli inflamatuvar veya eritrodermik psoriasis - n dozlarında kullanılmaktadır. En önemli ve en sık görülen yan etkisi nefrotoksisitedir. Siklosporinin nefrotoksisitesi çoğunlukla geri dönüşümsüz olduğu için böbrek fonksiyon bozukluğu ve/veya hipertansiyon tespit edildiğinde tedavi kesilmelidir. Özellikle immüno-supresif tedavi alan hastalarda bildirilen yan etkiler; tremor, baş ağrısı, parestezi gibi nörolojik yan etkilerdir. Ayrıca, serum kolesterol ve trigliserid seviyelerinde artış, hipertansiyon, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, yorgunluk, bulantı, diyare, hipertansiyon oluşabilir. Özellikle fototerapi hikayesi olan hastalarda uzun dönem siklosporin kullanımı sonucunda deri kanseri oluşma riskinin arttığı belirtilmektedir ve bu nedenle iki tedavi yönteminin birlikte kullanılması önerilmemektedir (2,31).

Retinoidler:

Retinoidler psoriasis için genellikle oral ve topikal olarak kullanılır. Özellikle terminal diferansiyasyonunu sağlar ve böylece psoriasisle ilişkili hiperproliferasyonu normale getirir. Retinoidler nötrofil fonksiyonlarını inhibe ederek antiinflamatuvar etki de gösterir. Özellikle oral veya eritrodermik psoriasisle plak psoriasisine göre daha etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle oral retinoidlerle kombinasyonunda kullanılır. Hiperlipidemi, teratojenite, hepatotoksisite ve depresyon gibi görülen yan etkilerdir. Özellikle oral retinoidlerle kombinasyonunda kullanılırsa konjunktivit, keilitis, saç kaybı, deri kuruluğu, tırnak kenarında piyojenik enfeksiyonlar gibi yan etkiler gelişebilir. Asitretin, gebelikte X kategorisinde olup, kontrendikedir. Tedavi bitiminde, ilaç kesildikten 2 yıl sonraya kadar da gebe kalınmamalıdır (8).

İkincil tedaviler olarak belirtilen ajanların (Mikofenolat mofetil, sirolimus, 6-tyoguanin, fumarik asit esterleri, sulfasalazin) yaygın kullanımları yoktur.

Biyolojik ajanlar: Psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar arasında alefacept, etanercept, infliximab, adalimumab, ustekinumab yer almaktadır. Efalizumab oluşan yan etkiler nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır (31).

Alefacept: İnsan lökosit fonksiyon antijen-3 (LFA-3)/IgG 1 kompleksinin bir parçasıdır. Alefacept, alefaceptin CD2 reseptörüne bağlanıp, alefaceptin CD2 reseptörünün aktivasyonunu ve proliferasyonunu inhibe eder. Alefaceptin CD2 reseptörünün selektif inhibitörüdür. Kronik plak psoriasis için ilk FDA onayı alan biyolojik ajandır.

ler enjeksiyon şeklinde 12 hafta boyunca 15 mg/hafta şeklinde uygulanır. Diğer biyolojik tedavilere göre daha yavaş cevap verir. Bununla birlikte en uzun remisyon (yaklaşık 7 ay) sağlayan ajandır.

venilir bir tedavi ajanıdır. Baş ağrısı, enjeksiyon yerinde reaksiyon ve hafif enfeksiyon gibi yan etkileri vardır. T lenfosit sayısında belirgin zeyi takibi yapılmalıdır (31).

Etanercept: Etanercept soluble TNF- α 'yı ve lenfotoksini (TNF- β) zyon proteinidir. 2002'de psoriatik artrit için, 2004'te ise orta ve şiddetli plak psoriasis için FDA onayı almıştır. Etanercept ile ilgili olarak gözlenen en sık yan etki, enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Etanercept ile tedavi gören hastalarda plaseboya oranla enfeksiyon riski açısından belirgin farklılıklar gözlenmemiştir. Tedaviye bağlı loz gö lme olasılığı bulunduğundan, tedavi öncesi lin deri testi yapılması önerilmektedir. Haftalık 25 veya 50 mg dozunda subkutan olarak kullanılır (31).

İnfliximab: İnfliximab, hem soluble hemde membrana bağlı TNF- α 'yı bağlayan, bir şimerik monoklonal antikordur. Orta ve şiddetli psoriasis tedavisi için 2006'da FDA onayı almıştır. Önerilen tedavi dozu 0, 2, 6. haftalarda ve daha sonra ise zyon şeklindedir

ksek oranda cevap oluştuğu bildirilmiştir. Zaman içinde etkinlikte oluşan azalma infliximaba karşı oluşan antikorlara bağlanmıştır. zyon reaksiyonu, bulantı, artralji ve halsizlik gibi yan etkiler göz lebilir.

Adalimumab: Adalimumab rekombinant insan monoklonal IgG1 ksek affinite ve spesifite ile TNF- α 'ya bağlanır. TNF- α 'nın spesifik monoklonal antikorlar aracılığıyla nötralizasyonu psoriasisin hem deri hem de eklem b zeltmektedir. İlk hafta 80 mg subkutan yükleme dozunun ardından 1 hafta sonra 40 mg ve takiben 15 günde bir 40 mg dozda kullanılır.(31).

Ustekinumab: İnterl - - - hedef alan, tam insan monoklonal antikordur. Psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17'nin etkisini engellemektedir. Kronik plak psöriaziste 45 mg, 100 kg ve üzeri hastalar için ise 90 mg dozunda kullanılır. İlk ve 4. haftalarda bir sc enjeksiyon, sonrasında 12 haftada bir enjeksiyon yapılır (31).

2.10. Prognoz

Psoriasisın seyri değişkindir. 1 ile 50 yıl arasında remisyonlar bildirilmiştir. Hastalığın başlangıç yaşı, lezyonların yaygınlığı, psoriasisın tipi prognozu etkileyen faktörlerdir. Erken başlangıçlı ve aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir. Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis gibi şiddetli formlarda prognoz iyi değildir. (1, 2).

2.11. Psoriasis ve hepatosteatoz

Hepatosteatoz, trigliseridlerin karaciğerde aşırı birikmesi ile ortaya çıkar. Bu durumun iki ana sebebi hiperlipidemi ve artmış periferik insülin direnci olarak kabul edilmektedir. Hiperlipidemi durumunda serbest yağ asitlerinin yağ dokudan salınımının artması, VLDL'nin azalmış sentezi veya sekresyonu sonucu lipidlerin karaciğerde birikmesi veya beta-oksidasyonun azalması sonucu oluşur. Artmış periferik insülin direnci durumunda ise periferik kanda kullanılmayan glukoz karaciğere yönlendirilir, ihtiyaçtan fazla karaciğerde biriken glukoz ise yağa dönüştürülerek karaciğerde depo edilir. Ayrıca periferik insülin direncindeki artış kompensatuvar hiperinsülinemiye yol açmaktadır ve hiperinsülinemiye bağlı olarak VLDL'nin azalmış sentezi veya sekresyonu sonucu beta-oksidasyon azalır ve lipidlerin karaciğerde birikmesi artar (32). Psoriasisli hastalarda hepatosteatoz oluşumundaki esas mekanizmanın sistemik inflamasyon ve pro-inflamatuar sitokinlerin neden olduğu artmış periferik insülin direnci olduğu düşünülmektedir. Psoriasisli hastalarda artmış insülin direnci nedeniyle periferde hücre içerisine gerekli şekilde alınamayan glukoz karaciğere yönlendirilmekte, karaciğer tarafından alınarak yağa dönüştürülmekte ve depo edilmektedir (33). Yani psoriasisde görülen hepatosteatoz hiperlipidemiden bağımsız olup, sistemik inflamasyon nedeniyle oluşan periferik insülin direnci nedeniyle oluşmaktadır. Hepatosteatoz varlığını ve derecesini belirlemede altın standart inceleme biyopsi olmasına rağmen, ucuz, yaygın ve non-invaziv bir yöntem karaciğer ultrasonografi (US) inceleme diğer bir görüntüleme yöntemidir. Karaciğer US incelemede hepatositlerdeki artmış lipid depolanmasının yansıması olan ultrasonografik ekojenite artışı araştırılır ve derecelendirilir. Kabul gören yaygın bir uygulama şeklinde yağlanma derecesi grade I-III arasında sınıflandırılır (Tablo 2.3). Hepatosteatozis, metabolik sendromun hepatic manifestasyonu olarak düşünülmekte olup

hepatosteatozis ile koroner arter hastalığı risk faktörleri, endotel disfonksiyonu ve artmış KİMK gibi subklinik ateroskleroz belirteçleri arasında güçlü ilişkiler olduğu gösterilmiştir (34). Hatta bazı güncel çalışmalarda koroner arter hastalığı varlığı ve koroner aterosklerozun şiddeti ile hepatosteatozis varlığı ve şiddeti arasında güçlü korelasyon olduğu bildirilmekte, hepatosteatozisin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilebileceği belirtilmektedir (35).

Tablo 2.3. Hepatosteatozda ultrasonografik derecelendirme.

Grade 1	Hafif diffüz eko artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları normal görünümündedir.
Grade 2	Orta derecede ekojenite artışı vardır. Diyafram ve intrahepatik damar duvarları görüntüsünde hafif silinme mevcuttur.
Grade 3	İleri derecede ekojenite artışı mevcuttur. Diyafram ve intrahepatik damar duvarlarında belirgin silinme, karaciğer sağ lob posteriorunun görüntüsünde silinme izlenir.

2.12. Psoriasis, ateroskleroz ve karotis intima-media kalınlık artışı

Ateroskleroz, büyük ve orta çaplı arterlerin intima ve mediasını tutan sekonder olarak adventisya tabakasını da etkileyen, esas olarak endotel disfonksiyonuyla başlayan kronik inflamatuvar-fibroproliferatif karakterde vasküler bir bozukluktur (36). Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalma sonucunda ilk saptanan değişiklikler, subendotelyal intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada LDL-kolesterol düzeyleri yükseldiğinde çok miktarda LDL partikülü endotelden geçerek intimaya girer ve burada birikir. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için lipoprotein partiküllerinin intimadan temizlenmesi sınırlıdır. İntimadaki proteoglikanlara bağlanan lipoprotein partikülleri yakalanır ve buldukları yerde uzun süre alıkonulurlar (37). Ateroskleroz, arter intimasında başlayan lümenin tıkanmasına kadar uzanan bir süreci içeren kronik ilerleyici bir durumdur. Aterosklerotik süreç, tüm vasküler yatağı etkiler. Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterlerde endotel disfonksiyonu ile başlar. Daha sonra, intima ve media tabakasında aterosklerotik plak gelişir. Aterosklerotik plaktaki akut değişiklikler

(aterotromboz) ile ateroskleroz, ölümlle sonuçlanabilen klinik hastalıklara dönüşebilir (38). Psoriasisli hastalardaki ateroskleroz temel olarak sistemik inflamasyon ve pro-inflamatuar sitokinlerin neden olduğu endotel hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak intimal proliferasyon, ateroskleroz ve plak oluşum süreçlerinin bir sonucudur ve vücuttaki tüm arteryel sistem bu süreçten etkilenmektedir.

Ayrıca hastalığın süresi ve PASI skoru arttıkça toplam inflamasyon yükü ve sistemik inflamasyonun şiddeti arttığından, PASI skoru ile aterosklerotik sürecin ciddiyeti arasında korelasyon olduğu bildirilmektedir (39).

Karotis intima-media kalınlığının yüksek rezolüzyon B-Mode ultrasonografi ile ölçümü, anatomik ateroskleroz yayılımının ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan tekniklerden biridir (40). Son dönemlerde bu tekniğin çalışmalarda kullanımında artış mevcuttur. Bunun nedenlerinden birkaçı KİMK ölçümünün histopatolojik ölçümlerle iyi uyum göstermesi ve tekniğin tekrarlanabilirliğidir. Karotis arterlerinin yüzeyel yerleşimi, görüntülenmelerinin kolaylığı, büyük ve hareketsiz olmaları nedeniyle bu değerlendirmede en sık kullanılan damarlardır. Yapılan alışmalarda, KİMK değeri ile sistemik inflamasyon ve kardiyovasküler risk faktörleri arasında korelasyon bulunmuştur; aterosklerotik yükün ve gelişebilecek komplikasyonların bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Asemptomatik aterosklerozun saptanması ve yüksek riskli kişilerin belirlenmesi adına KİMK tekniğinin klinik kullanımı son zamanlarda ilgi alanı haline gelmiştir (40,41). Rotterdam çalışmasında artmış KİMK' in sistemik inflamatuvar süreç ile ilişkili olduğu ve generalize aterosklerozun habercisi olduğu sonucuna varılmıştır (44).

Güncel Türkçe ve İngilizce literatürde psoriasis ile hepateatoz veya KİMK arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma bulunmasına rağmen, psoriasis ile hepateatoz ve KİMK arasındaki ilişkiyi aynı anda değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışma ile psoriasisli hastalardaki kardiyovasküler riski pre-aterosklerotik dönemde non-invaziv radyolojik modalite olan ultrasonografi ile değerlendirilip gerekli önlemlerin alınabileceğini göstermeyi amaçladık.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta seçimi

Çalışmamıza, Mayıs 2013-Aralık 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran ve psoriasis vulgaris tanısı konan 44 hasta (Hasta grubu) ve 48 sağlıklı birey (Kontrol grubu) dahil edildi.

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Uygulama ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun 04.04.2013 tarih ve 2013/06-4 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı.

3.2. Dermatolojik ve Klinik Değerlendirme

Çalışmamıza psoriasis vulgaris tanılı 44 hasta ve 48 kontrol olmak üzere toplam 92 olgu dahil edilmiştir. Tüm olgulardan ayrıntılı öyküleri alındı, yaş, cinsiyet, hastalık hikayeleri, aile hikayesi, sigara alışkanlıkları, kullandıkları ilaçlar, aldıkları diğer tedaviler kaydedildi. Hastaların ayrıntılı dermatolojik muayeneleri yapıldı. Hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla psoriasis alan şiddet indeksi (PASI) kullanıldı. PASI değerlendirmesi tablo 3.1'de gösterildiği şekilde yapıldı. Tüm olguların vücut kitle indeksi (VKİ) ölçümleri iç çamaşırları ile, ağırlık/boy² (kg/m²) olarak hesaplandı. Kan basıncı en az on dakikalık istirahat sonrası ve oturur pozisyonda civalı tansiyon aleti ile ölçüldü. Tüm sonuçlar bilgi formuna kaydedildi.

Çalışmamıza dahil edilen olgulardan 18 yaşından küçük hastalar, son 3 ay içinde psoriasis nedeniyle herhangi bir sistemik tedavi (asitretin, siklosporin, metotreksat, fototerapi ve biyolojik ajanlar gibi) alanlar, hipertansiyon (sistolik kan basıncı > 140 mmHg yada diastolik kan basıncı > 90 mmHg), hiperlipidemi, diabetes mellitus (venöz açlık kan şekeri > 110 mg/dL), VKİ > 30, kronik böbrek hastalığı (serum kreatinin konsantrasyonu > 1.3 mg/dL), sigara içiciliği olanlar, kronik karaciğer hastalığı, aterosklerotik kalp hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, nörolojik hastalık, otoimmün hastalık, tiroid hastalıkları, immünsüpresif hastalık ve bilinen malignite hikayesi olanlar, başvurduğu anda tanımlanmış bir infeksiyon odağı olanlar çalışma dışı bırakıldı.

3.3. Biyokimyasal İnceleme

Rutin olarak hastaların açlık kan şekeri (AKŞ), HbA1c, LDL, VLDL, HDL, Total Kolesterol, Trigliserid gibi biyokimyasal parametrelerine bakıldı. Mevcut parametreler 12 saat açlık sonrası venöz kan örnekleri alınarak hastanemiz biyokimya laboratuvarında rutin tekniklerle çalışıldı.

3.4. Radyolojik İnceleme

3.4.1. Karotis İntima-Media Kalınlığının Ölçümü: KİMK ölçümleri için hastalar sırtüstü pozisyonda, başları arkaya doğru eğimli olacak şekilde yatırıldı. Sağ ve sol karotis arterler, aynı tecrübeli radyoloji uzmanı tarafından Renkli Doppler Ultrasonografi cihazı ile (Toshiba Aplio 500 system; Toshiba Corporation, Japan) 7-12 mHz lineer prob kullanılarak görüntülendi. Ana karotis arter bulbusundan itibaren ilk 2 cm'lik distal bölge içinde 1 cm'lik plak olmayan bir segment belirlendi. Her iki taraf ana karotis arter posterior duvardan yapılan üçer ölçümün (toplam 6 ölçüm) ortalaması alınarak o hasta için KİMK hesaplandı.

3.4.2. Hepatosteatoz Değerlendirilmesi: Hastalara 12 saat açlık sonrası sırtüstü yatarken ve nefes tutar pozisyonda karaciğer US inceleme yapıldı. İncelemeler batın radyolojisi alanında tecrübeli tek radyoloji uzmanı tarafından üst düzey US cihazı ile (Toshiba Aplio 500 system; Toshiba Corporation, Japan) 3,5-5 mHz konveks prob kullanılarak yapıldı. Karaciğer ekojenitesi değerlendirilerek tablo 2.2'de belirtildiği şekilde derecelendirildi.

3.5. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesinde SPSS (versiyon 15.0) istatistik paket programı kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametrik datalar, ortalama \pm standart sapma; normal dağılım göstermeyen parametreler ortalama \pm standart sapmaya ek olarak median (min-max); katagorik datalar ise % olarak ifade edildi. İki grupun verilerinin karşılaştırılmasında normal dağılım gösterenler için independent sample t-test, normal dağılım göstermeyenler için ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Korelasyon

analizi için Pearson korelasyon testi kullanıldı, p degerinin <0.05 olması anlamlı farklılığın olduğu şeklinde yorumlandı.

4. BULGULAR

Çalışmamıza hastanemiz Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, dışlama kriterlerini taşımayan psoriasis vulgaris tanılı 44 hasta (hasta grubu) ve herhangi bir dermatolojik problemi olmayan 48 gönüllü birey (kontrol grubu) dahil edildi. Hasta grubu olgularının 23'ü (% 52) erkek, 21'i (% 48) kadın; kontrol grubu olgularının 25'i (% 52) erkek, 23'ü (% 48) kadındı. İki grup arasında cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubu olguların yaşları 28-68 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 45 ± 10 yıl idi. Kontrol grubu olguların yaşları 23-65 yıl arasında değişmekte olup, ortalaması 44 ± 9 yıl idi. Yapılan değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta ve kontrol grubuna ait bazal karakteristik özellikler Tablo-4.1 de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubuna ait bazal karakteristik özellikler.

	Kontrol grubu (n:48)	Hasta grubu (n:44)	p
Yaş (yıl) (ortalama \pm SD)	44 \pm 9	45 \pm 10	> 0.05
Kadın / Erkek cinsiyet (%)	23/25 (48 / 52)	21/23 (48 / 52)	> 0.05
VKİ (kg/m ² \pm SD)	26 \pm 2	26 \pm 3	> 0.05
Sistolik kan basıncı (mmHg \pm SD)	123 \pm 8	124 \pm 8	> 0.05
Diastolik kan basıncı (mmHg \pm SD)	78 \pm 6	83 \pm 8	< 0.05
Açlık kan şekeri (mg/dl \pm SD)	84 \pm 10	89 \pm 12	< 0.05
HbA1c (mmol/mol \pm SD)	5.1 \pm 0.6	5.6 \pm 0.5	< 0.001
Total kolesterol (mg/dl \pm SD)	163 \pm 28	164 \pm 28	> 0.05
HDL-K (mg/dl \pm SD)	48 \pm 7	47 \pm 6	> 0.05
LDL-K (mg/dl \pm SD)	105 \pm 26	114 \pm 26	> 0.05
Trigliserid (mg/dl \pm SD)	120 \pm 29	122 \pm 45	> 0.05
PASI skoru	-	25 \pm 15	-
Hastalık süresi (yıl \pm SD)	-	15 \pm 12	-

SD: standart deviasyon

VKİ: vücut kitle indeksi

PASI: psoriasis alan şiddet indeksi

Ortalama VKİ değerleri hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 26 ± 3 kg/m² ve 26 ± 2 kg/m² olarak ölçülmüş olup, hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$).

Olgular ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri açısından karşılaştırıldığında, hasta ve kontrol grubunun ortalama sistolik kan basıncı değerleri sırasıyla 124 ± 8 mmHg, 123 ± 8 mmHg; diastolik kan basıncı değerleri sırasıyla 83 ± 8 mmHg, 78 ± 6 mmHg olarak ölçüldü. İki grup arasındaki sistolik kan basıncı değerlerinde istatistiksel olarak farklılık görülmedi ($p>0.05$). Ancak diastolik kan basıncı değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksekti ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol grubunda ortalama açlık kan şekeri değerleri sırasıyla 89 ± 12 mg/dl, 84 ± 10 mg/dl ve plazma HbA1c düzeyi sırasıyla 5.6 ± 0.5 mmol/mol, 5.1 ± 0.6 mmol/mol olarak ölçülmüş olup, her iki değer de hasta grubunda istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0.05$).

Hasta ve kontrol grupları lipid profilleri açısından karşılaştırıldığında, hasta grubu olgularının ortalama LDL-K, HDL-K, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri sırasıyla 114 ± 26 , 47 ± 6 , 164 ± 28 , 122 ± 45 mg/dl; kontrol grubu olgularının ortalama LDL-K, HDL-K, total kolesterol ve trigliserit düzeyleri sırasıyla 105 ± 26 , 48 ± 7 , 163 ± 28 , 120 ± 29 mg/dl ölçülmüş olup iki grup arasında hiçbir lipid parametresinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Gruplara ait radyolojik bulgular ayrı bir tablo olarak sunulmuştur (Tablo-4.2). Psoriasisli hastalardan 39 olguda, kontrol grubundan 31 olguda ultrasonografik olarak hepatosteatoz saptanmış olup hasta ve kontrol grubu arasında hepatosteatoz varlığı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Hepatosteatoz tespit edilen olguların evrelere göre dağılımı kontrol grubunda Evre-1 15 olgu, Evre-2 12 olgu, Evre-3 4 olgu iken; hasta grubundaki dağılımı Evre-1 13 olgu, Evre-2 17 olgu, Evre-3 9 olgu şeklindedir. Median hepatosteatoz şiddeti kontrol grubunda Evre-1 iken, hasta grubunda Evre-2 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hasta grubunda PASI skoru ile hepatosteatoz şiddeti arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttur ($r: 0.793$, $p<0.001$).

Ortalama KİMK değeri, hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 0.76 ± 0.1 mm ve 0.62 ± 0.1 mm ölçülmüştür. Yapılan istatistiksel analizde KİMK değeri hasta grubunda anlamlı olarak yüksek tespit edilmiş olup ($p<0.001$), KİMK değeri arttıkça PASI skorunun korele olarak arttığı saptanmıştır ($r: 0.719, p<0.001$).

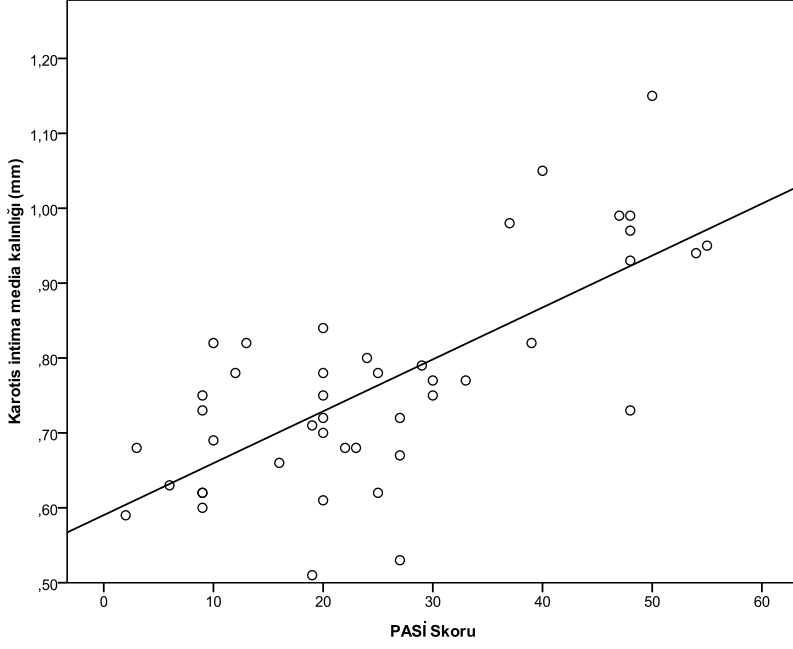
Tablo 4.2. Olguların ultrasonografik bulgularının karşılaştırılması

	Kontrol grubu (n:48)	Psoriasis hastaları (n:44)	p
Hepatosteatoz evreleri (n, 0/1/2/3)	17/15/12/4	5/13/17/9	< 0.001
Median hepatostetoz şiddeti (Evre)	1 (0-3)	2 (0-3)	< 0.001
Karotis intima media kalınlığı	0.62 ± 0.1	0.76 ± 0.1	< 0.001

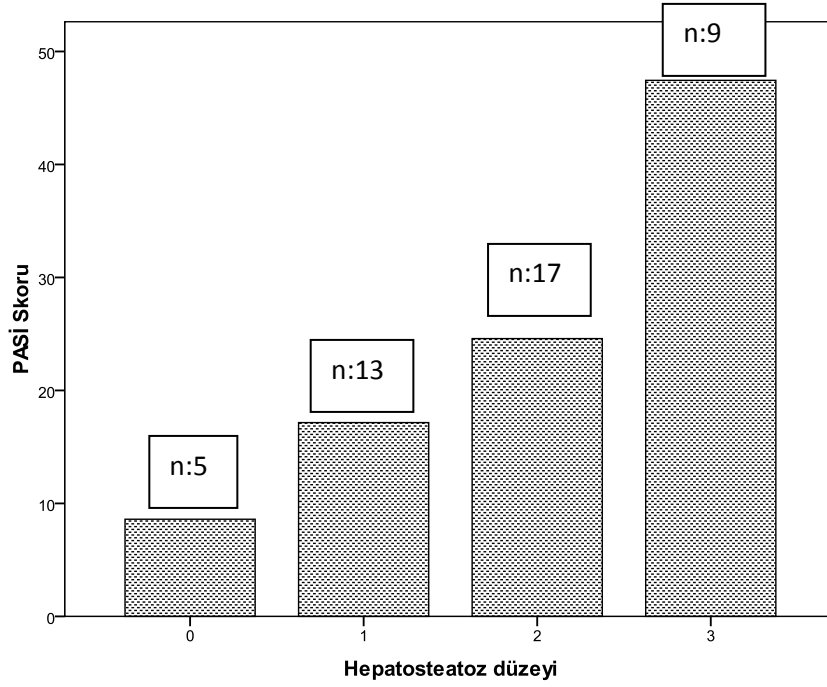
Psoriasisli hastalarda PASI skoru ve diğer faktörler arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, PASI ile VKİ ($r: 0.333, p<0.05$), sistolik kan basıncı ($r: 0.359, p<0.05$), diastolik kan basıncı ($r: 0.387, p<0.05$), trigliserid ($r: 0.573, p<0.001$), hepatosteatoz düzeyi ($r: 0.793, p<0.001$) ve KİMK ($r: 0.719, p<0.001$) arasında pozitif korelasyon saptandı (Tablo 4.3) (Şekil 4.1, 4.2).

Tablo 4.3. Psoriasis hastalarında PASI skoru ve diğer faktörler arasındaki ilişki.

	<u>PASI Skoru</u>	
	r	p
VKİ	0.333	<0.05
Sistolik kan basıncı	0.359	<0.05
Diastolik kan basıncı	0.387	<0.05
Trigliserid	0.573	< 0.001
Hepatosteatoz düzeyi	0.793	< 0.001
KİMK	0.719	< 0.001



Şekil 4.1. Psoriasis hastalarında PASI skoru ve KİM arasındaki ilişki.



Şekil 4.2. Psoriasis hastalarında Hepatosteatoz düzeyine göre PASI skorları.

5. TARTIŞMA

Psoriasis eritemli, skuamlı papül ve plaklarla karakterize kronik seyirli sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1,2,3). Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte; genetik yatkınlık, fiziksel travmalar, enfeksiyonlar, çeşitli ilaçlar, stres gibi birçok etken suçlanmıştır (2,3). Psoriasisdeki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Pro-inflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla hipertansiyon ve tip II diabet gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir (12).

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda ve kontrol grubunda genenekselle kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine ek olarak; KİMK ve kardiyovasküler hastalığın indirek göstergesi olarak düşünülen hepatosteatoz varlığını ve bu bulguların psoriasis şiddeti ile olan ilişkisi araştırıldı. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda diastolik kan basıncı, açlık kan şekeri ve HbA1c değerlerinin kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde yüksek olduğu saptandı. Bu biyokimyasal parametrelere ek olarak psoriasisli hastalarda KİMK ve hepatosteatoz varlığının kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğu ve psoriasis yaygınlığının göstergesi olarak kabul edilen PASI skoru ile güçlü pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi.

Psoriasis ile kardiyovasküler hastalıkların geleneksel risk faktörleri (Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Diabetes Mellitus, Obezite) arasındaki ilişki yakın zamanda birçok çalışmada değerlendirilmiş ve aralarında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Güncel Türkçe ve İngilizce literatürde psoriasis ile hepateatoz veya KİMK arasındaki ilişkiyi değerlendiren çok az çalışma bulunmasına rağmen, psoriasis ile hepateatoz ve KİMK arasındaki ilişkiyi aynı anda değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Biz bu çalışmanın sonuçlarıyla hem psoriasisli hastalardaki kardiyovasküler riskin erkenden ucuz ve non-invaziv radyolojik görüntüleme yöntemi olan ultrasonografi ile değerlendirilebileceğini göstermiş olduk hem de PASI değerleri yüksek hastaların ciddi komorbiditelerden olan kardiyovasküler hastalık için çok daha yüksek riske sahip olabileceğini ortaya koyduk.

Yakın zamanda Neimann ve arkadaşları yaptıkları çalışmada psoriasisli hastalarda ve sağlıklı kontrol grubunda diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara içiciliğini karşılaştırmışlardır. Çalışmaya 127706 hafif şiddette psoriasis, 3854 şiddetli psoriasis ve 14065 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Çalışmada vücut kitle indeksinin 30'un üzerinde olması obezite olarak kabul edilmiştir. Hafif şiddetteki psoriasislilerde diabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, sigara içiciliğini kontrol grubuna göre yüksek bulurken; şiddetli psoriasisli grupta diabet, obezite, sigara içiciliğinin hafif şiddette psoriasis hastalarına göre daha yüksek bulmuşlardır. Sonuçta multiple kardiyovasküler risk faktörlerinin psoriasisle birlikte olabileceğini ve bu risk faktörlerinin psoriasis şiddeti ile korele (şiddetli psoriasislilerde hafif şiddette olanlara göre daha kuvvetli) olduğunu belirtmişlerdir (43).

Birçok güncel çalışmada psoriasis ve obezite arasında korelasyon olduğu bildirilmiş, obezitenin psoriasisten önce başlayabileceği ve hastalığın gelişmesi için risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Yakın zamanda geniş serili klinik bir çalışmada psoriasisli hastaların normal popülasyondan daha obez olduğu bildirilmiştir. Bahsedilen çalışmada 3700 hastanın % 46'sının obez (VKİ > 30) olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca obez hastalarda psoriasisin daha şiddetli seyrettiği bildirilmiştir. Psoriasis hastalarının, psoriasis olmayanlara göre obez olma olasılığının daha yüksek olduğu ve şiddetli psoriasis hastalarının daha obez olduğu gözlenmiştir (44). İngiltere'de yapılan bir derlemede 4000 psoriasis olgusu incelenmiş ve obezitenin psoriasis gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu saptanmıştır. Artmış VKİ'nin psoriasis şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (45). Bizim çalışmamızda VKİ > 30 olan hastalar çalışma dışı bırakılmış olup iki grup arasında ortalama VKİ değerleri anlamlı farklılık göstermemektedir, ancak psoriasisli hastalarda VKİ ile PASI arasında pozitif korelasyon saptanmış olması obezitenin hastalığın seyrinde önemli bir parametre olduğunu düşündürmektedir.

Geniş serili bir olgu-kontrol çalışmasında (43), psoriasisli hastalarda hipertansiyon sıklığı %20, kontrol grubunda %11 oranında tespit edilmiştir. Sommer ve arkadaşlarının (46) yaptığı bir diğer çalışmada, 6 yıllık süre içerisinde hastaneye yatırılan erişkin (>18 yaş) psoriasis hastalarının %22'sinde hipertansiyon saptanırken, kontrol grubunda %10 oranında hipertansiyon bulunmuştur. Lindegard ve arkadaşlarının (47) İsveç'te yaptığı çalışmada, sistolik ve diastolik tansiyon değerleri ve

hipertansiyon sıklığı psoriasis hastalarında belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Sonuç olarak birçok çalışmada psoriasis hastalarında, kontrol olguları ile karşılaştırıldığında daha yüksek oranda arteriyel hipertansiyon bulunduğu bildirilmiştir. Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu olguları arasında sistolik arteriyel tansiyon değerlerinde anlamlı farklılık saptanmazken, psoriasisli hastalarda diastolik arteriyel tansiyon değerleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edildi. Çalışmamıza dahil edilen tüm olgular normal sınırlardaki sistolik ve diastolik arteriyel tansiyon değerlerine sahiptir ve diastolik tansiyondaki yüksekliği 2 şekilde açıklayabiliriz. Birincisi, hipertansiyonun bilinen geleneksel risk faktörlerine sahip hastalar çalışma dışı bırakılmıştır ancak psoriasisdeki sistemik inflamasyona bağlı aterosklerotik süreç diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak devam etmektedir. Psoriasisle bağlı sistemik inflamasyona bağlı ateroskleroz arteriyel kompliyansı bozmaktadır ve bozulmuş arteriyel kompliyansın daha çok diastolik hipertansiyona neden olduğu iyi bilinen bir durumdur (48). İkincisi, taraftan diastolik hipertansiyon ve psoriasis ortak risk faktörlerine sahip olabilir, örneğin anjiyotensin dönüştürücü enzimin bir ürünü olan anjiyotensin II'nin vasküler tonüsü düzenlediği ve pro-inflamatuar sitokinlerin salınımını uyardığı bilinmektedir. Salınan bu pro-inflamatuar sitokinlerin vasküler tonüsü psoriasisdeki inflamatuvar sitokinlerin de katkısıyla diastolik fazda daha belirgin olacak şekilde arttırdığı düşünülmektedir (49,50).

Tekin ve arkadaşları yaptıkları çalışmaya 84 psoriasis hastası, 40 kontrol grubunu dahil etmiş ve psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre HDL kolesterol düşüklüğü ve tüm diğer lipidlerde yükseklik saptamışlardır (51). Akhyani ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada 50 psoriasisli hasta ve 50 kişiden oluşan kontrol grubu karşılaştırılmıştır. Psoriasisli grupta total kolesterol, trigliserid, LDL, VLDL kolesterolü yüksek bulmuşlar; fakat HDL kolesterol düzeyinde gruplar arasında farklılık tespit etmemişlerdir (52). Buna karşın Farshchian ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 30 psoriasisli hasta, 30 sağlıklı kontrol grubu karşılaştırılmış, total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL değerlerinde anlamlı fark saptanmamıştır. Hastalığın süresiyle LDL kolesterol korelasyonu anlamlı olmasına rağmen gruplar arasında lipid profilleri açısından anlamlı görülmemiştir (53). Bizim çalışmamızda hiperlipidemik hastalar çalışma dışı bırakılmıştır ve psoriasisli hastalar ile kontrol grubu olguları arasında hiçbir lipid parametresinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak

diğer lipid parametrelerinden farklı olarak psoriasisli hastalarda trigliserid düzeyi ile PASI arasında güçlü pozitif korelasyon saptanmıştır.

Almanya’da yapılan, psoriasis vulgaris tanılı 2941 hastanın incelendiği bir çalışmada psoriasis hastalarında AKŞ, HbA1c düzeyi ve DM prevalansı kontrol grubuna oranla anlamlı yüksek bulunmuştur (54). Diğer bir çalışmada en az bir kez hastanede yatarak tedavi gören psoriasis hastalarında diyabet prevalansı, psoriasis olmayan kontrol grubuna göre daha fazla bulunmuştur (55). Bunun aksine 44 obez olmayan hastanın alındığı bir çalışmada insülin sekresyonu ve duyarlılığı açısından psoriasis olan hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır (56). Sommer ve arkadaşları da plak tip psoriasisli 581 hastanın verilerini, 1044 psoriasis olmayan olgu ile karşılaştırmış, psoriasisli hastalarda ortalama AKŞ düzeylerini anlamlı olarak yüksek bulmuş ve diyabetes mellitus prevalansını yaklaşık 2 kat fazla saptamışlardır (46). Çalışmamızda AKŞ’si >110 mg/dL olan olgular değerlendirme dışı bırakılmıştır ancak değerler normal sınırlarda da olsa sonuçlarımız önceki çalışmalara benzerdir ve psoriasisli hastalarda AKŞ, HbA1c düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptanmıştır. Bunun muhtemel sebebinin psoriasisli hastalarda sistemik inflamatuvar sitokinlere bağlı artmış periferik insülin direnci ve buna bağlı olarak bu hastalardaki diyabetojenik yatkınlık olduğu düşünülmektedir.

Psoriasisli hastalardaki hepatosteatoz varlığı ve şiddeti ile ilişkili sınırlı sayıda yurt dışı çalışma bulunmaktadır. Psoriasisli görülen sistemik inflamasyon ve bununla ilişkili olarak artmış periferik insülin direnci hepatosteatoz gelişimi için risk oluşturur (46). Van der Voort ve arkadaşları (57) tarafından 2013 yılında yayınlanan güncel bir çalışmada, yaş ve cinsiyetleri benzer 118 psoriasisli hasta ve 2174 kontrol grubu olgusu değerlendirilmiş, hepatosteatoz varlığının psoriasisli hastalarda belirgin yüksek olduğu ve şiddetinin hastalık şiddeti ile korele olmasının yanı sıra 55 yaş üstü hastalarda hepatosteatoz varlığının psoriasis için bağımsız öngördürücü olduğu bildirilmiştir. İtalyada 130 psoriasisli hastayla yapılan başka bir çalışmada da, psoriasis ile hepatosteatoz arasında anlamlı ilişki olduğu ve PASI skorundaki artış ile hepatosteatoz şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (58). Çalışmamızda hepatosteatoza neden olabilecek hiperlipidemi ve metabolik sendromlu olgular değerlendirme dışı bırakılmış olmasına rağmen psoriasisli hastalarda hepatosteatoz

sıklığı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve hepatosteatoz şiddeti ile PASI skoru arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı. Güncel literatürde daha önceki hiçbir çalışmada metabolik sendromlu olguların dışlanmasına rağmen psoriasisle hepatosteatoz arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışma bulunmamaktadır ve araştırmamız bu bakımdan bir ilk niteliği taşımaktadır. Metabolik sendromlu olguların dışlanmasına rağmen psoriasisli hastalardaki hepatosteatoz prevalansındaki artış şu şekilde açıklanabilir; psoriasisli hastalardaki sistemik inflamasyon ve pro-inflamatuvar sitokinler artmış periferik insülin direncine neden olmaktadır. Artmış periferik insülin direnci nedeniyle periferde tüketilemeyen fazla glukoz karaciğere alınarak yağa dönüştürülmekte ve depo edilmektedir (56,58). Yani psoriasisle tespit edilen hepatosteatoz hiperlipidemiden bağımsız olup, sistemik inflamasyon nedeniyle oluşan periferik insülin direnci nedeniyle meydana gelmektedir.

Psoriasis gibi kronik sistemik inflamatuvar hastalıklarda, kronik inflamasyona bağlı vasküler endotelial hasar ve intimal proliferasyon ortaya çıkmaktadır. Psoriasisli hastalarda pro-inflamatuvar sitokinler endotel hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan önemli risk faktörleridir. Ayrıca psoriasisli hastalarda hiperhomosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların aterosklerotik sürece katkıda bulunarak vasküler duvar intima-media kalınlığında artışa ve plak oluşumlarına neden olduğu bilinmektedir (42,44).

Karotis intima-media kalınlığının ultrasonografik olarak ölçümü, anatomik ateroskleroz yayılımının ve kardiyovasküler riskin değerlendirilmesinde kullanılan girişimsel olmayan tekniklerden biridir (59). Son dönemlerde bu tekniğin çalışmalarda kullanımında artış mevcuttur. Bunun en önemli nedenleri ultrasonografik KİMK ölçümünün histopatolojik ölçümlerle iyi korelasyon göstermesi, tekniğin kolay, zararsız ve tekrarlanabilir olmasıdır. Karotis arterlerin yüzeysel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolaylığı, büyük ve hareketsiz olmaları nedeniyle bu değerlendirmede en sık kullanılan damarlardır. Yapılan birçok çalışmada, KİMK değeri ile sistemik inflamasyon ve diğer kardiyovasküler risk faktörleri arasında güçlü korelasyon bulunmuş olup vasküler aterosklerotik yükün ve gelişebilecek komplikasyonların güçlü bir öngördürücüsü olduğu saptanmıştır. Preklinik (asemptomatik) aterosklerozun saptanması ve yüksek riskli kişilerin belirlenmesi adına KİMK tekniğinin klinik kullanımı son zamanlarda ilgi alanı haline gelmiştir (35,59). Psoriasis ile KİMK

arasındaki ilişkiyi araştıran yeni yayınlanmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Altekin ve arkadaşları tarafından 2013 yılında ülkemizde yapılan bir çalışmada, psoriasis vulgarisli 57 hasta ve 60 kontrol grubu olgusu karşılaştırılmış, psoriasisli hastalarda KİMK değerinin anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada ayrıca ateroskleroz nedeniyle bozulmuş vasküler kompliyansın göstergesi olarak psoriasisli hastalarda nabız dalga hızının da arttığı tespit edilmiştir (60). Yakın zamanda Mısırdaki yapılan başka bir çalışmada da psoriasisli hastalarda KİMK değerinin kontrol grubu hastalarından anlamlı olarak yüksek olduğu ve KİMK artışı ile PASI skoru arasında belirgin pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (61). Hahn ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada psoriasisli hastalarda anlamlı KİMK artışı olduğu ve asemptomatik psoriasisli hastalarda KİMK artışının diğer geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak akut miyokard enfarktüsü için bağımsız öngördürücü olduğu bildirilmiştir (62). Bizim çalışmamızda da önceki çalışmalarla uyumlu olarak psoriasisli hastalarda KİMK değeri kontrol grubu olgularına kıyasla anlamlı olarak yüksek bulundu ve KİMK artışı ile PASI skoru arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı. Çalışmamızda psoriasisli hastalardaki KİMK yüksekliğinin psoriasisle ilişkili sistemik inflamasyon ve endotel hücre fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak intimal proliferasyon, ateroskleroz ve plak oluşum süreçlerinin bir sonucu olduğunu ve vücuttaki tüm vasküler sistemin bu süreçten etkilenebileceğini düşünmekteyiz. Ayrıca PASI skorunun psoriasisdeki sistemik inflamasyonun şiddetini yansıttığını düşünürsek, PASI skoru ile KİMK arasındaki güçlü pozitif korelasyonun hastalardaki sistemik inflamasyon şiddetindeki artışın bir diğer göstergesi olabileceğini kabul edebiliriz.

Daha önce yapılan sınırlı sayıdaki çalışmalarda psoriasis ile KİMK ve psoriasis ile hepatosteatoz arasındaki ilişkiler ayrı ayrı çalışılmış ve her iki parametrenin psoriasisle anlamlı derecede ilişkili olduğu bildirilmiştir. Biz ise çalışmamızda psoriasisli hastalarda, hem kardiyovasküler hastalık riskinin direkt göstergesi kabul edilen KİMK'i hem de indirek göstergesi olarak düşünülen hepatosteatozu birlikte değerlendirdik. Yapılan literatür taramalarında bu iki parametrenin psoriasisle birlikte bakıldığı çalışmaya rastlanmamıştır. Bu açıdan da çalışmamız önemli ve ilk olma özelliği arz etmektedir.

Hepatosteatoz varlığı ve şiddeti ile KİMK artışının kardiyovasküler hastalık yaygınlığını ve ciddiyetini göstermek açısından önemli olduğu gösterilmiştir. Bu açıdan psoriasisli hastaların hepatosteatoz ve KİMK artışı açısından dikkatle takip edilmesine ve bunların saptandığı hastalarda kardiyovasküler hastalık varlığı ve ciddiyetiyle ilgili dikkatli takip edilmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Hepatosteatozu olan vakalar sadece karaciğer yönünden tedavi edilmeyip aynı zamanda altta yatan kardiyovasküler hastalık riski açısından da araştırılmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Günümüzde sistemik kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilen psoriasis başta kardiyovasküler sistem olmak üzere diğer sistem hastalıklarıyla birlikteliğinin araştırılması önem kazanmaktadır. Son yıllarda yapılmış olan pek çok çalışmada psoriasisli hastalarda kardiyovasküler sistem hastalıklarının sıklığındaki artıştan söz edilmektedir.

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda ve kontrol grubu olgularında hiperlipidemi, DM, hipertansiyon, VKİ gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine ek olarak; 1- ultrasonografik olarak tespit edilen, ateroskleroz ve kardiyovasküler risk göstergesi olarak kabul edilen KİMK ve 2- ultrasonografik olarak tespit edilebilen, periferik insülin direnci veya dislipidemi sonucu oluşan ve kardiyovasküler riskin indirekt göstergesi olduğu kabul edilen hepatosteatoz varlığı ve şiddetinin psoriasis varlığı ve şiddetiyle olan ilişkisini değerlendirdik.

Çalışmamızdan elde edilen bulgular sonucu psoriasisli hastalarda açlık kan şekeri, HbA1c, diastolik arteriyel tansiyon değerlerinde, KİMK ve hepatosteatoz düzeylerinde kontrol grubu olgularına göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı. Ayrıca KİMK değeri ve hepatosteatoz şiddeti ile psoriasis yaygınlığını gösteren PASI skoru arasında güçlü pozitif korelasyon bulundu. Psoriasisli hastaların ciddi komorbiditesi olarak kabul edilen kardiyovasküler hastalığın erken tanısında ve hastalığın takibinde diğer geleneksel parametrelerle birlikte hepatosteatoz ve KİMK değerlerinin de gözönünde bulundurulması ciddi faydalar sağlayacaktır.

Psoriasisli hastalarda asemptomatik aterosklerozun saptanması ve kardiyovasküler hastalık yönünden yüksek riskli olguların belirlenmesinde KİMK ve hepatosteatoz önemli bilgiler veren iki yeni parametre olarak klinik kullanıma dahil edilebilir.

Psoriasisin sadece deri bulgularını tedavi etmekle yetinilmemeli, bu hastalığın sistemik inflamasyonun baskın olduğu multisistemik tutulumlu bir dermatolojik hastalık olduğu ve deri bulgularının buz dağıının görünen kısmı olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır.

Çalışmamız kesitsel bir vaka-kontrol çalışması niteliğinde olup görece küçük bir hasta ve kontrol grubunu içermektedir. Bu bulguların daha büyük çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. rer MA, Serveroğlu S,
Sungur O, Aksungur LA (eds). Dermatoloji. (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008; 745-60.
2. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology. 2nd edition, Berlin: Springer-Verlag, 2000: 585-607.
3. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, (7th ed). Vol.1, New York, MGrav Hill, 2008:169-94.
4. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. JAMA 2006; 296:1735-41.
5. Holubar K. Psoriasis and parapsoriasis: since 200 and 100 years, respectively. J Eur Acad Dermatol Venereol 2003; 17: 126-7.
6. Späh F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. Br J Dermatol 2008; 159: 10-17.
7. Kundakçı N et al. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol 2002; 41: 220-4.
8. Van de Kerkhof PC. Psoriasis. In: Bologna, Jorizzo, Rapini (eds). Dermatology. Spain: Mosby, 2003:125-51.
9. Griffiths C, Camp R, Barker J. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C (Eds): Rook's Textbook of Dermatology. 7th Ed. Oxford: Blackwell Publishing Company 2004; 35.1-35.51.
10. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26:321-5.
11. Henseler T. The genetics of psoriasis. J Am Acad Dermatol 1997; 37: 1-11.
12. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. J Invest Dermatol 2002; 18: 745-51.
13. Burden AD, Javed S, Bailey M, Hodgins M, Connor M, Tillman D. Genetics of psoriasis. J Invest Dermatol 1998; 110: 958-60.

14. Bowcock AM. The Genetics of psoriasis and autoimmunity. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005; 6: 93-122.
15. Henseler T. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 1998; 290: 463-76.
16. Bowcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impact on new therapies. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 51-6.
17. Elder JT, Nair RP, Guo S, Henseler T, Christophers E, Voorhees JJ. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 216-24.
18. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:107-10.
19. Yazıcı A, Karabulut A. Psoriazisin genetik özellikleri ve patogenezi. *Dermatose* 2003; 2: 95-102.
20. Van de Kerkhof PC, de Hoop D, de Korte J, Kuipers MY. Scalp psoriasis, clinical presentations and therapeutic management. *Dermatology* 1998; 197: 326-34.
21. Pettey AA, Balkishnan R, Rapp SR, Fleischer AB, Feldman SR. Patients with palmoplantar psoriasis have more physical disability and discomfort than patients with other forms of psoriasis: implications for clinical practice. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 271-5.
22. Bilen N. Non-pustuler psoriazis. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 27-31.
23. Aktaş A. Pustuler psoriasis ve tedavisi. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005; 1: 27-31.
24. Fearon U, Veale DJ. Pathogenesis of psoriatic arthritis. *Clin Exp Dermatol* 2001; 26: 333-7.
25. Costello PJ, Winchester RJ, Curran SA, et al. Psoriatic arthritis joint fluids are characterized by CD8 and CD4 T cell clonal expansions appear antigen driven. *J Immunol* 2001; 166: 878-86.
26. Jones SM, Armas J, Cohen M, et al. Psoriatic arthritis: outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 834-9.
27. Marsal S, Armadans Gil L, Martinez M et al. Clinical radiographic and HLA associations as markers for different patterns of psoriatic arthritis. *Br J Rheum* 1999; 38: 332-7.
28. Veale D, Rodgers S, Fitzgerald O. Classification of clinical subsets in psoriatic arthritis. *Br J*

- Rheumatol 1994; 33: 133-8.
29. Naldi L. Scoring and monitoring the severity of psoriasis. What is the preferred method? What is the ideal method? Is PASI passé? facts and controversies. Clin Dermatol. 2010; 28: 67-72.
 30. Stein Gold LF. Optimizing the use of topical agents in psoriasis. Semin Cutan Med Surg. 2014; 33: 24-26.
 31. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U. German S3-guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (short version). Arch Dermatol Res. 2012; 304: 87-113.
 32. Cohen AD, Gilutz H, Henkin Y et al: Psoriasis and the metabolic syndrome. Acta Derm Venereol 2007;87:506-9.
 33. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. J Hepatol 2009;51:758-64.
 34. Sarıkaya S, Vurdem ÜE, Erdem FH, İnci F, Erdem A. Alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı saptanan olgularda karaciğer yağlanma düzeyi ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasındaki ilişki. AİBÜ İzzet Baysal Tıp Fakültesi Dergisi 2012; 7: 28-32.
 35. İnci MF, Özkan F, Arık B, Vurdem ÜE, Ege MR, Sincer İ, Zorlu A. Sonographic evaluation for predicting the presence and severity of coronary artery disease. Ultrasound Q. 2013; 29: 125-30.
 36. Ross R, Glomset J.A. The pathogenesis of atherosclerosis. N Engl J Med 1976; 295: 369-377.
 37. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol 1998; 9: 441.
 38. Chambless LE, Folsom AR, Sharrett AR, et al. Coronary heart disease risk prediction in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. J Clin Epidemiol. 2003; 56: 880-890.
 39. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, Seyfeli E, İnandı T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2009; 2: 1-6.
 40. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. Vasc Med. 2004; 9: 46- 54.
 41. Depairon M. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in

- subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Arch Mal Coeur Vaiss.* 2000; 93: 721- 6.
42. Bots ML, Hofman A, Grobbee DE. Common carotid intima-media thickness and lower extremity arterial atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:1885-1891.
 43. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
 44. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007; 157; 649-55.
 45. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Cur Opin Rheumatol* 2008; 20: 416-22.
 46. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006; 298: 321-8.
 47. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica.* 1986; 172: 298-304.
 48. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities – The role of insuline resistance and sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374-82.
 49. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43.
 50. Reaven GM. Insulin Resistance/Compensatory Hyperinsulinemia, Essential Hypertension, and Cardiovascular Disease *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003; 88: 2399-403.
 51. Tekin NS, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of oxidized low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007; 2007: 78454.
 52. Akhyani M, Ehsani AH. The lipid profile in psoriasis: a controlled study. *J Eur Acad Dermatol*

- Venereol 2007; 21: 330-2.
53. Farshchian M, Zamanian A. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 802-5.
54. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis*. 2007; 190: 1-9.
55. Summer D, Jenisch J, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis *Arch Dermatol. Res* 2006; 10: 298-321.
56. Reynoso-von Drateln C, Martinez-Abundis E, Balcazar- Munoz BR, Bustos-Saldana R, Gonzalez-Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 882-5.
57. Van der Voort EA, Koehler EM, Dowlatshahi EA ve ark. Psoriasis is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: Results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70: 517-2.
58. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:758-64.
59. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med*. 2004; 9: 46-54.
60. Altekin ER, Koç S, Karakaş MS, Yanıkoğlu A, Başarıcı I, Demir I, Alpsoy E. Determination of subclinical atherosclerosis in plaque type psoriasis patients without traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Turk Soc Cardiol* 2012;40:574-580.
61. Elsheikh RG, Amin Tel-S, El-Ashmawy AA, Abdalla SI Evaluation of subclinical atherosclerosis in Egyptian psoriatic patients. *J Saudi Heart Assoc*. 2014;26:63-71.
62. Hahn B.H., Grossman J., Chen W., McMahon M. The pathogenesis of atherosclerosis in autoimmune rheumatic diseases: roles of inflammation and dyslipidemia. *J Autoimmun*. 2007;28:69–75.

