



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

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PSORİYATİK HASTALARDA YAĞLI KARACİĞER VE
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

Dr. Ayşe İsmihan ONUR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Temmuz, 2019

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

AİLE HEKİMLİĞİ ANABİLİM DALI

**PSORİATİK HASTALARDA YAĞLI KARACİĞER VE
METABOLİK SENDROM SIKLIĞI**

Dr. Ayşe İsmihan ONUR

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Celal ULAŞOĞLU

İSTANBUL

Temmuz, 2019

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr.Ayşe İsmihan Onur'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "PSORİATİK HASTALARDA YAĞLI KARACİĞER VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

Unvan, Ad, Soyad
Kurumu

Jüri Üyeleri

İMZA

Tez Danışmanı

Doç Dr. Celal Özsoyuk



Üyeler

Prof. Dr. Mehmet Sargın



Doç Dr. M. Berat Dönmez



Tez Savunma Tarihi: 05.07.2019

Yazar Bildirimi

“PSORİATİK HASTALARDA YAĞLI KARACİĞER VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI” isimli uzmanlık tezinde Dr.Ayşe İsmihan ONUR,

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını "Bilgilendirme" bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları "Bilgilendirme" bölümünde 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 içerisine alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Temmuz, 2019

Dr.Ayşe İsmihan ONUR

İmza:

Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez herhangi bir kurum tarafından desteklenmemiştir.

Dr.Ayşe İsmihan Onur



Teşekkür

Eğitimim sırasında bilgi ve tecrübeleriyle katkılarından dolayı Göztepe Aile Hekimliği'nden değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet SARGIN'a, Doç. Dr. Zuhal Aydan SAĞLAM'a, Yrd. Doç. Dr. Hacer Hicran MUTLU'ya,

Bilgi, tecrübesiyle, azim ve çalışkanlığıyla örnek aldığım, tez konumun belirlenmesinden bitimine kadar her aşamasında desteğini esirgemeyen değerli tez danışmanım Doç. Dr. Celal ULAŞOĞLU'na

Yine tez aşamasında her türlü desteği veren, azim ve çalışkanlığıyla örnek aldığım Doç. Dr. Ayşe Serap KARADAĞ'a,

Tez aşamasında ultrasonların çekilmesinde katkısı olan Uzm. Dr. Zeynep Nilüfer Tekin'e,

Annem Hatice ONUR'a, kardeşim Süleyman ONUR'a,

Beni bu hayatta nadir anlayıp destekleyen rahmetli Fatma OLÇAR teyzeme,

Acı da tatlı da günlerimizde yanımızda olan Safiye KAYA teyzeme,

Ve ismini saymak isteyip de sayfaları yetiremeyeceğim, iyi insanların hala var olduğunu gösterip umudumu taze tutan iyi ve güzel insan dostlarıma,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Ayşe İsmihan Onur

ismihanonur2@gmail.com

Özet

PSORİATİK HASTALARDA YAĞLI KARACİĞER VE METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Amaç: Bu çalışmada Psoriatik hastalarda NAYKH (non alkolik yağlı karaciğer hastalığı) ve metabolik sendrom (MetS) sıklığını saptamak amaçlandı.

Yöntem: Bu prospektif çalışmada tek-merkez deneyimi olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran 122 psoriatik hasta ve psoriatik olmayan 60 kişiden oluşan kontrol grubu alındı. Hastaların demografik özelliklerini ve biyokimyasal parametrelerini içeren bilgiler elektronik ortamdan alındı. Hepatobiliyer ultrasonografi deneyimli aynı radyolog tarafından yapıldı.

Bulgular: Çalışmamızda katılımcı sayısı psoriatik hasta grubunda 122, kontrol grubunda 60'dır. Psoriatik hasta grubunda 57 erkek 65 kadın, kontrol grubunda 26 erkek 34 kadın katılımcı yer almıştır (p=0,75).

Psoriatik hastalarda MetS oranı %43,4 kontrol grubunda %40 olarak saptandı (p=0,75). NAYKH oranı ise psoriatik hastalarda % 77, kontrol grubunda ise %61 idi (p=0,036).

MetS olan psoriatik hastalarda olmayanlara göre daha yüksek oranda NAYKH mevcuttu (p=0,002).

Sonuç: Psoriatik hastalarda MetS varlığında NAYKH yüksek oranda görülmektedir. NAYKH siroz gelişimi, hepatoselüler karsinom ve kardiyovasküler komplikasyonlar açısından risk faktörü olarak tanımlandığından Psoriatik hastaların bu açıdan ultrasonografisi ile kontrolleri koruyucu hekimlik açısından önemlidir. Bu grupta NAYKH araştırılmalı ve uygun tedbirler alınmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, metabolik sendrom, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı

Abstract

THE PREVALENCE OF FATTY LIVER AND METABOLIC SYNDROME IN PSORIATIC PATIENTS.

OBJECTIVE: The aim of this study was to determine the frequency of NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) and metabolic syndrome (MetS) in psoriatic patients.

METHODS: In this prospective study, 122 psoriatic patients and 60 control subjects who admitted to Istanbul Medeniyet University, Goztepe Training and Research Hospital, Dermatology Clinic were included as a single center experience. Data including demographic characteristics and biochemical parameters of the patients were obtained electronically. Hepatobiliary ultrasonography of patients were performed by same experienced radiologist.

RESULTS: In our study, the number of cases was 122 in the psoriatic group and 60 in the non-psoriatic control group. There were 57 male and 65 female patients in the psoriatic group, while 26 male and 34 female participants in the control group ($p = 0.75$).

The rate of MetS in psoriatic group was 43.4% and 40% in the control group, respectively ($p = 0.75$). NAFLD rate was 77% in psoriatic patients and 61% in control group ($p=0,036$).

By means of NAFLD presence, patients with MetS had higher ratio compared to without MetS ($p=0.002$)

CONCLUSION: In the presence of metabolic syndrome in psoriatic patients, NAFLD is seen in a high rate in psoriatic patients. NAFLD is a risk factor for the development of cirrhosis, hepatocellular carcinoma and cardiovascular events. In this group, NAFLD should be investigated and appropriate preventive measures should be taken.

Keywords: Psoriasis, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease

İçindekiler

Şekil ve Resim Listesi	ix
Tablo Listesi	x
Grafik Listesi	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. PSORİASİS.....	2
2.1.1. Giriş	2
2.1.2. Tarihçe	2
2.1.3. Epidemiyoloji.....	3
2.1.4. Genetik.....	4
2.1.5. İmmünopatogenez	5
2.1.6. Tetikleyici Faktörler	8
2.1.7. Klinik Özellikler	9
2.1.8. Komorbiditeler	15
2.2. METABOLİK SENDROM	22
2.2.1. Tanım.....	22
2.2.2. Epidemiyoloji.....	25
2.2.3. Risk Faktörleri.....	25
2.2.4. Klinik	25
2.2.5. Tedavi.....	27
2.3. ON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER.....	29
2.3.1. Tanım.....	29
2.3.2. Epidemiyoloji.....	30
2.3.3. Klinik	30
2.3.4. NAYKH Tanısı.....	32
2.3.5. NAYKH Ayırıcı Tanısı	36
2.3.6. Tedavi.....	37
2.3.7. NAYKH'da Takip	39

3. GEREÇ ve YÖNTEM	42
3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI.....	42
3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ.....	42
3.3. ÇALIŞMA	42
3.3.1. Hasta gruplarının belirlenmesi.....	42
3.4. ONAM VE VERİ FORMU	44
3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER.....	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
5.1 TARTIŞMA	55
5.2. SONUÇ.....	57
5.3. TEZİN KISITLILIKLARI	57
Kaynaklar	59
Etik Onay Formu	85

Şekil ve Resim Listesi

Şekil 1: Psoriasisin immünotogenezini.....	6
Şekil 2: NCEP Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) – 2001 MetS Tanı Kriterleri.....	43
Resim 1: Plak psoriasisini.....	10
Resim 2: Guttat psoriasisini.....	11
Resim 3: Püstüler psoriasisini.....	11
Resim 4: Eritrodermik psoriasisini.....	12

Tablo Listesi

Tablo 1: Tırnak Psoriasis Bulguları	13
Tablo 2: Etnik kökene özgü bel çevresi.....	23
Tablo 3: Metabolik Sendrom Kılavuzları	24
Tablo 4: Antropometrik değerlendirme (obezite sınıflaması	44
Tablo 5. Psoriatik Hastalar Ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması	49
Tablo 6. Psoriatik hastalarda klinik ve demografik özellikler	50
Tablo 7. Psoriatik hastalarda yağlanmanın ultrasonografik derecelendirmesi	51
Tablo 8. Psoriatik hastalarda MetS açısından PASI skoru.....	51
Tablo 9. Psoriatik hastalarda NAYKH açısından gruplarda PASI skoru	52
Tablo 10. Psoriatik hastalarda MetS ve NAYKH karşılaştırması.....	52
Tablo 11.Psoriatik hastalarda MetS ve NAYKH vücut kitle indeksi ilişkisi	52

Grafik Listesi

Grafik 1: Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) mevcudiyetine göre MetS sıklığı.	53
Grafik 2: Olgulardaki non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) mevcudiyeti	53



Kısaltmalar

ALT	Alanin Aminotransferaz,
ANI	Alcoholic Liver Disease to NAFLD İndex
AST	Aspartat Aminotransferaz,
CARDIA	Coronary Artery Risk Development in Young Adults
DASH.....	Dretory Approaches to Stop Hypertension
DM	Diyabetes Mellitus
EGIR.....	European Group for the Study of Insulin Resistance
Hba1c.....	Hemoglobin A1c:Glikolize Hemoglobin,
HDL.....	High Density Lipoprotein: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein,
HELLP	Hemolytic Anemia, Elevoted Liver Enzymes, Low Plotelet Caunt
HPLC	High Performance Liquid Chromatography: Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi.
HT	Hipertansiyon
IDF	Internal Diabetes Federation
IDF	International Diabetes Federation
IFN-A	İnterferon-A
IGT	Impared Glucose Tolerance
KBH.....	Kronik Böbrek Hastalığı
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
MELD	Model for And-Stage Liver Disease
MetS.....	Metabolik Sendrom
MHC	Majör Histo-kompatibilite Kompleksi
MÖ	Milattan Önce
NAFLD	Non-Alcoholic Fatty Liver Disease
NASH.....	Non Alcoholic Steatohepolit
NAYKH.....	Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NIH	National Institutes of Health
ROS	Reaktif Oksijen Türleri

Kısaltmalar

SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
WHO.....	World Health Organization



GİRİŞ ve AMAÇ

Psoriasis sıklıkla deriyi tutan, kronik, genetik yatkınlığın olduğu immün bir hastalıktır. NAYKH(non alkolik yağlı karaciğer hastalığı) sekonder hepatik yağ birikimi için başka bir nedenin bulunmadığı hepatik steatozun varlığını ifade eder. Metabolik sendrom (MetS) hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalık için abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon için metabolik risk faktörlerinin birlikte ortaya çıkması durumudur(1-4).

Psoriasis, NAYKH ve MetS ortak noktaları üçünün de sıklığı giderek artmaktadır. Patogenezlerindeki crp, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin salınımindaki artış da dikkati çekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile de psoriasis ile MetS ve psoriasis ile NAYKH birlikteliklerinden sıkça söz edilir olmuştur(1-4).

Çalışmamızda psoriasis ve yağlı karaciğer ve MetS sıklığı ile ilgili Türkiye'deki durumu görmek ve katkıda bulunmak istedik.

GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1. Giriş

Psoriasis kronik, poligenik ve immün aracılı bir deri hastalığıdır(5). Çeşitli çevresel faktörler travma, enfeksiyon, ilaçlar gibi hastalığa yatkın bireylerde tetikleyici olarak rol oynamaktadır(6). Karakteristik lezyon, keskin hatlı eritematöz, beyazımsı skuamlarla kaplı, lokalize ya da yaygın plaklar şeklindedir(1). Histolojik olarak hiperkeratoz, parakeratoz, akantöz epidermis, kıvrımı artmış ve dilate damarlar ve ağırlıklı olarak lenfosit olmak üzere inflamatuvar komponentler gözlenmektedir(5). Hastalık sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşen lezyonlarla seyretmektedir(5).

Psoriasis, hastalarının %20-30'unda psoriatik artrit gelişen, sistemik bir hastalıktır(1). Psoriatik artrit en bilinen komorbiditesi olmakla birlikte yapılan çalışmalarla diyabet, hipertansiyon, obesite, MetS, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, yağlı karaciğer gibi gastrointestinal hastalıklar, böbrek hastalıkları, malignansi, enfeksiyon, otoimmün hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar diğer komorbiditeler olarak sayılabilir ve bu durum psoriasisin sistemik bir hastalık olarak kabul edilmesinde rol oynamaktadır(7, 8).

2.1.2. Tarihçe

Hipokrat (MÖ) kuru ve kepekli lezyonları ifade eden hypopsorodea terimini Epidemics adlı kitabında kullanmıştır(9). Bu terim o dönemlerde lepra ve psoriasis gibi hastalıklardaki benzer lezyonları tarif etmek için kullanılırdı(1). Galen (MÖ129-99 yılları arasında) Definitiones Medicae kitabında göz kapağı ve genital bölgedeki skuamlı lezyonları tarif etmek için “psora” kelimesini kullanmıştır(9). Lepra ve psoriasis yıllarca karıştırılıp aynı hastalık olarak

görülmesinden dolayı psoriasisın geçmişi ile ilgili günümüze ulaşan bilgi çok azdır(9). Psoriasisli hastalar lepra sanılarak toplumdan izole edilmiştir(9).

İlk kez Robert Willian (1809) bugünkü anlamı ile psoriasis'i tanımlamış olsa da lepradan kesin ayrımı bundan 40 yıl sonra 1841 yılında Hebra ile netlik kazanmıştır(1). Heinrich Koebner 1879 yılında travma ile sağlam deri alanlarında psoriasis lezyonlarının oluşumunun tetiklendiğini saptamış ve sonrasında bu yöntem psoriasis ve sifiliz ayrımında kullanılmıştır(9). Ondokuzuncu yüzyılda bir Rus dermatolog tarafından psoriasisin iç organlar, metabolizma ve sinir sisteminden kaynaklanan hastalıklar nedeni ile geliştiği fikri ortaya atılmıştır(9). Günümüzde ise psoriasisin sadece deri hastalığı değil artrit ve sistemik bulguların eşlik edebildiği bir hastalık olduğu görüşü yerleşmiştir(9).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasisin ilk ortaya çıkışı infantil dönemden seksenli yaşlara kadar her yaşta olabilir(1). Başlangıç yaşı olarak iki tepe bildirilmiştir: biri 20-30 yaş arasında ve ikinci 50-60 yaş arasında bir tepedir(1). Hastaların ~% 75'inde, başlangıç 40 yaştan önce, % 35-50 sinde ise 20 yaşından öncedir(1). Başlangıç yaşı kadınlarda erkeklerden daha erken olsa da, doğal süreç benzer ve aralıklı remisyonlarla beraber kroniktir(1).

Dünyanın hemen her yerinde görülen hastalığın sıklığı etnik, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir(10). Ekvatordan uzak, özellikle kuzey ülkelerinde, soğuk iklim eksenli bir prevalans artışı, ekvatora yaklaşıldıkça ise Afrika ve Asya ülkelerinde prevalansta azalma olduğu söylenebilir(10).

Son derlemelerde, dünya nüfusunda psoriasis prevalansının %2 olduğu belirtilmektedir(2). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan 2001 tarihli bir araştırmaya göre, Kafkasyalılar, Siyahlar ve diğerleri olarak gruplandırıldığında sırasıyla % 2.5, % 1.3 ve % 1.0 prevalansı vardır(11). 2009-2010 yılları arasında yapılan bir başka Amerika Birleşik Devletleri çalışmasında, bu farklılıklar Kafkasyalılar, Siyahlar, Hispanikler ve diğerleri için sırasıyla % 3,6,% 1,9,% 1,6 ve% 1,4 oranında artmıştır (11). Bahsedilen çalışmalar doğrultusunda Amerika'da giderek artan psoriasis sıklığından söz edilebilir.

Dünyada psoriasisin en sık olarak bildirildiği ülke Norveç'tir(10).

Türkiye'de Mudurnu'da yapılan ve 2012 yılında yayınlanan bölgesel çalışmaya göre psoriasis prevalansı %0,5, Trabzon'da 2016 da yayınlanan bir çalışmada da %1,1 bulunmuştur(10).

Türkiye'de 40 merkezle yapılan, hastalığın demografik özelliklerinin, klinik karakterlerin ve yaşam kalitesinin değerlendirildiği TURPSO çalışmasında, 3971 psoriasis hastalarının %52,3'ü erkek, %47,7'si kadındır(12). Ortalama yaş, 42.4 olarak saptanmış, hastalığın ortalama başlangıç yaşı ise 30 yaş olarak bulunmuştur(12). TURPSO çalışmasındaki hastaların % 79.7 si plak psoriasis tanısı almıştır(12).

2.1.4. Genetik

Genetik yatkınlık, psoriasisde söz konusudur. Çevresel ve davranışsal faktörler de hastalığın seyrini etkileyebilir.

Genetik faktörler - Psoriasisin uzun zamandır ailelerde ortaya çıktığı bilinmektedir ve Psoriasis, monozygotik ikizlerde, dizotik ikizlerde olduğundan daha sık görülmektedir.

Psoriasis veya psoriatik artrit hastalarının yaklaşık yüzde 40'ının birinci derece akrabalarında bu hastalıkların aile öyküsü vardır(13).

Kromozom 6p21 (HLA genlerinin yeri) üzerindeki majör histo-uyumluluk kompleksi (MHC) içindeki psoriasis duyarlılığı (PSORS1) lokusu, psoriasisin majör bir genetik belirleyicisi olarak kabul edilir(14, 15). Psoriasis ile ilişkili diğer MHC genleri arasında, HLA-Cw6 erken başlangıçlı psoriasisde duyarlılık için en önemli alleldir (16, 17). HLA-B17 daha şiddetli bir fenotip ile ilişkili olabilir (18).

MHC ve HLA ilişkileri, psoriasisde karşı genetik duyarlılığın sadece bir kısmını açıklamaktadır. İnterlökin IL-23 ile ilişkili genler psoriasis ile ilişkilendirilmiştir ve Th17 hücrelerini içeren bu yol ilaç gelişimi için bir hedeftir. IL-12 ve IL-23 için reseptörün paylaşılan alt birimini kodlayan genler, psoriasis için duyarlılık lokusları olarak tanımlanmıştır (19-21).

2.1.5. İmmünopatogenez

İnterfoliküler epidermisi etkilediği için, psoriasis uzun zamandır temel biyokimyasal veya hücrel defektin keratinosit içinde kaldığı epidermal bir hastalık olarak kabul edildi. siklosporin gibi T hücresi baskılayıcı ajanların psoriasisın dramatik iyileşmesine yol açtığı tespit edildi(22, 23). Son otuz yılda, psoriasis T hücreli bir hastalık olarak kabul edildi(6). Kemotakside, enflamatuar hücrelerin toplanmasında ve aktivasyonunda rol oynayan sitokinlerin yanı sıra lenfosit alt gruplarının rolü, yeni terapötik yaklaşımların geliştirilmesinde sonuçlanan kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır(6).

İmmünopatogenezi

T hücrelerinin ve dendritik hücrelerin rolü

Antijen sunan hücreler ve T hücrelerinin patojenik rolünün, belirli MHC alelleri ile, HLA-Cw6 gibi psoriasis ile güçlü ilişkisi vardır. Lezyonlu cildin epidermisi ve dermisi içerisinde spesifik T hücresi alt gruplarının varlığı gösterilmiştir(Şekil 1.1). Ayrıca, T-hücre fonksiyonunu etkileyen birtakım bileşiklerin (örneğin, IL-2 reseptörünü, CD2, CD11a ve CD4'ü hedefleyerek) psoriasisın klinik düzelmesini sağladığı bulunmuştur(24).

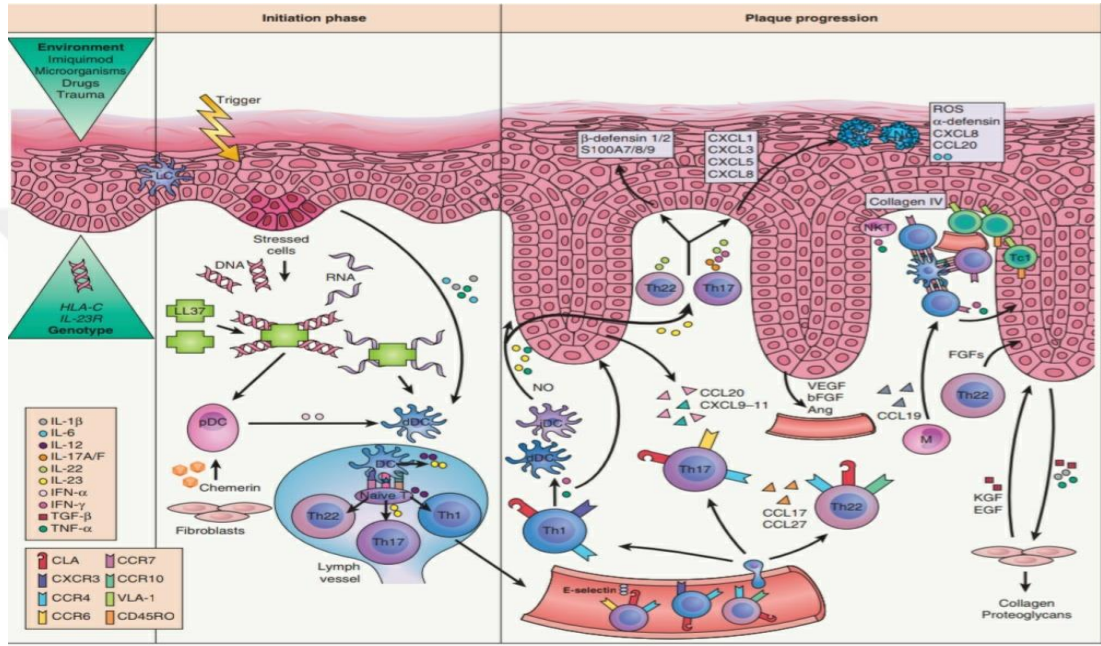
Epidermal T hücrelerinin çoğu CD8 +, dermal sızıntı CD4 + ve CD8 + hücrelerinin bir karışımıdır. Her iki lokasyondaki hücrelerin çoğu, kutanöz lenfosit antijeni (CLA) ve CCR4 gibi kemokin reseptörlerini eksprese eden bellek T hücreleridir. Konvensiyonel olmayan T hücreleri ayrıca proinflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin salgılanması yoluyla psoriasisın patogeneze katkıda bulunur. Bunlar arasında doğal katil (NK) T hücreleri, gama delta ($\gamma\delta$) T hücreleri ve doğal lenfoid hücreler (ILC'ler) bulunur(25, 26).

Epidermiste nötrofillerin varlığı, ya Kogoj'in spongiform püstüllerinde veya Munro'nun mikro apselerinde, psoriasisın, özellikle akut veya püstüler formların tipik bir histopatolojik özelliğidir. Nötrofiller tipik olarak aktif lezyonlarda ve genişleyen plakların marjinal bölgesinde belirgindir, ancak T hücrelerinin aksine, lezyonlu cildin tutarlı bir özelliği değildir. Aktive edilmiş nötrofiller patogeneze katkıda bulunabilse de, psoriasisın primer nedeni olarak kabul edilmezler. Psoriasis plaklarında belirgin anjiyogenez gözlenir. Vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF)'in ekspresyonu artmıştır ve anti-

VEGF tedavisi, psoriatik enflamasyonun fare modellerinde iyileşmeye yol açmaktadır(27, 28).

Sitokinler ve kemokinler

Psoriasis, T-helper hücre alt tiplerini ve salgılanan sitokinlerini içeren bir hastalık olarak kabul edilir(29). Artan miktarda Th1 sitokinleri (IFN- γ ve IL-2) gözlenirken, anti-enflamatuar sitokin IL-10 seviyeleri azalır.



Şekil 1: Psoriasisın immünopatogenezi. Genetik olarak yatkın bireylerde çevresel faktörlerin tetiklenmesi, psoriasis ile ilişkili genlerin duyarlılık alelleri taşıyan, hastalığın gelişmesine neden olur. Başlama aşaması sırasında, stresli keratinositler, DNA'yı ve RNA'yı serbest bırakabilir, bu da, katselisidin LL37 ile kompleksler oluşturan, daha sonra plazmasitoid dendritik hücrelerle (pDC(plasma dendritic cell)'ler, interferon- α (IFN- α) üretimini indükler, aktive dermal DC'ler (dDC'ler). Keratinosit türevli interlökin-1 β (IL-1 β), IL-6 ve tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ayrıca dDC'lerin aktivasyonuna katkıda bulunur. Daha sonra aktive edilmiş dDC'ler, T hücrelerini saf hale getirmek için henüz bilinmeyen bir antijen (kendinden veya mikrobiyal kökenli olan) ve (IL-12 ve IL-23 gibi farklı sitokinlerin salgılanması yoluyla) cilt drene eden lenf düğümlerine göç eder ve T helper 1 (Th1), Th17 ve Th22 hücrelerine dönüştürürler. Th1 hücreleri (kutanöz lenfosit antijeni [CLA], CXK-kemokin reseptörü 3 [CXCR3] ve CC-kemokin reseptörü 4 [CCR4] açığa çıkarır) ve Th17 hücreleri (CLA, CCR4 ve CCR6 açığa çıkarır) ve Th22 hücreleri (CLA, CCR4 ve CCR10 reseptörlerini açığa çıkarır), keratinosit türevli kemokinler CCL20, CXCL9-11, CCL17 ve CCL27'nin salınımıyla lenfatik ve kan damarları yoluyla psoriatik dermise göç eder, Bu sonuçta psoriatik bir plak oluşumuna yol açar. Th1 hücreleri,

keratinositlere ve dDC'lere etki ederek enflamatuar kaskadı yükselten IFN- γ ve TNF- α 'yı serbest bırakır. Th17 hücreleri uyaran IL-17A ve IL-17F (ve ayrıca IFN- γ ve IL-22) salgılar. Bunlar keratinosit proliferasyonunu ve β -defensin 1/2, S100A7 / 8/9 ve nötrofil toplayan kemokinlerin CXCL1, CXCL3, CXCL5 ve CXCL8 salınımını uyarır. Nötrofiller (N), stratum korneum'a sızar ve CXCL8, IL-6 ve CCL20'nin yanı sıra antimikrobiyal aktiviteye sahip reaktif oksijen türleri (ROS) ve α -defensin üretir. Th22 hücreleri, keratinosit türevli T hücresi toplayan kemokinlerin daha fazla salınımını indükleyen IL-22 salgılar.

Ayrıca, enflamatuar DC'ler (iDC'ler), IL-23, nitrik oksit (NO) radikalleri ve TNF- α üretir, doğal öldürücü T (NKT) hücreleri TNF- α ve IFN- γ serbest bırakır. Keratinositler ayrıca vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve anjiyopietini (Ang) serbest bırakarak neoangiogenezi teşvik eder. Makrofaj (M) ile onaylanmış kemokin CCL19, kemokin reseptörü CCR7 eksprese eden Th hücrelerinin, T-hücresi aktivasyonu ile kan damarlarının yakınında DC'lerle birlikte kümelenmesini destekler. Dermal-epidermal kavşakta, very-late-antijen-1 (VLA-1) eksprese eden bellek CD8 + sitotoksik T hücreleri (Tc1), kollajen IV'e bağlanır, epidermise girmeye izin verir ve hem Th1 hem de Th17 sitokinlerini serbest bırakarak hastalık patogeneze katkıda bulunur. TNF- α , IL-1 β üreten ve dönüşen büyüme faktörü- β (TGF- β) ile üretilen keratinositler ve bununla birlikte keratinosit büyüme faktörü (KGF), epidermal büyüme faktörü (EGF) ve TGF- β salgılayan fibroblastlar arasındaki karşılıklı konuşma FGF'leri açığa çıkaran muhtemelen Th22 hücreleri, dokuların yeniden düzenlenmesine ve hücre dışı matrisin (örneğin kollajen, proteoglikanlar) biriktirilmesine katkıda bulunur. LC, Langerhans hücresi (1).

Hastalığın klinik bulgularında görülen eritem vasküler dilatasyonun, endürasyon inflamatuvar hücre infiltrasyonunun, skuam ise keratinosit hiperproliferasyonu ve epidermiste anormal diferansiyasyonun sonucudur. Epidermisteki hücre turnover süresi normal deride 28 gün iken 3-4 güne inmiştir. Epidermal kök hücre sayısı ve DNA sentezi de artmıştır. Doğal bağışıklık sistemi sitokinlerinden olan IL-1, IL-6 ve TNF- α psoriatik deride artmakta ve hastalığın oluşumuna katkıda bulunmaktadır.

2.1.6. Tetikleyici Faktörler

Sigara içmek - Sigara içmek psoriasis için bir risk faktörüdür. 185.836 katılımcı içeren ve 241 psoriasis hastası olan psoriasis insidansı çalışmasında sigara içenlerde sigara içmeyenlere göre psoriasis gelişmesi daha olası bulunmuştur (30). Sigara içmenin yoğunluğu ve süresi psoriasis gelişimi için riski arttırmaktadır. Püstüler psoriasis'in lokalize bir varyantı olarak kabul edilen palmoplantar püstüloz, sigara ile güçlü bir şekilde ilişkilidir (31, 32).

Obezite - Psoriasis, yetişkinlerde ve çocuklarda obezite ve yüksek vücut kitle indeksi (VKİ) ile ilişkili bulunmuştur(7). Obez hastalarda doku veya serumda TNF-alfa dahil proinflamatuvar sitokin düzeylerinin artması psoriasis ve obezite arasındaki ilişkiye katkıda bulunabilir(33).

İlaçlar - Çoklu ilaçlar kötüleşen psoriasis veya psoriasis benzeri ilaç dökülmeleri ile ilişkilidir. En yaygın suçlanan beta bloker, lityum ve antimalarial ilaçlardır. Paradoksal olarak, psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçlar olan TNF inhibitörleri, zaman zaman diğer hastalıklar için TNF inhibitörleri ile tedavi edilen hastalarda psoriasis benzeri erüpsiyonların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir(34-36).

Enfeksiyonlar - Hem bakteriyel hem de viral enfeksiyonlar, psoriasisin kötüleşmesi ile de ilişkili olabilir. Poststreptokokal guttat psoriasis alevlenmeleri ve Human Immundeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu bilinen enfeksiyöz etkenlerdir(7).

Alkol - Alkol tüketimi psoriasis ile ilişkilendirilmiştir (37, 38). Alkol kötüye kullanımı, psoriasis olan hastalarda artan sıklıkta ortaya çıkar ve alkol kullanımı, psoriasisin ortaya çıkmasına ya da kötüleşmesine neden olabilir (39).

Alkol tüketimi, konvansiyonel psoriasis tedavisine cevabı azaltır (40). Ayrıca, alkol tüketimi psoriasisin tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olan metotreksatın hepatik toksisitesinde artışa neden olmaktadır.

D Vitamini eksikliği - D vitamini durumunun psoriasisdeki rolü belirsizdir. 43 psoriasisli hasta ile 43 ışığa duyarlı olmayan diğer dermatolojik hastalıkla eşleştirilmiş kontrolleri karşılaştıran bir vaka kontrol çalışmasında, Fitzpatrick cilt fototipi gibi faktörleri ayarladıktan sonra bile, psoriasisli hastalarda serum 25-hidroksivitamin D seviyelerinin düşük olduğunu bulunmuştur(41).

Stres - Stres genellikle psoriasis için teşvik edici veya şiddetlendirici bir faktör olarak belirtilir. Bununla birlikte, önceden belirlenmiş psikolojik stres ile psoriasisin başlaması veya alevlenmesi arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmaların sistematik bir derlemesi ve meta-analizi, bir ilişkiyi doğrulamak için yetersiz veri buldu (42).

2.1.7. Klinik Özellikler

Psoriasis çeşitli klinik formlarda ortaya çıkar. Başlıca klinik kategoriler şunlardır:

- Kronik plak psoriasis
- Guttat psoriasis
- Püstüler psoriasis
- Eritrodermik psoriasis
- invers psoriasis
- Tırnak psoriasis

Kronik plak psoriasis - Kronik plak psoriasis, psoriasisin en yaygın çeşididir. Jeneralize plak psoriasis, palmoplantar psoriasis, saçlı deri psoriasis alt tipleri vardır.

Kronik plak tipi psoriasis olan hastalar genellikle simetrik olarak dağılmış deri plakları ile ortaya çıkarlar

Kafa derisi, ekstansör dirsekler, dizler ve gluteal yarık tutulum için sık rastlanan bölgelerdir. Katılımın kapsamı sınırlı lokalize hastalıktan vücut yüzey alanının büyük kısmının tutulmasına kadar değişebilir. İç içe geçen alanların (invers psoriasis), kulak kanalının, umbilikus, avuç içi, taban veya tırnakların tutulumu da mevcut olabilir.



Resim-1: Plak psoriasis. (Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Arşivinden)

Psoriasis plakları, çevredeki normal cildin üzerinde yükselen keskin bir şekilde belirlenmiş kenar boşluklarına sahip eritemlidir. Koyu tenli hastalarda, inflamasyon sonrası hiperpigmentasyon belirgin bir özellik olabilir. Kalın skuam genellikle mevcuttur, ancak banyoda skuam kaldırabilir ve nemlendirici uygulamaları skuamları geçici olarak görünmez hale getirebilir. Plakların çapı 1 ila 10 cm'den fazla olabilir. Plaklar asemptomatik olabilir, ancak prurit yaygındır. Palmoplantar psoriasis fissür oluşumundan dolayı çok acı verici olabilir ve fiziksel olarak devre dışı bırakılabilir.

Koebner fenomeni, kronik plak psoriasisli hastalarda ortaya çıkabilir.

Guttat psoriasis - Guttat psoriasis, çoklu küçük psoriatik papül ve plakların aniden ortaya çıkması ile karakterizedir

Guttat psoriasisin papülleri ve plakları genellikle 1 cm'den daha küçüktür. Gövde ve proksimal ekstremiteler primer tutulum bölgeleridir.

Guttat psoriasis tipik olarak önceden psoriasis öyküsü olmayan çocuk veya genç erişkinlerde akut erüpsiyon olarak ortaya çıkar. Daha az yaygın olarak, önceden var olan psoriasisli bir hastada guttat psoriatik alevlenme görülebilir.



Resim-2: Guttat psoriasis (Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Arşivinden)

Püstüler psoriasis - Püstüler psoriasis, yaşamı tehdit edici komplikasyonları olan bir psoriasis şeklidir. En şiddetli değişken (von Zumbusch tipi jeneralize püstüler psoriasis), yaygın eritem, akut başlangıç ile ortaya çıkmaktadır. Bu psoriasis şekli, halsizlik, ateş, diyare, lökositöz ve hipokalsemi ile ilişkili olabilir. Böbrek, karaciğer veya solunum anormallikleri ve sepsis potansiyel komplikasyonlardır.



Resim 3: Püstüler psoriasis (Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Arşivinden)

Bilinen püstüler psoriasisın nedenleri arasında hamilelik (impetigo herpetiformis), enfeksiyon ve oral glukokortikoidlerin geri çekilmesi sayılabilir.

Akut jeneralize püstüler psoriasis (Von Zumbuch): Ciddi, hayatı tehdit eden dermatolojik acillerden kabul edilen bir tiptir. Ateş atakları sonrası aniden ortaya çıkan ve tüm vücudu kaplayabilen yaygın püstüllerle karakterizedir. Deri hassas, kuru ve kızarıklık olup saatler içinde pü içeren püstüller tüm

vücudu kaplar ve püy gölcükleri oluşur. Ardından püstüller açılır, 24-48 saat içinde püstüller kurur, deri ve deride soyulmalar ortaya çıkar. Bu siklus birkaç hafta içinde tekrarlamaktadır. Atak esnasında ateş, halsizlik, baş ağrısı, kas ağrısı, diyare, lökositöz ve hipokalsemi ortaya çıkabilir. Mukozal tutulum (dilde coğrafik dil veya mukozal püstüller) gelişebilir. Hastaların yatırılarak sıvı ve elektrolit takibi ve ateş kontrolü gerekmektedir.

Akrodermatitis continua of Hallopeau (Püstüler akrodermatit, dermatitis repens): Distal parmak uçlarını, tırnak yatağını ve tırnak kıvrımlarını etkileyen püstüler psoriasis tipidir. Bu hastalıkta da IL36RN geninde mutasyon saptanmaktadır. Genellikle bir veya iki parmakta sınırlı olup el parmaklarını daha sık etkilemektedir. Püstüller başlangıçta az sayıda olup giderek sayıları artar, birleşir, sonra rüptüre olur, eritem ve hiperkeratoz gelişir. Zamanla el ve ayak proksimaline doğru yayılabilir, kronikleşirse onikodistrofi, anonişi ve osteolizis gelişebilir.

Palmoplantar püstülozun lokalize bir püstüler psoriasis veya farklı bir varlık olarak sınıflandırılması tartışmalıdır.

Eritrodermik psoriasis - Eritrodermik psoriasis, akut veya kronik olabilecek nadir bir bulgudur. Genelleştirilmiş eritem ve baştan ayağa ölçekleme ile karakterizedir. Bu tür hastalar enfeksiyon (sepsis dahil) ve sıvı kaybına bağlı elektrolit anormallikleri gibi komplikasyonların riski altındadır (43).



Resim-4: Eritrodermik psoriasis (Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Arşivinden)

İnvers psoriasis - "invers psoriasis", inguinal, perineal, genital, intergluteal, aksiller veya kızılötesi bölgeler de dahil olmak üzere iç içe geçmiş bölgeleri içeren bir sunum anlamına gelir. Bu sunuma "invers" denir. Sıklıkla görünür olmadığından bir mantar veya bakteri enfeksiyonu olarak yanlış teşhis edilebilir.

Tırnak psoriasis - Tırnak psoriasis en sık kutanöz hastalığın başlangıcından sonra görülür, ancak aynı zamanda kutanöz psoriasisın başlangıcından önce de aynı anda veya ortaya çıkabilir (44, 45). Nadiren, tırnak tutulumu psoriasisın tek belirtisidir (45, 46)

Tırnak hastalığının varlığı tanısız olarak önemli olabilir, çoğu zaman zor durumlarda değerli destekleyici kanıtlar sunar. Psoriatik artritli hastalarda tırnak tutulumu daha sık görülür (44, 46, 47). Eşlik eden psoriatik artrit için en güçlü klinik belirleyicilerden biri olabilir (48).

Psoriasis hastalarında ortaya çıktığı bildirilen diğer tırnak yatağı bulguları onikoliz, subungual hiperkeratozdur(44, 45, 47)Subungual hiperkeratoz ve tırnak plağı kalınlaşması onikomikozla karıştırılabilir.

Tablo1: Tırnak Psoriasis Bulguları

<i>Tırnak matriksinin tutulumuna bağlı</i>	Pitting (yüksük tırnak- toplu iğneyle delinmiş gibi noktacıklar) Lökonişya (beyaz, sarı veya kahverengi renk değişikliği) Lunulada kırmızı damlalar Tırnak yatağında ufalanmadır.
<i>Tırnak yatağı tutulumuna bağlı</i>	Sarı-kahverengi yağ damlası görünümü (salmon lekesi) Onikolizis (tırnağın yatağından ayrışması) Subungual hiperkeratoz (tırnaklarda kalınlaşma) Splinter hemoraji

Tanı

Psoriasisın tanısı başlıca klinik bulgulara dayanmaktadır. Ancak ayırıcı tanıda zorluk yaşanan vakalarda biyopsi ile histopatolojik inceleme yapmak gerekebilir.

a) Histopatoloji

Stratum korneumda parakeratoz/hiperkeratoz, nötrofillerin oluşturduğu Munro'nun mikroabseleri görülebilir. Stratum granulozumda hipogranuloz, suprapapiller dermal tabakada kalınlaşma, retelerde düzenli uzama, kalınlaşma ve regüler akantoz görülebilmektedir. Dermal papiller kapillerlerde tortuoz dilatasyon görülebilmektedir.

Püstüler psoriasisde ise epidermiste psoriasiform değişiklikler, epidermise çok sayıda nötrofil göçü, stratum spinosumda Kogoj'un spongioform püstülleri ve üst dermiste lenfositten zengin perivasküler infiltrat görülebilmektedir.

b) Fenomenler

Köbner fenomeni: Derinin travmadan ortalama 1-3 hafta sonra hastalığın elementer lezyonlarını oluşturarak yanıt vermesidir. Psoriasisde spesifik olmayıp liken planus, pitiriazis rozea ve pitiriazis rubra pilaris gibi eritemli skuamlı hastalıklarda, verrü, molluskum gibi viral hastalıklarda da görülebilmektedir(49).

Ters Köbner fenomeni ise travmadan 1-3 hafta sonra psoriasis plağının ortadan kaybolmasına denir.

Mum lekesi fenomeni: Psoriasis plağı künt bir bistüri ile kazınacak olursa sedef renkli kepeklerin görünür hale gelmesine denir ve bu kepekler beyaz parçalar halinde dökülür. Bu olay kumaş üzerine dökülen mum lekesine benzer. Bu fenomen psoriasisde özgü olup histopatolojik olarak parakeratozun bir göstergesidir(49).

Autpitz fenomeni: Psoriatik plak kazındığı zaman toplu iğne başı büyüklüğünde kanama odakları görünür hale gelir. Histopatolojik olarak dermal kapiller dilatasyona işaret eder. Tanıda değerli bir bulgudur. Psoriasisde spesifik olmayıp histopatolojik olarak papillamatozis gösteren hastalıklarda saptanmaktadır.

Son zar fenomeni: Psoriasis plağında skuamların kaldırılmasından sonra lezyon kazımaya devam edilirse lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kalkar

ve yüzeyde bazal membran görülür. Bu, epidermisin dermal papillaları üzerindeki son tabakasıdır ve psoriasis için patognomoniktir

c) Laboratuvar

Psoriasisde plak ve guttat tipte laboratuvar tetkikler tanıda çok anlamlı değildir. Hastalarda infeksiyon varlığında akut faz reaktanlarında artış olabilir. Hiperürisemi görülebilir. Özellikle eritrodermik psoriasisde ve jeneralize püstüller psoriasisde lökositoz, sedimantasyon hızında artış, hipokalsemi, hipoalbuminemi, antistreptolizin-O antikorunda artış ve karaciğer enzimlerinde artış görülebilir. Elektrolitler takip edilmeli, albümin ve protein dengesi izlenmelidir.

Ayırıcı Tanı

Psoriatik plaklar özellikle saçlı deri, kulak arkası, intertrijinal alanlar ve umblikustaysa seboreik dermatitle karışabilir. Seboreik dermatitle skuamalar sarımsı, yağlı görüntüde olup altında eritematöz plak çok fazla beklenmez. Psoriasisde ise plakların altında belirgin eritem bulunmaktadır, saçlı deride saçlı deri çizgisinin dışına taşmaktadır. Seboreik dermatitte psoriasisde tutulması beklenmeyen kaş, nazolabial kıvrım, gövde ön yüz tutulumu daha sıkken psoriasisde eşlik eden klasik psoriatik plaklar bulunabilir.

2.1.8. Komorbiditeler

Psoriasis ile bağlantılı ekstrakutanöz hastalıklara örnekler:

- Psoriatik artrit
- Obezite
- MetS
- Kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık
- Malignite
- Otoimmün hastalıklar
- Kronik böbrek hastalığı
- Alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı
- Kardiyak aritmi

- Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
- Obstrüktif uyku apnesi
- Kemik hastalığı
- Parkinsonizm
- Psikososyal etkiler
- Psikiyatrik bozukluklar
- Migren olarak sayılabilir. Her bir komorbideteler için çalışmalar yapılmıştır.

Yoğunluklu olarak çalışılan konular ile ilgili aşağıda değinilmiştir.

Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit, psoriasis ile birlikte ortaya çıkan inflamatuvar bir seronegatif spondiloartropatidir. Psoriatik artrit gelişen psoriasis hastalarının oranının tahminleri yüzde 7 ile 42 arasında değişmektedir (50).

Hastaların çoğunda psoriasisin deri bulguları eklem hastalığından önce olur(51). Cilt hastalığının ciddiyeti, genellikle artritin ciddiyeti ile ilişkili değildir.

Obezite

Çok sayıda çalışma psoriasis olan hastalarda obezite prevalansının arttığını göstermiştir (52-57).

Çalışmalar ayrıca obezite ve psoriasisin ciddiyeti arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir. Sistemik derlemede ve meta-analizlerde, obez olma riski, şiddetli psoriasis olan hastalarda hafif psoriasis olan hastalara göre daha belirgin bulunmuştur (52).

Obezite ve psoriasis arasındaki ilişkiye birden fazla faktör katkıda bulunabilir. Her ne kadar psoriasisin negatif psikososyal etkisi başlangıçta psoriasisli hastalarda aşırı kilo almanın nedeni olarak düşünülmüş olsa da yeni veriler obezitenin bu hastalık riskini artırabileceğini göstermektedir(57).

Obezite ve psoriasis arasındaki bağlantı için patofizyolojik bir açıklama kesin olarak tespit edilmemiştir. Psoriasis patogeneğinde rol oynayan önemli bir pro-enflamatuar sitokin olan Tümör nekroz faktör (TNF) alfa obezlerde artmış seviyelerde bulunur ve adipoz dokusu tarafından üretilmektedir. Ek sitokinlerin ve adipoz doku tarafından üretilen biyolojik olarak aktif ürünler, interlökin (IL-6), leptin, rezistin, adiponektin gibi, (aynı zamanda adipokinlerin veya adipositokinler olarak da bilinir), ve diğerleri psoriasisın ortaya çıkmasında rol oynadığı düşünülmektedir(58).

Metabolik Sendrom

Yetişkinlerde psoriasis ile MetS arasındaki ilişkiyi değerlendiren 14 gözlemsel çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analizi, psoriasis olan hastaların genel popülasyondaki bireylerden daha fazla MetS geçirme ihtimalinin yüksek olduğunu bulmuştur (59).

Tüm çalışmalar psoriasis ve MetS arasındaki ilişkiyi desteklememiştir. Meta-analize dahil edilmemiş 490 psoriasis hastası ve 682 kontrolden oluşan Kore çalışmasında, iki grup arasında MetS prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (60).

Teoride, hem psoriasis hem de obezite, bu hastalıklarla ilişkili proinflamatuar sitokinler ve adipokinlerin glukoz regülasyonu, lipid durumu ve endotel fonksiyonu üzerindeki etkileri ile MetSa katkıda bulunabilir (58).

Hipertansiyon ve Diyabetes Mellitus

Hipertansiyon ve psoriasis arasındaki ilişki, psoriasisli hastalarda kontrol popülasyonlarına göre hipertansiyonun daha yaygın olduğunu tespit eden çalışmalar vardır(61).

Psoriasis popülasyonunda diyabet prevalansının arttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(62).

Hem psoriasis hem de hipertansiyonu olan hastalarda hipertansif tedavinin daha yoğun yapılmasının gerektiği gözlemlenmektedir(63). Kontrolsüz hipertansiyon ile psoriasis ciddiyeti arasında pozitif bir doz-yanıt ilişkisi bulunmaktadır (64).

Psoriasis ve diyabet ile psoriasis ve hipertansiyon arasındaki ilişki için patofizyolojik mekanizmalar belirsizdir. Psoriasisdeki kronik enflamatuvar durum katkıda bulunan önemli bir faktör olabilir.

Aterosklerotik Hastalık

Psoriasis, kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalık dahil olmak üzere aterosklerotik vasküler hastalık gelişimi için risk artışı ile ilişkilidir(3).

Psoriasis hastalarında ateroskleroz hakkındaki çoğu veri kalp hastalığına odaklanmaktadır. Kuzey Amerika, Avrupa ve Çin'den yapılan çalışmalar da dahil olmak üzere birçok çalışma, bu popülasyonda miyokard infarktüsü (MI) için yüksek bir risk tespit etmiştir(3).

Psoriasis hastalarında tespit edilen MI riski, yaş, cinsiyet, sigara içimi, MI öncesi, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi ve vücut kitle indeksi(VKİ) gibi önemli kardiyovasküler risk faktörleri dışlandıktan sonra bile artmış bulunmuştur. Genç hastalar riskteki en büyük artışı göstermişlerdir.

Kalp hastalığına ek olarak, inme ve periferik vasküler hastalıklar da dahil olmak üzere diğer aterosklerotik hastalık belirtileri, psoriasisli hastalarda artmış sıklıktadır(65).

Malignite

Psoriasisli bireylerin lenfoma gelişme ihtimalinin daha yüksek olduğu ve özellikle kutanöz T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma ile ortaya çıkan en güçlü ilişkilerle bulunmuştur (66, 67).

Psoriasis popülasyonunda melanom dışı cilt kanseri riski de artmıştır(68)

Çeşitli faktörler, psoriasis olan hastalarda immün baskılayıcı veya immünomodülatör tedavilerin etkileri ve kronik enflamatuvar durumun varlığı da dahil olmak üzere artmış bir malignite oranına katkıda bulunabilir (69)

Otoimmün Hastalıkları

Genel popülasyonla karşılaştırıldığında, psoriasis olan kişilerde otoimmün hastalıkların görülme olasılığı daha yüksektir. Psoriasisli yaklaşık 23.000

hastayı içeren retrospektif bir kohort çalışmasında, alopesi areata için gözlenen en yüksek risk artışıyla, ardından çölyak hastalığını takip eden çoklu otoimmün hastalıklar, sistemik skleroz, Crohn hastalığı, vitiligo ve diğer hastalıklar için risk artışı tespit edilmiştir (70).

Kronik Böbrek Hastalığı

Psoriasisli hastalarda kronik böbrek hastalığı riski daha fazla olabilir. Psoriasis olan ve olmayan erişkinlerde orta ila ileri derecede kronik böbrek hastalığı riskini karşılaştırmak için yapılan ilk popülasyon temelli kohort çalışması, ağır psoriasisli hastalarda kronik böbrek hastalığı için yüksek bir risk bulmuştur (71)

Nonalkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı

NAYKH

Psoriasisli hastalarda karaciğer hastalığı, özellikle NAYKH ve siroz riski artışı tespit edilmiştir (72-74).Psoriasisli, psoriatik artrit veya romatoid artritli hastaların kohort çalışması, psoriasisli yaklaşık 197.000 hastayı ve psoriatik artritli yaklaşık 12.000 hastayı ve eşleşmiş kontrolleri içeren bu grupların her ikisinde de karaciğer hastalığı için yüksek risk bulmuştur (72).

Psoriasis ayrıca NAYKH'nin daha büyük şiddeti ile de ilişkili olabilir. Psoriasisli 142 hastanın yüzde 59'unda NAYKH saptanan bir çalışmada, psoriasisli ve NAYKH'li hastaların psoriasisli olmayan hastalara göre ciddi karaciğer fibrozu geçirme ihtimalinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (73).

Psikososyal Etkiler

Psoriasis yetişkinlerin ve çocukların yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilir. Psoriasis hastalarında kötü benlik saygısı, cinsel işlev bozukluğu, anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesi dahil olmak üzere çeşitli psikopatolojilerin yüksek oranları bildirilmiştir (75-83).

Psikiyatrik bozukluklar: Klinik şiddeti her zaman psoriasisin duygusal durumu ile ilişkili olmadığı için (80, 83, 84).klinisyenler hafif psoriasis olan hastaların bile hastalıkla ilgili önemli psikiyatrik bozukluk yaşayabileceği konusunda bilinçli kalmalıdır.

Psikolojik rahatsızlık, psoriasis tedavilerine verilen tepkiyi bozabilir. Örneğin, PUVA ile tedavi edilen bir psoriasis hastası kohortunda, patolojik veya üst düzey endişe, hastalığın temizlenmesini sağlamak için gereken zamanın önemli bir belirleyicisidir (85).

Alkol Bağımlılığı: Psoriasis olan hastalar arasında alkol kullanımı ve kötüye yaygınlığına dair veriler sınırlıdır. Epidemiyolojik çalışmalar psoriasisli bireylerde artmış alkol tüketimi ve artmış alkol kötüye kullanımı prevalansını bulmuştur(86-88).

Komorbiditeler Değerlendirme ve Yönetim

2008 Amerikan Kardiyoloji Dergisi Editörünün Psoriasis ve Koroner Arter Hastalığı Konsensüsü, orta ila şiddetli psoriasisli hastaların potansiyel koroner arter hastalığı riski artışı konusunda bilgilendirilmelerini önermiştir. (89). Ek olarak, panel orta ila şiddetli psoriasis olan hastalar için aşağıdaki önlemlerin uygulanmasını ve daha hafif hastalığı olan hastalar için bu önlemlerin dikkate alınmasını önermektedir:

- KAH'nın kişisel ve aile geçmişinin değerlendirilmesi
- Kan basıncının yıllık değerlendirmesi
- Lipit profillerinin taranması ve açlık kan şekeri
- KAH için risk faktörlerinin tedavisi

Kardiyovasküler riski tanımlamak ve azaltmak için standart önerileri desteklemeye ek olarak (örneğin, sigarayı bırakma, kilo kaybı ve fiziksel aktivite), konsensüs paneli aşağıdakileri önerileri:

- Depresyonu tanımak ve kontrol etmeli.
- Alkol alımının ölçülmesi.
- Lenfoma, kutanöz maligniteler ve katı tümörler belirtileri için uyanıklık (yaşa uygun tarama, immün baskılayıcılar veya PUVA tedavisi öyküsü olan hastalarda yıllık muayenesi, psoriasis için atipik görünen plakların kontrolü).

- Psoriatik artrit gelişimi için rutin izleme. Kardiyoloji, gastroenteroloji, hepatoloji, nefroloji, psikiyatri ve göğüs hastalıkları gibi uzmanlara yönlendirmek, belirli komorbiditelerde belirti veya semptomların varlığına bağlı olarak faydalı olabilir.



2.2. METABOLİK SENDROM

Hem tip 2 diyabet hem de KVH (abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon) için metabolik risk faktörlerinin birlikte ortaya çıkması, "MetS" tanımını ortaya çıkardı (90). Diğer isimler arasında X sendromu, insülin direnci sendromu, ölümcül dördü veya obezite dislipidemi sendromu yer almaktadır (91). Genetik yatkınlık, egzersiz eksikliği ve vücut yağ dağılımı, belirli bir obez hastanın açıkça diyabetik hale gelme veya KVH geliştirme olasılığını etkiler.

MetS, normal koroner arterleri olan hastalarda angina pektorisin meydana geldiği sendrom X adı verilen başka bir bozuklukla karıştırılmamalıdır.

2.2.1. Tanım

MetS için çeşitli tanımlamalar vardır ve bu da farklı kriterler kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edilen verilerin karşılaştırılmasında bazı zorluklara yol açmaktadır (metsend tanı kriterleri)(Tablo 3). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III) en yaygın kullanılanıdır (92).

NCEP ATP III MetS kriterleri, 2005 yılında Amerikan Kalp Birliği (AHA) / Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI) 'nin açıklamasında güncellenmiştir (93, 94). Kriterler,

- Erkeklerde ≥ 102 cm (40 inç) ve kadınlarda ≥ 88 cm (35 inç) bel çevresi
- 150 mg / dL (1.7 mmol / L) serum trigliseritleri veya yüksek trigliseritler için ilaç tedavisi alıyor olmak
- Serum yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol erkeklerde < 40 mg / dL (1 mmol / L) ve kadınlarda < 50 mg / dL (1.3 mmol / L) veya düşük HDL kolesterol için ilaç tedavisi
- Kan basıncı $\geq 130 / 85$ mmHg veya yüksek kan basıncı için ilaç tedavisi
- Açlık plazma glukozu (FPG) ≥ 100 mg / dL (5.6 mmol / L) veya yüksek kan şekeri için ilaç tedavisi

Uluslararası Diyabet Federasyonu - Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF), 2006 yılında MetS kriterlerini güncelledi [26]. Bel çevresi, bu tanımda, farklı

ırk / etnik köken grupları için belirlenmiş farklı bel çevresi eşikleri ile birlikte, temel bir unsur olarak alındı.

Tablo 2: Etnik kökene özgü bel çevresi

Etnik Köken	Erkek	Kadın
Avrupa	≥94cm ≥102 cm*	≥80cm ≥88cm*
Güney Asya	≥90cm	≥80cm
Çin	≥90cm	≥80cm
Japon	≥90cm	≥80cm
Güney ve Merkez Amerika	≥90cm	≥80cm
Sahra altı Afrika	≥94cm	≥80cm
Ortadoğu /Doğu Akdeniz	≥94cm	≥80cm

Bel çevresine ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi:

- Trigliseritler 150 mg / dL (1.7 mmol / L) veya yüksek trigliserit tedavisi
- HDL kolesterol, erkeklerde <40 mg / dL (1.03 mmol / L) veya kadınlarda <50 mg / dL (1.29 mmol / L) veya düşük HDL tedavisi
- Sistolik kan basıncı ≥130, diyastolik kan basıncı ≥85 veya hipertansiyon tedavisi
- FPG ≥100 mg / dL (5.6 mmol / L) veya önceden teşhis edilmiş tip 2 diyabet, FPG'si yüksek olan hastalarda oral glukoz tolerans testi önerilir, ancak gerekli değildir

Amerika'da Ulusal Sağlık ve Beslenme Muayenesi Anketi (NHANES) 1999 - 2002 veri tabanındaki verilere göre, NCEP ATP III 2001 kriterleri alındığında %34,5 IDF kriterleri alındığında %39 MetS oranı vardır(95).

Framingham çalışmasından elde edilen veriler, MetS'un ATP III, IDF ve Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) tanımları kullanılarak incelendiğinde, tip 2 diyabet ve KVH için yaklaşık aynı oranlarda MetS ilişkisi gözlemlenmiştir(95).

Tablo 3: Metabolik Sendrom Kılavuzları (96, 97)

Klinik ve biyokimyasal özellikler	WHO 1998	EGIR 1999	NCEP ATP III 2001	AACE 2003	IDF 2005	AHA/NHLB 2005	TEM 2005	IDF 2006	CONSENSUS (AHA/NHLBI+IDF) 2009
İnsülin direnci	Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu, T2DM veya düşük insülin duyarlılığı artı aşağıdakilerden herhangi ikisi	Plazma insülin konsantrasyonu diyabetik olmayan hastaların >% 75'ini, artı aşağıdakilerden herhangi ikisini	Herhangi 3 tanesinden sonra	Bozulmuş glukoz toleransı veya bozulmuş açlık glukozu, artı aşağıdakilerden herhangi biri		Herhangi 3 tanesinden sonra			Herhangi 3 tanesinden sonra
Obesite	Abdominal obesite (bel-kalça oranı kadınlarda > 0,9 erkeklerde > 0,85 veya VKİ > 30 kg/m ²)	Bel çevresi erkeklerde ≥ 94cm kadınlarda ≥ 80 cm	Bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm kadınlarda ≥ 88 cm	VKİ ≥ 25 kg / m ²	VKİ > 30 kg / m ² veya etnik kökene özel değerleri olan bel çevresi "ayrıca aşağıdakilerden herhangi ikisi	B.Ç. ≥ 102 cm erkeklerde, ≥ 88 cm kadınlarda	B,K ≥ 94 cm erkeklerde, ≥ 80 cm kadınlarda ya da BMI > 30 kg / m ²	B,K ≥ 94 cm erkeklerde, ≥ 80 cm kadınlarda ya da VKİ > 30 kg / m ²	Yükseletilmiş B,Ç (nüfusa ve ülkeye özgü tanımlar)
Kan şekeri konsantrasyonu	Bozulmuş glukoz toleransı, bozulmuş açlık glukozu veya T2DM	AKŞ ≥ 110 mg/dL	AKŞ ≥ 110 mg/dL	Bozulmuş açlık glukozu veya bozulmuş glukoz toleransı	AKŞ ≥ 110 mg/dL	AKŞ ≥ 110 mg/dL	AKŞ ≥ 110-125 mg/dL	AKŞ ≥ 110 mg/dL	AKŞ ≥ 100 mg / dL veya diyabet tedavici
Hipertansiyon	KB ≥ 140/90 mm Hg	KB ≥ 140/90 mm Hg veya antihipertansif ilaçlarla	KB ≥ 130/85 mm Hg	KB ≥ 130/85 mm Hg	KB ≥ 130/85 mm Hg veya antihipertansif ilaçlarla tedavi	KB ≥ 130/85 mm Hg veya antihipertansif ilaçlarla	KB sistolik > 130 mmHg ya da diastolik > 85 mmHg. Ya da tedavi	KB sistolik > 130 mmHg ya da diastolik > 85 mmHg. Ya da tedavi	KB ≥ 130/85 mm Hg. veya antihipertansif tedavi
Trigliserid (TG)	TG 150 mg / dL	TG 150 mg / dL tedavi	TG 150 mg / dL	TG 150 mg / dL	TG 150 mg / dL tedavi	TG 150 mg / dL tedavi	TG 150 mg / dL	TG 150 mg / dL tedavi	TG 150 mg / dL tedavi
HDL- Kolesterol (HDL)	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın	HDL < 39 mg / dL erkek ve kadın ya da tedavi	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın ya da tedavi	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın ya da tedavi	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın ya da tedavi	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın	HDL < 40 mg / dL erkek ve < 50 mg / dL kadın ya da tedavi
Diğerleri	İdrar albümin anlımı ≥ 20mcg/dk								
Gerekli kriter sayıları	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)	≥ 3 (4 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)			≥ 2 (5 kriterden)	≥ 2 (4 kriterden)	

AACE, Amerikan klinik Endokrinologlar derneği ACR Albümin-kreatin oranı; AHA, Amerikan Kalp Birliği; VKİ, vücut kitle indeksi; KB, kan basıncı; EGIR, Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu; AKŞ, açlık kan şekeri; HDL, yüksek yoğunluklu lipoprotein; IDF, Uluslararası Diyabet Federasyonu; NCEP ATP II, Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli (Yetişkin Tedavi Paneli III); NHLBI, Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü; T2DM, tip 2 diabetes mellitus; TG, trigliseritler; BK bel-çevresi WHO dünya sağlık örgütü a: Sahra altı Afrikalılar ve Doğu Akdeniz ve Orta Hızlı (Arap) popülasyonları için, erkeklerde > 90 cm, kadınlarda > 80 cm; etnik Güney ve Orta Amerikalılar için b: Glukoz konsantrasyonunu desilitre başına miligramdan litre başına milimole dönüştürmek için 0,0555 ile çarpın. c: Trigliserit konsantrasyonunu desilitre başına miligramdan litre başına milimole çevirmek için 0,0113 ile çarpın. HDL-kolesterol konsantrasyonunu desilitre başına miligramdan litre başına milimole dönüştürmek için 0,02586 ile çarpın.

2.2.2. Epidemiyoloji

MetS giderek daha yaygın hale geliyor. 2005 revize ATP III kriterlerine göre tanımlanan MetS, 1990'lı yılların başında yapılan başlangıç muayenesinde diyabet veya kardiyovasküler hastalığı bulunmayan, 22 ila 81 yaşlarındaki 3323 Framingham Kalp Çalışması katılımcılarında değerlendirildi (98).Başlangıçta, MetS'un prevalansı erkeklerde yüzde 26,8 ve kadınlarda yüzde 16,6 idi. Sekiz yıllık takip süresinden sonra, erkekler arasında prevalansta yüzde 56 artış, kadınlarda yüzde 47 artış saptanmıştır.

2.2.3. Risk Faktörleri

Artan vücut ağırlığı, MetS için önemli bir risk faktörüdür. NHANES III'te MetS normal kiloluların yüzde 5'inde, aşırı kilolu olanların yüzde 22'sinde ve obez olanların yüzde 60'ında mevcuttu (99).

İnsülin direnci ile ilişkili 19 ortak genetik varyantı değerlendiren genom çapında bir ilişki çalışmasında (yüksek açlık insülin konsantrasyonları ile tanımlanmıştır), genel popülasyonda genetik olarak yaygın, ince bir lipodistrofi formuyla tutarlı bir metabolik profil tanımlanmıştır (100).Bu 11 genetik varyant, artan metabolik risk özellikleri, karaciğer belirteçleri, tip 2 diyabet ve koroner arter hastalığı seviyeleri ile birlikte düşük vücut kitle indeksi (VKİ) ve artmış viseral-subkutan adipoz doku oranı ile ilişkilidir.

Yaşa, ırk, kilo, menopoz sonrası durum, sigara içme, düşük hanehalkı geliri, yüksek karbonhidrat diyeti, alkol tüketimi ve fiziksel hareketsizlik sayılabilir.(101, 102)Atipik antipsikotik ilaçların, özellikle klozapinin kullanılması, MetS riskini önemli ölçüde arttırmaktadır (103).

Ebeveynlerin MetS öyküsü riski artırır ve genetik faktörler çocuklarda MetS'un özellik düzeylerindeki değişimin yüzde 50'sini oluşturur (104-107).

2.2.4. Klinik

MetS, tip 2 diyabet ve / veya kardiyovasküler hastalıkların gelişmesi için önemli bir risk faktörüdür.

Yüksek metabolik risk altındaki hastaların belirlenmesi - Sağlık hizmeti sağlayıcıları rutin klinik ziyaretlerinde metabolik risk için bireyleri

değerlendirmelidir. Endokrin Topluluğu klinik kılavuz ilkeleri, bir veya daha fazla risk faktörü olan kişilerde üç yıllık aralıklarla değerlendirme önermektedir. Değerlendirme, kan basıncı ölçümü, bel çevresi, aç karnına lipit profili ve aç karnına glikoz içermelidir(108).

MetSu olduğu tespit edilen hastalarda tip 2 diyabet ve KVH risklerini azaltmak için agresif yaşam tarzı müdahalesi (ağırlık azaltma, fiziksel aktivite) önerilmektedir. KVH riski için Framingham Risk Puanı veya Sistemik Koroner Risk Değerlendirmesi (SCORE) gibi bir risk değerlendirme algoritması kullanılarak 10 yıllık risk değerlendirme, bireyleri düşük kan basıncı ve kolesterol için tıbbi müdahale için hedeflemede yararlıdır.

Framingham popülasyonu üzerine yapılan bir çalışmada, MetSu olmayan obez kişilerde diyabet veya KVH riski önemli derecede artmamıştır (109).MetSu olan obez kişilerde diyabet için 10 kat artış riski ve MetSu olmayan normal kilolu insanlara göre KVH için iki kat artış riski vardı. Normal kilolu kişilerde, MetS için 2005 ATP III kriterlerini revize eden diyabet için dört kat artmış, KVH için üç kat artmış risk vardı.

Bu nedenle, orta derecede obez bireylerin tümü KVH veya diyabet gelişimi için aynı risk altında değildir, riskler insülin duyarlılığının bir fonksiyonu olarak farklılık gösterir, insüline dirençli, obez bireyler en yüksek risk altındadır.

Risk, MetS olan bireylerde altta yatan subklinik KVH) ile ilişkili olabilir (110). MetS ayrıca aşağıdakiler dahil obezite ile ilgili çeşitli bozukluklarla da ilişkilendirilmiştir:

- Steatoz, fibroz ve sirozlu yağlı karaciğer hastalığı (111-113).
- Hepatoselüler ve intrahepatik kolanjiokarsinom.
- Kronik böbrek hastalığı (KBH, glomerüler filtrasyon hızı en az 60 olarak tanımlanan mL / dakika 1.73 m başına 2) ve mikroalbuminüri (114, 115). Bir çalışmada, çok değişkenli analizde MetS hem KBH hem de mikroalbuminüri riskini anlamlı olarak arttırmıştır (115).
- Polikistik over sendromu (116).
- Obstrüktif uyku apnesi dahil uykuda solunum bozukluğu (117, 118).
- Hiperürisemi ve gut (119, 120)

2.2.5. Tedavi

2001'de Yetişkin Tedavi Paneli III (ATP III), MetS'lu hastalarda iki ana tedavi hedefini önermiştir. Bu hedefler Amerikan Kalp Birliği (AHA) ve Ulusal Sağlık Enstitüleri'nin (NIH) bir raporuyla (tablo 3) ve Endokrin Derneği'nin klinik kılavuzları ile güçlendirilmiştir. (121-123).

- Kilo yöneti ve fiziksel aktiviteyi artırıp, aşırı kilo / obezite ve fiziksel hareketsizlik tedavi edin
- Yaşam tarzı değişikliklerine rağmen devam etmeleri durumunda kardiyovasküler risk faktörlerini tedavi edin

Yaşam tarzı değişikliği - MetS'un tedavisinde primer tedavi kilo azaltmaya ve artan fiziksel aktiviteye odaklanan agresif yaşam tarzı değişikliğidir (124-126).Kilo yönetiminin MetS bileşenlerinin ilerlemesini önlemedeki önemi, Genç Yetişkinlerde Koroner Arter Risk Gelişimi (CARDIA) çalışması ile gösterilmiştir (127).

Tedavi kilo azaltma, diyet, egzersiz ve olası farmakolojik tedaviyi içeren, orlistat'ta olduğu gibi çok modlu bir yaklaşımla en iyi şekilde sağlanır (127, 128).

Diyet - MetS tedavisi için çeşitli diyet yaklaşımları önerilmiştir.

- Akdeniz diyeti faydalı olabilir.Akdeniz diyetini (meyvelerde, sebzelerde, kuruyemişlerde, tam tahıllarda ve zeytinyağında yüksek) düşük yağlı bir diyetle karşılaştıran bir çalışmada, Akdeniz diyet grubundaki deneklerde daha fazla kilo kaybı, daha düşük kan basıncı ve iyileşmiş lipid profilleri, azalmış insülin direnci ve düşük inflamasyon ve endotel disfonksiyonu marker seviyelerinde düşüş görülmüştür.(129).
- Hipertansiyonu Durdurmak İçin Diyet Yaklaşımları (DASH) diyeti, günlük sodyum alımı 2400 mg ile sınırlıdır ve Akdeniz diyetinden daha fazla alım vardır. Ağırlık azaltıcı diyet yerine sağlıklı gıda seçimlerini vurgulayan diyet ile karşılaştırıldığında, trigliseritlerde, diyastolik kan basıncı ve açlık kan şekerlerinde önemli düzelmeler sağladığı gözlenmiştir. (130).
- Düşük glisemik indeksi olan yiyecekler glisemiye ve dislipidemiye iyileştirebilir (131). Glisemik indeks/glisemik yükte düşük, rafine

tahılları tam tahıllarla, meyvelerle ve sebzelerle değiştirerek ve yüksek glisemik içecekleri ortadan kaldıran bir diyet özellikle MetSu olan hastalar için faydalı olabilir. Glisemik indeksin kendisinin, düşük glisemik indeks diyetine eşlik eden yüksek lifli gıdalardaki artışa karşı etkisi belirsizdir (132).

- Yüksek lifli diyet (≥ 30 g / gün) , AHA'nın önerdiği (meyve, sebzeler, tam tahıllı, yüksek lifli, yağsız hayvansal ve bitkisel proteinler, şekerin azaltılmasıyla) daha karmaşık bir diyete kıyasla benzer kilo kaybına neden oldu(133).

Egzersiz - Fiziksel aktivite kılavuzları egzersiz için pratik, düzenli ve ılımlı rejimler önerir. Standart egzersiz nerisi günlük minimum 30 dakikalık orta şiddette (tempolu yürüme gibi) fiziksel aktivitedir. Fiziksel aktivite seviyesinin arttırılmasının faydalı etkiyi daha da arttırdığı görülmektedir (134).

Karın yağ dokusunun liposuction ile çıkarılması insülin duyarlılığını veya koroner kalp hastalığı (KKH) için risk faktörlerini iyileştirmez, bu da diyet ve egzersizle indüklenen negatif enerji dengesinin kilo kaybının metabolik faydalarını elde etmek için gerekli olduğunu düşündürür (135).

Tip 2 diyabetin nlenmesi - MetSu kesin olarak ele almamasına rağmen, klinik denemeler yaşam tarzı modifikasyonlarının riskli hastalarda tip 2 diyabetin gelişme riskini ve KVH için risk faktörü seviyelerini önemli lde azaltabileceğini göstermiştir.

Oral hipoglisemik ajanlar - Tip 2 diyabeti tedavi etmek için kullanılan oral hipoglisemik ajanlar arasında, metformin ve tiyazolidindionlar (rosiglitazon ve pioglitazon), insülin duyarlılığını arttırarak kısmen glukoz toleransını arttırır. Bu ajanların diyabetin nlenmesinde MetSlu hastalarda rolü kesin olarak belirlenmemiş ve ayrıca rosiglitazon piyasadan kaldırılmıştır.

- Metformin, glukoz toleransı bozulmuş kişilerde diyabet gelişimini önleyebilir veya geciktirebilir. Hem yoğun yaşam tarzı müdahalesi hem de metformin tedavisi, başlangıçta sendromu olmayan hastalarda MetS'un önlenmesinde etkili olmuştur (136).

Diyabetik olmayan MetSlu hastalarda glisemik kontrol hedefleri hakkında veri yoktur. neriler, IFG ve IGT'yi bazal ağırlığın yaklaşık yüzde 5 ila 10'u kadar kilo kaybı ile tedavi etmek, orta derecede yoğun fiziksel aktivite günde

en az 30 dakika, ve düşük doymuş yağ, trans yağ, kolesterol ve basit şeker alımını içeren diyet terapisi ve meyve, sebze ve tam tahıl alımının artması olabilir.

Herhangi bir ajan ile diyabet için rutin farmakoterapi önerilmemektedir. Bununla birlikte, hem IFG hem de IGT olan bazı kişilerde metformin düşünülebilir. Ayrıca, hastalar diyabetik tanı eşiğini geçtiğinde, metformin ile acil tedavi önerilmektedir(137).

Lipit düşürücü - ATP III , tip 2 diyabetli hastalarda ikincil korunma için 100 mg / dL'den (2,6 mmol / L) daha düşük bir hedef serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol önermektedir (122).

Kanıtlar, MetSu, lipid yönetimi hedefleri açısından koroner risk eşdeğeri olarak desteklememektedir (138).

Antihipertansif terapi - Tip 2 diyabette hipertansiyon tedavisinde kullanılan anjiyotensin-dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin (ARB) insülin direncini azaltmaya yardımcı olabileceği konusunda çelişkili veriler vardır(95).

Hipertansiyon kontrolü, diabetes mellituslu hastalarda önemlidir. Hedef kan basıncı, genel popülasyonda olduğundan biraz daha düşük olabilir ve proteinüri ile diyabetik nefropatinin varlığı veya yokluğu ile değişir. Alt hedefin MetS'lu hastalar için geçerli olup olmadığı açık değildir, ancak böyle bir amaç için hedef alınması makul olabilir(95).

2.3. ON ALKOLİK YAĞLI KARACİĞER

2.3.1. Tanım

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), sekonder hepatik yağ birikimi için başka bir nedenin bulunmadığı hepatik steatozun varlığını ifade eder. NAYKH siroza ilerleyebilir ve çoğu kriptojenik sirozun nedenidir

NAYKH, nonalkolik basit yağlı karaciğer ve nonalkolik steatohepatite (NASH) ayrılmıştır. Basit steatozda hepatik steatoz mevcutken belirgin bir hepatit kanıtı yokken, NASH'de hepatik steatoz yanısıra histolojik olarak hepatik inflamasyon mevcuttur (139, 140). NASH'i tanımlamak için kullanılan diğer

terimler arasında psödoalkolik hepatit, alkol benzeri hepatit, yağlı karaciğer hepatiti, steatonekroz ve diyabetik hepatit bulunur.

2.3.2. Epidemiyoloji

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı dünya çapında görülmektedir ve merkezi obezite, tip 2 diabetes mellitus, dislipidemi ve MetS için ana risk faktörlerinin yaygın olduğu Batı sanayileşmiş ülkelerde en sık görülen karaciğer hastalığıdır Dünya çapında, NAYKH prevalansı yüzde 6-35 raporlanmıştır (141).

Asya-Pasifik bölgelerinde NAYKH prevalansı, çalışılan popülasyona bağlı olarak yüzde 5 ila 30 arasında değişmektedir (142).

NAYKH'nın olan hastalarda (özellikle NASH ile olanlar), MetS, obezite, sistemik hipertansiyon, dislipidemi, insülin direnci, diyabet birliktelikleri gözlenmektedir.

Yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi düzeltildikten sonra, MetS şiddetli fibrozis riski ile ilişkiliydi bulunmuştur.

NAYKH'nin kolesistektomi ile ilişkili olduğunu gösteren veriler de vardır. Bu, ABD'den yapılan popülasyona dayalı bir ankette 12.232 kişilik bir grup kullanılarak incelenmiştir (143). Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, diyabet ve kolesterol düzeyleri gibi faktörleri kontrol ettikten sonra, kolesistektomi yapılan hastaların kolesistektomi geçirmemiş olanlardan iki kat daha fazla NAYKH olma riski bulunmuştur(143). Kolesistektomi yapılmamış safra kesesi taşı olan hastalarda NAYKH sıklığında artış görülmemiştir.

Obezite ile ilişkilerinden bağımsız olarak NAYKH ile ilişkili olan diğer koşullar arasında polikistik over sendromu, hipotiroidizm, obstrüktif uyku apnesi, hipopitüitarizm ve hipogonadizm yer alır (144, 145).

2.3.3. Klinik

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı olan hastaların çoğu asemptomatiktir, ancak NASH olan bazı hastalar yorgunluk, halsizlik ve belirsiz sağ üst karın rahatsızlığından şikayet edebilirler (146).Laboratuar testlerinde karaciğer

aminotransferazların yüksekliği veya abdominal görüntülemede tesadüfen hepatik steatoz saptandığında, dikkat edilmesi gerekmektedir.

Fiziksel bulgular - NAYKH'li hastalarda karaciğerin yağ infiltrasyonu nedeniyle fizik muayenede hepatomegali olabilir (139, 147-151)Bazı hastalarda hepatomegali, NAYKH'nin belirtisidir. NAYKH'li hastalarda bildirilen hepatomegali sıklığı çok değişkendir:

Laboratuvar bulguları - NAYKH'li hastalarda aspartat aminotransferaz (AST) ve alanin aminotransferaz (ALT)' de hafif veya orta dereceli yükselmeler olabilir, ancak normal aminotransferaz seviyeleri NAYKH'yi dışlamaz (152-154). NAYKH'li hastalar arasındaki anormal transaminazların gerçek prevalansı belirsizdir, çünkü NAYKH'li birçok hasta anormal aminotransferazlar ile teşhis edilir. AST ve ALT normalin üst sınırının iki ila beş katı yksekliginde ve AST/ALT oranı birden azdır(155-157).Aminotransferaz yükselmesinin derecesi hepatik inflamasyon veya fibrozisin derecesini öngörmez ve normal bir alanin aminotransferaz klinik olarak önemli histolojik hasarı dışlamaz (146, 154, 158).

Alkalin fosfataz, normalin üst sınırının iki ila üç katı kadar yükselebilir. Serum albumin ve bilirubin düzeyleri normalde normal aralıktadır ancak siroz gelişen hastalarda anormal olabilir. Siroz gelişen hastalarda görülebilen diğer laboratuvar anormallikleri uzamış protrombin zamanı, trombositopeni ve ntopenidir.

NAYKH'li hastalarda yüksek serum ferritin konsantrasyonu veya transferrin doygunluğu olabilir (146, 150).NAYKH hastalarında normalin üst sınırının 1.5 katından daha büyük bir serum ferritin, daha yüksek alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı aktivite skoru (ve dolayısıyla NASH) ve ileri hepatik fibrozis ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar vardır (159).NAYKH'li hastalar ayrıca pozitif serum otoantikrlarına sahip olabilir (antinükleer antikor, antismooth kas antikoru), ancak bu bulguların önemi belirsizdir (145).

Radyografik bulgular - NAYKH'li hastalarda radyografik bulgular, ultrasonda ekojenite artışı, BT'de hepatik zayıflama ve manyetik rezonans görüntülemede (MRG) artmış yağ sinyali içerir.

İlişkili bozukluklar - NAYKH ile ilgili bulgulara ek olarak, hastalar sıklıkla MetSla ilişkili bulgulara sahiptir.

2.3.4. NAYKH Tanısı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) tanısı aşağıdakilerin tümünü gerektirir (145).

- Hepatik steatozun görüntüleme veya biyopsi ile gösterilmesi
- Yüksek alkol tüketiminin hariç tutulması
- Hepatik steatozun diğer nedenlerinin dışlanması
- Eşlik eden kronik karaciğer hastalığının olmaması

Radyolojik bir değerlendirme yapılanlarda, radyolojik bulgular, hepatik steatozun diğer nedenleri dışlanmışsa, tanı koymak için genellikle yeterlidir. Hastaların çoğunda endike olmamakla birlikte, eğer teşhis net değilse veya karaciğer hasarının derecesini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi yapılabilir. Ek olarak, karaciğer biyopsisi, non-alkolik yağlı karaciğeri (NAFL) non-alkolik steatohepatitten (NASH) ayırt etmek için şu anda mevcut olan tek yöntemdir.

Laboratuvar testleri - Serum aminotransferaz ve ferritin seviyeleri gibi laboratuvar testleri NAYKH'de sıklıkla anormaldir. Bununla birlikte, bu anormallikler tanı koymak için gerekli değildir.

Bununla birlikte, hepatik steatozun ayırıcı tanısında diğer koşulları değerlendirmek için laboratuvar testleri gereklidir.

NAYKH ayırıcı tanı, önemli alkol kullanımı, açlık, ilaç kullanımı ve gebelikle ilişkili hepatik steatoz gibi potansiyel nedenleri belirlemek için ayrıntılı bir geçmişle başlar.

Tüm hastalarda aşağıdaki testler bakılmalıdır:

- Anti-hepatit C virüsü antikoru.
- Hepatit A IgG.
- Hepatit B yüzey antijeni, yüzey antikoru ve çekirdek antikoru.
- Plazma demiri, ferritin ve toplam demir bağlama kapasitesi.

- Serum gammaglobulin seviyesi, antinükleer antikor, anti- düz kas antikoru ve anti-karaciğer / böbrek mikrozomal antikoru-1

Hastanın öyküsü, ilişkili semptomlar ve aile öyküsü temelinde göz önünde bulundurulması gereken diğer bozukluklar arasında Wilson hastalığı, tiroid bozuklukları, çölyak hastalığı, alfa-1 antitripsin eksikliği, HELLP ve Budd-Chiari sendromu sayılabilir.

Radyografik incelemeler - Çeşitli radyolojik yöntemler NAYKH'yi saptayabilir, ancak alkolsüz yağlı karaciğerin (NAFL) histolojik alt tipleri ile alkolsüz steatohepatitin (NASH) ayırt etmek için rutin olarak hiçbir görüntüleme yöntemi kullanılmaz. Daha önce görüntüleme yapılmamış hastalardan ultrason bakılması yaklaşımı tercih edilir. Bununla birlikte, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de hepatik steatozu tespit edebilir.

Aşağıdaki koşulların tümü karşılandığı takdirde, NAYKH'yi teşhis etmek için radyografik bir tanının yeterli olduğu düşünülebilir.

- Radyografik görüntüleme
- Hastanın karaciğer hastalığı için diğer nedenlerin dışlanması
- Siroz belirti veya semptomları olmaması
- Hasta, ileri derecede fibrozis veya siroz riski altında olmaması

Bu kriterlere uyulmazsa, tanı koymak veya karaciğer hasarı derecesini değerlendirmek için karaciğer biyopsisi gerekmektedir.

Ultrasonografide yağlanma ses dalgalarının geçişini azaltır yaygın yağ infiltrasyonu nedeniyle NAYKH'da hiperekoik bir doku veya parlak bir karaciğer ortaya çıkar. Evre (grade) 1 de böbrek korteksine göre minimal artışı sözkonusudur ve dalak ile benzer ekodadır. Evre 2'de karaciğer görüş derinliği azalır, ancak diyafram seçilebilir iken evre 3'de görüş derinliği azalır diyafram seçilemez (160).

Titreşim kontrollü transient elastografi - Karaciğer sertliğine bağlı fibrozisi derecelendirmek için rutin olarak kullanılan titreşim kontrollü transient elastografi, hepatik steatozu derecelendirmek için de geliştirilmektedir (161-163). Bununla birlikte, elastografi ölçümlerinin nasıl tekrarlanabilir, geçerli ve klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermek için ek verilere ihtiyaç vardır.

BT, MRG ve manyetik rezonans spektroskopisi - Hem BT hem de MRG, steatozu tanımlayabilir ancak inflamasyon veya fibrozu saptamak için yeterince duyarlı değildir (164)Manyetik rezonans spektroskopisi (MRS) kalitatif veya yarı kantitatif değil kantitatif olma avantajına sahiptir, ancak yaygın olarak bulunmaz (165).

Karaciğer biyopsisinin rolü - Karaciğer biyopsisi NAYKH tanısı için altın standart olsa da, birçok durumda hastanın öyküsü, laboratuvar testleri ve diğer bulguların dışlanması koşuluyla görüntüleme bulgularına dayanarak varsayımsal bir tanı konulabilir. Ancak, belirsiz bir tanı olması gibi durumlarda, karaciğer biyopsisi endikedir.

İlerlemiş fibrozu dışlamak için potansiyel olarak yararlı, invazif olmayan bir yöntem, elastografi ile karaciğer sertliğinin ölçülmesidir. Bununla birlikte, yaklaşım yaygın olarak mevcut değildir ve NASH'da kapsamlı bir şekilde çalışılmamıştır. Fibrozisli hastaları tanımlamak için aspartat aminotransferaz / trombosit oranı indeksi gibi diğer dolaylı siroz belirteçleri de çalışılmaktadır.

Hangi hastalara karaciğer biyopsisi istediği konusunda net bir fikir birliği yoktur (166).Standart laboratuvar testleri ve hepatik görüntüleme alındıktan sonra tanı net değilse, siroz kanıtı varsa, hasta inflamasyon veya fibrozisin var olup olmadığını bilmek istiyorsa veya hastanın nerede olup olmadığını bilmek isteniyorsa ve NAYKH şüphesi olan, ileri fibroz veya siroz riski olan hastalarda karaciğer biyopsisi alınabilir.

Spesifik olarak, eğer hasta aşağıdaki kriterlere sahipse biyopsi alınır:

- Kronik karaciğer hastalığının periferik bulguları (sirozu düşündüren)
- Splenomegali (sirozu düşündüren)
- Sitopeni (sirozu düşündüren)
- Serum ferritin normalin üst sınırının > 1,5 katı (NASH ve ileri fibrozis belirteci)
- İlişkili obezite veya diyabet ile > 45 yaş (artmış fibroz riski)

Histolojik bulgular - NAYKH, bunlar bir spektrumun parçası olarak kabul edilmesine rağmen, alkolsüz yağlı karaciğer (NAFL) ve alkolsüz steatohepatit (NASH) olarak bölünmüştür.

NAYKH'nin histolojik tanısı için minimum kriter, bir karaciğer dokusu bölümünde >% 5 steatotik hepatositlerdir (167).

Karaciğer biyopsisi aşağıdakilerden herhangi birini gösterdiğinde NAYKH mevcuttur : (167).

- Yalnız steatoz.
- Hepatosit balonsuz, lobüler veya portal inflamasyonlu steatoz.
- Hepatosit balonlu fakat inflamasyon olmayan steatoz (168).

NASH'ın histolojik tanısı, hepatosit balon dejenerasyonu ve hepatik lobüler inflamasyonla ilişkili olarak hepatik steatoz varlığını gerektirir.(tipik olarak asiner bölgede). Fibroz teşhis için gerekli değildir, ancak görülebilir. NASH'ın görünümü, alkolik steatohepatitten histolojik olarak ayırt edilemez olabilir.

NASH, diğer karaciğer hastalıkları ile aynı anda var olabilir, ancak NASH'in bu ortamda tanınması zor olabilir. Örnek olarak, NASH'li hastalar da alkolik karaciğer hastalığına sahip olabilir, ancak iki sürecin göreceli katkılarını karaciğer biyopsisinden ayırt etmenin yolu yoktur (169).

NAYKH aktivite skoru - NAYKH aktivite skoru (NAS), NAYKH'li hastalarda hastalık aktivitesini derecelendirmek için kullanılan doğrulanmış bir skordur(170). NAS, biyopsinin, steatoz (0 ila 3), lobüler inflamasyon (0 ila 3), hepatoselüler balonlama (0 ila 2) için bireysel puanlarının toplamıdır. Fibrozis NAS'a dahil değildir. NAS'ı türeten orijinal çalışmada, NASH tanısı almadığı düşünülen olgularda 0'dan 2'ye kadar puanlar, 3'ten 4'e kadar olan puanlar, NASH için teşhis, sınır çizgisi veya pozitif sayılmayanlara eşit olarak bölünmüştür, ve NASH tanısı olarak kabul edilen vakalarda 5 ile 8 arasında puan almıştır(4).

Hepatik fibrozisin invaziv olmayan değerlendirilmesi - Karaciğer hastalığı olan hastalarda fibrozisi saptamak için birkaç invaziv olmayan yöntem vardır. Skorlardan biri, NAYKH fibroz skoru, NAYKH'e özgüdür. Skor, hastanın yaşı, vücut kitle indeksi, hiperglisemi, aminotransferaz düzeyleri, trombosit sayısı ve albümini hesaba katar. Çalışmalar, yüksek NAYKH fibroz skorlarının, kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümlerin artmasıyla ilişkili olabileceğini göstermektedir(4).

2.3.5. NAYKH Ayırıcı Tanısı

Nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı şüphesi olan bir hastada göz önünde bulundurulması gereken çok sayıda hepatik steatoz nedeni vardır. NAYKH'ye ek olarak hepatik steatozun nedenleri arasında (145).

- Alkolik karaciğer hastalığı
- Hepatit C (özellikle genotip 3)
- Wilson hastalığı
- Lipodistrofi
- Açlık
- Parenteral beslenme
- Abetalipoproteinemi
- İlaçlar (amiodaron, metotreksat, tamoksifen, glukokortikoidler, valproat, HIV için anti-retroviral ajanlar)
- Reye sendromu
- Gebeliğin akut yağlı karaciğeri
- HELLP (hemolitik anemi, yüksek karaciğer enzimleri, düşük trombosit sayısı) sendromu
- Doğuştan metabolizma hataları (LCAT eksikliği, kolesterol ester depo hastalığı, Wolman hastalığı)
- İlaça bağlı karaciğer hastalığı

Belirgin alkol tüketimi - Belirgin alkol tüketimini neyin oluşturduğu konusunda birçok tanım önerilmiştir (171)Erkekler için haftada ortalama >21 standart içki veya en az iki yıllık bir süre içinde kadınlarda haftada > 14 standart içki tüketimi olarak tanımlanır, Karaciğer Hastalıkları Çalışması (145).

Ulusal Alkol Suistimali ve Alkolizm Enstitüsüne göre standart bir alkollü içki, yaklaşık 14 gram saf alkol içeren herhangi bir içecektir(148).

NAYKH yerine alkolik yağlı karaciğer hastalığı olduğunu gösteren bir bulgu, aspartat aminotransferaz (AST) ile alanin aminotransferaz (ALT) oranı > 2'dir (NAYKH'li hastalarda tipik olarak <1'dir).

NAYKH indeksine (ANI) bağlı alkolik karaciğer hastalığı, steatohepatitin alkolik karaciğer hastalığına bağlı olma ihtimalini tahmin etmek için

geliştirilmiş bir modeldir (172).Model, aminotransferaz seviyeleri, ortalama korpüsküler hacim (MCV), vücut kitle indeksi (VKİ) ve cinsiyete dayanmaktadır:

$$ANI = -58.5 + 0.637 (MCV) + 3.91 (AST / ALT) - 0.406 (BMI) + 6.35 \text{ erkeklerde}$$

Sıfırdan büyük bir ANI, alkolik karaciğer hastalığının teşhisini, oysa sıfırdan küçük bir ANI, NAYKH teşhisini tercih eder. NAYKH yerine alkolik karaciğer hastalığı olan hastanın olasılığı ANI için elde edilen değer kullanılarak hesaplanır:

$$\text{Olasılık} = e^{ANI} / (1 + e^{ANI})$$

Modelin hastaları doğru şekilde sınıflandırabilme yeterliliği validasyon kohortlarında iyiden mükemmele kadar değişmektedir (172).

Ortaya çıkan bir sorun, diyabet veya obezite gibi ilişkili bir durumdan dolayı risk altında olmaları durumunda hastaların alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı açısından taranmasının gerekli olup olmamasıdır. Amerikan Karaciğer Hastalıkları Çalışmaları Birliği Kılavuzları taramayı önermemektedir, çünkü hangi tanı testinin kullanılacağına dair belirsizlikler vardır (çünkü karaciğer enzim seviyeleri NAYKH'li hastalarda normal olabilir)(145).

2.3.6. Tedavi

Öneriler

Alkolden uzak durma - Hastaların alkolden uzak durmasını ve özellikle, ağır alkol kullanımından kaçınılması önerilmektedir.

Aşı - Serolojik bağışıklık göstermeyen hastalara hepatit A virüsü ve hepatit B virüsü aşıları verilmelidir(4).

Kardiyovasküler hastalık için risk faktörlerinin tedavisi yapılmalıdır.

Yaşam tarzı değişikliği

Kilo kaybı

İlk olarak yaşam tarzı değişikliği önerilmektedir. Aşırı kilolu ya da aşırı kilolu hastalara diyet tedavisi ve egzersiz dahil yaşam tarzı değişiklikleriyle vücut

ağırlığının yüzde 5-7'sini (haftada 500 gr-1 kg) azaltması tavsiye edilmektedir. Şüpheli veya biyopsi kanıtlanmış NASH olan hastalar için kilo kaybı hedefi daha yüksektir (vücut ağırlığının yüzde 7 ila 10'u)(4).

Nonalkolik steatohepatitli veya altı aylık yaşam tarzı müdahalelerinin ardından kilo verme hedeflerini karşılamayan ileri derecede fibrozisi olan hastalar için, bariatrik cerrahi de dahil olmak üzere diğer seçenekler de düşünülmektedir (173).

Çeşitli araştırmalar, vücut ağırlığının en az yüzde 5'i kadar kilo kaybının hepatik steatozu iyileştirmek için gerekli olduğunu göstermektedir, ancak bu tür kilo kaybının uzun vadeli faydaları bilinmemektedir.

Ek tedaviler

Bariatrik cerrahi - Beslenme danışmanlığı için iki ziyaret de dahil olmak üzere altı aylık yaşam tarzı müdahalelerinden sonra kilo kaybı hedeflerine ulaşmazlarsa, bariatrik cerrahi için NASH veya ileri fibrozlu (ancak dekompanse siroz olmayan) hastalara önerilebilir.

İlaç tedavisi - Farmakolojik tedavi, yalnızca diyet ve egzersiz yoluyla amaçlarına ulaşamayan hastalarda kilo kaybını arttırmak için kullanılabilir. Kilo kaybını arttırmak için ilaç tedavisinin kullanılmasıyla ilgili öneriler klinisyenler arasında büyük ölçüde değişiklik göstermektedir.

Potansiyel farmakolojik tedaviler - NAYKH için farmakolojik, karaciğer hedefli tedavi seçenekleri sınırlıdır (örneğin, E vitamini, bazı insülin duyarlılaştırıcılar) ve bunlar tüm hastalarda kullanılmamaktadır.

Tip 2 diabetes mellitus için başlangıç tedavisi tipik olarak metformin ile yapılırsa da diğer bazı insülin duyarlılaştırıcı ajanlarla karaciğer histolojisi üzerindeki faydalı etkisi olan, ikinci bir ilaç seçerken göz önünde bulundurulabilir. NASH'li hastalarda metformin kullanamayan veya ek glukoz düşürücü tedaviye ihtiyaç duyan hastalarda pioglitazon ve liraglutid makul seçeneklerdir.

Diabetes mellitus ve biyopsi ile kanıtlanmış NASH hastalarında, pioglitazon fibrozu, iltihaplanma ve steatozu iyileştirir.

Belirsiz yararı olan tedaviler - NAYKH tedavisi için diğer tıbbi tedaviler incelenmiştir, ancak bunların hiçbiri yağlı karaciğer veya NASH tedavisi için kullanılmasını önerecek kadar çalışılmamıştır:

- Atorvastatin
- Omega-3 yağ asitleri
- Aspirin

2.3.7. NAYKH'da Takip

Laboratuvar izleme - Kilo kaybı hedeflerine ulaşmak ve sürdürmek için yaşam tarzı müdahaleleri uyguladıktan sonra her üç ila altı ayda bir serum aminotransferazlar (AST ve ALT). Aminotransferazlar kilo kaybıyla normal seviyelere dönmezse veya artarsa hastayı alternatif bir karaciğer hastalığı nedeni ile değerlendirilir.

Fibrozisin İzlenmesi - Hastaları ileri fibrozis için izlemeye yaklaşımımız biyopsi ile kanıtlanmış NASH'lere sahip olup olmadıklarına ve kilo verme hedeflerine ulaşmış olup olmadıklarına ve serum aminotransferazların normalleşmesine bağlı olup olmamasına bağlıdır:

Biyopsi ile kanıtlanmış NASH'li hastalar için, klinik seyriyle belirlenen bir zaman aralığında ileri fibrozis için invaziv olmayan bir değerlendirme yapılır:

- Vücut ağırlığının en az yüzde 5-7'sini kaybetmeyen ve / veya serum aminotransferazları yükseltilen hastalar için her üç yılda bir invaziv olmayan değerlendirme önerilir.
- Kilo kaybı hedeflerine ulaşan ve serum aminotransferaz normal olan hastalar için, her dört yılda bir invaziv olmayan değerlendirme önerilir.

İnvaziv olmayan değerlendirme düşük riskli bir fibrozis skoru (\leq F1) gösteriyorsa, hastaları her dört yılda bir (kilo kaybı sağlanmış ve korunmuşsa) veya her üç yılda bir (kilo kaybı sağlanamadığında veya sürdürülmemişse) izlemeye devam edilir.

İnvaziv olmayan değerlendirme yüksek, yüksek riskli fibrozis skoru (\geq F2) gösteriyorsa, ileri fibrozis değerlendirmek için hastayla takip karaciğer biyopsisi alınması değerlendirilebilir. Biyopsi siroz göstermezse, yukarıda

belirtilen aralıklarla invaziv olmayan görüntüleme ile hastayı izlemeye devam edilir.

- Biyopsi kanıtlanmamış NASH'li hastalar - Rutin olarak non-alkolik yağlı karaciğeri olan ancak biyopsi kanıtlanmamış hastalarda fibrozis için non-invaziv bir değerlendirme yapılmaz. Hastanın klinik durumu daha sonra değişirse (örneğin, ilave kilo alımı, MetS'un diğer özelliklerinin gelişimi), her üç ila dört yılda bir invaziv olmayan fibrozis değerlendirmesi yapılır.

İnvaziv olmayan değerlendirme yöntemi uygunluğa bağlıdır ve seçenekler arasında elastografi ve serum fibroz belirteçleri bulunur.

İleri fibrozis ile ilişkili risk faktörleri:

Hastaya bağlı risk faktörleri:

- Alkol kullanımı
- Vücut kitle indeksi ≥ 28 kg /m²
- Diabetes mellitus
- Yaşlılık

Hastalıkla ilgili risk faktörleri

- Karaciğer biyopsisinde inflamasyonun histolojik kanıtı
- Balon dejenerasyonu artı Mallory hiyalin veya biyopside fibrozis
- Yükselmiş serum aminotransferazlar (örn. Normalin üst sınırının ≥ 2 katı)

Kahve tüketimi ise, fibrozise geçme riskinin daha düşük olması ile ilişkilendirilmiştir.

Bir hepatoloğa sevk, NAYKH hastaları ve aşağıdaki özelliklerin herhangi biri için varsa önerilir.

- Vücut ağırlığının yüzde ≥ 5 'ini kaybetmesine rağmen (karaciğer hastalığının diğer etiyolojilerini değerlendirdikten sonra)

Aminotransferazlar (alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz) yüksekliğinin devam etmesi,

- İlerlemiş karaciğer hastalığının klinik özellikleri (örneğin, asit, splenomegali, sarılık)
- Karaciğer biyopsisinde steatohepatit
- İnvaziv olmayan karaciğer değerlendirmesinde ileri fibroz (fibrozis evresi \geq F3)

Siroz gelişen ve komplikasyonları (örneğin asit, varis kanaması) veya son evre karaciğer hastalığı (MELD) skoru \geq 10 (MELD-Na skoru) için bir model olan hastalar, karaciğer nakli değerlendirmesi için yönlendirilmelidir.

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMANIN TASARIMI

Bu prospektif çalışmada tek-merkez deneyimi olarak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Etik Kurulu' nun 2019-0015 No' lu karar ve 16.01.2019 tarihli onayı ile yapılmış olup vaka-kontrol tipinde bir araştırmadır.

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

3.2. ÇALIŞMAYA ALINMA KRİTERLERİ

- 1) 18 yaşından büyük olmak
- 2) Kadın ya da erkek psoriasis hastalığı tanısı olmak
- 3) Bilinen malignite ve kemoterapi öyküsü olmamak
- 4) Kadın katılımcıların gebe olmaması.

3.3. ÇALIŞMA

3.3.1. Hasta gruplarının belirlenmesi

Katılımcılar 01.02.2019 - 01.05.2019 tarihleri arasında İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine başvuran hastalardan seçilmiştir. 122 psoriasis hastası, kontrol grubu için de 60 psoriasis olmayan katılımcı çalışmaya dahil edilmiştir. Kontrol grubu psoriasis olmayan hastalardan seçildi.

Hastalardan sigara ve alkol kullanıp kullanmadıkları, kaç yıldır psoriasis hastası oldukları, psoriasis nedeniyle almakta oldukları daha önce aldıkları tedaviler ve demografik özellikleri sorgulandı. Tansiyon ve bel çevresi

ölçümleri yapıldı. USG tetkikleri aynı radyolog tarafından prospektif olarak yapıldı.

Elektronik ortamdaki tetkikleri ayrıntılı incelenen hastaların tanı için glukoz, üre, kreatinin, ürik asit, kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, trigliserid, ALT, AST, GGT, ALP, LDH, bilirubin, albumin, hemoglobin (Hb), hematokrit (Hct) değerleri veritabanından çalışma formuna kayıt edildi.

Hastaların değerlendirilmesinde kullanılan kriterler

Aşağıdakilerden en az üçü:

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

Şekil 2: NCEP Erişkin Tedavi Paneli III (ATP III) – 2001 MetS Tanı Kriterleri(97).

PASİ skorunun hesaplanması

Psoriasisli hastaların lezyonlarının yaygınlığı ve şiddeti PASİ skora göre pası.corti.li kalkulatoru kullanılarak değerlendirildi. Buna göre Baş, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremiteler olmak üzere 4 ana bölgeye ayrılır. Psoriasisten etkilenen alan, tutulan yüzey alanının yüzdesine göre 0 ile 6 (%10' un altında ise 1, %10- 29 ise 2, %30- 49 ise 3, %50- 69 ise 4, %70- 89 ise 5, %90- 100 ise 6) arasında sayı değeri verilerek hesaplanır. Her bölge için eritem, indürasyon ve deskuamasyon varlığı 0- 4 arasında (bulgu yoksa 0, hafif ise 1, orta ise 2, belirgin ise 3, çok belirgin ise 4) puanlandırılır, puanlar toplanır, lezyonların vücudun yüzde kaçını kapladığı, son olarak ta bulunan değerler çarpılarak PASİ skoru hesaplanır (4, 6). PASİ skoru <7 olanlar hafif, 7 ve 12 arası olanlar (7 ve 12 dahil) orta, 12' den yüksek olanlar şiddetli olarak değerlendirildi(174).

Hastaların bel çevresi, kişi ayakta iken, sağ ve sol spina iliaca anterior seviyesinden umbiliculusu alacak şekilde ölçüldü. Boy ve kilo ölçümleri alındı ve Vücut kitle indeksi ise, vücut ağırlığı-kilogram bölü boy-metrakare olarak hesaplandı. NAYKH ise ultrasonografik bulgular ile değerlendirildi.

Tablo 4: Antropometrik değerlendirme (obezite sınıflaması (175).

Yetişkinler, Çocuklar ve Adolesanlarda BKİ'ye göre Andropometrik Değerlendirme			
Gruplar	Yetişkinler (BKİ, kg/m ²)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-Z skoru (SD)	Çocuk ve Adolesanlar BKİ-persantil
Zayıf	≤18,50	<-2.00 SD	<%5
Normal	18,5 – 24,99	-2.00 – 1.00 SD	≥%5 ile <%85 arasında
Fazla kilolu	25,00 – 29,99	1.01 – 2.00 SD	≥ %85 ile <%95 arasında
Obes	≥30,00	≥2.00 SD	≥ %95
Hafif obes	30,00 – 34,99	-	95. persantile karşılık gelen BKİ'nin %100- 120'si
Orta derecede obes	35,00 – 39,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin %120-140'si
Morbid obes	40,00 – 49,99	-	95 persantile karşılık gelen BKİ'nin %140'si
Süper obes	≥50,00	-	

BKİ: Beden kitle indeksi, SD: standart deviasyon.

3.4. ONAM VE VERİ FORMU

Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu (Hekimin Açıklaması)

Psoriasis (sedef) hastalığınız tanısı yanısıra karaciğer yağlanması olup olmadığı ve kalp-damar hastalıklarına yönelik bir risk faktörü olan MetS mevcut olup olmadığını inceleyen bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “Psoriatik hastalarda yağlı karaciğer ve MetS sıklığı”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak belirtmek isteriz ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni kalp-damar hastalığı ve şeker hastalığı açısından riskli grupta olup olmadığının belirlenmesi ve sedef hastalığınızın bu durumla ilgili yönünü sorgulamaktır.

Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Kliniği ve karaciğer Ultrasonunun yapılacağı Radyoloji Bilim Dalları'nın ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya dahil olmanız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Celal Ulaşoğlu, Doç.Dr.Ayşe Serap Karadağ veya Asist. Dr Ayşe İsmihan Onur tarafından muayene edileceksiniz Kilonuz, boyunuz, bel çevreniz, Tansiyonunuz ölçülecek ve bulgular kaydedilecektir. Yine izniniz doğrultusunda karaciğer ultrasonunuz da Radyoloji bölümünde Uzm.Dr.Nilüfer Tekin tarafından gerçekleştirilecektir.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahiptir.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Asistan Dr.Ayşe İsmihan Onur'un uzmanlık tezi kapsamında (Doç.Dr.Ayşe Serap Karadağ ve Doç.Dr.Celal Ulaşoğlu'nun sorumluluğunda) tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Tarih:

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

VERİ FORMU

Hasta Sıra No:

Adı-Soyadı:

Hasta No:

Yaş:

Cinsiyet:

Telefon:

Tanı:

Anamnez:

PSAI:

Hepatobilyer Ultrason:

Grade-0

Grade-1

Grade-2

Grade-3

ALT:

Boy

Kilo:

MetS Komponentleri

Bel Çevresi :

Tansiyon Arteriyel :

AKŞ :

HDL Kolesterol :

Trigliserid :

3.4. İSTATİSTİK YÖNTEMLER

Hasta verilerinin analizi SPSS (v17. IBM) programı ile yapıldı. Hastaların demografik özellikleri ile ilgili tanımlayıcı bilgiler ortalama (normal dağılım göstermeyenlerde ortanca), sıklık ve yüzde olarak verildi.

Değişkenler ortalama±standart deviyasyon şeklinde belirtildi. Normal dağılımı olan sürekli değişkenlerin ortalamaları Student-t testi ile karşılaştırıldı. Kategorik verilerin birbiriyle karşılaştırılmasında ise Ki-kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi (p değeri) <0,05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya psoriasis tanısı konularak İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniği'ne başvuran 122 psoriasis hastası alındı.

Tablo 5. Psoriatik Hastalar Ve Kontrol Grubunun Karşılaştırılması

	Psoriatik Hastalar		Kontrol Grubu		p
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Hasta sayısı	122	% 67,0	60	% 33,0	
Cinsiyet					
Erkek	57	% 46,7	26	% 43,3	0,75
Kadın	65	% 53,3	34	% 56,7	
Sigara	62	% 57,4	10	% 16,7	<0,001
Alkol	5	% 4,8	0	% 0,00	<0,001
DM	14	% 11,5	9	% 15,0	0,50
HT	39	% 36,1	19	% 31,7	0,61
Metabolik s.	53	% 43,4	24	% 40,0	0,75
NAYKH	94	% 77,0	37	% 61,0	0,04
Kolelitiazis	11	% 9,0	3	% 5,0	0,51
Hemanjiom	7	% 5,7	2	% 3,3	0,72
	Ortalama ± ss		Ortalama ± ss		P*
Yaş	45,8 ± 13,6		49,2 ± 13,4		0,11
VKİ (kg/m²)	28,5 ± 6		27,7 ± 4,5		0,36
Sigara (paket/yıl)	11,1 ± 13,5		2,6 ± 7,55		<0,001
AKŞ (mg/dL)	100,5 ± 26,5		103,5 ± 25,1		0,47
İnsülin (uU/mL)	11,1 ± 6,5		9,7 ± 6,7		0,23
HOMA-IR	2,8 ± 2,1		2,4 ± 3,0		0,40
Trigliserid (mg/dL)	143,6 ± 75,6		157,5 ± 139		0,40
ALT (IU/L)	25,6 ± 17		20,8 ± 12,6		0,06
AST (IU/L)	20,9 ± 7,2		19,2 ± 6,5		0,13
HbA_{1c} (HPLC)	5,9 ± 0,9		5,9 ± 0,9		0,90
HDL (mg/dL)	46,2 ± 11,7		46,5 ± 11		0,90

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, Metabolik s.: MetS, NAYKH: Non Alcoholic Fatty Liver Disease: alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, HbA_{1c}: hemoglobin a_{1c}: glikolize hemoglobin, HDL: high density lipoprotein: yüksek yoğunluklu lipoprotein, HPLC: high performance liquid chromatography: yüksek performanslı sıvı kromatografisi.

p : Ki-Kare Test

p *: Student t-testi

Katılımcı sayısı psoriatik hasta grubunda 122, kontrol grubunda 60'dır. Psoriatik hasta grubunda 57 erkek 65 kadın, kontrol grubunda 26 erkek 34 kadın katılımcı yer almıştır ve p değeri 0,75'dir.

Psoriatik hasta grubu ile kontrol grubu sigara ve alkol açısından karşılaştırıldığında her ikisi için de $p < 0,001$ saptandı.

Her iki grubun DM, HT, MetS, kolelitiazis, hemanjiom oranları karşılaştırıldığında $p > 0,05$ bulundu.

Psoriatik hastalarda MetS oranı %43,4 kontrol grubunda %40 olarak saptandı ($p = 0.75$). Psoriasis grubunda NAYKH oranı %77 iken kontrol grubunda %61 bulundu ($p=0,036$).

Psoriatik hastalar ve kontrol grubunda yaş, VKİ, AKŞ, insülin, HOMA-IR, ALT, AST, HbA_{1c}, HDL oranları karşılaştırıldığında $p > 0,05$ bulundu.

Tablo 6. Psoriatik hastalarda klinik ve demografik özellikler

	Psoriatik Hastalar				p
	Metabolik Senrom Olanlar		MetS Olmayanlar		
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Hasta sayısı	53	% 43,4	69	% 56,6	
NAYKH	48	% 90,6	46	% 66,7	0,002
HT	26	% 52,0	13	% 22,4	0,002
DM	13	% 24,5	1	% 1,40	<0,001
PsA	11	% 21,2	8	% 14,8	0,45
	Ortalama ± ss		Ortalama ± ss		p *
Hastalık süresi	15,3 ± 11,1		13,2 ± 11,7		0,33
Yaş	49,7 ± 11,2		42,8 ± 14,5		0,005
NAYKH skoru	-2,4 ± 1,4		-2,6 ± 1,5		0,50
VKİ	30,4 ± 5,3		27,0 ± 6,1		0,002
HbA_{1c}	6,3 ± 1,1		5,6 ± 0,4		<0,001
HOMA-IR	4,0 ± 2,7		1,8 ± 0,8		<0,001

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon, NAYKH: Non Alcoholic Fatty Liver Disease: alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı, VKİ: vücut kitle indeksi, HbA_{1c}:hemogloblin a1c:glikolize hemogloblin, PsA: psoriatik artrit.

p : Ki-Kare Test

p *: Student t-testi

Psoriatik hastalarda MetS olan ve olmayanlar olarak iki grup olarak incelendiğinde 53 kişi de MetS olan, 69 kişi de MetS olmayan olarak saptandı.

Psoriatik hastalarda MetS olanlar ile psoriatik hastalarda MetS olmayanlar yaş açısından karşılaştırması $p=0,005$ sonucu bulundu. MetS'ü olan psoriatik hastaların yaş ortalaması daha yüksekti.

Psoriatik hastalarda MetS olanlar ile psoriatik hastalarda MetS olmayanlar NAFLD açısından karşılaştırıldığında $p=0,002$ bulundu. VKİ açısından da $p=0,002$ bulundu.

Psoriatik hastalarda MetS olanlar ile psoriatik hastalarda MetS olmayanlar HOMA-IR ve HbA1c için de $p < 0,001$ saptandı.

PsA açısından MetS olan olmayan arasında fark bulunmadı. $P=0,45$ di.

Tablo 7. Psoriatik hastalarda yağlanmanın ultrasonografik derecelendirmesi

	Psoriatik Hastalar						p
	Metabolik Senrom Olanlar		MetS Olmayanlar		Toplam		
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Grade 0	5	9,4	23	33,3	28	23,0	<0,001
Grade 1	34	64,2	44	44,0	78	63,9	
Grade 2	11	20,8	2	3,0	13	10,7	
Grade 3	3	5,7	0	0	3	2,5	

Psoriatik hastalarda MetS olan ve olmayanlarda USG(ultrasonografi) grade karşılaştırıldığında $p < 0,001$ bulundu. Psoriatik hastalarda grade 1 oranı %63,9 olarak görüldü.

Tablo 8. Psoriatik hastalarda MetS açısından PASI skoru

PASI	Psoriatik hastalar				p
	Metabolik Senrom Olanlar		MetS Olmayanlar		
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Hafif (0-6)	38	74,5	40	67,8	0,42
Orta (7-12)	11	21,6	13	22,0	
Şiddetli >12	2	3,9	6	10,2	

PASI: Psoriasis Area Severity Index: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

P : x2 Likelihood Ratio

Psoriatik hastalarda MetS olanlar ve olmayanlarda PASI arasında farklılık var mı bakıldığında $p=0,42$ bulundu. MetS olan hastaların %74,5'inde PASI hafif şiddette olduğu görüldü.

Tablo 9. Psoriatik hastalarda NAYKH açısından gruplarda PASI skoru

Psoriatik hastalar					
PASI	NAYKH Olanlar		NAYKH Olmayanlar		p
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
Hafif (0-6)	62	71,3	16	69,6	0,73
Orta (7-12)	18	20,7	6	26,1	
Şiddetli >12	7	8	1	4,3	

PASI: Psoriasis Area Severity Index: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
P : χ^2 Likelihood Ratio

Psoriatik hastalarda NAFLD olan ve olmayanlarda PASI ilişkisinde $p=0,73$ bulundu.

Tablo 10. Psoriatik hastalarda MetS ve NAYKH karşılaştırması

Psoriatik hastalar					
	Metabolik Senrom Olanlar		MetS Olmayanlar		p
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
NAYKH olan	48	90,6	46	66,7	0,002
NAYKH olmayanlar	5	9,4	23	33,3	

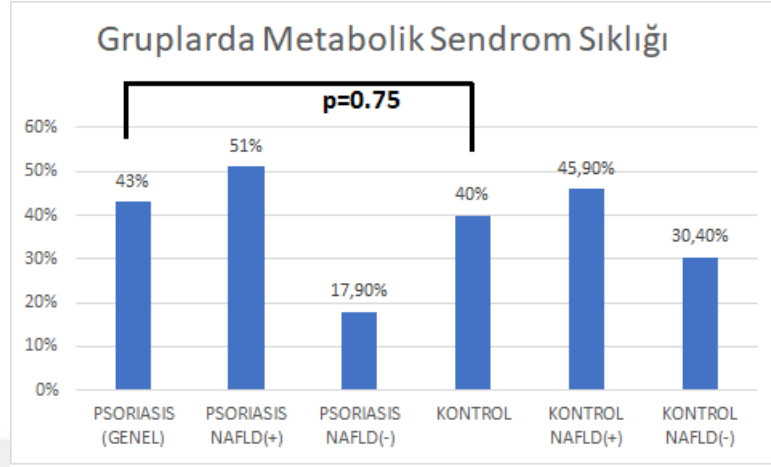
P : χ^2 Likelihood Ratio

Psoriatik hastalarda MetS ve NAYKH ilişkisi bakıldığında $p=0,002$ ve MetS olanların % 90,6 sında NAYKH saptandı.

Tablo 11: Psoriatik hastalarda MetS ve NAYKH vücut kitle indeksi ilişkisi

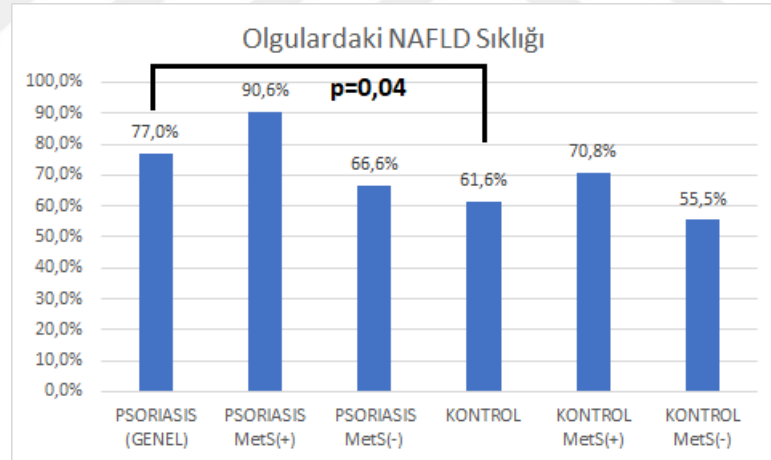
Psoriatik Hastalar										
VKİ kg/m^2	Met. Send. Olan		Met. Send. Olmayan		P	NAYKH Olan		NAYKH Olmayan		P*
	Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %		Sayı	Yüzde %	Sayı	Yüzde %	
<18,4	0	0,0	1	1,6	<0,001	0	0,0	1	3,7	<0,001
18,5-24,9	4	8,2	28	43,8		12	13,9	20	74,1	
25,0-29,9	21	42,9	20	31,3		36	41,8	5	18,5	
30,0-34,9	16	32,7	8	12,5		24	27,9	0	0,0	
>35	8	16,3	7	10,9		14	16,2	1	13,7	

Psoriatik hastalarda MetS ve NAFLD ile VKİ ilişkisinde her ikisinde de $p < 0,001$ bulundu (*Anova).



Grafik 1: Non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) mevcudiyetine göre MetS sıklığı.

Psoriasis ve NAYKH olan hastalarda MetS sıklığı %51, psoriasis ve NAYKH olmayan hastalarda MetS sıklığı %17,9 bulundu.



Grafik 2: Olgulardaki non-alkolik yağlı karaciğer (NAYK) mevcudiyeti

Psoriatik hasta+MetS olanlarda ağırlıklı karbonhidrat ve et-tavuk tüketimi gözlenmiştir. KH % 49,1 et-tavuk %17 oranında gözlendi. Kontrol grubunda ise %27,5, karışık-dengeli %15,9 oranındaydı.

Kullanılan ilaç grubuna göre MS sıklığı açısından fark bulunmadı.

Kolelitiazis görülen 11 psoriatik hastanın 8'inde multipl safra taşı mevcuttu. Oran olarak %71,3 'e denk gelmekteydi.

Kontrol grubunda 3 kişide safra taşı görüldü onlar da multipl değildi.

Psoriatik ve MS olanların %13,5 i biyolojik ajan kullandığı görüldü, $p=1$ hesaplandı. Biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan psoriatik hastalarda MS görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı. Psoriatik ve NAYKH olanların %16,1 i biyolojik ajan kullanmakta olduğu görüldü ve $p=0,35$ hesaplandı. Biyolojik ajan kullanan ve kullanmayan psoriatik hastalarda NAYKH görülme sıklığı açısından anlamlı fark bulunmadı.



TARTIŞMA VE SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Psoriasis sıklıkla deriyi tutan, kronik, genetik yatkınlığın olduğu immün bir hastalıktır. NAYKH sekonder hepatik yağ birikimi için başka bir nedenin bulunmadığı hepatik steatozun varlığını ifade eder. MetS hem tip 2 diyabet hem de kardiyovasküler hastalık için abdominal obezite, hiperglisemi, dislipidemi ve hipertansiyon için metabolik risk faktörlerinin birlikte ortaya çıkması durumudur(1-4).

Psoriasis, NAYKH ve MetS ortak noktaları üçünün de sıklığı giderek artmaktadır. Patogenezlerindeki crp, IL-6, TNF- α gibi sitokinlerin salınımindaki artış da dikkati çekmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile de psoriasis ile MetS ve psoriasis ile NAYKH birlikteliklerinden sıkça söz edilir olmuştur(1-4). Bizim çalışmamızda bu birliktelik gözlenmekle birlikte oran NAYKH için daha belirgin olarak bulunmuştur.

Psoriatik ve MetS olan hastalarda karaciğer yağlanma şiddeti MetS olmayanlara göre fazladır ($p=0.002$). Bu durum klinik pratikte metabolik sendrom açısından pozitif psoriatik hastaların yağlı karaciğer ilişkili risklerine dikkat edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

Gisoni ve ark, çalışmasında psoriatik hastalar ve kontrol grupları arasında MetS sıklığı açısından fark yoktu. Ancak MetS olan psoriatik hastalarda olmayanlara göre artmış NAYKH sıklığı vardı(%50 ve %3, $P < 0.001$)(176). Miele ve ark, çalışmasında da MetS olan psoriatik hastalarda NAYKH sıklığında NAYKH olmayanlarla karşılaştığında anlamlı fark saptadı(%53.6 ve %32.1, $P = 0.049$)(177).

Bizim çalışmamızda da Psoriatik hastalarda MetS olanlarda psoriatik hasta olup MetS olmayanlara göre NAYKH oranı sırasıyla %90,6 ve %66,6 olarak bulundu ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,002$).

Psoriatik hastalar ve kontrol grubu arasında kadın erkek oranı farkı bulunmadı ($p=0.75$). Hipertansiyon gruplar arasında farklı bulunmadı ($p=0.61$). Ancak, psoriasisli hastalarda kontrol popülasyonlarına göre hipertansiyonun daha yaygın olduğunu tespit eden çalışmalar vardır(61).

Psoriasis, yetişkinlerde ve çocuklarda obezite ve yüksek vücut kitle indeksi ile ilişkili bulunmuştur(7). Çok sayıda çalışma psoriasis olan hastalarda obezite prevalansının arttığını göstermiştir (52-57). Çalışmamızda psoriatik hastalarda MetS olan ve olmayan olarak ve NAYKH olan olmayan olarak VKİ karşılaştırdığımızda MetS olanlarda ve NAYKH olanlarda daha yüksek VKİ ortalamaları olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$)

Çalışmamızda psoriasis de biyolojik ajan kullanan hastalarda kullanmayanlara göre MetS ve yağlı karaciğer sıklığı anlamlı farklılık göstermedi (sırasıyla $p=1.0$, $p=0.35$). Benzer durum diğer ilaç tercihleri için de geçerlidir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların MetS ya da NAYKH olup olmamasına göre farklı bulunmadı ($p>0.05$)

Metabolik sendrom oranı METSAR çalışmasına göre Türkiye’de %33,9, TEKHARF çalışmasında ise 1998’ de %44,8, 2010 da % 51,8 oranında olup bizim kontrol grubumuzdaki oran %40 olarak bulundu (178, 179). Bu nedenle kontrol grubumuzun genel popülasyonu yansıttığı kabul edilebilir.

Yetişkinlerde psoriasis ile MetS arasındaki ilişkiyi değerlendiren 14 gözlemsel çalışmanın sistematik bir derlemesi ve meta-analizi, psoriasis olan hastaların genel popülasyondaki bireylerden daha fazla MetS geçirme ihtimalinin yüksek olduğunu bulmuştur (59). Tüm çalışmalar psoriasis ve MetS arasındaki ilişkiyi desteklememiştir. Meta-analize dahil edilmemiş 490 psoriasis hastası ve 682 kontrolden oluşan Kore çalışmasında, iki grup arasında MetS prevalansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (60). Çalışmamızda psoriatik hastalarda da MetS oranı %43,4 ‘tü ve kontrol grubu ile farklı değildi.

Çalışmamızda PASİ ve NAYKH ilişkisi görülmedi. PASİ ve NAYKH arasında anlamlı ilişki olan çalışmalar(180) da olsa PASİ ye göre NAYKH olup olmayacağını değerlendiren başka çalışmalara da ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda psoriatik hastalarda yaş arttıkça MetS sıklığının arttığını gözlemledik. Psoriatik hastalarda MetS olanların yaş ortalaması 49 ± 11 iken MetS olmayanlarda 42 ± 14 idi ($p=0.005$).

Psoriatik hastalarda, MetS olanlarda olmayanlara göre Diabetes mellitus oranı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Psoriatik ve MetS olan hastalarda, diabetes mellitus açısından gerekli incelemelerin yapılması önerilebilir.

Psoriasisli hastalarda karaciğer hastalığı, özellikle NAYKH ve siroz riski artışı tespit edilmiştir (72-74). Abedini ve ark. Çalışmasında psoriatik hastalarda NAYKH oranı %65, Miele ve ark çalışmasında % 59, Gisondi ve ark çalışmasında ise %44 bulunmuştur(176, 177, 181, 182). Bizim çalışmamızda psoriatik hastalarda NAYKH %77 oranında olup kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,036$).

Türkiye’de yapılan psoriasis ve NAYKH ilişkisini inceleyen birkaç çalışma mevcuttur(183, 184). Doğan ve ark., yaptığı çalışmada orta şiddet psoriasis hastalarında karaciğer hastalıkları bakılmış ve NAYKH oranı %65 saptanmış. Dağ ve ark. Çalışmasında ise grup seçimleri MetS olan ve olmayan olarak yapıldıktan sonra hasta seçilmiş MetS olan psoriatik hastalarda NAYKH oranı yüksek bulunmuş ve $p<0,001$ hesaplanmıştır.

5.2. SONUÇ

Psoriatik hastalarda kontrol grubuna göre metabolik sendrom oranı istatistiksel olarak farklı değilken yağlı karaciğer sıklığı anlamlı düzeyde fazla bulundu. Psoriatik hastalarda MetS varlığında NAYKH MetS olmayanlara göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur. NAYKH siroz gelişimi için bir risk faktörü olup siroz gelişmeden NAYKH açısından bir USG tetkiki bu hastalarda oldukça önemli olmaktadır. Psoriatik hastalarda özellikle MetS varlığında NAYKH araştırılmalı ve uygun tedbirler alınmalıdır.

5.3. TEZİN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın hasta dosyaları üzerinden bazı bilgilerin retrospektif olarak yapılmış olması ve dosyalarda yer almamış bilgiler olasılığı tezin kısıtlılığdır. Çok merkezli daha fazla sayıda hasta ile yapılacak prospektif çalışmalar bu

açıdan yararlı olacaktır. Çok merkezli çalışmaların yapılabilirliği açısından ulusal veri tabanlarının oluşturulması ve ortak ağların kullanımı sağlanabilir.



Kaynaklar

1. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. 2018. *Dermatology*. pp 138-159. Elsevier
2. Feldman SR, Dellavalle RP, Duffin KC. 2019. Epidemiology, clinical manifestations, and diagnosis of psoriasis. *Uptodate*
3. Korman N, Duffin KC. 2019. Comorbid disease in psoriasis. In *uptodate: Wolters Kluwer*
4. Sheth SG, Chopra S, Lindor KD. 2019. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. In *UPTODATE: Wolters Kluwer*
5. Gürer MA, Adışen E. 2008. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 42:15-7
6. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. 2009. Psoriasis. *The New England journal of medicine* 361:496-509
7. Feldman SR, Dellavalle RP, Duffin KC. 2019. Epidemiyoloji, klinikaller, ve tanısı psoriasis. *Uptodate*
8. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, et al. 2017. Psoriasis and comorbid diseases: epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology* 76:377-90
9. Özdemir M, Koç E. 2012. *Psöriasis Güncel Yaklaşımlar*. pp 29-42. Nobel Tıp Kitabevleri
10. Yaylı S, Selçuk LB. 2018. Psöriyazis: Epidemiyoloji. *Türkiye Klinikleri Dermatology-Special Topics* 11:1-5
11. Organization WH. 2016. Global report on psoriasis.
12. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, İnalÖz HS, Gürer MA, et al. 2016. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *The Journal of dermatology* 43:298-304

13. Gladman DD, Anhorn KA, Schachter RK, Mervart H. 1986. HLA antigens in psoriatic arthritis. *The Journal of rheumatology* 13:586-92
14. Trembath RC, Clough RL, Rosbotham JL, Jones AB, Camp RD, et al. 1997. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. *Human molecular genetics* 6:813-20
15. Sagoo GS, Tazi-Ahnini R, Barker JW, Elder JT, Nair RP, et al. 2004. Meta-analysis of genome-wide studies of psoriasis susceptibility reveals linkage to chromosomes 6p21 and 4q28-q31 in Caucasian and Chinese Hans population. *The Journal of investigative dermatology* 122:1401-5
16. Mallon E, Bunce M, Wojnarowska F, Welsh K. 1997. HLA-CW*0602 is a susceptibility factor in type I psoriasis, and evidence Ala-73 is increased in male type I psoriatics. *The Journal of investigative dermatology* 109:183-6
17. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, et al. 2006. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *American journal of human genetics* 78:827-51
18. Alenius GM, Jidell E, Nordmark L, Rantapaa Dahlqvist S. 2002. Disease manifestations and HLA antigens in psoriatic arthritis in northern Sweden. *Clinical rheumatology* 21:357-62
19. Garcia VE, Chang M, Brandon R, Li Y, Matsunami N, et al. 2008. Detailed genetic characterization of the interleukin-23 receptor in psoriasis. *Genes and immunity* 9:546-55
20. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, et al. 2009. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nature genetics* 41:199-204
21. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, Garcia VE, Brandon R, et al. 2007. A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *American journal of human genetics* 80:273-90

22. Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS, Valdimarsson H. 1986. Clearance of psoriasis with low dose cyclosporin. *British medical journal (Clinical research ed.)* 293:731-2
23. Guilhou JJ, Meynadier J, Clot J, Charmasson E, Dardenne M, Brochier J. 1976. Immunological aspects of psoriasis. II. Dissociated impairment of thymus-dependent lymphocytes. *The British journal of dermatology* 95:295-301
24. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. 2014. Psoriasis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine* 4
25. Laggner U, Di Meglio P, Perera GK, Hundhausen C, Lacy KE, et al. 2011. Identification of a novel proinflammatory human skin-homing Vgamma9Vdelta2 T cell subset with a potential role in psoriasis. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 187:2783-93
26. Villanova F, Flutter B, Tosi I, Grys K, Sreeneebus H, et al. 2014. Characterization of innate lymphoid cells in human skin and blood demonstrates increase of NKp44+ ILC3 in psoriasis. *The Journal of investigative dermatology* 134:984-91
27. Detmar M, Brown LF, Claffey KP, Yeo KT, Kocher O, et al. 1994. Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *The Journal of experimental medicine* 180:1141-6
28. Schonthaler HB, Huggenberger R, Wculek SK, Detmar M, Wagner EF. 2009. Systemic anti-VEGF treatment strongly reduces skin inflammation in a mouse model of psoriasis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106:21264-9
29. Krueger JG, Bowcock A. 2005. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Annals of the rheumatic diseases* 64 Suppl 2:ii30-6
30. Li W, Han J, Choi HK, Qureshi AA. 2012. Smoking and risk of incident psoriasis among women and men in the United States: a combined analysis. *American journal of epidemiology* 175:402-13

31. Eriksson MO, Hagforsen E, Lundin IP, Michaelsson G. 1998. Palmoplantar pustulosis: a clinical and immunohistological study. *The British journal of dermatology* 138:390-8
32. Michaelsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. 2006. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *J Am Acad Dermatol* 54:737-8
33. Bremmer S, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, et al. 2010. Obesity and psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 63:1058-69
34. Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. 2011. Psoriasis associated with anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 34:1318-27
35. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, et al. 2015. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 42:880-8
36. Eickstaedt JB, Killpack L, Tung J, Davis D, Hand JL, Tollefson MM. 2017. Psoriasis and Psoriasiform Eruptions in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Agents. *Pediatric dermatology* 34:253-60
37. Higgins E. 2000. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 25:107-10
38. Qureshi AA, Dominguez PL, Choi HK, Han J, Curhan G. 2010. Alcohol intake and risk of incident psoriasis in US women: a prospective study. *Archives of dermatology* 146:1364-9
39. Murzaku EC, Bronsnick T, Rao BK. 2014. Diet in dermatology: Part II. Melanoma, chronic urticaria, and psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 71:1053.e1-.e16

40. Gupta MA, Schork NJ, Gupta AK, Ellis CN. 1993. Alcohol intake and treatment responsiveness of psoriasis: a prospective study. *J Am Acad Dermatol* 28:730-2
41. Orgaz-Molina J, Buendia-Eisman A, Arrabal-Polo MA, Ruiz JC, Arias-Santiago S. 2012. Deficiency of serum concentration of 25-hydroxyvitamin D in psoriatic patients: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 67:931-8
42. Snast I, Reiter O, Atzmony L, Leshem YA, Hodak E, et al. 2018. Psychological stress and psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *The British journal of dermatology* 178:1044-55
43. Boyd AS, Menter A. 1989. Erythrodermic psoriasis. Precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol* 21:985-91
44. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. 2013. Nail psoriasis: a questionnaire-based survey. *The British journal of dermatology* 169:314-9
45. van der Velden HM, Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. 2013. Fingernail psoriasis reconsidered: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 69:245-52
46. Grover C, Reddy BS, Uma Chaturvedi K. 2005. Diagnosis of nail psoriasis: importance of biopsy and histopathology. *The British journal of dermatology* 153:1153-8
47. Brazzelli V, Carugno A, Alborghetti A, Grasso V, Cananzi R, et al. 2012. Prevalence, severity and clinical features of psoriasis in fingernails and toenails in adult patients: Italian experience. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 26:1354-9
48. Langenbruch A, Radtke MA, Krensel M, Jacobi A, Reich K, Augustin M. 2014. Nail involvement as a predictor of concomitant psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *The British journal of dermatology* 171:1123-8
49. Ü. T. 2009. DERMATOLOJİDE FENOMENLER. *TÜRKİYE KLİNİKLERİ J DERMATOLOJİ* 19:85-98

50. Farley E, Menter A. 2011. Psoriasis: comorbidities and associations. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia : organo ufficiale, Societa italiana di dermatologia e sifilografia* 146:9-15
51. Gottlieb AB, Kircik L, Eisen D, Jackson JM, Boh EE, et al. 2006. Use of etanercept for psoriatic arthritis in the dermatology clinic: the Experience Diagnosing, Understanding Care, and Treatment with Etanercept (EDUCATE) study. *The Journal of dermatological treatment* 17:343-52
52. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. 2012. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrition & diabetes* 2:e54
53. Xiao J, Chen LH, Tu YT, Deng XH, Tao J. 2009. Prevalence of myocardial infarction in patients with psoriasis in central China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV* 23:1311-5
54. Henseler T, Christophers E. 1995. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 32:982-6
55. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. 2006. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 55:829-35
56. Sterry W, Strober BE, Menter A. 2007. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *The British journal of dermatology* 157:649-55
57. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, et al. 2005. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Archives of dermatology* 141:1527-34
58. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. 2011. Adipokines and psoriasis. *Experimental dermatology* 20:81-7
59. Rodriguez-Zuniga MJM, Garcia-Perdomo HA. 2017. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol* 77:657-66.e8

60. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, et al. 2012. Analysis of cardiovascular risk factors and metabolic syndrome in Korean patients with psoriasis. *Annals of dermatology* 24:11-5
61. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. 2013. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of hypertension* 31:433-42, discussion 42-3
62. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. 2013. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA dermatology* 149:84-91
63. Armstrong AW, Lin SW, Chambers CJ, Sockolov ME, Chin DL. 2011. Psoriasis and hypertension severity: results from a case-control study. *PloS one* 6:e18227
64. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, et al. 2015. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA dermatology* 151:161-9
65. Kimball AB, Guerin A, Latremouille-Viau D, Yu AP, Gupta S, et al. 2010. Coronary heart disease and stroke risk in patients with psoriasis: retrospective analysis. *The American journal of medicine* 123:350-7
66. Gelfand JM, Berlin J, Van Voorhees A, Margolis DJ. 2003. Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Archives of dermatology* 139:1425-9
67. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. 2006. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *The Journal of investigative dermatology* 126:2194-201
68. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D. 2014. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *The British journal of dermatology* 170:366-73

69. Patel RV, Clark LN, Lebwohl M, Weinberg JM. 2009. Treatments for psoriasis and the risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol* 60:1001-17
70. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ. 2012. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 67:924-30
71. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. 2013. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 347:f5961
72. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Shin DB, Takeshita J, et al. 2018. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *The Journal of investigative dermatology* 138:760-7
73. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, et al. 2009. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology* 51:778-86
74. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. 2009. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology* 51:758-64
75. Galili E, Barzilai A, Shreberk-Hassidim R, Merdler I, Caspi T, Astman N. 2018. Neuropsychiatric comorbidity among adolescents with psoriasis. *The British journal of dermatology* 178:910-6
76. Gupta MA, Gupta AK. 1998. Depression and suicidal ideation in dermatology patients with acne, alopecia areata, atopic dermatitis and psoriasis. *The British journal of dermatology* 139:846-50
77. Krueger G, Koo J, Lebwohl M, Menter A, Stern RS, Rolstad T. 2001. The impact of psoriasis on quality of life: results of a 1998 National Psoriasis Foundation patient-membership survey. *Archives of dermatology* 137:280-4
78. Mukhtar R, Choi J, Koo JY. 2004. Quality-of-life issues in psoriasis. *Dermatologic clinics* 22:389-95, viii

79. Esposito M, Saraceno R, Giunta A, Maccarone M, Chimenti S. 2006. An Italian study on psoriasis and depression. *Dermatology (Basel, Switzerland)* 212:123-7
80. Yang Y, Koh D, Khoo L, Nyunt SZ, Ng V, Goh CL. 2005. The psoriasis disability index in Chinese patients: contribution of clinical and psychological variables. *International journal of dermatology* 44:925-9
81. Kimball AB, Jacobson C, Weiss S, Vreeland MG, Wu Y. 2005. The psychosocial burden of psoriasis. *American journal of clinical dermatology* 6:383-92
82. Kimball AB, Wu EQ, Guerin A, Yu AP, Tsaneva M, et al. 2012. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 67:651-7.e1-2
83. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. 2004. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *The Australasian journal of dermatology* 45:155-9, quiz 60-1
84. Kirby B, Richards HL, Woo P, Hindle E, Main CJ, Griffiths CE. 2001. Physical and psychologic measures are necessary to assess overall psoriasis severity. *J Am Acad Dermatol* 45:72-6
85. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, McElhone K, Markham T, et al. 2003. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. *Archives of dermatology* 139:752-6
86. Lindegard B. 1986. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 172:298-304
87. Braathen LR, Botten G, Bjerkedal T. 1989. Psoriatics in Norway. A questionnaire study on health status, contact with paramedical professions, and alcohol and tobacco consumption. *Acta dermato-venereologica. Supplementum* 142:9-12
88. Parisi R, Webb RT, Kleyn CE, Carr MJ, Kapur N, et al. 2019. Psychiatric morbidity and suicidal behaviour in psoriasis: a primary care cohort study. *The British journal of dermatology* 180:108-15

89. Friedewald VE, Cather JC, Gelfand JM, Gordon KB, Gibbons GH, et al. 2008. AJC editor's consensus: psoriasis and coronary artery disease. *The American journal of cardiology* 102:1631-43
90. Reaven GM. 1988. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 37:1595-607
91. Grundy SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, Smith SC, Jr., Lenfant C. 2004. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 109:433-8
92. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, et al. 2009. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention, National Heart, Lung, and Blood Institute, American Heart Association, World Heart Federation, International Atherosclerosis Society, and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120:1640-5
93. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, et al. 2005. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 112:2735-52
94. Genuth S, Alberti KG, Bennett P, Buse J, Defronzo R, et al. 2003. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes care* 26:3160-7
95. Meigs JB, Nathan DM, Wolfson JI. 2019. The metabolic syndrome (insulin resistance syndrome or syndrome X). *UPTODATE*
96. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. 2018. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in dermatology* 36:14-20
97. Arslan M, Atmaca A, Ayvaz G, Başkal N, Beyhan Z, et al. 2009. Metabolik Sendrom Klavuzu. *Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği*

98. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, Sullivan L, Meigs JB. 2005. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 112:3066-72
99. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. 2003. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of internal medicine* 163:427-36
100. Yaghoobkar H, Scott RA, White CC, Zhang W, Speliotes E, et al. 2014. Genetic evidence for a normal-weight "metabolically obese" phenotype linking insulin resistance, hypertension, coronary artery disease, and type 2 diabetes. *Diabetes* 63:4369-77
101. Dhingra R, Sullivan L, Jacques PF, Wang TJ, Fox CS, et al. 2007. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation* 116:480-8
102. Green AK, Jacques PF, Rogers G, Fox CS, Meigs JB, McKeown NM. 2014. Sugar-sweetened beverages and prevalence of the metabolically abnormal phenotype in the Framingham Heart Study. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 22:E157-63
103. Lamberti JS, Olson D, Crilly JF, Olivares T, Williams GC, et al. 2006. Prevalence of the metabolic syndrome among patients receiving clozapine. *The American journal of psychiatry* 163:1273-6
104. Panhuysen CI, Cupples LA, Wilson PW, Herbert AG, Myers RH, Meigs JB. 2003. A genome scan for loci linked to quantitative insulin traits in persons without diabetes: the Framingham Offspring Study. *Diabetologia* 46:579-87
105. Meigs JB, Panhuysen CI, Myers RH, Wilson PW, Cupples LA. 2002. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA(1c) in a community-based sample of Caucasian pedigrees: The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 51:833-40

106. Mills GW, Avery PJ, McCarthy MI, Hattersley AT, Levy JC, et al. 2004. Heritability estimates for beta cell function and features of the insulin resistance syndrome in UK families with an increased susceptibility to type 2 diabetes. *Diabetologia* 47:732-8
107. Pankow JS, Jacobs DR, Jr., Steinberger J, Moran A, Sinaiko AR. 2004. Insulin resistance and cardiovascular disease risk factors in children of parents with the insulin resistance (metabolic) syndrome. *Diabetes care* 27:775-80
108. Chopra S, Lai M, Lindor KD. 2019. Management of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *uptodate*
109. Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, et al. 2006. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type 2 diabetes or cardiovascular disease. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 91:2906-12
110. Ingelsson E, Sullivan LM, Murabito JM, Fox CS, Benjamin EJ, et al. 2007. Prevalence and prognostic impact of subclinical cardiovascular disease in individuals with the metabolic syndrome and diabetes. *Diabetes* 56:1718-26
111. Hamaguchi M, Kojima T, Takeda N, Nakagawa T, Taniguchi H, et al. 2005. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease. *Annals of internal medicine* 143:722-8
112. Hanley AJ, Williams K, Festa A, Wagenknecht LE, D'Agostino RB, Jr., Haffner SM. 2005. Liver markers and development of the metabolic syndrome: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 54:3140-7
113. Marceau P, Biron S, Hould FS, Marceau S, Simard S, et al. 1999. Liver pathology and the metabolic syndrome X in severe obesity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 84:1513-7
114. Zhang L, Zuo L, Wang F, Wang M, Wang S, et al. 2007. Metabolic syndrome and chronic kidney disease in a Chinese population aged 40 years and older. *Mayo Clinic proceedings* 82:822-7

115. Chen J, Muntner P, Hamm LL, Jones DW, Batuman V, et al. 2004. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Annals of internal medicine* 140:167-74
116. Pasquali R, Gambineri A, Anconetani B, Vicennati V, Colitta D, et al. 1999. The natural history of the metabolic syndrome in young women with the polycystic ovary syndrome and the effect of long-term oestrogen-progestagen treatment. *Clinical endocrinology* 50:517-27
117. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. 2002. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine* 165:670-6
118. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, et al. 2000. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 85:1151-8
119. Choi HK, Ford ES. 2007. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *The American journal of medicine* 120:442-7
120. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. 2007. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis and rheumatism* 57:109-15
121. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, et al. 2008. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 93:3671-89
122. 2001. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 285:2486-97
123. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. 2004. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart

Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management.
Circulation 109:551-6

124. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, Dunbar SB, Francis GS, et al. 2016. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 134:e535-e78
125. Bassi N, Karagodin I, Wang S, Vassallo P, Priyanath A, et al. 2014. Lifestyle modification for metabolic syndrome: a systematic review. *The American journal of medicine* 127:1242.e1-10
126. Magkos F, Yannakoulia M, Chan JL, Mantzoros CS. 2009. Management of the metabolic syndrome and type 2 diabetes through lifestyle modification. *Annual review of nutrition* 29:223-56
127. Lloyd-Jones DM, Liu K, Colangelo LA, Yan LL, Klein L, et al. 2007. Consistently stable or decreased body mass index in young adulthood and longitudinal changes in metabolic syndrome components: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *Circulation* 115:1004-11
128. Reaven G, Segal K, Hauptman J, Boldrin M, Lucas C. 2001. Effect of orlistat-assisted weight loss in decreasing coronary heart disease risk in patients with syndrome X. *The American journal of cardiology* 87:827-31
129. Esposito K, Marfella R, Ciotola M, Di Palo C, Giugliano F, et al. 2004. Effect of a mediterranean-style diet on endothelial dysfunction and markers of vascular inflammation in the metabolic syndrome: a randomized trial. *Jama* 292:1440-6
130. Azadbakht L, Mirmiran P, Esmailzadeh A, Azizi T, Azizi F. 2005. Beneficial effects of a Dietary Approaches to Stop Hypertension eating plan on features of the metabolic syndrome. *Diabetes care* 28:2823-31

131. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. 2003. Low-glycemic index diets in the management of diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes care* 26:2261-7
132. McKeown NM, Meigs JB, Liu S, Saltzman E, Wilson PW, Jacques PF. 2004. Carbohydrate nutrition, insulin resistance, and the prevalence of the metabolic syndrome in the Framingham Offspring Cohort. *Diabetes care* 27:538-46
133. Ma Y, Olendzki BC, Wang J, Persuitte GM, Li W, et al. 2015. Single-component versus multicomponent dietary goals for the metabolic syndrome: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 162:248-57
134. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, et al. 2003. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 107:3109-16
135. Klein S, Fontana L, Young VL, Coggan AR, Kilo C, et al. 2004. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. *The New England journal of medicine* 350:2549-57
136. Orchard TJ, Temprosa M, Goldberg R, Haffner S, Ratner R, et al. 2005. The effect of metformin and intensive lifestyle intervention on the metabolic syndrome: the Diabetes Prevention Program randomized trial. *Annals of internal medicine* 142:611-9
137. Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, Heine RJ, Holman RR, et al. 2006. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes care* 29:1963-72
138. Marroquin OC, Kip KE, Kelley DE, Johnson BD, Shaw LJ, et al. 2004. Metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with

angiographic coronary artery disease in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation* 109:714-21

139. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. 1980. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clinic proceedings* 55:434-8
140. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. 1997. Nonalcoholic steatohepatitis. *Annals of internal medicine* 126:137-45
141. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, et al. 2011. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 9:524-30.e1, quiz e60
142. Amarapurkar DN, Hashimoto E, Lesmana LA, Sollano JD, Chen PJ, Goh KL. 2007. How common is non-alcoholic fatty liver disease in the Asia-Pacific region and are there local differences? *Journal of gastroenterology and hepatology* 22:788-93
143. Ruhl CE, Everhart JE. 2013. Relationship of non-alcoholic fatty liver disease with cholecystectomy in the US population. *The American journal of gastroenterology* 108:952-8
144. Kumarendran B, O'Reilly MW, Manolopoulos KN, Toulis KA, Gokhale KM, et al. 2018. Polycystic ovary syndrome, androgen excess, and the risk of nonalcoholic fatty liver disease in women: A longitudinal study based on a United Kingdom primary care database. *PLoS medicine* 15:e1002542
145. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, et al. 2018. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 67:328-57

146. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. 1994. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 107:1103-9
147. Amarapurkar D, Kamani P, Patel N, Gupte P, Kumar P, et al. 2007. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease: population based study. *Annals of hepatology* 6:161-3
148. Sheth SG, Chopra S. 2017. Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Waltham (MA): UpToDate*
149. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. 1999. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 116:1413-9
150. Angulo P, Keach JC, Batts KP, Lindor KD. 1999. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 30:1356-62
151. Lee RG. 1989. Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. *Human pathology* 20:594-8
152. Noguchi H, Tazawa Y, Nishinomiya F, Takada G. 1995. The relationship between serum transaminase activities and fatty liver in children with simple obesity. *Acta paediatrica Japonica : Overseas edition* 37:621-5
153. Charatchoenwiththaya P, Lindor KD, Angulo P. 2012. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in nonalcoholic fatty liver disease. *Digestive diseases and sciences* 57:1925-31
154. Mofrad P, Contos MJ, Haque M, Sargeant C, Fisher RA, et al. 2003. Clinical and histologic spectrum of nonalcoholic fatty liver disease associated with normal ALT values. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 37:1286-92
155. Falck-Ytter Y, Younossi ZM, Marchesini G, McCullough AJ. 2001. Clinical features and natural history of nonalcoholic steatosis syndromes. *Seminars in liver disease* 21:17-26

156. McCullough AJ. 2004. The clinical features, diagnosis and natural history of nonalcoholic fatty liver disease. *Clinics in liver disease* 8:521-33, viii
157. Sorbi D, Boynton J, Lindor KD. 1999. The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *The American journal of gastroenterology* 94:1018-22
158. Fracanzani AL, Valenti L, Bugianesi E, Andreoletti M, Colli A, et al. 2008. Risk of severe liver disease in nonalcoholic fatty liver disease with normal aminotransferase levels: a role for insulin resistance and diabetes. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 48:792-8
159. Kowdley KV, Belt P, Wilson LA, Yeh MM, Neuschwander-Tetri BA, et al. 2012. Serum ferritin is an independent predictor of histologic severity and advanced fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 55:77-85
160. Lonardo A, Bellini M, Tondelli E, Frazzoni M, Grisendi A, et al. 1995. Nonalcoholic steatohepatitis and the "bright liver syndrome": should a recently expanded clinical entity be further expanded? *The American journal of gastroenterology* 90:2072-4
161. Shi KQ, Tang JZ, Zhu XL, Ying L, Li DW, et al. 2014. Controlled attenuation parameter for the detection of steatosis severity in chronic liver disease: a meta-analysis of diagnostic accuracy. *Journal of gastroenterology and hepatology* 29:1149-58
162. Karlas T, Petroff D, Sasso M, Fan JG, Mi YQ, et al. 2017. Individual patient data meta-analysis of controlled attenuation parameter (CAP) technology for assessing steatosis. *Journal of hepatology* 66:1022-30
163. Wong GL, Wong VW. 2015. Fat and fiber: how the controlled attenuation parameter complements noninvasive assessment of liver fibrosis. *Digestive diseases and sciences* 60:9-12

164. Rofsky NM, Fleishaker H. 1995. CT and MRI of diffuse liver disease. *Seminars in ultrasound, CT, and MR* 16:16-33
165. Szczepaniak LS, Nurenberg P, Leonard D, Browning JD, Reingold JS, et al. 2005. Magnetic resonance spectroscopy to measure hepatic triglyceride content: prevalence of hepatic steatosis in the general population. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 288:E462-8
166. Neuschwander-Tetri BA, Caldwell SH. 2003. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 37:1202-19
167. 2016. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Journal of hepatology* 64:1388-402
168. Kleiner DE, Brunt EM. 2012. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Seminars in liver disease* 32:3-13
169. Brunt EM, Tiniakos DG. 2010. Histopathology of nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology* 16:5286-96
170. Kleiner DE, Brunt EM, Van Natta M, Behling C, Contos MJ, et al. 2005. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 41:1313-21
171. Liangpunsakul S, Chalasani N. 2012. What should we recommend to our patients with NAFLD regarding alcohol use? *The American journal of gastroenterology* 107:976-8
172. Dunn W, Angulo P, Sanderson S, Jamil LH, Stadheim L, et al. 2006. Utility of a new model to diagnose an alcohol basis for steatohepatitis. *Gastroenterology* 131:1057-63
173. 2018. NASH Çalıştay Raporu, Türk Diabet Vakfı, ISBN: 978-975-98038-7-2
174. Corti M. Psoriasis Area Severity Index. 2009. See <http://pasi.corti.li>

175. Saygılı F, Sabuncu T. 2019. Obezite Tani Ve Tedavi Kilavuzu. *Türk Endokrin Ve Metaboliizma Derneği*:11
176. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G. 2009. Non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology* 51:758-64
177. Miele L, Vallone S, Cefalo C, La Torre G, Di Stasi C, et al. 2009. Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *Journal of hepatology* 51:778-86
178. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, et al. 2013. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi* 41:373-8
179. Grubu MSA. 2004. METSAR sonuçları. XX. *Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya*
180. Roberts K, Cochet A, Lamb P, Brown P, Battafarano D, et al. 2015. The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 41:293-300
181. Gisondi P, Del Giglio M, Cozzi A, Girolomoni G. 2010. Psoriasis, the liver, and the gastrointestinal tract. *Dermatologic therapy* 23:155-9
182. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. 2015. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical and experimental dermatology* 40:722-7
183. İsmail D, Öğretmen Z, Çakır D, Reşorlu M. psoriasisli hastalarda serum visfatin düzeyleri ve alkolik olmayan yağlı karaciğer hastalığı varlığının metabolik sendrom ve komponentleriyle ilişkisi The Relation of Serum Visfatin Level and Non-Alcoholic Liver Disease with Metabolic Syndrome and Its Components. *Bozok Tıp Dergisi* 8:52

184. Doğan S, Mentefioğlu D, Atakan N, ŐimŐek H. 2019. Orta-Şiddetli psoriazisli hastalarda karaciğer hastalıkları birlikteliğini araŐtıran kesitsel bir alıŐma.
Turkderm 53:15-8



EK A. Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

Tarih: 16.01.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psoriatik Hastalarda Yağlı Karaciğer ve Metabolik Sendrom Sıklığı
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. Celal Ulaşoğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Gastroenteriyoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	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	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>			
	BIYOLOJİK MATERİYEL 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: 2019/0015	Tarih: 16.01.2019			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmış 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:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

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

SAYI:

Tarih: 16.01.2019

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psoriatik Hastalarda Yağlı Karaciğer ve Metabolik Sendrom Sıklığı
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	E	H	E	H	
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 ÖĞÜZ	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 type="checkbox"/>	H <input checked="" 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 checked="" 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. Sıdika 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: