

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

**PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA ORAL TRİGİLİSERİD TOLERANS
TESTİ İLE TROMBOZA YATKINLIK BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadık ÖZTÜRK

TRABZON 2013

T.C
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA ORAL TRİGİLİSERİD TOLERANS
TESTİ İLE TROMBOZA YATKINLIK BELİRTEÇLERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sadık ÖZTÜRK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Savaş YAYLI

TRABZON 2013

ÖNSÖZ

Psoriasis toplumumuzda sık görülen bir dermatolojik hastalık olup beraberinde bazı metabolik bozukluklara yatkınlık oluşabilmektedir. Psoriasis, plazma lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve artmış oksidatif stresin aterosklerotik hastalıklar açısından risk oluşturduğu çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada psoriasis hastalarında lipid metabolizmasındaki bozukluklar ile tromboza yatkınlık belirteçleri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Gerek uzmanlık eğitimim, gerekse tez çalışmam süresince her türlü ilgi, destek ve yardımlarını gösteren değerli tez danışmanım Doç. Dr. Savaş YAYLI; asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen başta anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Sevgi BAHADIR olmak üzere Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine; beraber çalıştığım, güzel dostluklarını her zaman anımsayacağım asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeline; yaşamın her alanında desteklerini esirgemeyen aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Sadık ÖZTÜRK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR	vi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Psoriasis	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.1.2. Epidemiyoloji	2
2.1.3. Etyoloji	3
2.1.3.1. Genetik Faktörler	3
2.1.3.2. Diyet ve Psoriasis	3
2.1.3.3. Tetikleyici Faktörler	4
2.1.4. Patogenez	4
2.1.4.1. Keratinositler	4
2.1.4.2. Endotel Hücre ve Vasküler Endotelyal Aktivasyon	4
2.1.4.3. İmmün Sistem	4
2.1.4.4. Mediyatörler ve Proteazlar	5
2.1.4.4.1. Sitokinler	5
2.1.4.4.2. Platelet Aktive Edici Faktör	5
2.1.4.4.3. Poliaminler	6
2.1.4.4.4. Proteazlar	6
2.1.4.5. Apoptoz	6
2.1.4.6. Oksidan Antioksidan Sistem	6
2.1.5. Klinik	7
2.1.5.1. Kronik plak tip psoriasis	7
2.1.6. Tanı	7

	iv
2.1.6.1. Anamnez ve Klinik Muayene	7
2.1.6.2. Fenomenler	8
2.1.6.2.1. Mum Lekesi Fenomeni	8
2.1.6.2.2. Auspitz Belirtisi	8
2.1.6.2.3. Köbner Fenomeni	8
2.1.6.3. Histopatolojik İnceleme	8
2.1.6.4. Laboratuvar	9
2.1.7. Ayrıcı Tanı	9
2.1.8. Psoriasisle Eşlik Eden Hastalıklar	9
2.1.9. Tedavi	9
2.1.9.1. Topikal Tedavi	10
2.1.9.2. Fototerapi	10
2.1.9.3. Sistemik Tedavi	10
2.1.9.4. Biyolojik Tedaviler	11
2.2. Lipid Sistemi	11
2.2.1. Trigliseridler	11
2.2.2. Kolesterol	12
2.2.2.1. LDL-Kolesterol (Düşük Dansiteli Lipoproteinler)	13
2.2.2.2. HDL-Kolesterol (Yüksek Dansiteli Lipoproteinler)	13
2.3. Koagülasyon Sistemi	14
2.3.1. Pıhtılaşma Sistemi	14
2.3.2. Fibrinolitik Sistem	16
3. MATERYAL VE METOD	18
3.1. Hasta ve Kontrol Grubunun Tanımlanması	18
3.2. PASI Skorlarının Hesaplanması	19
3.3. Vücut Kitle İndekslerinin Hesaplanması	19
3.4. Oral Trigliserid Tolerans Test ve Uygulaması	19
3.5. Lipid Parametrelerinin ve Diğer Parametrelerin Ölçülmesi	20
3.6. İstatiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22
5. TARTIŞMA	31
6. SONUÇLAR	39
7. ÖZET	41

	v
8. SUMMARY	43
9. KAYNAKLAR	45
10. EKLER	55

KISALTMALAR LİSTESİ

- ASO : Anti-Streptolizin O
AUC : Area under curve
CRP : C-Reaktif protein
HDL : High-density lipoprotein
HLA : Human lökosit antijen
IFN : İnterferon
IL : İnterlökin
İH : İmpetigo herpetiformis
LDL : Low-density lipoprotein
OTTT : Oral trigliserid tolerans test
PAF : Platelet aktive edici faktör
PAI-1 : Plazminojen aktivator inhibitörü-1
PASI : Psoriasis alan şiddet indeksi
PG : Prostaglandin
PsA : Psoriatik artrit
TAFI : Trombin aktive fibrinoliz inhibitörü
TF : Tissue faktör
TG : Trigliserid
TGF- α : Transforming growth factor alfa
TNF : Tümör nekrozu faktörü
t-PA : Tissue plazminojen aktivatörü
VKİ : Vücut kitle indeksi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, toplumun ortalama % 1-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Hastalık, ağırlıklı olarak dermiste, ancak kısmen de epidermiste T lenfositler, monosit/makrofajlar ve nötrofillerin birikimi, dermal kapiller sisteminde belirgin anjiogenez ve keratinosit proliferasyonunda belirgin artış ile karakterizedir (1,2).

Psoriasis hastalarında lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yatkinlıklar farklı çalışmalarda ortaya konmuştur. Psoriasisde lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve artmış oksidatif stresin aterosklerotik hastalıklar açısından risk oluşturduğu bildirilmektedir (3,4). Kronik inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalık sıklığının arttığı, bu riskin genç hastalarda daha belirgin olduğu savunulmaktadır (4).

Post-prandial lipid metabolizması bozukluklarının diabetes mellitus tip 2 ve koroner arter hastalığı olanlarda önemli bir aterojenik faktör olduğu belirtilmektedir (5, 6). Oral trigliserid tolerans testi (OTTT), post-prandial lipid metabolizmasını değerlendirmekte kullanılan bir testtir. Psoriasisdeki dislipidemik durumu, post-prandial lipid metabolizmasını değerlendirmekte kullanılan oral trigliserid tolerans testi (OTTT) ile araştıran bir çalışma mevcut değildir.

Öte yandan, psoriasis hastalarındaki tromboza eğilimi araştıran çalışmalar çoğunlukla trombosit aktivasyonunu saptamaya yöneliktir. Tromboz yatkinlığında koagülasyon faktörlerinin rolünü araştıran yeterince çalışma bulunmamaktadır (7,8).

Bu çalışmanın amacı, lipid metabolizmasına ait çeşitli bozuklukların gösterilmiş olduğu psoriasis hastalarında, Oral Trigliserit Tolerans Testi (OTTT) ile post-prandial lipid metabolizmasındaki bozuklukları ve bunlar ile çeşitli koagülasyon faktörleri arasında tromboz yatkinlığı açısından olası ilişkiyi ortaya koymaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tarihçe

İlk kez 2.yüzyılda Yunanlı filozof Celcius psoriasis benzeri deri lezyonlarını tarif etmiştir. Hipokrat (MÖ 460-377) kuru ve kepekli lezyonları ifade eden hypopsorodea terimini 'Epidemics' adlı kitabında kullanmıştır. Galen (MÖ 129-99) göz kapağı ve genital bölgedeki skuamli lezyonları tarif etmek için "spora" kelimesini kullanmıştır. İlk kez Robert Willan, bugünkü anlamı ile psoriasis tanımlamış, lepradan kesin ayrımı bundan 40 yıl sonra, 1841 yılında Hebra ile netlik kazanmıştır. Günümüzde psoriasisin, sadece deri hastalığı değil, artrit ve metabolik sendrom gibi bulguların eşlik edebildiği sistemik bir hastalık olduğu görüşü yerleşmiştir (9).

2.1.2. Epidemiyoloji

Klasik kitaplarda psoriasis prevalansı genellikle %2 civarında bildirilmekle birlikte, coğrafik bölge ve etnik grup gibi farklılıkların göz önünde bulundurulduğu kapsamlı bir çalışmada psoriasis prevalansı %0-11,8 aralığında bildirilmiştir (10).Başlangıç yaşına göre bimodal seyir izleyen psoriasis, Tip-1 (<40 yaş) ve Tip-2 (>40 yaş) olarak iki alt gruba ayrılmaktadır. Vakaların çoğunu (%75) oluşturan Tip-1 daha yüksek oranlarda aile hikayesi ve genetik yatkınlığa (HLA Cw6 pozitifliği) sahiptir. Yetişkin başlangıçlı psoriasis hastalarında %37 olarak bildirilen etkilenmiş birinci derece akraba oranı, çocukluk çağı psoriasisinde %49 olarak bildirilmiştir. Kundakçı ve arkadaşları, Türk psoriasisli hastaların sosyodemografik ve klinik özelliklerini değerlendirdikleri araştırmalarında, psoriasisin kliniklerine başvuran hastalar arasında dermatolojik hastalıkların %1,3'ünü oluşturduğunu göstermişlerdir. Bu oran Güney Amerika ülkeleri ve

Almanya ile benzer bulunmuştur. Aynı araştırmada hastaların %61'inin kadın, %39'unun erkek olduğu, kadınlarda erken başlangıç oranının, erkeklerde ise aile öyküsünün daha fazla olduğu bildirilmiştir (11). Hastalığı erken yaşta başlayan psoriasislilerde daha düzensiz seyir ve yüksek yaygınlaşma eğilimi saptanmıştır. Bunların sonucunda, erken başlangıçlı psoriasisde kalıtımın ön planda olduğu, geç başlangıçlı psoriasisin ise sporadik olduğu belirtilmiştir (12).

2.1.3. Etiyoloji

2.1.3.1. Genetik Faktörler

Psoriasis beyaz ırkta %1-2, Asya ve Afrikalılarda ise %0.4-0.7 sıklıkta görülmektedir. İkizler üzerinde yapılan çalışmalarda monozigotlarda psoriasis gelişme oranı %35-73 arasında bildirilmektedir (13). Eğer ebeveynlerden birinde psoriasis varsa çocuğunda psoriasis gelişme riski %14, eğer her iki ebeveynde psoriasis var ise bu oran %41 ,kardeşlerden birinde psoriasis varsa, diğer kardeşte psoriasis gelişme oranı %6'dır (14).

Psoriasis gelişiminde, kromozom 17q25 üzerinde yer alan PSORS1 ve PSORS2 lokusunun etkili olduğu bildirilmektedir (15). HLA-B13, HLA-B27, HLA-B39, HLA-Bw57, HLA-Cw6, HLA-Cw7, HLA-DR4 ve HLA-DR7 gibi antijenlerin hastalığın patogeneğinde etkili olduğu saptanmıştır. HLACw6 pozitifliği daha şiddetli hastalık, Köbner fenomeni sıklığı ve boğaz enfeksiyonları ile sık tetiklenme ile ilişkili bulunmuştur (16). HLA-B27 özellikle püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua, aksiyal tutulumlu psoriatik artrit olgularında, HLA-B13 ve HLA-B17 eritrodermik psoriasis ve çocuk hastalarda guttat psoriasis ile, HLA-DRB1*0701/2 de erken başlangıçlı psoriasis ile ilişkili olduğu bulunmuştur (17).

2.1.3.2. Diyet ve Psoriasis

Diyet, psoriasisin etyolojisinde rol oynayabileceği düşünülen bir faktördür. Düşük aminoasitli vejeteryan diyetin, inflamatuvar eikosanoidlerin azalmasına bağlı psoriasisli hastalarda yararlı olabileceği ileri sürülmüştür. Akut psoriasis nedeni ile hospitalize edilen hastalarda n-3 poliansatüre yağ asit infüzyonu yararlı olabilmektedir (18,19).

2.1.3.3. Tetikleyici faktörler

Psoriasisli olgularda mevcut hastalık ekzojen ve endojen bazı faktörler ile tetiklenebilmektedir. Bunlardan en iyi bilinenleri travma, dermabrazyon gibi cerrahi girişimler, ultraviyole ve X-ışınları gibi radyasyon, iritan özellikteki kimyasallar, ilaçlar, enfeksiyonlar, sigara, alkol, hormonal faktörler ve psikolojik streştir (20).

2.1.4. Patogenez

2.1.4.1. Keratinositler

Anormal keratinosit farklılaşması ve hiperproliferasyonunun, keratinosit büyüme ve maturasyonundaki değişikliklere sekonder olduğu düşünülmektedir. Normal epidermiste, bazal keratinositler yaklaşık her 13 günde bir bölünür ve bu zamanın büyük kısmı hücre siklusunun G1 fazında harcanır. Bu hücrelerin maturasyonu ve ardından dökülmesi ortalama 26 gün alır. Hiperprolifere psoriatik keratinositlerin maturasyon ve dökülmesi 4 günde gerçekleşirken, hücre siklusu ortalama 1-5 güne kadar kısalmıştır (21).

2.1.4.2. Endotel Hücre ve Vasküler Endotelyal Aktivasyon

Psoriasisde deride inflamatuvar infiltratın varlığı, bu hücrelerin mikrosirkülasyonun aktif rolü ile dokulara taşındığını ve dolayısı ile dermal vasküler yapılarıdaki değişikliklerin erken patofizyolojik olay olduğunu düşündürmüştür (22).

Psoriasisli hastalarda lezyonlu bölgelerde daha yoğun olmak üzere, hem lezyonlu, hem de lezyonsuz deride kapillerlerde endotelyal yarıklar gösterilmiştir. Ayrıca endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin adezyonunda rol oynayan intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin ekspresyonu saptanmıştır (23).

2.1.4.3. İmmün sistem

İmmün sistemin psoriasisin etyolojisi ve patogenezinde rolü olduğuna dair birçok bulgu vardır. En önemlileri arasında psoriatik lezyonlarda çok sayıda aktive T hücresi bulunması, tedavilerin antipsoriatik etkileri sonucu kutanöz T hücre aktivasyonu ve

infiltrasyonunun azalması, psoriatik keratinositler üzerinde immün sisteme bağılı adezyon molekülleri oluşması, atopik dermatit ve ürtiker gibi Th2 hücre aracılı deri hastalıklarının az görülmesi ve lenfokin profillerinin psoriasisin Th1 hücre aracılı hastalık olduğuna işaret etmesi sayılabilir (24).

2.1.4.4. Mediatörler ve proteazlar

2.1.4.4.1.Sitokinler

Psoriatik plakta Th1 tip sitokinler varken (IFN- γ , IL-2, ve TNF- α), Th2 sitokinler (IL-4, IL-5 veya IL-10) bulunmaz. Ek olarak T lenfosit derive sitokinler, deri lezyonlarına infiltre olan çok sayıda antijen sunucu hücreler(APC) lokalize inflamatuvar infiltrata IL-18, 23 ve TNF- α ile katkıda bulunur. Hem IL-18, hem de IL-23 Th1 lenfositlerden IFN- γ üretimini indükler. IL-23, diğer bir IFN- γ sitokini indükleyicisi olup psoriatik plakta dominanttır. IL-12 ve IL-23'ün paylaştığı p40 subunitine karşı monoklonal antikolar psoriasis tedavisinde etkili bulunmuştur. CD4 ve CD8+ T lenfositler, NK T hücreler, matür dendritik hücreler IL-23 gibi Th1 uyarıcı sitokinleri salgılar.(25).

Psoriasis patogeneğinde önemli rol oynayan diğer bir sitokin TNF- α , keratinositler, aktive T hücresi, makrofaj ve dendritik hücrelerden salınır. Endotel hücreleri, keratinositler ve dendritik hücreleri stimüle ederek keratinositlerden sitokin ve kemokin gen ekspresyonunu, endotel hücrelerinden E-selektin ve ICAM-1 ekspresyonunu indükler (26,27).

T hücrelerden salınan IFN- γ , STAT1' i (Signal transducer and activator of transcription) aktive edip geniş bir dizi immün ilişkili genin transkripsiyonunu artırır (25). VEGF, TGF- α , ILGF-1, KGF, NGF ve IL-20 gibi büyüme faktörleri psoriasis lezyonlarında artmış olarak bulunmuştur. Bu büyüme faktörleri epidermal hiperplazi, apoptosise rezistans, neoanjiyogenesis ve T hücre büyümesinde amplifikasyona yol açar. (25,28).

2.1.4.4.2. Platelet Aktive Edici Faktör(PAF)

Platelet aktive edici faktör (PAF), alerjik ve inflamatuvar olaylarda görev alan bir mediatördür. PAF, alerjik deri reaksiyonları ve ayrıca psoriatik lezyonlarda da tespit

edilmiştir. PAF antagonistleri ile inflamatuvar reaksiyonda minimal iyileşme olmakla birlikte, bu ajanların psoriasisdeki etkileri ile ilgili yeterince veri bulunmamaktadır (29).

2.1.4.4.3. Poliaminler

Poliaminler, hücre proliferasyonunda görev alırlar ve psoriasisli deri bölgesinde artmış oranda bulunurlar. Ornitin dekarboksilaz enzimi, poliamin sentezinde rol alır ve psoriasisin erken evrelerinde artmıştır (30).

2.1.4.4.4. Proteazlar

Psoriasisde artmış olan diğer bir mediatör olan proteazlar, hücre proliferasyonunda düzenleyici rol alırlar. İnsan lökosit elastazının psoriatik lezyonlarda artmış olması, lezyonlu epidermiste proteolitik aktivitenin arttığını göstermektedir (30).

2.1.4.5. Apoptozis

Psoriatik derideki keratinositler normal derideki keratinositlere oranla apoptoze daha dirençli olup, bu etkinin psoriatik deride bulunan IFN- γ ve IL-5 gibi bazı sitokinlere bağlı oluşabileceği düşünülmektedir. IFN- γ 'nin keratinosit apoptozisini inhibe eden Bcl-x proteinini arttırdığı gösterilmiştir. UVB'ye bağlı apoptoze, T hücrelerin keratinositlerden yaklaşık 10 kat daha fazla hassas olduğu gösterilmiştir. UVB tedavisiyle uzamış remisyon, psoriasisde spesifik epidermal CD8+ T hücrelerin apoptozisini yansıtabilir. UVB, aynı zamanda epidermal dendritik hücrelerin de apoptozisini indükler (31).

2.1.4.6. Oksidan-Antioksidan Sistem

Oksidatif stres ve artmış serbest radikal oluşumu, psoriasisdeki deri inflamasyonu ile ilişkili bulunmuştur. Psoriatik dermal fibroblastlarda süperoksit anyonu salınımı artmış olup, psoriasisin inflamatuvar mekanizmalarında merkezi rol alabileceği düşünülmüştür. Psoriasisli hastalarda malondialdehid (MDA) gibi bazı oksidatif stres belirteçlerinde artış ve bozulmuş oksidan-antioksidan sistem gözlenmiştir. MDA, lipid peroksidasyon belirteci olup plazma ve eritrosit konsantrasyonları artarken, β -karoten, α -

tokoferol ve selenyum gibi antioksidan konsantrasyonları azalır. Katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi antioksidan enzim aktiviteleri de azalmış olarak bulunmuştur (32).

2.1.5. Klinik

Psoriasis, klinik olarak keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz skuamli papül veya plaklarla karakterize papüloskuamöz hastalıklardan biridir. Başlangıçta çok küçük çaplı eritemli makül veya makülopapüler lezyonlar şeklinde görülürken, zamanla lezyonların genişlemesiyle birlikte klasik lezyonu olan skuamli büyük plaklar halinde görülür (30).

Psoriasisın farklı klinik tipleri vardır: Lezyonların morfolojik özelliklerine göre psoriasis vulgaris, guttat psoriasis, püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, folliküler psoriasis veya seboreik psoriasis; yerleşim yerlerine göre saçlı deri psoriasis, palmoplantar psoriasis, invers psoriasis, tırnak psoriasis, psoriatik artrit, napkin psoriasis, genital ve perianal psoriasis olarak sınıflandırılır (33).

2.1.5.1. Kronik Plak Tip Psoriasis

Çalışmamızda hasta grubumuzu da oluşturan en sık görülen klinik formdur. Sıklıkla dizler ve dirsekler, saçlı deri ve lumbosakral bölge tutulur. Eritemli skuamli lezyonlar aylarca, hatta yıllarca kalabilir. Lezyonlar birleşerek harita benzeri bir görünüm oluşturabilir (Psoriasis geographica). Lateral ilerleyen ve komşu plaklarla birleşen lezyonlar sirsine görünüm alabilir (Girat psoriasis). Bazen lezyonlar ortası iyileşir ve halka benzeri bir görünüm alabilir (Annüler psoriasis) (34).

2.1.6. Tanı

2.1.6.1. Anamnez ve Klinik muayene

Anamnezde üzerinde durulacak noktalar; hastalığın süresi, alevlenme sıklığı, geçirilmiş streptokoksik tonsillit, yoğun psikolojik ve fiziksel travma, ilaç kullanımı veya ailede psoriasis varlığıdır. Klinikte en sık görülen psoriasis tipi, plak tip psoriasisdir (%80) . Muayenede, tipik olarak yuvarlak ya da oval, nadiren polisiklik, annüler veya lineer olarak

gövdeye ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerine yerleşen gümüş renginde skuamlar ile örtülü eritemli plaklarla karakterizedir (35).

2.1.6.2. Fenomenler

2.1.6.2.1. Mum Lekesi Fenomeni

Psoriasis lezyonunun üstü künt bir cisimle kazınacak olursa skuamlar kuru beyaz lameller halinde mum damlasına benzer şekilde dökülür (36).

2.1.6.2.2. Auspitz (Noktavi Kanama) Belirtisi

Psoriasis lezyonlarındaki skuamlar kazınmaya devam edildikçe kırmızı noktacıklar halinde kanama odakları görülür (37).

2.1.6.2.3. Köbner Fenomeni

Psoriasisli hastalarda sağlam deriye mekanik travma uygulandıktan 2-6 hafta sonra bu bölgede psoriatik lezyon gelişir. Hastalığın aktivite işareti olup olguların %25'inde görülür (37).

2.1.6.3. Histopatolojik İnceleme

Lezyonlarda erken evrede; dermiste perivasküler az miktarda hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, ödem, tek tük eritrosit ekstravazasyonu görülür. Bunları, epidermisin alt hücre katmanlarında fokal spongios ve lenfositik ekzositoz izler. Nötrofiller epidermiste yer yer Kogoj'un spongioform mikropüstüllerini oluşturur. Epidermal hiperplazi minimaldir, ileri evrede ise yüzeysel dermiste yoğun lenfositik infiltrasyon ve dermal papillarda dilate ve kıvrıntılı kapiller izlenir. Parakeratotik korneum tabakasında Munro mikroabseleri olarak adlandırılan nötrofilik birikimler oldukça tipiktir. Granüler tabaka incelmış, yer yer kaybolmuştur. Epidermal hiperplazi, oldukça belirgindir (38).

2.1.6.4. Laboratuvar

Lökosit ve nötrofil sayısı, psoriasisın şiddeti ile doğru orantılı olarak yüksek saptanmıştır. Bazı çalışmalarda hemoglobin, hemotokrit ve eritrosit miktarında azalma bildirilmiştir. CRP düzeyi hastalığın şiddeti ile korele olarak artar. Ayrıca, serum ürik asit ve kreatinin değerlerinin yükselmesiyle hastalığın şiddeti arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda guttat psoriasisli hastalarda ASO titresini yüksek olarak bulunmuştur. Özellikle şiddetli hastalık durumunda, hipoalbuminemi, hipoproteinemi ve elektrolit bozuklukları izlenebilir (9).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Hastalığın morfoloji ve yayılım özelliklerine göre ayırıcı tanıda farklı hastalıklar düşünülmelidir. Kronik plak tip psoriasis sıklıkla nummuler ekzama, tinea korporis ve plak evre mikozis fungoides ile ayırıcı tanıya girer (34).

2.1.8. Psoriasisle Eşlik Eden Hastalıklar

Psoriasisli hastaların kardiovasküler hastalıklar için risk grubunda olduğu ve düzenli aralıklarla kontrol edilmeleri gerektiği, çeşitli çalışmalarda bildirilmektedir (39, 40).

Psoriasis, myokard infarktüsü ve derin ven trombozu gibi yaşam süresini kısaltan aterosklerotik hastalıklar ile ilişkilidir. Psoriasisli hastalarda, hastalığa özgü risk faktörleri inflamasyona bağlı olarak hiperhomosisteinemi, artmış C-reaktif protein düzeyi, kanda artmış inflamatuvar stokinler ve trombosit hiperaktivitesi olarak sayılabilir (41).

Psoriasisli hastalarda özellikle non-melanoma deri kanserleri ve lenfoproliferatif hastalık sıklığında da belirgin bir artış saptanmıştır. Bu risk, özellikle şiddetli hastalığı olanlar, sistemik tedavi ve fototerapi gören hastalarda belirgindir (42).

2.1.9. Tedavi

Günümüzde psoriasis tedavisinde asıl hedef, mevcut lezyonların iyileştirilmesi ve remisyon sürelerini uzatarak yeni bir atağın önlenmesidir. Bu yüzden hastaların tetikleyici

faktörler olan travma, ilaçlar, enfeksiyonlar gibi konularda bilgilendirilmesi önemlidir. Hastalarda seçilen tedavi olguların kliniğine uygun ve kolay uygulanabilir olmalıdır (43).

2.1.9.1. Topikal Tedaviler

Topikal tedavide en sık kullanılan ilaçlar **topikal kortikosteroidlerdir**. Anti proliferatif, antiinflamatuvar ve immunsupresif etkileri vardır (44,45). Vitamin D3 analoglarından **kalsipotriol**, keratinositlerin proliferasyonunu inhibe ederken, ayrıca antiinflamatuvar etkiler de gösterir (34). Skuamların kaldırılmasına yardımcı olan **keratolitikler** içerisinde en sık kullanılan salisilik asittir (44,46). Hafif olgularda tercih edilen bir başka grup ise **nemlendiricilerdir** (47). Kalsinörin inhibitörlerinden **takrolimus ve pimekrolimus**, T hücre infiltrasyonu ve inflamasyonu baskılayıcı etkileri ile topikal kortikosteroidlere alternatif olmuşlardır. Üçüncü kuşak bir retinoid olan **tazaroten** skuam oluşumunu ve plak kalınlığını azaltır. Epidermis proliferasyonunu inhibe eden tarihi bir ajan **antralin**, irritasyon ve giysileri boyayıcı etkileri nedeniyle pek tercih edilmez (34).

2.1.9.2. Fototerapi

Dar band UVB, psoriasisde en çok kullanılan fototerapi yöntemidir. Ayrıca daha az sıklıkta PUVA fototerapi (Psöralen + UVA) de kullanılmaktadır (48).

Ultraviyole (UV) radyasyonu, nükleer DNA üzerinde hücre siklusunun ilerlemesini durduran başta pirimidin dimerleri olmak üzere çeşitli DNA fotoürünleri oluşturur (9). UVB etkisiyle, lezyonlu deride IL-12, IL-18 ve IL-23 ekspresyonunun azaldığı saptanmıştır (49).

2.1.9.3. Sistemik Tedavi

Retinoidler: Etreinat, asitretin ve izotretinoin, psoriasis tedavisinde yıllardır kullanılan oral retinoidlerdir. Retinoidler steroid reseptör üst ailesinden retinoik asit reseptörlerine bağlanır, oluşan ligand/reseptör kompleksi özgül düzenleyici alanlara bağlanarak gen ekspresyonunu düzenler. Retinoidler, nötrofillerin epidermis içine göçünü azaltmanın yanında çeşitli antiinflamatuvar etkiler gösterir. Ayrıca T hücrelerinin

farklılaşmasını destekleyen Th17 hücrelerinin IL-6 üzerinden indüksiyonunu inhibe eder. En sık kullanılan asitretinin monoterapi dozu 25-50 mg/g arasındadır (9).

Metotreksat: Bir folik asit analogu olan metotreksat, dihidrofolat redüktazı yarışmalı olarak inhibe eder. İnhibe olan dihidrofolat redüktaz üzerinden tetrahidrofolik asit oluşumu ve DNA sentezi önlenmiş olur (9). Metotreksat tedavisine 2,5-5 mg/hafta test dozunun ardından, 7,5 mg/hafta ile başlanmakta ve klinik yanıtın seyrine göre sıklıkla 15-22,5 mg/hafta dozuna çıkılmaktadır (50).

Siklosporin: Psoriasisde oldukça hızlı etkinlik gösteren bir ilaçtır (9). T lenfosit aktivasyonunun birinci fazını inhibe ederek immunosüpresyon sağlar. Siklofiline bağlanarak oluşturduğu kompleks, daha sonra kalsinörünü inhibe ederek aktive T lenfositlerin nükleer faktörlerine – transkripsiyon faktörleri - bağlı sinyal ileti yollarını bloke eder. Bu blokaj, IL-2 ve IFN- γ gibi bir çok inflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak T lenfositlerin aktivasyonunu önler. Başlangıç dozu ikiye bölünmüş olarak alınan 2,5-3 mg/kg/gün olup maksimum doz 5 mg/kg/gündür (51,52).

Fumarik asit esterleri: Almanya'da 1995'te şiddetli psoriasis için, 2008 de ise orta şiddetli psoriasis için onay almıştır. Güçlü bir antiinflamatuvar etki oluşturur. Etkin bir tedavi için önerilen maksimum doz 1,2 gr/gün olmakla birlikte çoğu hastada 0,4-0,8 gr/gün dozları yeterli olabilmektedir (51).

2.1.9.4. Biyolojik tedaviler

Son yıllarda, daha spesifik sitokinleri hedefleyen biyolojik tedaviler de başarı ile uygulanmaktadır. Bunlar arasında TNF- α 'yı hedefleyen etanersept, adalimumab ve infliksimab, IL-12 ve IL-23'ü hedefleyen ustekinumab ilk sıralarda yer alır. IL-17'yi hedefleyen yeni tedaviler üzerinde çalışmalar sürmektedir (53).

2.2. Lipidler

2.2.1. Trigliseridler

Yağ asitlerinin, gliserolün üç alkol grubu ile yaptıkları esterlere trigliseridler (nötral yağlar) denir. Depo yağı şeklinde vücuttaki enerjinin en önemli rezerv maddesi olup, yiyeceklerdeki asıl lipidlerdir (54).

Esas olarak triacilgliserol tarafından temsil edilen diyetdeki lipidler, sindirim sonucunda monoacilgliserol ve yağ asitlerine dönüşür. Oluşan bu ürünler duodenum ve proksimal jejunumdan emilerek, barsak hücrelerinde yeniden birleşerek trigliseridi oluşturur. Proteinle birleştikten sonra, önce lenfatik sisteme (duktus torasikusa) sonrada da dolaşıma, şilomikron olarak bilinen bir lipoprotein olarak salgılanır. Sindirimin tümü hidrofobik özellikte olup, yağda çözünür ürünlerin dokular ve sulu bir ortam olan plazma arasındaki taşınmalarını lipoproteinler yapar. Şilomikron triacilgliserol önce lipoprotein lipaz enzimine sahip karaciğer dışı dokular (kalp, yağ dokusu, dalak, akciğer, böbrek, aort, diyafram) tarafından metabolize edilir. Bu enzim triacilgliserolü hidrolize eder ve doku lipidlerine yerleşen veya yakıt olarak okside edilen yağ asitlerini serbestleştirir. Bu yağ asitleri burada tekrar gliserol-3 fosfat ile esterleştirilerek trigliseridleri oluşturur (55).

2.2.2. Kolesterol

Kan lipidlerinin en önemli kısmını oluşturur. Plazmada büyük oranda düşük dansiteli lipoproteinler (LDL) ve çok düşük dansiteli lipoproteinler (VLDL) halinde bulunur. Dokularda ve plazma lipoproteinlerinde serbest kolesterol esteri halinde bulunur. Kolesterol vücutta kortikosteroidler, safra asitleri, cinsiyet hormonları ve D vitamini gibi diğer tüm steroidlerin öncüsüdür (54). Amfipatik bir lipid olduğundan zarların ve plazma lipoproteinlerinin dış katmanının vazgeçilmez bir bileşenidir. Lipoproteinler diğer lipoproteinler ve zarlardaki kolesterol ile hızla dengelenebilen serbest kolesterolü dolaşımda taşır. Çoğu dokuda bulunan kolesterol esterleri, kolesterolün depo halidir (55). Kolesterol ve kolesterol esterinin dokulara alınmasında LDL aracılık yapar. Dokulardaki serbest kolesterol HDL tarafından uzaklaştırılarak, ters kolesterol taşınması olarak bilinen bir süreçle, karaciğere taşınarak safra asitlerine dönüştürülür. Kolesterolün patolojik olaylardaki rolü, yaşamsal arterlerdeki ateroskleroz oluşumunda etmen olarak koroner, serebrovasküler ve periferik damar hastalıklarına yol açmasıdır. Koroner ateroskleroz, plazma LDL / HDL kolesterol oranının yüksekliği ile ilişkilidir (55).

Kolesterolün 2/3'ü doymamış yağ asitlerine bağlı olarak esterlenmiş biçimdedir. Plazma lipoproteinlerinin içinde taşınır ve en yüksek kolesterol oranı LDL'de bulunur. Diyetle alınan kolesterolün çoğu esterleşmiş halde olup direkt olarak emilemez. Diyetle alınan kolesterol esterleri hidrolize edildikten sonra barsaktaki diğer lipidlerle ve safra kolesterolü ile karışır. Emilen bu kolesterol, barsakta sentezlenen kolesterolle karışır ve

şilomikronlara yerleşir. Emilen kolesterolün büyük bir kısmı barsak mukozasında uzun zincirli yağ asitleri ile esterlenir ve şilomikronların içinde barsak lenf sistemine sekrete edilir (54).

2.2.2.1. LDL-Kolesterol (Düşük Dansiteli Lipoproteinler)

Kolesterolün en önemli taşıyıcısı olup %50 kolesterol ve esterlerini, %25 globulin, %15 fosfolipid, %10 trigliserid içerir. LDL-kolesterol seviyesinin yükselmesi, genellikle kolesterol seviyesinin de yükselişiyile birliktedir. Trigliserid oranı yüksek VLDL'lerin metabolizmasıyla LDL'ler oluşur. VLDL'ler hızla IDL'ye, daha sonra da LDL'lere dönüşür. LDL'nin %70'i karaciğerde, geri kalan kısmı ise karaciğer dışı dokularda yıkılır. Koroner ateroskleroz sıklığı ile plazma LDL-kolesterol düzeyleri arasında korelasyon mevcuttur (55,56).

2.2.2.2. HDL-Kolesterol (Yüksek Dansiteli Lipoproteinler)

Plazma lipoprotein ailesinin en küçük grubunu oluşturan HDL-kolesterollerin yaklaşık yarısı protein, diğer yarısı ise lipidlerden oluşur. Lipid kısmını büyük oranda fosfolipidler, lesitin ve sfingomiyelin oluşturur. Bunları kolesterol ve kolesterol esterleri takip eder. Barsak ve karaciğerden sentez edilip salgılanan HDL-kolesterolün başlıca protein unsuru Apolipoprotein A-I'dir. Barsaktan gelen yeni salgılanmış HDL, apo-C veya apo-E içermeyip sadece apo-A içerir. Yani apo-C ve apo-E, karaciğerde sentezlenip barsak HDL'sine plazmaya girdiği zaman aktarılır. HDL'nin temel bir işlevi, şilomikron ve VLDL metabolizması için gereken apo-C ve apo-E için bir depo olarak davranmaktadır. Karaciğer, HDL kolesterol esterinin son yıkım noktasıdır (55,57).

Kolesterolün, ters kolesterol taşınması adı verilen bir olayla dokulardan karaciğere taşınmasından sorumlu olan bir HDL döngüsü önerilmiştir. Bu döngü kolesterolün HDL3 tarafından yakalanması ve esterlenmesini içerir, ardından daha az yoğun olan HDL2 oluşur. Hepatik lipaz, HDL fosfolipid ve triacilgliserolü hidroliz eder, taneciklerin karaciğere taşıdıkları kolesterol esterini boşaltmasını sağlar ve böylece tanecik tekrar döngüye girecek HDL3'ü yeniden vermek üzere daha kesif bir hal alır. HDL derişimi; plazma triacilgliserol derişimi ile ters, lipoprotein lipaz etkinliği ile doğru orantılı olarak değişir. Olasılıkla dokulardan kolesterol süpürülmesi etkinliğini yansıtmaması nedeniyle

HDL-kolestero (HDL2) derişimi, koroner ateroskleroz insidansı ile ters orantılıdır. Sadece apo A-I içeren HDL ateroskleroza karşı koruyucu iken, apo A-I ve apo A-II içeren HDL ise etkili değildir (54,55).

2.3. Koagulasyon Sistemi

2.3.1. Pıhtılaşma Sistemi

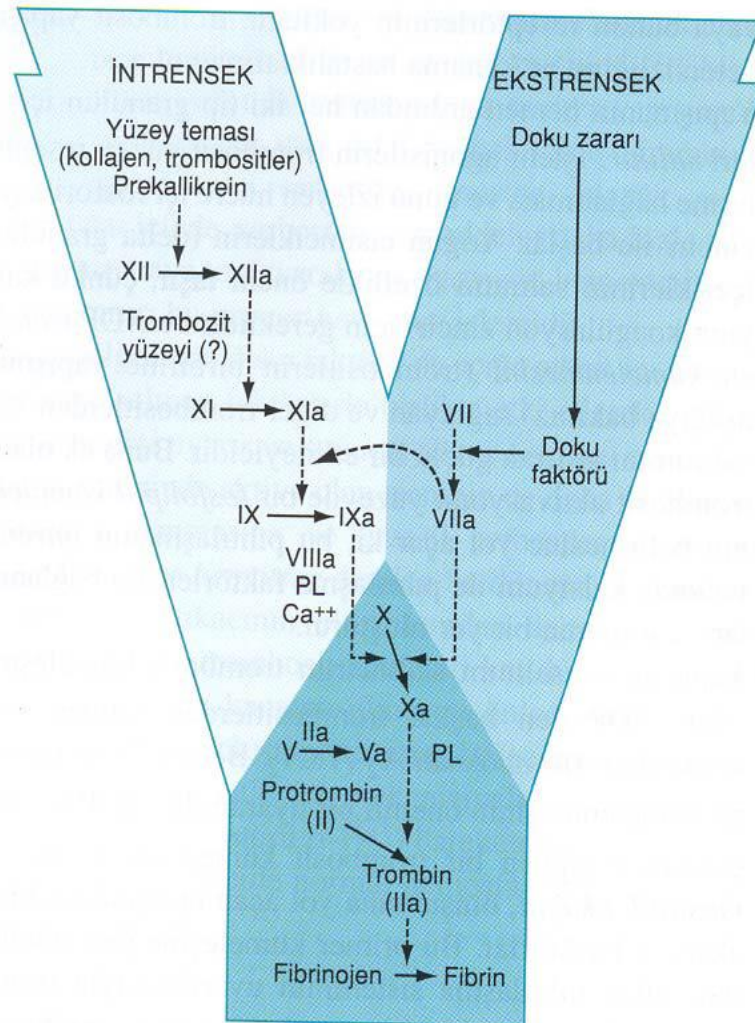
Pıhtılaşmayı başlatan mekanizmalar, damar duvarı ve komşu dokuların veya kanın travmaya uğraması ya da kanın hasarlanmış endotel hücreleriyle veya kan damarı endoteli dışındaki kollajen ve diğer doku elemanları ile teması sonucu aktive olurlar. Her iki durumda da protrombin aktivatörü oluşur ve bu da protrombinin trombine dönüşümüne ve tüm diğer pıhtılaşma aşamalarının gelişmesine neden olur (58).

Protombin aktivatörü gerçekte birbirleriyle sürekli etkileşim halinde olan iki yolla oluşturulur: Damar duvarı ve çevresindeki dokuların travmaya uğramasıyla başlayan ekstrensik yol veya kanın kendi içinde başlayan intrensek yol. Hem ekstrensik ve hem de intrensek yolda bir seri farklı plazma proteinleri ve özellikle beta globulinler önemli rol oynar. Bu pıhtılaşma işleminde görev alan faktörlerin tümüne kan-pıhtılaşma faktörleri adı verilir. Bu faktörler çoğunlukla proteolitik enzimlerin inaktif formlarıdır. Aktif formlarına dönüştürüldüklerinde enzimatik etkileri ile pıhtılaşma işleminin seri reaksiyonları şelalesine neden olurlar (58).

Pıhtılaşmanın başlamasında ekstrensik mekanizma damar duvarı veya ekstravasküler dokuların travmaya uğraması ile aktive olur. Travmatize dokudan doku faktörü ya da doku tromboplastini denilen çeşitli faktörler kompleksi salınır. Faktör 10'un aktivasyonu, faktör 7 ve doku faktörü etkileşimi ile olur. Aktif faktör 10, hemen doku faktörünün parçası olan doku fosfolipidleriyle veya trombositlerden salınan fosfolipidlerle birlikte faktör 5 ile birleşerek protombin aktivatörü denilen kompleksi oluşturur. Birkaç saniye içinde bu protrombine trombine parçalar ve pıhtılaşma işlemi devam eder (59).

Pıhtılaşmanın başlamasında intrensik yol, kanın kendisinin travmaya uğraması veya kanın travmatize bir damar duvarındaki kollajenle teması sonucu başlar ve aşağıdaki reaksiyonlar zinciri ile devam eder. Kanın travmaya uğraması ya da damar duvarındaki kollajenle teması kanda iki önemli pıhtılaşma faktörünü değiştirir. Bunlar faktör 12 ve trombositlerdir. Faktör 12, kollajenle veya cam gibi ıslanabilir bir yüzeyle temas ettiğinde

yeni bir konfigürasyon olarak aktif faktör 12 denen proteolitik bir enzime dönüşür. Aynı zamanda kanın travmaya uğraması trombositlerinde kollajene veya ıslanabilir bir yüzeye yapışarak hasarlanmasına neden olur ve bunun sonucunda daha sonraki pıhtılaşma reaksiyonlarında rol oynayan trombositler faktör 3 denen lipoproteini içeren trombosit fosfolipidleri ortama salar. Aktif faktör 12, faktör 11' i enzimatik olarak aktive eder ki bu intrensek yolun ikinci aşamasıdır. Aktif faktör 11 sonra enzimatik yol ile faktör 9 u aktive eder. Aktif faktör 9, faktör 8, trombosit fosfolipleri ve travmatize trombositlerden sılan faktör 3 birlikte etki göstererek faktör 10'u aktive ederler. Faktör 7 veya trombositlerin eksikliğinde bu aşamanın yetersiz olacağı açıktır. Aktif faktör 10, faktör 5 ve trombosit veya doku fosfolipidleriyle birleşerek protrombin aktivatörü kompleksini oluşturur. Bunu takiben protrombin aktivatörü saniyeler içinde protrombinin trombine parçalanmasını başlatır ve pıhtılaşma işleminin son basamakları harekete geçmiş olur (58,59).

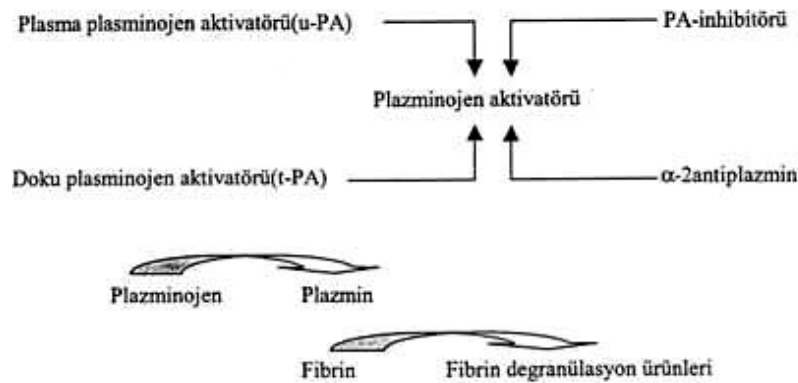


Şekil 1. Klasik anlayış koagülasyon kaskadı

2.3.2. Fibrinolitik Sistem

Fibrinolitik sistem hemostatik denge, doku onarımı, tümör invazyonu ve anjiyogenez gibi pek çok fizyolojik ve patofizyolojik süreçte rol oynayan bir sistemdir ve birçok proteolitik enzimi içerir (60). Kan pıhtısının eritilmesi ve vasküler kan akımının korunmasında önemli rol oynar.

Fibrin damar hasarını takiben kanamayı önlemeye yönelik hasar bölgesinde oluşturulan patolojik bir yapıdır. Normal kan akımının tekrar sağlanması için fibrinin geri çekilmesi gereklidir. Bununla beraber fibrinin ortamdaki uzaklaştırılması ancak damar duvarının rejenerasyonunun sağlanmasından sonra gerçekleşebilir. Dolaşımda fibrinolizisin esas başlatıcısı ise Doku Plasminojen Aktivatör (t-PA)'dür (Şekil 2). t-PA, hemostatik sistemin tek proteozudur ve endotelyumdan sürekli olarak aktif form şeklinde salgılanır. Bu durumda PAI, t-PA' nın sürekli salgılanmasına rağmen damar duvarının rejenerasyonu için gerekli zaman zarfında fibrin yıkımını erteleyen faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Fibrin yokluğunda t-PA plasminojeni çok düşük oranda aktive eder çünkü PAI, t-PA' yı inaktive eder. Kandaki yüksek PAI-1 aktivitesi sonucunda t-PA ortalama yarı ömrü yaklaşık 2 dakika olacak şekilde inaktive edilir. Böylece endotelden salgılanan t-PA' nın büyük bir kısmı fibrin pıhtısına bağlanmadan aktivitesini kaybeder. Bu açıdan inaktif t-PA/PAI bileşiği bir intihar çifti "suicide pair" olarak tanımlanabilir (61). Koagülasyon sistemindeki aktivatör ve inhibitör faktörleri arasındaki oluşan denge sonucunda fibrin sentezi ve fibrinolizis arasındaki hemostaz sağlanmış olmaktadır (Şekil 2) (62).



Şekil 2. Fibrinolitik sistem

PAI-1 artışı ile fibrinolizin bozulması ve kardiyovasküler hastalıkların artması arasında bir ilişki vardır. Epidemiyolojik çalışmalarda artmış PAI-1 seviyelerinin myokard enfarktüsü riskini arttırdığı gösterilmiştir. PAI-1 seviyelerinin plazma trigliseridleri, HDL, hipertansiyon, hiperinsülinemi ve obesite ile ilişkisi vardır (63).

Trombinin aktive ettiği fibrinoliz inhibitörü (TAFI) karaciğerden sentez edilen 60 kDa ağırlığında, tek zincirli bir glikopeptiddir. Plazmada proenzim olarak bulunur ve trombin tarafından aktif formuna (TAFIa) çevrilir. TAFIa plazmin inhibitörü olarak etki eder ve fibrinolizisin engellenmesinde önemli bir rol oynar. TAFI fibrinolitik sistemi negatif yönde etkileyen önemli bir proteindir. Artmış TAFI miktarları tromboz riskinin artmasına belirgin bir katkı sağlar. Fibrinolitik sistemi kısaca özetlersek, TAFI ve PAI-1 miktarlarındaki artış ve t-PA miktarındaki azalış fibrinolitik sistemi inhibe eder. Bu da özellikle koagülasyon sistemi dengesini pıhtılaşma yönünde değiştirir (64).

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Tanımlanması ve Veri Kayıtları

Hasta grubu: Çalışmamıza Mart 2012 - Haziran 2012 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniklerine başvuran hastalar arasında, klinik olarak psoriasis tanısı almış olan hastalardan çalışma kriterlerine uyanlar davet edildi.

Çalışmaya dahil olma kriterleri:

1. Kronik stabl plak tip psoriasis tanısı almış olmak
2. 18 yaşından büyük olmak
3. Son üç ay içinde herhangi bir sistemik tedavi almış olmamak
4. Aktif psöriatik lezyonu olmak
5. Kan yağları veya kanama ile ilişkili başka bir kronik hastalığı bulunmamak
6. Tronboza yatkınlık oluşturan kronik hastalığı bulunmamak
7. Aydınlatılmış onam formunu imzalayarak gönüllü olmak

Kontrol grubu: Çalışmamıza hasta grubuna eş demografik özelliklere sahip, herhangi bir dermatolojik hastalığı olmayan, kan lipidleri veya kanama ile ilişkili kronik bir hastalığı bulunmayan ve herhangi bir sistemik tedavi altında olmayan sağlıklı gönüllüler davet edildi. Aydınlatılmış onam formunu imzalayarak gönüllü olanlar çalışmaya alındı.

Veri kayıtları: Çalışma grupların dahil edilen hasta ve kontrol gruplarına ait veriler, (ek) veri formuna göre kayıt altına alındı. Hasta grubundaki psoriasis olgularının klinik tipinin belirlenmesi ve PASI skorlaması aynı hekim tarafından yapıldı.

3.2. PASI Skoru Hesaplanması

PASI skoru, hastalık şiddetinin belirlenmesinde kullanılan bir yöntemdir. PASI skoru < 10 olan hastalar hafif şiddette, PASI skoru > 10 olan hastalar ise orta şiddette ve şiddetli psöriasisle sahip olarak kabul edilmektedir (65). PASI hesaplanması için her hastada;

1. Baş (B), gövde (G), üst ekstremiteler (Ü), alt ekstremitelerin (A) tutulum yüzdeleri kaydedildi. %10'un altındaki tutulum, 1; %10-29 arasındaki tutulum, 2; %30-49 arasındaki tutulum, 3; %50-69 arasındaki tutulum, 4; %70-89 arasındaki tutulum, 5; %90 üzerindeki tutulum ise 6 olarak derecelendirildi.
2. Her bir bölgedeki lezyonların eritem (E), infiltrasyon (İ) ve kepeklenme (K) şiddetleri 0'dan 4'e kadar derecelendirilerek değerlendirildi. Bu derecelendirmeye göre; 0=yok, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli, 4=çok şiddetli idi.
3. Bulunan değerlere aşağıdaki formül uygulanarak PASI skoru tespit edildi.

$$\text{PASI} = 0,1(\text{EB} + \text{İB} + \text{KB})\text{başın tutulum yüzdesi} + 0,3(\text{EG} + \text{İG} + \text{KG})\text{gövdenin tutulum yüzdesi} + 0,2(\text{EÜ} + \text{İÜ} + \text{KÜ})\text{üst ekstremitenin tutulum yüzdesi} + 0,4(\text{EA} + \text{İA} + \text{KA})\text{alt ekstremitenin tutulum yüzdesi} \text{ (65).}$$

3.3. Vücut kitle indekslerinin hesaplanması

En çok kullanılan obezite belirleme yöntemi olan vücut kitle indeksi (VKİ), vücut ağırlığının, boyun metre cinsinden karesine oranlanması ile hesap edilir. VKİ, 20'nin altında ise zayıf, 20-25 arasında ise normal, 25-30 arasında ise fazla kilolu, 30-40 arasında ise obez ve 40'dan fazla ise aşırı obez olarak kabul edilir (66).

3.4. Oral trigliserid tolerans testi (OTTT) ve uygulanması:

OTTT için, Cortes ve ark. (67) ile Patsch ve ark.'ın (68) uygulamaları temel alınmıştır. Toplumsal gıda tüketim özellikleri ve tolere edebilirlik göz önünde bulundurularak, yağ yükleme öğünü, yukarıdaki orijinal çalışmalardaki tanıma göre hafif değişiklikler yapılarak hazırlanmıştır. Bu amaçla, tost ekmeği, kaşar peyniri ve tereyağı kullanılarak tost şeklinde hazırlanan yağ yükleme öğününün, ayran eşliğinde 15-20 dakikada tüketilmesi sağlandı. OTTT'nin yağlı öğünü; %24.1 karbonhidrat, %62.5 yağ,

%13.4 proteinden oluşmakta olup 1100 kcal değerindedir. Toplamda 80 g yağ içermektedir.

Kan örnekleri ilki açlıkta olmak üzere 0., 2., 4., ve 6. saatlerde alındı. Bu süre içinde kişilere günlük sürdürdükleri aktivitelerinde bir değişiklik yapmadan devam etmeleri, yatarak istirahat ve aşırı egzersiz durumlarından kaçınmaları öğütlendi. Bu süre içinde kişilerin sadece ihtiyacı olacak kadar su almalarına izin verildi.

Zamana karşı oluşturulacak trigliserid (TG) değişim grafiği üzerinden grafik altındaki alan (Area Under Curve=AUC) değerleri trapezoid kuralına göre hesaplandı.

AUC: Açlık TG (mg/dL) + 2 x [TG2.saat (mg/dL) + TG4.saat (mg/dL)] + TG6.saat (mg/dL)

Gecelik (10-12) saatlik açlık dönemini takiben ve OTTT testinin 2., 4., ve 6. saatlerinde vakumlu tüp sistemiyle plazma için 4 mL EDTA'lı ve 4 mL sitratlı, serum için 10 mL antikoagülsüz kan numuneleri venipunktur vasıtasıyla alınarak yapılan alikotlar, -85 °C'de çalışma gününe kadar saklandı.

3.5 Lipidler ve Diğer Parametrelerin Ölçülmesi

Hastalardan alınan kanlardan, total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserid, faktör7a, total trombin activatable fibrinolysis inhibitör (TAFI), doku plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), doku tipi plazminojen aktivatörü (t-PA), doku faktör (TF) ve insan sCD40 ligandı çalışıldı. Total kolesterol, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, trigliserit düzeyleri biyokimya laboratuvarındaki rutin sistemlerle değerlendirildi. Diğer testler ise otomatize kitleri ile ELİSA yöntemi kullanılarak mikrospektrofotometre ile ölçüldü.

Total kolesterol, HDL kolesterol (HDL-K), LDL kolesterol (LDL-K), VLDL parametreleri, sadece 12 saatlik açlık serumunda ölçülürken, trigliserid (TG) düzeyleri hem açlık, hem de tüm postprandiyal 2., 4. ve 6. saatlerdeki numunelerde ölçüldü. Sözü geçen parametrelerin ölçümleri Roche Cobas 8000 modüler otoanalizöründe, orijinal Roche kitleri kullanılarak kolorimetrik olarak ölçüldü. TG ve kolesterol değerleri kolorimetrik enzim testi ile, HDL-K ve LDL-K ise non-immünolojik olarak homojen kolorimetrik enzim testi ile belirlendi.

TAFI, Faktör VIIa, PAI-1, t-PA, TF, insan sCD40 ligand parametreleri ELISA yöntemiyle ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Kullanılan kitler şunlardı:

1. Plazminojen Aktivatör İnhibitör Tip-1 Tayin Kiti (IMUBIND, Plasma PAI-1 ELISA, AMERICAN DIAGNOSTICA INC., 822)
2. Doku Plazminojen Aktivatör Tayin Kiti (IMUBIND, tPA ELISA, AMERICAN DIAGNOSTICA INC., 860)
3. Faktör VII a Tayin Kiti (IMUBIND, FVIIa ELISA, AMERICAN DIAGNOSTICA INC., 827)
4. Doku Faktörü Tayin Kiti (IMUBIND, Tissue Factor ELISA, AMERICAN DIAGNOSTICA INC., 845)
5. İnsan CD40 Ligand Tayin Kiti (Quantikine, Human CD40 Ligand Immunoassay, R&D SYSTEMS, DCDL40)
6. TAFIa/TAFIai Tayin Kiti (TAFIa/TAFIai, Enzyme Immunoassay, ASSERACHROM REF:00616)

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizlerinde SPSS 13.0 paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak özetlenmiştir. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, iki grup arasındaki ölçümsel verilerin karşılaştırılmasında veriler normal dağılıma uyduğundan Student T testi kullanılmıştır. Ölçümler arası ilişkileri test etmek için ise yine veriler normal dağılıma uyduğu için Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05'in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 31 psoriasis hastasının 10'u (%32,3) kadın, 21'i (%67,7) erkek idi. Kontrol grubu ise 12 (%32,4) kadın, 25 (%67,6) erkek olmak üzere toplam 37 kişiden oluşmaktaydı.

Psoriasis hastalarının yaşları 16 ile 70 arasında iken, kontrol grubundakilerin yaşları 28 ile 53 arasında idi. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları sırası ile $39,4 \pm 12,3$ ve $39,5 \pm 8,3$ idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet bilgilerini Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Psoriasis ve Kontrol Gruplarının Demografik Özellikleri

	Psoriasis	Kontrol	p
Yaş (\pm SD)	$39,44 \pm 12,3$	$39,54 \pm 8,3$	0,963
Cinsiyet	Kadın, n (%)	12 (%32,4)	1,000
	Erkek, n (%)	25 (%67,6)	

Psoriasis hastalarının tümü, klinik olarak kronik stabil plak tip hastalığa sahipti. Hastaların yedisinde (%22) ailede psoriasis öyküsü vardı. Kadın hastaların üçünde (%30), erkeklerin ise dördünde (%19) ailede psoriasis öyküsü pozitif idi.

Hastalık süresi bir ile 50 yıl arasında değişmekte olup ortalama hastalık süresi $13,1 \pm 11,9$ yıl olarak bulundu. Kadın hastalarda bu süre $15,7 \pm 13,6$ yıl, erkeklerde ise $11,81 \pm 11,2$ yıl olarak bulundu. Hastaların PASI değerleri 2,8 ile 16,6 arasında olup, ortalama PASI değeri $8,1 \pm 3,9$ olarak bulundu. VKİ değerleri 22 ile 36 arasında değişmekte olup ortalama VKİ değeri $28,3 \pm 4,1$ olarak bulundu. Hastaların ortalama hastalık süresi, VKİ ve PASI değerleri tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2. Psoriasis Hastalarında Ortalama Hastalık Süresi, VKI ve PASI Değerleri

	Ortalama \pm SD
Hastalık süresi (yıl)	13,1 \pm 11,9
VKI	28,3 \pm 4,1
PASI skoru	8,1 \pm 3,9

Psoriasisli hastaların dokuzunda (%29) hastalık öncesinde tetikleyici stres faktörü mevcuttu. Hastaların yedisinde (%22) psikiyatrik hastalık öyküsü saptandı. Hastaların 15'inde (%48) sigara kullanımı, 3'ünde (%9) alkol kullanımı mevcuttu. Hastaların 10'unda (%32) tırnak tutulumu vardı. Hastalardan beşi (%16) daha önce hastanede yatırılarak tedavi görmüştü. (Tablo3).

Tablo 3. Psoriasisli hastalara ait bazı özellikler

Özellik	Var	Yok
Tetikleyici stres	9 (%29)	22 (%61)
Psikiyatrik hastalık	7 (%22)	24 (%78)
Sigara kullanımı	15 (%48)	16 (%52)
Alkol kullanımı	3 (%9)	28 (%91)
Tırnak tutulumu	10 (%32)	21 (%68)
Hastanede yatış öyküsü	5 (%16)	26 (%84)

Hastaların 20'si (%64) hafif, 11'i (%36) orta şiddette ve şiddetli psöriasisse sahipti. Çalışmaya alınan psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olanların VKI 27,9 \pm 4,3, PASI skoru > 10 olan hastaların VKİ 29 \pm 3,7 olarak bulundu. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4) (p=0,482).

Tablo 4. Psoriasisli Hastalarda Hastalık Şiddetine Göre Ortalama VKİ Değerleri

VKI	Hastalık şiddeti	n	VKİ (\pm SD)	p
	Hafif	20	27,9 \pm 4,3	0,482
	Orta şiddette - şiddetli	11	29 \pm 3,7	

Hastalık süresi 10 yıldan kısa olan hastalar ile hastalık süresi 10 yıldan uzun olan hastalar VKİ açısından karşılaştırıldı. Hastalık süresi 10 yılın altında olan hastaların ortalama VKİ değeri 27,1 \pm 4,1, hastalık süresi 10 yıldan uzun olan hastaların ortalama

VKİ değeri ise $28,5 \pm 4,1$ olarak bulundu. İki grup arasında VKİ açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 5) ($p=0,708$).

Tablo 5. Psoriasisli Hastalarda Hastalık Süresine Göre Ortalama VKİ Değerleri

VKİ	Hastalık süresi	n	VKİ (\pm SD)	p
	< 10 yıl	15	$27,1 \pm 4,1$	0,708
	> 10 yıl	16	$28,5 \pm 4,1$	

Psoriasis Hastalarında Lipid Parametrelerinin İncelenmesi

Psoriasisli hastaların ortalama total kolesterol düzeyi $207,6 \pm 40,4$ mg/dl, kontrol grubunun ortalama total kolesterol düzeyi $197,6 \pm 29,3$ mg/dl bulundu. Psoriasisli hastalar ile kontrol grubu arasında total kolesterol düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,255$). Psoriasisli hastaların ortalama HDL düzeyi $42,8 \pm 10,9$ mg/dl, kontrol grubunun ortalama HDL düzeyi ise $49,7 \pm 11,5$ mg/dl idi. İki grup arasında HDL düzeyleri açısından anlamlı fark saptandı ($p=0,015$). Psoriasisli hastaların ortalama LDL düzeyi $133 \pm 35,2$ mg/dl, kontrol grubunun ortalama LDL düzeyi ise $121,3 \pm 28$ mg/dl idi. Bu LDL düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,141$.) (Tablo 6).

Tablo 6. Psoriasisli Hastalar ve Kontrol Grubunun Lipid Profillerinin Karşılaştırması

Parametreler	Psöriasis(n=31)	Kontrol(n=37)	p
Total kolesterol	$207,6 \pm 40,4$	$197,6 \pm 29,3$	0,255
HDL	$42,8 \pm 10,9$	$49,7 \pm 11,5$	0,015
LDL	$133,0 \pm 35,2$	$121,3 \pm 28$	0,141

Psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olan, hafif şiddetteki olguların serum ortalama HDL düzeyi $44,1 \pm 12,6$ mg/dl, PASI skoru > 10 olan, orta şiddette ve şiddetli hastalığı olanların serum ortalama HDL düzeyi $40,3 \pm 6,7$ mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında HDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,286$). Psoriasisli hastalardan PASI skoru <10 olanların serum ortalama LDL düzeyi $134,9 \pm 38,5$ mg/dl, PASI skoru > 10 olanların serum ortalama LDL düzeyi ise $129,4 \pm 29,5$ mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,685$). Psoriasisli hastalardan PASI skoru <10 hastaların serum ortalama total kolesterol değeri

213,8 ± 42,3mg/dl, PASI skoru >10 olan hastaların serum ortalama total kolesterol değeri ise 196,4 ± 35,5 mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında ortalama total kolesterol değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,259), (Tablo 7).

Psoriasisli hastaların 0., 2., 4. ve 6. saatlerde ölçülen trigliserid (TG) değerleri ile zamana karşı oluşturulan TG değişim grafiği üzerinde grafik altındaki alan (Area Under Curve=AUC) değerleri $AUC = \text{Açlık TG (mg/dl)} + 2 \times [\text{TG2.saat (mg/dl)} + \text{TG4.saat (mg/dl)}] + \text{TG6.saat (mg/dl)}$ formülü ile hesaplandı. Bu AUC değeri, o hastanın OTTT değeri olarak kullanıldı. Bu OTTT değerleri ile PASI değerleri karşılaştırıldığında, PASI değerindeki artış ile OTTT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmadı (p=0,086).

Tablo 7. Psöriasisli Hastalarda Hastalık Şiddetine Göre Ortalama Serum Lipid Düzeyleri

Parametreler	Hastalık Şiddeti		p
	Hafif(PASI<10) (n=20)	Orta şiddette-Şiddetli(PASI>10) (n=11)	
Total kolesterol	213,6 ± 42,3	196,4 ± 5,5	0,259
HDL	44,1 ± 12,6	40,3 ± 6,7	0,286
LDL	134,1 ± 38,5	129,4 ± 29,5	0,685

Psoriasisli hastalardan VKİ skoru < 30 olanların serum ortalama HDL düzeyi 42,31 ± 1,1mg/dl, VKİ skoru > 30 olan hastaların serum ortalama HDL düzeyi ise 43,7 ± 11,0 mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,735). Psoriasisli hastalardan VKİ skoru < 30 olanların serum ortalama LDL düzeyi 129,3 ± 36,5 mg/dl, VKİ skoru > 30 olan hastaların ise serum ortalama LDL düzeyi 139,6 ± 33,2 mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,446). Psoriasisli hastalardan VKİ skoru < 30 olanların serum ortalama total kolesterol değeri 202,8 ± 38,3mg/dl, VKI skoru > 30 olan hastaların serum ortalama total kolesterol değeri 216,4 ± 44,2 mg/dl olarak bulundu. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,376) (Tablo 8).

Psoriasisli hastaların 0,2,4,6 saatlerde ölçülen TG düzeyi ile hesaplanan AUC değerine göre belirlenen OTTT sonucu ile VKİ değerleri karşılaştırıldı. VKİ değerindeki artış ile OTTT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon izlenmedi (p=0,926).

Tablo 8. Psoriasisli Hastaların Vücut Kitle İndeksine Göre Serum Ortalama Lipid Düzeyleri

Parametreler	Vücut Kitle İndeksi<30 (n=19)	Vücut Kitle İndeksi>30 (n=12)	p
Total kolesterol	202,8 ± 38,3	216,4 ± 44,2	0,376
HDL	42,3 ± 11,1	43,7 ± 11,0	0,735
LDL	129,3 ± 36,5	139,6 ± 33,2	0,446

Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama HDL düzeyi $40,5 \pm 10,7$ mg/dl, hastalık süresi 10 yıldan uzun olan hastaların serum ortalama HDL düzeyi ise $45,1 \pm 11,1$ mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,242$). Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama LDL düzeyi $122,5 \pm 39,8$ mg/dl, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların serum ortalama LDL düzeyi ise $142,9 \pm 28,0$ mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,108$). Psoriasisli hastaların hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama total kolesterol düzeyi $196,8 \pm 45,1$ mg/dl, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların serum ortalama total kolesterol düzeyi ise $217,7 \pm 33,6$ mg/dl olarak saptandı. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,153$) (Tablo 9).

Psoriasisli hastalarda 0,2,4,6 saatlerde ölçülen TG değerleri ile hesaplanan AUC değerine göre belirlenen OTTT sonucu hastalık süresi ile ilişkisi incelendiğinde hastalık süresindeki artış ile OTTT değerleri arasında istatistiksel olarak korelasyon izlenmedi ($p=0,080$).

Tablo 9. Psoriasisli Hastaların Hastalık Süresi Göre Serum Ortalama Lipid Düzeyleri

Parametreler	Hastalık süresi <10 yıl (n=15)	Hastalık süresi >10 yıl (n=16)	p
Total kolesterol	196,8 ± 45,1	217,7 ± 33,6	0,153
HDL	40,51 ± 0,7	45,1 ± 11,1	0,242
LDL	122,5 ± 39,8	142,9 ± 28	0,108

Psoriasis Hastalarında Koagülasyon Parametrelerinin İncelenmesi

Psoriasisli hastaların serum ortalama faktör 7a düzeyi $49,9 \pm 16,8$ ng/ml, kontrol grubunun serum ortalama faktör 7a düzeyi ise $40,8 \pm 12$ ng/ml idi. İki grup arasında faktör 7a düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,012$). Psoriasisli

hastaların serum ortalama total TAFI düzeyi $9,9 \pm 3,5$ ng/ml, kontrol grubunun serum ortalama total TAFI düzeyi ise $8,9 \pm 2,1$ ng/ml idi. İki grup arasında total TAFI düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,149$). Psoriasisli hastaların serum ortalama PAI-1 düzeyi $83,8 \pm 30$ ng/ml, kontrol grubunun ortalama PAI-1 düzeyi ise $42,2 \pm 19,9$ ng/ml idi. İki grup arasında PAI-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$).Psoriasisli hastaların serum ortalama t-PA düzeyi $11,8 \pm 3,5$ ng/ml, kontrol grubunun serum ortalama t-PA düzeyi ise $9,4 \pm 2,8$ ng/ml idi. İki grup arasında t-PA düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,002$).Psoriasisli hastaların serum ortalama Tissue Faktör düzeyi $286,8 \pm 186,1$ pg/ml, kontrol grubunun ortalama Tissue Faktör düzeyi ise $96,2 \pm 52,6$ pg/dl idi. İki grup arasında bu değerler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Psoriasisli hastaların serum ortalama CD40 ligand düzeyi $1253,5 \pm 914,6$ pg/ml, kontrol grubunun serum ortalama CD40 ligand düzeyi ise 328 ± 149 pg/ml idi. İki grup arasında ortalama CD40 ligand düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Psoriasisli Hastalar ve Kontrol Grubunun Koagülasyon Parametrelerinin Ortalama Serum Düzeyleri Açısından Karşılaştırılması

Parametre	Psoriasis (n=31)	Kontrol (n=37)	p
Faktör 7a	49,91±6,8	40,8±12	0,012
Total TAFI	9,93±,5	8,9±2,1	0,149
PAI-1	83,83±0	42,2±19,9	<0,001
T-PA	11,8±3,5	9,42±,8	0,002
Tissue Faktör	286,8±186,2	96,2±52,6	0,001
CD40 Ligand	1253±914	328±149	<0,001

Psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olanların serum ortalama Faktör 7a düzeyi $47,6 \pm 15,2$ ng/ml, PASI skoru >10 olanların ise $54,1 \pm 19,4$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında Faktör 7a düzeyi açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,317$).Psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olanların serum ortalama total TAFI düzeyi $10,54 \pm 1$ ng/ml, PASI skoru >10 olanların ise $8,7 \pm 1,7$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında TAFI düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,176$). Psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olanların serum ortalama PAI-1 düzeyi $79,1 \pm 29,2$ ng/ml, PASI skoru > 10 olanların ise $92,5 \pm 30,9$ ng/ml olarak saptandı. İki grup arasında PAI-1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı

(p=0,238). Psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olanların serum ortalama t-PA düzeyi $11,9 \pm 4,0$ ng/ml, PASI skoru > 10 olanların ise $11,7 \pm 2,5$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında t-PA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,951). Psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olanların serum ortalama tissue faktör (TF) düzeyi $258,61 \pm 56$ pg/ml, PASI skoru > 10 olanların ise $338,2 \pm 230,5$ pg/ml olarak bulundu. İki grup arasında TF düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,261).Psoriasisli hastalardan PASI skoru < 10 olanların serum ortalama CD40 ligand düzeyi $1010,65 \pm 89,7$ pg/ml, PASI skoru > 10 olanların ise $1695,3 \pm 1231,4$ pg /ml olarak saptandı. İki grup arasında CD40 ligand düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,107) (Tablo 11).

Tablo 11. Psoriasisli Hastalarında Hastalık Şiddetine Göre Koagülasyon Parametrelerinin Ortalama Serum Düzeyleri

Parametre	Hastalık şiddeti		p
	Hafif(PASI<10) (n=20)	Orta şiddette-Şiddetli(PASI>10) (n=11)	
TAFI	10,5±4,1	8,7±1,7	0,176
Faktör 7a	47,6 ±15,2	54,1±19,4	0,176
PAI-1	79,1±29,2	92,5±30,9	0,238
t-PA	11,9±4,0	11,7±2,5	0,951
TF	258,6±156	338,2±230,5	0,261
CD40	1010,6±589,7	1695,3±1231,4	0,107

Psoriasisli hastalardan VKİ skoru <30 olanların serum ortalama Faktör 7a düzeyi $50,3 \pm 17,3$ ng/ml ,VKİ skoru >30 olanların ise $49,3 \pm 16,7$ ng/ml olarak bulundu .İki grup arasında Faktör 7a düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,880). Psoriasisli hastalardan VKİ skoru <30 olanların serum ortalama TAFI düzeyi $10,9 \pm 3,7$ ng/ml , VKİ skoru >30 olanların ise $8,2 \pm 2,3$ ng/ml olarak bulundu .İki grup arasında TAFI düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı.(p=0,037). Psoriasisli hastalardan VKİ skoru <30 olanların serum ortalama PAI-1 düzeyi $79,8 \pm 30,6$ ng/ml, VKİ skoru >30 olanların ise $91,3 \pm 28,9$ ng/ml idi. İki grup arasında PAI-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.(p=0,316). Psoriasisli hastalardan VKİ skoru <30 olanların serum ortalama t-PA düzeyi $11,6 \pm 3,5$ ng/ml, VKİ skoru >30 olanların ise $12,2 \pm 3,6$ ng/ml olarak bulundu.İki grup arasında t-PA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,638). Psoriasisli hastalardan VKİ skoru <30 olanların serum ortalama TF düzeyi $266,5 \pm 143,8$ pg/ml ,VKİ skoru >30 olanların ise $324 \pm 249,4$ pg/ml

olarak bulundu .İki grup arasında TF düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı(p=0,429). Psoriasisli hastalardan VKİ skoru <30 olanların serum ortamları CD40 ligand düzeyi $1170,7 \pm 836,4$ pg/ml , VKİ skoru >30 olanların ise $1404,1 \pm 1068,5$ pg/ml olarak bulundu .İki grup arasında CD40 ligand düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,506) (Tablo 12).

Tablo 12. Psoriasisli Hastalarında Vücut Kitle İndeksine Göre Koagülasyon Parametrelerinin Ortalama Serum Düzeyleri

Parametreler	Vücut Kitle İndeks<30 (n=19)	Vücut Kitle İndeks >30 (n=12)	p
TAFI	10,9±3,7	8,2±2,3	0,037
Faktör 7a	50,3±17,3	49,3±16,7	0,880
PAI-1	79,8, ±30,6	91,3±28,9	0,316
t-PA	11,6±3,5	12,2±3,6	0,638
TF	266,5±143,8	324±249,4	0,429
CD40	1170,7±836,4	1404,1±1068,5	0,506

Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama Faktör 7a düzeyi $49,1 \pm 19,2$ ng/ml, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların ise $50,7 \pm 14,8$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında Faktör 7a düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,792). Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama TAFI düzeyi $9,75 \pm 2,47$ ng/ml, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların ise $10,1 \pm 4,3$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında TAFI düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,766). Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama PAI-1 düzeyi $85,1 \pm 22,9$ ng/ml, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların ise $82,6 \pm 36,2$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında PAI-1 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p0,817). Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama t-PA düzeyi $12,1 \pm 3,8$ ng/ml, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların ise $11,6 \pm 3,3$ ng/ml olarak bulundu. İki grup arasında t-PA düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,670). Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama TF düzeyi $318,7 \pm 150,1$ pg/ml, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanların ise $25,1 \pm 215,1$ pg/ml olarak bulundu. İki grup arasında TF düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,366). Psoriasisli hastalardan hastalık süresi 10 yıldan kısa olanların serum ortalama CD40 ligand düzeyi $1102,1 \pm 691,4$ pg/ml, hastalık süresi 10 yıldan uzun

olanların ise $1395,4 \pm 1087,5$ pg/ml olarak bulundu. İki grup arasında CD40 ligand düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,381$), (Tablo 13).

Tablo 13. Psöriasisli Hastaların Hastalık Süresine Göre Koagülasyon Parametrelerinin Ortalama Serum Düzeyleri

Parametreler	Hastalık Süresi		P
	Hastalık süresi<10 yıl (n=15)	Hastalık süresi>10 yıl (n=16)	
TAFI	9,75±2,47	10,1±4,3	0,766
Faktör 7a	49,1±19,2	50,7±14,8	0,792
PAI-1	85,1±22,9	82,6±36,2	0,817
t-PA	12,1±3,8	11,6±3,3	0,670
TF	318,7±150,1	257,1±215,1	0,366
CD40	1102,1±691,4	1395,4±1087,5	0,381

Oral Triglicerid Tolerans Testi ile Koagülasyon Parametrelerinin İlişkisi

Psoriasis hastalarının OTTT sonuçları üzerinden belirlenen AUC değerleri ile koagülasyon parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; Faktör 7a için negatif yönde zayıf-orta korelasyon ($r=-0,399$, $p=0,026$), t-PA için pozitif yönde zayıf-orta korelasyon ($r=0,367$, $p=0,042$) bulundu. AUC değerleri ile Total TAFI ($r=-0,058$, $p=0,756$), PAI-1 ($r=0,275$, $p=0,134$), TF ($r=-0,111$, $p=0,551$) ve CD40 ligand ($r=-0,213$, $p=0,250$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Psoriasis hastalarında, OTTT sonuçları üzerinden belirlenen AUC değerleri arttıkça, Faktör7a değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalmakta olduğu saptandı. Ayrıca yine AUC değerleri arttıkça, t-PA değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmakta olduğu belirlendi. Diğer parametreler açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Kontrol grubunda OTTT sonuçları üzerinden belirlenen AUC değerleri ile koagülasyon parametreleri arasındaki ilişki incelendiğinde; t-PA için pozitif yönde orta-yüksek korelasyon saptandı ($r=0,064$, $p<0,001$). AUC değerleri ile FVIIa ($r=0,116$, $p=0,542$), Total TAFI ($r=-0,135$, $p=0,427$), PAI-1 ($r=0,241$, $p=0,150$), TF ($r=-0,115$, $p=0,511$) ve CD40 ligand ($r=-0,200$, $p=0,236$) değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadı. Kontrol grubunda, OTTT sonuçları üzerinden belirlenen AUC değerleri arttıkça t-PA değerlerinin de istatistiksel olarak anlamlı şekilde artmakta olduğu saptandı. Diğer parametreler açısından ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

5. TARTIŞMA

Psoriasisli hastalarda lipid metabolizması, koagülasyon yatkınlıkları ve OTTT ile değerlendirdiğimiz lipid metabolizmasının koagülasyon ile ilişkisini araştırdığımız çalışmamızda bazısı literatürde ilk kez bildirilen önemli sonuçlara ulaştık.

Psoriasisli hastalarda serum HDL-kolesterol değerlerini kontrol grubundan anlamlı derecede düşük saptadık. Total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri ise kontrol grubundan farksız bulundu. Bu sonuç, psoriasis hastalarında kardiyovasküler riski arttıran bir faktör olarak değerlendirilmektedir. Hastalığın şiddeti, süresi ve hastaların vücut kitle indeksi değerleri ile serum lipid değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda serum PAI-1, Faktör VIIa, t-PA, doku faktör ve CD40 ligand değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı. Hastaların serum TAFI değerleri ise kontrol grubundan farksızdı. Bu sonuçlar, psoriasisli hastalarda koagülasyon yatkınlığına işaret etmektedir. Hastalığın şiddeti ve süresi ile koagülasyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Psoriasisli hastalarda lipid metabolizmasını değerlendirdiğimiz OTTT değerleri arttıkça serum Faktör 7a değerlerinde anlamlı derecede azalma saptanırken, serum t-PA değerlerinde ise anlamlı derecede artış saptandı. Ancak, bu sonuçlar psoriasis hastalarında koagülasyon yatkınlığını desteklememektedir. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddeti, süresi ve vücut kitle indeksi ile OTTT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Psoriasisli hastalarda lipid metabolizması üzerine gerçekleştirilen birçok çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir (69). Lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve artmış oksidatif stresin, psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu birçok çalışmada ortaya konmuştur (3,4). Psoriasisli hastalarda lipid profilindeki değişikliklerin primer bir olay mı olduğu, yoksa uzun hastalık süresi, sigara, alkolizm, obezite veya ilaçların etkisiyle sekonder olarak mı ortaya çıktığı konusu netlik kazanmamıştır (69).

Metabolik sendrom, obezite, hiperglisemi, hipertansiyon ve dislipidemi parametrelerinden oluşmaktadır. Psoriasisli 60 hastanın bildirildiği bir çalışmada, hastalar arasında obezite oranı % 48.3, hiperglisemi oranı % 23.3 olarak saptanmış ve çalışmanın sonuç kısmında özellikle şiddetli hastalığı olanlarda metabolik sendrom gelişimine dikkat edilmesi ve bu hastalarda gerekli önlemlerin alınması vurgulanmıştır (70).

Orta şiddette ve şiddetli psoriasisin sistemik tedavisinde kullanılan siklosporin ve asitretin lipid metabolizmasında değişikliklere yol açabilmektedir. Siklosporin, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemiye sebep olabilmekte, asitretin ise yine hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve HDL seviyelerinde azalmaya sebep olabilmektedir. Bir başka sistemik tedavi ajanı metotreksat ise plazmada ve eritrositlerde folik asit düzeyini düşürerek homosistein seviyesinin artmasına ve ateroskleroza, ayrıca koagülasyon sisteminde bozulmalara neden olabilmektedir (71).

Çalışmamızda psoriasis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken, HDL değerleri psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük olarak izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca, PASI skoru 10'un üzerinde olan hastalar ile altındakiler; hastalık süresi 10 yılın üzerindeki ve altındakiler; vücut kitle indeksi 30'un üstündekiler ve altındakiler arasında serum total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Literatüre bu açıdan bakıldığında, Reynoso ve arkadaşları, obez olmayan 22 psoriasisli ve 22 sağlıklı bireyde serum total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol düzeylerini karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında HDL-kolesterol dışında lipid profilini benzer olarak saptamışlar, psoriasisli hastalarda HDL-kolesterol genlerindeki değişikliğin hastalığın genetik yönüne işaret ettiğini savunmuşlardır. Araştırmacılar, psoriasisli hastalarda düşük HDL-kolesterol değerlerinin oklüziv vasküler hastalıklar açısından risk oluşturabileceğini dile getirmişlerdir ki, bizim çalışmamızın lipidler ile ilgili kısmı bu çalışmanın sonuçlarını desteklemektedir (72).

Mallbris ve arkadaşlarının çalışmasında ise, yeni tanı almış 200 psoriasis hastasının lipid fraksiyonları çalışılmış, yalnızca HDL-kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük bulunmuştur (73). Bu sonuç çalışmamızın bu alandaki sonuçları ile örtüşmektedir.

Ülkemizden Pişkin ve arkadaşları 100 psoriasisli hastada serum total kolesterol ve LDL-kolesterol düzeylerini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (69). Seishima ve arkadaşları ise 38 psoriasisli hasta ile yaptıkları çalışmada serum total kolesterol ve trigiliserid düzeyleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamışlardır (74).

İngiltere’de toplum bazlı yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada psoriasisli hastalarda obezite ve diyabet gibi lipid düzeylerini etkileyen faktörler düzeltildiğinde psoriasis ile hiperlipidemi arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır (75). İsrail’ de ise PUVA veya oral retinoid ile tedavi edilen 16851 psoriasis hastası, 48681 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre total kolesterol ve trigliserid değerlerinde artış, HDL-kolesterol değerlerinde azalma saptanmış, LDL-kolesterol değerlerinde ise değişiklik saptanmamıştır (76).

İran’da hastanede yatarak tedavi gören psoriasis hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, total kolesterol, trigliserid ve VLDL-kolesterol değerlerinde belirgin derecede yükselme saptanmış iken, HDL-kolesterol değerlerinde değişiklik saptanmamıştır (77). Ülkemizden Solak Tekin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise ayaktan takip edilen 84 psoriasis hastası 40 kişilik kontrol grubu ile karşılaştırılmış, psoriasis hastalarında total kolesterol, trigliserid ve LDL-kolesterol değerleri yüksek, HDL-kolesterol değerleri düşük saptanmıştır (78).

İran’dan başka bir çalışmada ise, ortalama PASI değeri 10 ve üzerinde olan 30 psoriasis hastası, yaş ,cinsiyet ve vücut kitle indeksi uyumlu 30 sağlıklı birey ile karşılaştırılmış; psoriasis ile kontrol grubu arasında trigiliserid, total kolesterol, LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol ve HDL-kolesterol değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır (77).

Çalışmamızda psoriasisli hastaların vücut kitle indeksi değerleri ile hastalığın şiddeti karşılaştırıldığında, hafif hastalığa sahip olanlar ile orta-şiddetli grup arasında vücut kitle indeksi değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ve hastalığın şiddeti ile vücut kitle indeksi değerleri arasında ilişki olmadığı saptandı. Çalışmamızda psoriasisli hastalarda obezite oranı %38,7 olarak bulundu.

Ahdout ve arkadaşlarının çalışmasında, psoriasisli hastalarda obezite oranının kontrol grubuna göre arttığı (%30 ile %18), bununla birlikte metabolik sendrom oranının kontrol grubundan farklı olmadığı bildirilmiş ve bu durumun, çalışmanın küçük örneklem grubu veya metabolik sendrom tanısının atlanması ile bağlantılı olabileceği vurgulanmıştır.

Psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre kötü beslenme ve azalmış egzersiz aktivitesi mevcut olduğu ve bu durumun psoriasisli hastalarda metabolik sendrom oluşumuna katkıda bulunduğu belirtilmiştir (79).

İspanya'dan Carrascosa ve arkadaşlarının orta şiddette ve şiddetli psoriasis hastalarında obezite prevalansını belirlemek için yaptıkları bir çalışmada, psoriazislielerde normal popülasyona göre daha yüksek obezite prevalansı saptamışlardır (80). Naldi ve arkadaşlarının yaptığı bir vaka kontrol çalışmasında, yeni psoriasis tanısı almış hastalarda, psoriasis gelişme riskinin vücut kitle indeksi artışı ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Vücut kitle indeksi 26-29 arasında olan hastalarda psoriasis gelişme riski 1.6 iken, 29' un üzerinde olanlarda bu risk 1.9 olarak bulunmuştur. Bunun gibi pek çok çalışma psoriasis şiddetinin obezite ile ilişkili olabileceğini göstermiştir, ancak psoriaziste obezitenin sonuç mu, neden mi olduğu halen tartışmalıdır (81).

Vücut kitle indeksi ile psoriasis şiddeti arasında pozitif kolerasyon olduğu bildirilmiştir. Obezite ile kronik inflamasyon arasındaki ilişki bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi ile IL-6, TNF- α ve C-reaktif protein arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Obezitede, adipoz dokunun makrofajlar ile infiltrasyonu proinflamatuvar sitokinlerin salınımına sebep olmaktadır. Bu proinflamatuvar süreç, psoriazisin şiddeti ile vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi açıklayabilmektedir (82). Neimann ve arkadaşları vücut kitle indeksi ile psoriasis şiddetinin ilişkisini araştırmışlar, vücut kitle indeksi yüksek olan hastalarda hastalığın daha şiddetli seyrettiği sonucuna varmışlardır (83). Düşük enerjili diyet ve kilo vermenin, hastalığın şiddetinin azalmasında etkili olduğu gösteren çalışmalar da vücut kitle indeksi ile psoriasis arasındaki ilişkiyi desteklemektedir (84).

Çalışmamızda hastalığın şiddeti ile lipid profilinin ilişkisi incelendiğinde, hafif hastalık ile orta şiddette ve şiddetli hastalığa sahip olanlar arasında lipid parametreleri (total kolesterol, LDL-kolesterol ve HDL-kolesterol) açısından anlamlı fark izlenmedi. Ayrıca hastalık süresi ile lipid parametreleri incelendiğinde, hastalık süresinin 10 yıldan uzun olmasının bu hastalarda lipid parametrelerini daha kısa hastalık süresine sahip olan hastalara göre farklılaştırmadığı saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde, Farshchian ve arkadaşlarının 30 psoriasisli hasta içeren çalışmalarında, lipid profili açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmazken, ek olarak lipid profili, hastalık şiddetini gösteren PASI skoru ile de pozitif kolerasyon göstermemiştir (85).

Psoriasisli hastalarda koagulasyon sistemi üzerine gerçekleştirilen çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Psoriasis ve psoriatik artrit, miyokard infarktüsü, derin ven trombozu gibi artmış aterotrombotik hastalıklar ile ilişkilidir. Hem hastalığa spesifik risk faktörleri, hem de hastalıktan bağımsız risk faktörleri birbiri ile bir kısır döngü içinde bu süreci tetiklemektedir (86).

Psoriasisli hastalarda artan oksidatif stresin endotel ve vasküler disfonksiyona yol açtığı, ayrıca hastalarda nitrik oksit (NO) biyoyararlanımındaki azalmanın tromboza katkı sağladığı belirtilmiştir. Doku-plazmin aktivatörü (t-PA) fonksiyonunda bozulma, antikoagülan aktivasyon için gerekli trombomodulin azalması, endotel hücrelerden doku faktörü salınımı, oksidatif stresin trombosit aktivasyonunun indüklenmesi gibi mekanizmalar ile hastalarda tromboza yatkınlık artmaktadır (87).

Psoriasisli hastalarda oluşan hipereozinofilinin de trombozu kolaylaştıracağı belirtilmiştir. Hipereozinofilinin tromboz oluşumunda olası mekanizmalar; eozinofillerden salınan sitokinler ile direkt endotel hasarı oluşumu, antikoagülan yolun inhibisyonu, doku faktör salınımı ile koagulasyonun aktivasyonu, trombositlerin aktivasyonu ve agregasyonu, doğal antikoagülanlar olan heparin, heparan sülfat ve antitrombin III gibi maddelerin inhibisyonu sayılabilir (87).

Psoriasisli hastalarda hem venöz ve hem de arteriyel tromboz riskinin artmış olduğu belirtilmekle birlikte statin grubu ilaçların antiinflamatuvar etki ile hastalarda hem deri lezyonlarını iyileştirebildiği ve venöz trombo emboli riskini de azalttığı vurgulanmıştır (88). Hastalarda özellikle trombozu kolaylaştıracak immobilizasyon, metabolik sendrom gibi risk faktörleri içeren hastalarda dikkatli olunması vurgulanmıştır (87).

Çalışmamızda psoriasisli hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum PAI-1 ve t-PA değerleri psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak izlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayrıca, PASI skoru 10'un üzerinde olan hastalar ile altındakiler; hastalık süresi 10 yılın üzerindeki ve altındakiler; vücut kitle indeksi 30'un üzerindeki ve altındakiler arasında serum PAI-1 ve t-PA açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Literatüre bu açıdan bakıldığında, Kural ve arkadaşları psoriasisli hastalarda serum PAI-1 düzeylerinde artış, serum t-PA düzeylerinde ise düşüş saptamışlardır. PAI-1 ve t-PA düzeyleri arasında negatif ilişki olduğunu tespit etmiş ve hastalardaki bu durumun ateroskleroza yatkınlık oluşturabileceğini belirtmişlerdir (89). Bizim çalışmamızda serum

PAI-1 düzeylerinde benzer şekilde artış izlenirken, serum t-PA düzeylerinde azalma saptanmıştır.

Grondahl- Hansen ve arkadaşları 23 psoriasisli ve 15 sağlıklı bireyde yaptıkları çalışmada serum t-PA düzeylerini ölçmüşler, hastaların plazma t-PA düzeyini sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede fazla bulmuşlardır (90). Jensen ve arkadaşları psoriatik epidermiste t-PA düzeyinde artma olduğunu gözlemişler ve bunun psoriasisdeki epidermal proliferasyon ve kutanöz inflamasyon ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir (91). Bu sonuçlar çalışmamızın bu alandaki sonuçları ile örtüşmektedir.

Nielsen ve arkadaşları 16 psoriasisli ve 13 sağlıklı bireyde PAI-1 düzeylerini değerlendirdikleri çalışmada, hastalarda serum PAI-1 düzeylerini sağlıklı bireylere göre yüksek bulmuşlardır. Araştırmacılar ayrıca tedavi öncesi ve tedavi sonrasındaki 1.,2. ve 6. aylarda PAI-1 düzeylerini ölçmüşler, tedavi sonrasında PASI skoru ile korele olarak PAI-1 düzeylerinin de gerilediğini göstermişlerdir. Tedavi öncesi yüksek olan PAI-1 değerlerinin tedavi sonrası gerilemesinin, psoriasis patogenezinde PAI-1' in etkili olduğunu gösterdiğini öne sürmüşlerdir (92). Çalışmamızda hastalığın şiddeti ile serum PAI-1 düzeyleri arasında bir ilişki saptanmamıştır. Nielsen ve arkadaşlarının çalışmasına göre tek ölçüm yapılmış olması bir kısıtlılık olarak değerlendirilmiştir.

Dandona ve arkadaşlarının 38 obez ve 30 normal kilolu kadın hastayı karşılaştırdığı çalışmada TNF- α konsantrasyonunun obez kadınlarda belirgin şekilde yüksek olduğu ve bu hastalarda kilo kaybı ile TNF- α konsantrasyonunun azaldığı gösterilmiştir. Sonuç olarak TNF-alfa'nın sistemik bir hormon gibi rol oynadığı öne sürülmüştür. TNF- α ayrıca PAI-1 ve trigiliserid düzeylerinde de artışa neden olmaktadır. Serum PAI-1 konsantrasyonu visseral yağ dokusu miktarına bağlı olarak artmaktadır. Obezite ve kronik arter hastalığında yüksek düzeyde saptanmaktadır (93). Bizim çalışmamızda ise hastalarda vücut kitle indeksi değerleri ile serum PAI-1 değerleri açısından her iki grup arasında bir fark saptanmaması, psoriasisin etyopatogenezinde önemli bir rol oynayan TNF- α 'nın obez hastalarda PAI-1 düzeyini artırması görüşünü desteklemektedir.

Gissler ve arkadaşları psoriasisli hastalarda yaptıkları çalışmada, hastaların epidermisinde immunhistokimyasal olarak PAI düzeylerine araştırmışlardır. PAI-1 normal epidermiste gözlenmez iken sadece psoriatik lezyon biyopsilerinde gözlenmiştir. PAI-2 ise hem normal hem de psoriatik epidermiste gözlenmiştir (94). Lyons- Giordano ve arkadaşları ise psoriatik bireylerde epidermisteki PAI-1 ve PAI-2 düzeylerini araştırmışlardır. Araştırmacılar normal ve psoriatik epidermiste plazminojen aktivatör

aktivitesini asıl inhibe eden molekülün bu proteinlerden özellikle PAI-2 olduğunu göstermişlerdir (95).

Çalışmamızda psoriasis hastalarında serum trombin activateble fibrinolysis inhibitör (TAFI) düzeyleri kontrol grubu karşılaştırıldığında her iki grup istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TAFI fibrin yüzeyindeki t-PA-plazminojen kompleksini inhibe ederek plazmin formasyonunu engeller. TAFI düzeyinde artma olması venöz tromboz ve kardiyovasküler hastalık riskiyle ilişkilidir. Fakat rolü tam olarak açık değildir (96). Literatürde psoriasis hastalarında TAFI düzeyleri ile ilgili yapılan her hangi bir çalışmaya yoktur. Çalışmamızın bu alandaki verisi literatür için bir ilk olup, TAFI düzeyleri, psoriasis hastalarında tromboz yatkınlığına işaret etmemektedir.

Çalışmamızdaki psoriasis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum CD40 ligand düzeyleri psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak izlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Mysliwiec ve arkadaşlarının çalışmasında, psoriasisli hastaları ile sağlıklı bireylerde CD40 ligand düzeyleri karşılaştırılmış, psoriasisli hastalarda sağlıklı bireylere göre CD40 ligand düzeylerini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Psoriasisli grupta kendi içinde hastalık şiddeti ve süresi ile CD40 ligand düzeyleri arasında ise anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (97). Bu sonuç çalışmamızın bu alandaki sonuçları ile örtüşmekle olup, bu artışın psoriasislilerde tromboza yatkınlık oluşumuna katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

Travmatize dokudan doku faktörü ya da doku tromboplastini denilen çeşitli faktörler kompleksi salınır. Faktör 10'un aktivasyonu, faktör 7 ve doku faktörü etkileşimi ile olur (59). Çalışmamızda psoriasis hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında serum Faktör 7a ve doku faktörü (Tissue Faktör) değerleri psoriasisli hastalarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptanmıştır. Literatürde bu parametreler ile yapılmış bir çalışma olmamakla birlikte bu parametrelerin artışının psoriasisli hastalarda tromboza yatkınlık sağlayacağı sonucuna varıldı.

Otoimmün aracılıklı hastalıklarda inflamasyon ve koagulasyon sistemi arasında çeşitli bağlantıların bulunduğu ve bu sistemlerin birbirini tetiklediği savunulmaktadır. Bülloz pemfigoid, atopik dermatit, dermatitis herpetiformis ve psoriasis gibi hastalıklarda bu durum göz önüne alınarak antikoagulan tedavi gerekliliği için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmaktadır (98). Psoriasis hastalığı için kullanılan konvansiyonel ve biyolojik tedavi yöntemlerinin çoğu kardiyovasküler sistemi etkilemekte olup hastalarda

etkili ve güvenilir tedavi yönteminin seçilmesinin tromboembolik olaylar dahil olmak üzere komorbid durumları en aza indirilebileceği vurgulanmaktadır (86).

Çalışmamızda psoriasisli hastalarda post-prandial lipid metabolizmasını değerlendirdiğimiz OTTT değerleri arttıkça serum FaktörVIIa değerlerinde anlamlı derecede azalma saptanırken, serum t-PA değerlerinde ise anlamlı derecede artış saptanmıştır. Bu sonuçlar, psoriasis hastalarında bozulmuş lipid metabolizmasının bu iki faktör üzerinden tromboza yatkınlık yaratmadığını göstermektedir. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddeti, süresi ve vücut kitle indeksi ile OTTT değerleri arasında anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Literatürde psoriasisli hastalarda OTTT ile tromboza yatkınlık belirteçlerini inceleyen bir çalışma mevcut değildir. Çalışmamızın bu kısmı da literatüre yeni veriler eklemektedir.

Sonuç olarak, çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular, psoriasisin serum lipid fraksiyonlarında değişikliklere yol açtığını göstermektedir. Psoriasisde hiç çalışılmamış çeşitli koagülasyon faktörlerinde saptadığımız bozukluklar, psoriasisin tromboz yatkınlığına yol açabilecek bir hastalık olabileceğine işaret etmektedir. OTTT ile saptadığımız post-prandial lipid metabolizması değişiklikleri ise tromboza yatkınlık konusunda etkili görünmemektedir.

6. SONUÇLAR

I. İstatistiksel anlamlı farklılık elde edilen sonuçlar:

1. Psoriasisli hastalarda serum HDL değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p=0,015$). Düşük HDL değerlerinin tıkaçıcı vasküler hastalıklar açısından risk oluşturabileceği düşünülmektedir.
2. Psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi arttıkça serum TAFI değerinin azaldığı saptandı ($p=0,037$). Bu durum görece zayıf hastalarda koagülasyona yatkınlık artışını göstermektedir.
3. Psoriasisli hastalarda serum PAI-1 değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0,001$). PAI-1'deki bu artış koagülasyona yatkınlığın bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.
4. Psoriasisli hastalarda serum t-PA değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0,002$). Psoriasisli hastalarda t-PA değerlerinin artışı koagülasyona yatkınlığın tersine bir gösterge olarak değerlendirildiştir.
5. Psoriasisli hastalarda serum tissue faktör (Doku faktörü) değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış olarak saptandı. ($p=0,001$). Doku Faktöründeki bu artış koagülasyona yatkınlığın bir göstergesi olarak değerlendirilmiştir.
6. Psoriasisli hastalarda serum Faktör VIIa değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p=0,012$). Psoriasisli hastalardaki Faktör VII a düzeylerinin artması koagülasyona yatkınlık artışını göstermektedir.
7. Psoriasisli hastalarda serum CD40 ligand değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı ($p=0,001$). Psoriasisli hastalardaki CD40 Ligand düzeylerinin artması koagülasyona yatkınlık artışını göstermektedir.
8. Psoriasisli hastaların lipid metabolizmasındaki bozulmayı gösteren OTTT değerleri artıkça, serum Faktör 7a değerleri anlamlı derecede azalmaktadır ($p=0,026$).

9. Psoriasisli hastalarda OTTT değerleri artıkça, serum t-PA değerleri de anlamlı derecede artmaktadır. Ancak, aynı korelasyon kontrol grubunda da saptanmıştır (p=0,042), (p=0,001).

II. İstatistiksel anlamlı farklılık elde edilmeyen sonuçlar:

1. Psoriasisli hastalarda serum total kolesterol ve LDL değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak farksızdı (p=0,255) (p=0,141).
2. Psoriasisli hastalarda, hastalığın süresi, şiddeti ve hastaların vücut kitle indeksi değerleri ile serum lipid değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
3. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddeti ve süresi ile hastaların vücut kitle indeksi değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
4. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddeti ile koagulasyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
5. Psoriasisli hastalarda hastalığın süresi ile koagulasyon parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
6. Psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi değeri ile koagulasyon parametreleri arasında, TAFI hariç anlamlı bir ilişki saptanmadı.
7. Psoriasisli hastalarda serum TAFI değerleri kontrol grubundan farksızdı (p=0,149).
8. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddeti ile OTTT değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (p=0,086).
9. Psoriasisli hastalarda hastalığın süresi ile OTTT değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (p=0,080).
10. Psoriasisli hastalarda vücut kitle indeksi ile OTTT değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi (p=0,926).
11. Psoriasisli hastalarda serum Faktör 7a ve t-PA dışındaki koagulasyon parametreleri ile OTTT değerleri arasında anlamlı korelasyon izlenmedi.

III. Ek sonuçlar

1. Psoriasisli hastalarda obezite oranı %38,7 olarak saptandı.
2. Psoriasisli hastalarda sigara kullanım oranı %48, alkol kullanım oranı %9 olarak saptandı.
3. Psoriasisli hastalarda tırnak tutulum oranı %32 olarak saptandı.

7. ÖZET

Plak Tip Psoriasis Hastalarında Oral Trigliserid Tolerans Testi ile Tromboza Yatkınlık Belirteçleri Arasındaki İlişkinin İncelenmesi

Psoriasis hastalarında lipid metabolizmasındaki bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar açısından yatkınlıklar farklı çalışmalarda ortaya konmuştur. Ancak, psoriasisteki dislipidemik durumu, post-prandial lipid metabolizmasını değerlendirmekte kullanılan oral trigliserid tolerans testi (OTTT) ile araştıran bir çalışma mevcut değildir. Benzer şekilde, psoriasis hastalarındaki tromboz eğiliminde, koagülasyon faktörlerinin rolünü inceleyen yeterince çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmaya Mart 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvurarak plak tip psoriasis tanısı almış olan hastalar ve sağlıklı kontroller dahil edildi. Hasta ve kontrol grubundan uygun şekilde alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda trigliserid, total kolesterol ve alt tipleri yanında, koagülasyon ile ilişkili parametrelerden doku faktörü, faktör VIIa, Trombinin aktive ettiği fibrinolitik inhibitörü (TAFI), plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), tissue plazminojen aktivatörü (t-PA), CD40 ligand düzeyleri çalışıldı.

Çalışmamızda lipid metabolizması açısından, psoriasisli hastalarda total kolesterol ve LDL-kolesterol değerleri kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı değildi. ($p=0,255$) ($p=0,141$). HDL-kolesterol değerleri ise psoriasisli hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptandı. ($p=0,015$).

Koagülasyon parametreleri açısından, psoriasisli hastalarda serum doku faktörü, faktör 7a, PAI-1 ve CD 40 ligand düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek saptandı ($p=0,001$), ($p=0,012$), ($p<0,001$), ($p<0,001$). Saptanan bu değişikliklerin psoriasisli hastalarda tromboza yatkınlık oluşturabileceği sonucuna varıldı.

OTTT değerlerinde artış ile korele faktör 7a düzeyinde azalma ve t-PA düzeyinde artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen ($p=0,026$), ($p=0,042$) bu sonuçların tromboza yatkınlık oluşturmadığı saptandı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar, psoriasisli hastalarda daha önceden bildirilen lipid metabolizması değişikliklerine katkılar sağlarken, bu hastalıkta hiç çalışılmamış olan

çeşitli koagülasyon faktörlerinde saptadığımız değişikliklerle psoriasiste tromboz yatkınlığına işaret etmektedir. OTTT ile saptadığımız lipid metabolizması değişiklikleri ise tromboza yatkınlık konusunda etkili görünmemektedir.

8. SUMMARY

The Evaluation of the Relationship Between Oral Triglyceride Tolerance Test and Susceptibility Markers for Thrombosis in the Patients with Plaque Type Psoriasis

The predispositions of lipid metabolism disorders and cardiovascular diseases have revealed in different studies for the patients with psoriasis. However, there is no study which investigates the dyslipidemic status in psoriasis by using oral triglyceride tolerance test (OTTT), a test for the evaluation of post-prandial lipid metabolism. Similarly, there are not enough studies which investigate the role of coagulation factors in the predisposition to thrombosis in the patient with psoriasis.

The patients whom diagnosed as plaque type psoriasis at the Dermatology outpatient clinic of Faculty Medicine in Karadeniz Technical University between March 2012 and June 2012 and healthy controls were included in the study.

The levels of triglycerid, total cholesterol and subtypes, and some coagulation parameters including tissue factor, factor VIIa, thrombin-activated fibrinolysis inhibitor (TAFI), plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), tissue plasminogen activator (t-PA), CD40 ligand were measured on the sera from blood samples of patients and control subjects.

In terms of lipid metabolism, total cholesterol and LDL-cholesterol levels of psoriatic patients and control group were not statistically different ($p=0.255$) ($p=0.141$). HDL-cholesterol levels were significantly lower in patients with psoriasis, respectively ($p=0.015$).

In terms of coagulation parameters, the serum levels of tissue factor, factor VIIa, PAI-1 and CD-40 ligand in the patients with psoriasis were significantly higher than those in control group ($p=0.001$) ($p=0.012$) ($p<0.001$) ($p<0.001$). It is concluded that these changes might result in predisposition to thrombosis in patients with psoriasis.

Even though the correlation of an increase in the values of OTTT with a decrease in the levels of factor VIIa and an increase in the levels of t-PA were statistically significant ($p=0,026$) ($p =0,042$), these results were not associated with the predisposition to thrombosis.

In conclusion, the results obtained in this study contributes to the previously reported changes of lipid metabolism in psoriasis. In addition, our results indicate the predisposition to thrombosis in psoriasis with the changes of various coagulation parameters not studied before on that disease. The changes in lipid metabolism which we detected with OTTT appear to be not effective in the predisposition to thrombosis.

9. KAYNAKLAR

1. Schön MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med* 2005; 352: 1899-912.
2. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140:1-7.
3. Mallbris L, Akre O, Granath F, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004; 19: 225-30.
4. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006; 296:1735-41.
5. Pastromas S, Terzi AB, Tousoulis D, et al. Postprandial lipemia: An under-recognized atherogenic factor in patients with diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2007;4: 11-5.
6. Groot PH, van Stiphout WA, Krauss XH, Postprandial lipoprotein metabolism in normolipidemic men with and without coronary artery disease. *Arterioscler Thromb* 1991;11: 653-62.
7. Gisondi P, Girolomoni G. Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost.* 2009; 35: 313-24.
8. Tamagawa-Mineoka R, Katoh N, Ueda E, Masuda K, Kishimoto S. Elevated platelet activation in patients with atopic dermatitis and psoriasis: increased plasma levels of beta-thromboglobulin and platelet factor 4. *Allergol Int.* 2008; 57: 391-6.
9. Özdemir M, Koç E: Psoriasis Güncel Yaklaşımlar. Nobel Tıp Kitabevleri 2012.

10. Farber EM, Bright RD, Nall ML: Epidemiology: Natural history and genetics. In: Roenigk HH, Maibach HI, eds. Psoriasis, 3rd edition. New York: Marcel Dekker, 1998: 107-58.
11. Doga S, Kaur I. Childhood psoriasis: Indian J Dermatol Venereol Leprol 2010; 76:357-65.
12. Mallbris L, Larsson P, Bergqvist E, et al.: Psoriasis phenotype at disease onset: Clinical characterization of 400 adult cases. J Invest Dermatol 2005; 124: 499-504.
13. Duffy DL, Spelman LS, Martin NG: Psoriasis in Australian twins. J Am Acad Dermatol 1993; 29:428-34.
14. Andressen C, Henseler T: Inheritance of psoriasis: analyses of 2035 family histories. Hautarzt 1982; 33: 214-7.
15. Jullien D, Barker JN. Genetics of psoriasis: J Eur Acad Dermatol Venerol. 2006;20:42-51.
16. Nickoloff BJ, Nestle FO: Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. J Clin Invest 2004; 113: 1664-75.
17. Van de Kerkhof PCM, Schalkwijk J: Psoriasis. Dermatology. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. 2nd ed. Spain, Mosby-Elsevier, 2008; 115-35.
18. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. Br J Dermatol 2005; 153: 706-14.
19. Namazi MR. Why is psoriasis uncommon in Africans? The influence of dietary factors on the expression of psoriasis. Int J Dermatol 2004;43:391-2.
20. Christophers E, Mrowietz U: Psoriasis. Braun-Falco's Dermatology. Ed Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler. 3rd ed. Italy, Springer, 2009; 506-26

21. Ortonne J.-P. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol* 1999; 140:1–7.
22. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis. *Int J Dermatol* 1999;38:241-51.
23. Griffiths CEM, Camp RDR, Barker JNWN. Psoriasis. Ed: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C. *Rook's Textbook of Dermatology*. 7th ed. Oxford, Blackwell Publishing Company 2004; 35:1-69.
24. Özden MG, Tekin NS. Psoriasis patogenezinde yenilikler. *T Klin J Dermatol* 2007;17:112-9.
25. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 67-80.
26. Kawaguchi M, Mitsuhashi Y, Kondo S. Overexpression of tumour necrosis factor- α converting enzyme in psoriasis. *Br J Dermatol* 2005; 152:915-9.
27. Borská L, Fiala Z, Krejsek J, Andris C, Vokurková D, Hamáková K, Kremláček J, Etler K. Selected immunological changes in patients with Goeckerman's therapy TNF- α , sE-selectin, sP-selectin, sICAM-1 and IL-8. *Physiol Res* 2006;55:699-706.
28. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 30-36.
29. M.E. Elders, M.J.P. Gerritsen, P.C.M. Van De Kerkhof The effect of topical application of the platelet-activating factor-antagonist in psoriasis vulgaris clinical and immunohistochemical study. *Clinical and Experimental Dermatology* 1994;3: 453–457.
30. Christophers E, Mrowietz U. *Epidermis: Disorders of persistent inflammation, cell kinetics and differentiation*. Mc Graw Hill Inc 1999; 495-518.
31. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol* 2004; 135: 1-8.

32. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005; 153: 706-714.
33. Bilen N. Non-Püstüler psoriyazis. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:22-6.
34. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI(eds).(6 ed).New York, McGraw-Hill. 2003:407-427.
35. Kundakçı N: Saçlı Deri Psoriasisinde Klinik Özellikler Ayrıcı Tanı ve Tedavi Yaklaşımları. In: Gürgey E,eds. XIII. Prof.Dr.Lütfü Tat Simpozyumu Anakonular.Ankara:1997;143-150.
36. Aydemir EH. Psoriasis ve benzeri dermatozlar.In: Tüzün Y,Kotoğyan A,Aydemir EH,Baransü O,eds.Dermatoloji.II.Baskı.İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri.1994:315-32.
37. Braun-Falco O,Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*.2 ed.Springer, New York 1996; 585-608.
38. Anadolu FR. Non-püstüler psoriiazis. *Türkiye Klinikleri Dahili Tıp Bilimleri Dergisi* 2005;1:22-6.
39. Rocha Pereira P, Santos Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, et all.Dislipidemia And Oxidative Stress In Mild And In Severe Psoriasis As A Risk For Cardiovasvular Disease. *Clin Chim Acta* 2001; 303: 33-9.
40. Henseler T, Christophers E. Disease Concomitance In Psorriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 982-6.
41. Gisondi P, Girolomoni G..Psoriasis and atherothrombotic diseases: disease-specific and non-disease-specific risk factors. *Semin Thromb Hemost*. 2009; 35: 313-24.
42. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J. The Risk Of Malignancy Associated With Psoriasis. *Arch Dermatol* 2001; 137: 778-83.
43. Stüttgen G. History of treatments. *Clin Dermatol*. 1997; 15:693-703.

44. Van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, editors. *Dermatology* 1 ed. Edinburgh. 2003;125-49.
45. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
46. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
47. Romiti R, Maragno L, Arnone M, Takahashi M. Psoriasis in childhood and adolescence. *An. Bras. Dermatol* 2009; 84: 9-20.
48. Wan J, Abuabara K, Troxel AB, Shin DB, van Voorhees AS, Bebo BF, Krueger GG, Duffin KC, Gelfand JM. Dermatologist preferences for first-line therapy of moderate to severe psoriasis in healthy adult patients. *J Am Acad Dermatol* 2012; 66: 376-86.
49. Pişkin G, Tursen U, Syleva- Steenland RM, Bos JD, Teunissen MB. Clinical improvement in chronic-plaque type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in the expression of IFN-gamma inducers IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol* 2004; 13: 764-72.
50. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61:451-485.
51. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, et al: S3-guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. Update. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 1-104.
52. Prens EP, van Joost T, Hegmans JP, t Hooft-Benne K, Ysselmuiden OE, Benner R: Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:947-953.
53. Alper S, Atakan N, Gürer MA, Onsun N, Ozarmagan G. Güncellenmiş Türkiye Psoriasis Biyolojik Ajan Kullanım Kılavuzu. *Turkderm* 2010;44:105-12.
54. Yenson, M., Lipidler ve Biofonksiyonları. In: *İnsan Biokimyası*. 6. baskı, İstanbul: Beta Basım Yayım Dağıtım A.Ş. 1988: 241-281.

55. Peter A. Mayes. Açılgliserol ve Sfingolipidlerin metabolizması. In: Harper'in Biokimyası. 25. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2004; 259-269.
56. Bucala R, Makita Z, Vega G, et al. Modification of low density lipoprotein by advanced glycosylation end products contributes to the dyslipidemia of renal diabetes and renal insufficiency. Proc Natl Acad Sci USA 1994; 91: 9441-9445.
57. Ginsberg HN, Diabetic dyslipidemia: Basic mechanisms underlying the common hypertriglyceridemia and low HDL cholesterol levels. Diabete. 1996; 45: 27-30.
58. Çavuşoğlu H.,ed.Hemostaz ve Kan Pıhtılaşması. Tıbbi Fizyoloji.İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti.1996;463-5.
59. Cavuşoğlu H.ed Normal Hemostaz. Cecil Essentials of Medicine. İstanbul Nobel Tıp Kitabevleri Ltd.Şti..2002;449.
60. Zorio E, Gilabert-Estelles J, Espana F, Ramon LA, Cosin R, Estelles A. Fibrinolysis: The Key to New Pathogenetic Mechanisms. Current Medicinal Chemistry, 15/9, 923-929.3.1.
61. Van Meijer M, Pannekoek H. Structure of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1) and its function in fibrinolysis: an update. Fibrinolysis.1995; 9: 263–276.
62. Sprengers Ed, Kluft C. Plasminogen activator inhibitors. Blood 1987; 69 :381-387.
63. Irish B.Ashley: Plasminogen activator inhibitor1 in chronic renal disease and dialysis. Metab 1997; 46: 36- 40.
64. Yano Y, Kitagawa N, Gabazza EC, et al.. Increased plasma Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor levels in normotensive type 2 diabetic patients with microalbuminuria. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 736-741.
65. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, Herdman M, Firth P, Hotchkiss K. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: psoriasis area and severity index, Physician's Gloal Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. Br J Dermatol 2006; 155: 707-13.

66. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Bodymass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current. *Arch Intern Med* 2002; 14: 2074- 9.
67. Cortes H,Camilo M.E, Non-alcoholic fatty liver:another feature of the metabolic syndrome? *Clinic Nutrition* 1999; 18: 353-358.
68. Josef RP, Joan BK, Lynne WS, Louis C. Inverse relationship between blood levels of high density lipoprotein subfraction 2 and magnitude of postprandial lipemia *Proc. NatL. Acad. Sci.* 1983; 80: 1449-1453.
69. Pişkin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum Lipid Levels In Psoriasis. *Yonsei Med J* 2003; 44: 24-6.
70. Marzano AV, Tedeschi A, Polloni I, Crosti C, Cugno M. Interactions between inflammation and coagulation in autoimmune and immune-mediated skin diseases.*Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10: 647-52.
71. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable Cardiovasküler Risk Profiles In Untreated And Treated Psoriasis Patients. *Atherosclerosis* 2007; 190 : 1-9.
72. Reynoso Von Drateln C, Martinez Abundis E, Balcazar munoz BR, Bustos Saldana R, Gonzalez Ortiz M. Lipid Profile, Insulin Secretion, And Insulin Sensitivity In Psoriasis.*J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 882-5.
73. Mallbris L, Granath F, Hamsten A. Psoriasis Is Associated With Lipid Abnormalities And Psoriasis. *Indian J Dermatol* 2007; 52: 89-92.
74. Seishima M, Mori S, Noma A. Serum Lipid And Apolipoprotein Levels In Patiensts With Psoriasis. *Br J Dermatol* 1994; 130: 738-42.
75. Wakkee M,Thio HB,Prens EP.Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2007; 21: 802-5.
76. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L. Association between psoriasis and the metabolic syndrome. *Dermatol.* 2008; 216: 152-5.
77. Akhyani M,Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis:a controlled study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 330-2.

78. Solak Tekin N, Tekin IO, Barut F, Sipahi EY. Accumulation of low-density lipoprotein in psoriatic skin and changes of plasma lipid levels in psoriatic patients. *Mediators Inflamm.* 2007; 1: 1-5.
79. Ahdout J, Kotlerman J, Elashoff, J. Kim . Modifiable lifestyle factors associated with metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology.* 2012; 37: 477-83.
80. Carrascosa JM, Vilavella M, Garcia-Doval I,. Body mass index in patients with moderate-to-severe psoriasis in Spain and its impact as an independent risk factor for therapy withdrawal: results of the Biobadaderm Registry. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 15: 111-122.
81. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: Results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol.* 2005; 125: 61-7.
82. Sterry W, Strober BE, Menter A Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol.* 2007; 4: 649-55.
83. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, et al. Prevalence Of Cardiovascular Risk Factors In Patients With Psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55: 829-35.
84. Rucevic I, Perl A, Barisic Derusko V, Adam Perl M. The Role Of The Low Energy Diet In Psoriasis Vulgaris Treatment . *Coll Antropol* 2003; (27): 41-8.
85. M Farshchian, A Zamanian, M Farshchian, A R Monsef, and H Mahjub Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis .*Journal of the European Academy of Dermatology ...*21(6):802 (2007).
86. Xiao-guang. Psoriasis complicated with venous thromboembolism: report of two cases and a literature review. *Chinese Medical Journal*, 2011; 124: 10-3.
87. Jui-Hung K, MD; Jheng-Wei Lin, MD; Rosaline Chung-Yee Hui, MD, PhD. Chang Gung Acute Pulmonary Embolism in A Patient with Hypereosinophilia and Psoriasis. *Med J* 2011; 34: 17-23.

88. Ole Ahlehoff, Gunnar Hilmar Gislason, Jesper Lindhardsen, Mette Gitz Charlot, Casper Haslund Jorgensen, Jonas Bjerring Olesen, Ditte-Marie Bretler, Lone Skov, Christian Torp-Pedersen, and Peter Riis Hansen¹ Psoriasis Carries an Increased Risk of Venous Thromboembolism: A Danish Nationwide Cohort Study *PLoS One*. 2011; 6 (3): 18125.
89. Kural B, Orem A, Cimşit G, Uydu HA, Yandi YE, Alver A Plasma homocysteine and its relationships with atherothrombotic markers in psoriatic patients. *Clin Chim Acta*. 2003; 332 : 23-30.
90. Grondahl-Hansen J, Ottevanger V . Tissue-type plasminogen activator concentrations in plasma from patients with psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 1989; 69 : 391-4.
91. Jensen PJ, Baird J, Belin D, Vassalli JD, Busso N, Gubler P, Lazarus GS Tissue plasminogen activator in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 1990; 5: 13-14.
92. Nielsen HJ, Christensen IJ, Svendsen MN, Hansen U, Werther K, Brünner N, Petersen LJ, Kristensen JK. Elevated plasma levels of vascular endothelial growth factor and plasminogen activator inhibitor-1 decrease during improvement of psoriasis. *Inflamm Res*. 2002; 51 : 563-7.
93. Gürer MA ve ark. Psoriazis ve Obezite. *Türkderm* 2012; 46: 3-6.
94. Gissler HM, Frank R, Kramer MD. Immunohistochemical characterization of the plasminogen activator system in psoriatic epidermis. *Br J Dermatol*. 1993; 128: 612-8.
95. Lyons-Giordano B, Loskutoff D, Chen CS, Lazarus G, Keeton M, Jensen PJ. Expression of plasminogen activator inhibitor type 2 in normal and psoriatic epidermis. *Histochemistry*. 1994; 101: 105-12.
96. Ricart JM, Ramón LA, Vayá A, España F, Santaolaria ML, Todolí J, Castelló R, Fontcuberta J, Estellés A. Fibrinolytic inhibitor levels and polymorphisms in Behçet disease and their association with thrombosis. *Br J Haematol*. 2008; 141 : 716-9.
97. Myśliwiec H, Flisiak I, Baran A, Górska M, Chodyncka B. Evaluation of CD40, its ligand CD40L and Bcl-2 in psoriatic patients. *Folia Histochem Cytobiol*. 2012;24; 50 : 75-9.

98. Marzano AV, Tedeschi A, Polloni I, Crosti C, Cugno M. Interactions between inflammation and coagulation in autoimmune and immune-mediated skin diseases. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012; 10 : 647-52.

10. EKLER

Sosyodemografik ve klinik bilgi veri formu

Adı Soyadı: Tarih :
Cinsiyet: Dosya No :
Yaş:
Doğum Tarihi ve yeri: Adres :
Medeni durumu:
Eğitim durumu:
Meslek: Telefon :
Aylık gelir:

1. Genel Bilgiler

Boy: Kilo: VKI:

2.Hastalığın Öyküsüne Ait Bilgiler

Hastalığın başlama yaşı :
Hastalık süresi :
Hastalığın klinik tipi :
Hastalık şiddeti: PASI :
Eklem tutulumu :
Tırnak tutulumu :
Daha önce kullanılan tedaviler :
Halen kullanılan tedaviler :
Hastanede yatırılarak tedavi :
Ailede psöriazis öyküsü :
Psöriyazis başlangıç öncesi yoğun stres :
Kullanılan diğer ilaçlar :
Sigara alkol kullanımı :