

T.C.
CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

PSORİASİSLİ HASTALARDA KARDİOVASKÜLER RİSK
FAKTÖRLERİNİN FRAMİNGHAM RİSK SKORU VE AYAK
BİLEĞİ-KOL İNDEKSİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ
Dr. Sedef BAYATA

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Kamer GÜNDÜZ

Manisa, 2013

ÖNSÖZ

Psoriasis hastalarında komorbiditelere yaklaşımda faydalı olacağını umduğum bu çalışmanın planlanması ve geliştirilmesinde desteğini esirgemeyen ve uzmanlık eğitimim boyunca büyük katkıları olan hocam, Sayın Prof. Dr. Kamer Gündüz'e şükranlarımı arz ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, eğitimimde büyük katkıları olan Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Işıl İnanır ve çok değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Serap Öztürkcan, Sayın Prof. Dr. Mustafa Turhan Şahin, Sayın Prof. Dr. Aylin Türel Ermertcan, Sayın Doç. Dr. Cemal Bilaç ve Sayın Doç. Dr. Gülsüm Gençdoğan'a teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca tezimin istatistik aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Dr. Selçuk Hatipoğlu'na, eğitimim boyunca her anlamda yanımda olarak ilgi ve desteğini hissettiren Uzm. Dr. Orhan Demirer ile diğer tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve personeli ile aileme içtenlikle teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

<u>KONU</u>	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER	
Önsöz	i
Tablolar dizini	iv
Kısaltmalar	vi
I. GİRİŞ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
2.1 PSORİASİS	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Genetik	3
2.1.3 İmmünpatogenez	4
2.1.4 Epidemiyoloji	8
2.1.5 Klinik ve Histopatoloji	8
2.1.6 Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi	10
2.1.7 Tedavi	11
2.2 PSORİASİS VE KOMORBİDİTELER	13
2.2.1 Kanserler	15
2.2.2 İnflamatuar Barsak Hastalıkları	16
2.2.3 Psikiyatrik Hastalıklar	16
2.2.4 Metabolik Sendrom	16
2.2.5 Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz	19

2.2.5.a Framingham Risk Skoru	21
2.2.5.b Ayak bileği–kol İndeksi	25
2.2.6 Komorbiditeler ve Tedavi	26
III. GEREÇ VE YÖNTEM	30
IV. BULGULAR	32
V. TARTIŞMA	46
VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	54
VII. ÖZET	57
VIII. SUMMARY	59
IX. KAYNAKLAR	61

TABLULAR DİZİNİ

- Tablo 1: ATP III (2005) Metabolik Sendrom Kriterleri
- Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının yaşa göre dağılımı
- Tablo 3: Hasta ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımı
- Tablo 4: Psoriasis hastalarının hastalık süresi, PASI ve VYA değerleri
- Tablo 5: Kontrol grubundaki hastaların dermatolojik tanıları
- Tablo 6: Hasta ve kontrollerin boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve VKİ açısından karşılaştırması
- Tablo 7: Hasta ve kontrollerin AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, TG ve CRP değerleri açısından karşılaştırması
- Tablo 8: Hasta ve kontrollerin metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırması
- Tablo 9: Hasta ve kontrollerde FRS değerlerinin dağılımı
- Tablo 10: Hasta ve kontrollerde ABİ değerlerinin dağılımı
- Tablo 11: Hasta ve kontrollerin kol ve ayak bileğinden ölçülen sistolik ve diyastolik tansiyonlar açısından karşılaştırması
- Tablo 12: Hasta ve kontrollerin FRS ve ABİ değerleri açısından karşılaştırması
- Tablo 13: Hasta ve kontrollerin sigara kullanımı açısından karşılaştırması
- Tablo 14: Hasta ve kontrollerde ek hastalık görülme oranları
- Tablo 15: Hasta ve kontrollerde DM ve HT görülme oranı

Tablo 16: Hasta ve kontrollerde FRS'nun ve ABİ'nin yaşa göre değerlendirilmesi

Tablo 17: Hasta ve kontrollerde FRS'nun cinsiyete göre değerlendirilmesi

Tablo 18: Hasta ve kontrollerde ABİ'nin cinsiyete göre değerlendirilmesi

Tablo 19: ABİ ve FRS'nun PASI, VYA ve psoriasis süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

Tablo 20: FRS'nun hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom varlığına göre değişiminin değerlendirilmesi

Tablo 21: Metabolik sendromun PASI ile ilişkisi

Tablo 22: Genç hastalarda PASI ve FRS ilişkisi

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ABİ: Ayak bileği – kol İndeksi (Ankle Brachial Index)

AKŞ: Açlık Kan Şekeri AKŞ

CD: Yüzey farklılaşma antijeni (Cluster of Differentiation)

CRP: C Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

FRS: Framingham Risk Skoru

GM-CSF: Granülosit Makrofaj Koloni Stimulan Faktör (Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor)

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein (High Density Lipoprotein)

HLA: İnsan Lökosit Antijeni (Human Leucocyte Antigen)

HT: Hipertansiyon

ICAM: Intraselüler Adhezyon Molekülü (Intercellular Adhesion Molecule)

IFN: İnterferon

IL: İnterlökin

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

KVR: Kardiyovasküler risk

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein (Low Density Lipoprotein)

LFA: Lökosit Fonksiyonu ile ilişkili Antijen (Leukocyte Function - associated Antigen)

MCP: Monosit Kemo- atraktan Protein (Monocyte Chemoattractant Protein)

MHC: Büyük Doku Uygunluk Kompleksi (Major Histocompatibility Complex)

MI: Miyokard İnfarktüsü

NCEP – ATP III: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı - Erişkin Tedavi Paneli III (National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III)

NF: Nükleer Faktör

NK: Doğal öldürücü (Natural Killer)

NO: Nitrik Oksit

PAI: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü

PASI: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (Psoriasis Area Severity Index)

TGF: Değişirici Büyüme Faktörü (Transforming Growth Factor)

TNF: Tümör Nekrozu Faktörü (Tumor Necrosis Factor)

TG: Trigliserid

Th: Yardımcı T hücresi

Treg: Regülatör T hücresi

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü (Vascular Endothelial Growth Factor)

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VYA: Vücut Yüzey Alanı

I. GİRİŞ

Psoriasis anormal epidermal diferansiyasyon ve hiperproliferasyonla karakterli, immün aracılı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Popülasyonda görülme oranı ortalama %1-3'tür. Psoriasis klinikte sıklıkla saçlı deri, sakral bölge ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşmekle beraber derinin herhangi bir bölgesini de tutabilen geniş, eritemli ve skuamli plaklarla karakterizedir.

Psoriasisdeki immün sistem disregülasyonu ve inflamasyon, hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen ve progresif olarak seyreden komorbiditelere yol açmakta, bu komorbiditeler farklı organları hedef almaktadır. Son yıllarda psoriasisle eşlik eden komorbiditeler yoğun olarak araştırılmakta ve çalışmalar, zeminde yatan ortak inflamatuvar süreç üzerinde yoğunlaşmaktadır. Psoriasisdeki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir.

Günümüzde psoriasisle önemli bir komorbidite olarak KVR'in artmış olduğuna dair çalışmalar giderek çoğalmaktadır. FRS, 5 ve 10 yıllık dönemler içinde koroner ve serebrovasküler hastalık gelişme riskini öngören, geçerliliği kanıtlanmış bir yöntemdir. Gerek FRS kullanılarak gerekse tek tek kardiyovasküler risk faktörleri değerlendirilerek kardiyovasküler komorbiditeyi öngörmeyi amaçlayan çok sayıda çalışma ve meta-analiz mevcuttur. Sonuçlar çelişkili olup bazıları kardiyovasküler hastalık riskinin arttığını savunurken, artmadığını savunanlar da vardır. Hastaların uzun dönem takiplerinde kardiyovasküler olay gelişsin veya gelişmesin, psoriasisle ortak inflamatuvar mekanizmalar sebebiyle hastalarda bir proaterosklerotik durum olması kuvvetle muhtemeldir. Bu durumu araştıran az sayıda çalışmanın çoğu psoriasis hastalarında artmış ateroskleroz insidansına işaret etmektedir. ABI, ayak bileğinden ölçülen sistolik kan basıncının koldakine oranı olup

jeneralize aterosklerozun bir göstergesidir. Rutin muayene sırasında kolaylıkla hesaplanabilen bu indeksin literatürde psoriasisde KVR'i hesaplamaya yönelik FRS ile beraber kullanıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bizim çalışmamızda psoriasis tanısı almış erişkin hastalarda, FRS ve ABİ kullanılarak KVR araştırılması amaçlanmıştır, bunun yanında ayrı ayrı kardiyovasküler risk faktörleri, sigara kullanımı ve metabolik sendrom kriterleri de psoriasis hastalarında kontrollerle karşılaştırmalı olarak değerlendirilmiştir.

II. GENEL BİLGİLER

2.1 PSORİASİS

2.1.1 Tanım

İlk kez 1841'de Ferdinand Hebra tarafından tanımlanan (1) psoriasis anormal epidermal diferansiyasyon ve hiperproliferasyonla karakterli, immün aracılı, kronik inflamatuvar bir hastalıktır (2). Klinikte sıklıkla saçlı deri, sakral bölge ve ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşmekle beraber derinin herhangi bir bölgesini de tutabilir. Lezyonlar keskin sınırlı, eritemli, sedefi beyaz renkte skuamlarla kaplı papül veya plaklardır. Psoriasis, skuamlarının rengi dolayısıyla halk arasında "Sedef hastalığı" olarak da bilinir (1, 3). Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle beraber immünolojik, otoimmün ve genetik faktörlerin rol oynadığı poligenik, multifaktöryel bir hastalık olduğu düşünülen psoriasis (1), genetik zeminde gelişen sistemik bir hastalık olarak kabul edilmektedir (4).

2.1.2 Genetik

Popülasyon çalışmalarına göre aile öyküsü olmayan bir çocukta psoriasis gelişme riski %1-2 iken, ebeveynlerden birinde psoriasis varsa bu olasılık %10, ikisinde varsa %50 olarak bildirilmiştir. İkizlerle yapılan çalışmalarda hastalığın monozigotlarda %73, dizigotlarda %20 daha yüksek oranda görülmesi, genetik zeminde geliştiğinin kanıtı olarak gösterilmektedir. Farklı ülkelerde ailesel psoriasis oranlarının farklı olması, hastalığın değişik yatkınlık genleri tarafından düzenlendiğini göstermektedir. Gen çalışmalarında psoriasis yatkınlık sağladığı tespit edilen ilk genin kromozom 6p lokusunda yerleştiği tespit edilmiş ve PSORS1 geni olarak adlandırılmıştır.

Daha sonra diğerk genler (PSORS1: 6p21.3, PSORS2: 17q25, PSORS3: 4q, PSORS4: 1q21, PSORS5: 3q21, PSORS6: 19p13-q13, PSORS7: 1p34-35, PSORS8: 16q12-q13, PSORS9: 4q28-31) tespit edilmiştir. Major yatkınlık genlerini değıştiren faktörler varlığında kliniğin farklı şekillerde ortaya çıktığı ve immün olaylarda tutulan farklı genlerin de psoriasis yatkınlık eşiğini düşürerek hastalığın daha erken yaşlarda ortaya çıkmasına sebep olduğu düşünölmektedir (1).

Psoriasisli hastaların MHC sınıf I antijenlerinden HLA B13, B17, Bw16, Bw17, Bw6, Bw37, Bw57, A30 ve sınıf II antijenlerinden HLA-DR7'yi taşıdığı gösterilmiştir. HLA sisteminin tanımlanması ve psoriasis ile ilişkisinin netleştirilmesi ile psoriasisin kliniği aynı, ancak başlangıç yaşı ve seyri farklı iki tipi tanımlanmıştır. Bunlar, 40 yaşından önce başlayan, aile öyküsü ve HLA ilişkisi belirgin tip 1 (%85) ve 40 yaşından sonra başlayan, aile öyküsü ve HLA birlikteliği daha az olan tip 2 (%15)'dir. HLA-Bw13 ve B13 ailesel hastalıkla, HLA-Bw17 jeneralize püstöler psoriasisle, HLA-B13 ve B17 eritrodermik psoriasisle, HLA-Cw6 poststreptokokal guttat psoriasisle ilişkili bulunmuştur. Etnik gruptan bağımsız olarak en kuvvetli ilişki de HLA-Cw6 ile bulunmuştur (1).

2.1.3 İmmünpatogenez

Psoriasisin karakteristik özellikleri olan keratinosit hiperproliferasyonu, epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve dermal damarlarda genişleme, doğal ve kazanılmış immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır. Doğal immünitenin efektör hücreleri olan nötrofiller, NK hücreler, plazmositoid dendritik hücreler ve miyeloid dendritik hücreler patojenlere karşı ilk yanıtı birkaç saat içerisinde başlatabilmelerine karşın bu yanıt sonucunda immünolojik bellek oluşturamazlar. Diğer yandan kazanılmış immünitede T lenfositlerce günler içerisinde oluşturulan ve etkene karşı uzun süreli bellek gelişimi ile sonuşlanan bir reaksiyon söz konusudur. Psoriasisde immün sistemin bu iki kolundan herhangi biri zaman zaman öne

çıkabilmekte, örneğin T lenfosit baskınlığı ile karakterize olan plak tipi psoriasis, UV yanık veya enfeksiyon gibi tetikleyicilerle nötrofil hakim püstüler veya guttat psoriasise dönüşebilmektedir (5).

T hücre aktivasyonu: Bir antijene maruz kalınması durumunda derideki dendritik hücreler bu antijeni tutar, işler, peptid denilen küçük parçacıklar haline getirir, MHC peptitleri ile birleştirerek hücre yüzeyinde eksprese ederler. Bu süreçte migrasyon yeteneği kazanan dendritik hücreler lenf nodlarına göç ederek, yüzeydeki antijeni T hücrelerine sunarlar. Naive T hücre yüzeyindeki reseptör, antijenle birleştiğinde yardımcı uyarı molekülleri devreye girer. Bunlardan dendritik hücre yüzeyinde sergilenen CD80 ve CD86, T lenfosit yüzeyindeki CD152 ve CD28 ile etkileşir. Böylece aktive olan T hücresinden salgılanan IL-12 ve IL-22 gibi sitokinler aracılığıyla dendritik hücre yüzeyinde sergilenen ICAM-1 ve LFA-3, T lenfosit yüzeyindeki LFA-1 ve CD-2'ye bağlanır ve stabilizasyon sağlanır. Naive T lenfositler aktive olduktan sonra ürettikleri sitokinlerin tipine göre Th1, Th2, Th17 ve Treg olmak üzere 4 farklı tipe polarize olurlar. Buna göre plazmositoid dendritik hücrelerden salgılanan IFN- γ ve miyeloid dendritik hücrelerden salgılanan IL-12, Th1 yönünde polarizasyona sebep olmaktadır. Hücre içi patojenlere ve tümöre yönelik immün yanıtı sağlayan Th1 yolağındaki bozukluklar otoimmüniteye sebep olmaktadır (5).

Psoriasisdeki temel patojenik mekanizmalar T hücre aracılıdır (2). Psoriasisin immün aracılı patogenezinin temelini otoantijenlere karşı bozulmuş hücrel immün yanıt oluşturmaktadır (6). İmmün sistemi aktive ederek süreci başlatan faktörün egzojen kaynaklı bir antijen olduğu, ancak hastalığın süregenliğinde bu antijene yapısal olarak benzeyen bir epidermal antijenin sorumlu olabileceği öne sürülmektedir (5). Bu antijenin T hücrelerine sunulması sonucu T hücreleri aktive olarak çeşitli sinyal yollarını aktive eder ve sonuçta çok sayıda sitokin sentezlenir (2). In vitro koşullarda miyeloid dendritik hücreler yüksek miktarda IL-23 sentezi ve T hücre proliferasyonunu sağlamaktadır. Psoriasisde bir başka dendritik hücre, TNF- α ile uyarılan NO sentaz (i-NOS) üreten dendritik hücreler yüksek miktarda TNF, IL-20 ve diğer

inflamatuvar molekülleri salgılar. Bu hücrelerin TNF ve IL-20 üzerinden keratinosit ve diğer hücrelerden çok sayıda farklı sitokin salgılanmasına yol açarak doğal immünitelerde anahtar rol oynadığı düşünülmektedir. IL-1, IL-6, IL-8 ve VEGF gibi çeşitli kemokinlerin yüksek miktarda üretiminin de bu yolak üzerinden olduğu düşünülmektedir (7).

Psoriasis Th-1, Th-17 ve Th-22'nin sebep olduğu inflamatuvar hastalığın prototipidir. Bu hücrelerce üretilen IFN- γ , IL-17 ve IL-22'den her birinin psoriasis lezyonlarında keratinosit ve diğer hücrelerden geniş bir inflamatuvar ürün yelpazesinin üretimini tetiklediği belirtilmektedir (7). Bu sitokinlerin en önemlilerinden biri olan TNF- α makrofajlar, keratinositler ve antijen sunan hücrelerce salgılanır ve doğal immünitelerde önemli rol oynamaktadır. Çalışmalarda psoriasis hastalarında lezyon bölgesinde ve serumda, hastalık şiddeti ile korele olarak artmış TNF- α seviyeleri tespit edilmiştir. TNF- α 'nın IL-1, IL-6, IL-8, NF-kappaB sentezini arttırarak inflamasyon, anormal keratinosit diferansiasyonu ve büyümesini uyarıcı olaylar kaskadını tetiklediği gösterilmiştir (2). Diğer yandan Th17 uyarımı sonucu salgılanan IL-17 ve IL-22 sitokinleri de psoriasisde keratinosit proliferasyonundan sorumludur (8). Th1 aracılı bir hastalık olarak kabul edilen psoriasisde son zamanlarda IL-6 ve TGF- β aracılığıyla gelişen Th-17 polarizasyonunun da önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Psoriasisde epidermal proliferasyonu uyarıcı en temel faktör Th1 ve Th17 hücrelerince üretilen IL-20 ve IL-22'dir (5).

Özetle bir ekzojen antijenle uyarılan plazmositoid dendritik hücreler salgıladıkları sitokinlerle miyeloid dendritik hücreleri uyarır. Bu hücreler psoriasisdeki anahtar sitokinlerden olan TNF- α , IL-12 ve 23 üretimini tetikler. IL-12 kazanılmış immüniteyi uyararak Th-1 yanıtını oluşturur. IL-23 ise doğal immüniteyi uyararak Th-17 yanıtını oluşturur. Bununla beraber salgılanan çok sayıda sitokin psoriatik deride hiperproliferasyona neden olur. Yatkınlığı olan bireylerde tetikleyici faktörlerin araya girmesi sonucu immün sistemin uyarılması ve inflamasyonu sınırlayan regülatuar T hücrelerinde bozukluk sonucu psoriasis meydana gelmektedir (5).

Sonuç olarak psoriasisde lezyonlu deriden çok sayıda inflamatuvar sitokin salgılanır. Bu sitokinlerin sistemik dolaşıma geçerek hastalığın deri lezyonlarının ötesine geçtiği ve sistemik inflamasyona sebep olarak psoriasis komorbiditelerinde rol aldığı düşünülmektedir (7).

Fizyolojik veya patolojik biyolojik aktivitelerin objektif olarak ölçülebilen belirteçlerine biyogösterge denir. Hastalıkların tanısında, evrelemesinde, sınıflandırılmasında ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde kullanılabilir. Biyogöstergeler genetik, çözünebilir ve hücreSEL özellikte olabilirler. Özellikle, örneğin romatoid faktör gibi, serum veya plazmada ölçülebilenler sıklıkla tanı amaçlı kullanılmaktadır (9). Doğal ve kazanılmış immünite fonksiyonlarını ve hücreler arası iletişimi sağlayan moleküller ise sitokin ve kemokinlerdir. Psoriasisde aktive T lenfositler tarafından salgılanan IL-1, 6, 8, 12, TNF- α , IFN- γ ve IL-23, IL-17, IL-20 ve IL-18 düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bunlardan IL-2 en güçlü T lenfosit büyüme faktörüdür. IL-8 nötrofil kemotaksisi, keratinosit proliferasyonu ve anjiogenezi uyarır. IL-12, T lenfosit ve NK hücre proliferasyonu için önemlidir ve bu hücrelerden TNF- α ile IFN- γ salınmasını uyarır. IL-17 keratinositlerden IL-6, IL-8, GM-CSF ve ICAM-1 salgılanmasını uyarırken IL-20 keratinosit proliferasyonunu sağlar. IL-23 ise psoriatik deride yüksek miktarda bulunur ve Th-1 ve sitotoksik T lenfosit yanıtını düzenler (5).

Bir akut faz reaktanı olan CRP, kardiyovasküler risk ile ilişkili inflamasyonun iyi bilinen bir belirteçidir ve psoriasis ile psoriatik artrit hastalarında artmış saptanmaktadır. Çalışmalarda özellikle anti TNF- α ajanlar ile tedavi sonrasında serum CRP seviyelerinde düşüş olduğu gözlenmiştir (9).

Adiposit kaynaklı bir hormon olan ve metabolik sendrom ile ilişkili bulunan leptinin ise psoriasisdeki metabolik disregülasyonun gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir. Obezite, HT, metabolik sendrom ve psoriasisde serum leptin seviyeleri yükselmiştir. Psoriasisin obezite ve metabolik sendromdan bağımsız olarak yüksek leptin seviyesi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bir

başka adipokin olan resistin PASI ile korelasyon göstermekte ancak VKİ ile göstermemektedir (9).

2.1.4 Epidemiyoloji

Psoriasisın popülasyonda görülme oranı ortalama %1-3 (10, 11) (epidemiolojik çalışmalarda %0.2-4.8 arasında, ortalama %2) olarak kabul edilmekte olup, ülkemizde %1.3 olarak bildirilmiştir. En yüksek prevalans Norveç'tedir. Her iki cinsi eşit olarak etkileyen hastalığın kadınlarda daha erken yaşta başladığı bildirilmiştir. İlk belirtiler hastaların %70'inde 40 yaşından önce ve sıklıkla üçüncü onyılıda başlamaktadır. Çocukluk çağı psoriasis ise %10 oranında 10 yaşından önce ve %2 oranında 2 yaşından önce başlamakta olup aile öyküsü bulunan hastalarda prognoz daha kötüdür. Hastalığın seyri tahmin edilemese de erken başlangıç yaşı kötü prognoz ve tedaviye dirençli hastalık olasılığını arttırmaktadır. Diğer yandan tek bir akut guttat psoriasis atağından sonra hastalığın genellikle kalıcı olmadığı bildirilmiştir (1).

2.1.5 Klinik ve Histopatoloji

Psoriasis klinikte %90 oranında psoriasis vulgaris olarak görülür. Ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde, lumbosakral bölgede daha yoğun olmak üzere simetrik olarak yerleşmiş, geniş, eritemli ve skuamlı plaklarla karakterizedir. Zaman zaman plakların merkezinde iyileşme görülüp lezyonlar anüler karakter kazanabilir. Bu hastalar fototerapi veya topikal steroidle tedavi edildiklerinde lezyonlar çevresinde Woronoff halkası olarak bilinen hipopigmente bir alan gelişebilmektedir (12).

Bir başka psoriasis formu olan guttat psoriasis HLA-Cw6 pozitifliği ile kuvvetli birliktelik gösterir. Özellikle streptokoksik boğaz enfeksiyonları sonrasında hastalık ortaya çıkmaktadır. Bazen kronik plak psoriasis hastalarında da guttat lezyonlar ortaya çıkabilmektedir. Küçük plak psoriasis

linik olarak guttat psoriasisle benzetmekle beraber daha geç yaşta ortaya çıkması ve kronik seyri ile bu tipten ayırt edilir (12).

Psoriasis lezyonları bazen fleksuralarda ortaya çıkabilmekte ve bu bölgelerdeki nem ve sürtünme sebebiyle hastalığın klasik sedefi skuamaları klinikte gözlenememektedir. Psoriasisın bu tipi invers psoriasis olarak adlandırılır (12).

Hastalığın tüm vücudu kapladığı formuna eritrodermik psoriasis denir. Bu formda skuamalar psoriasis vulgaristeki kadar belirgin olmayıp eritem ön plandadır. Hastalarda yoğun vazodilatasyon sebebiyle ısı kaybı görülür. Dilate damarlardan protein kaçağı sebebiyle alt ekstremitelerde ödemli sık görülürken bu hastalarda kalp yetmezliği, hepatik ve renal fonksiyon bozuklukları da izlenebilmektedir (12).

Bir başka psoriasis tipi olan püstüller psoriasisle lezyonlar üzerinde 2-3 mm'lik steril püstüller izlenir. Generalize püstüller psoriasis (von Zumbusch tipi) genellikle bir başka psoriasis klinik tipi zemininde gelişen akut bir tablodur. Etyoloji bilinmemekle beraber altta yatan psoriasisle tetikleyen enfeksiyon, iritan topikal tedaviler ve sistemik steroid tedavisinin aniden kesilmesinin tabloya neden olabileceği belirtilmektedir. Püstüller psoriasisın gebelikte görülen formu olan impetigo herpetiformise ek olarak iki adet de lokalize formu vardır – palmoplantar bölgede simetrik, eritemli zeminde steril püstüllerle karakterize olan pustulosis palmaris et plantaris ve nadir görülen, distal falankstan başlayıp proksimale doğru yayılan, eritemli zeminde püstüller, ağrı ve fonksiyon kaybı ile seyreden akrodermatitis continua (12).

Psoriasisle tırnak yatağı veya matriksi etkileyen psoriatik lezyon varlığında, tutulan alana göre farklı tırnak bulguları ortaya çıkar. Proksimal matriks tutulumuna bağlı pitting, onikoreksis, Beau çizgileri, orta matriks tutulumuna bağlı lökonişi, distal matriks tutulumuna bağlı onikoliz, lunulada eritem, tırnak yatağı tutulumuna bağlı yağ damlası görünümü, subungual hiperkeratoz, onikoliz ve splinter hemoraji, hiponişyum tutulumuna bağlı subungual hiperkeratoz ve onikoliz görülmektedir. Özellikle psoriatik artrit

birliktelik durumunda şiddetli vakalarda onikodistrofi ve tırnak kaybı görülebilir (12).

Psoriatik artrit, psoriasis seyrinde gelişen, inflamatuvar, RF negatif bir artrit olup psoriasisin aynı zamanda en iyi tanımlanmış komorbiditesidir. Psoriasis hastalarında %4-8 sıklıkta görüldüğü bildirilse de bu rakam klinik serilerde %25'i bulmakta (13), bazı kaynaklarda ise bu oran %5-40 olarak belirtilmektedir (14). Hastalık HLA-Cw6, HLA-B27 ve HLA-B39 ile ilişkili bulunmuştur. Klinikte %75 oranında küçük eklemleri tutan asimetrik oligoartrit şeklinde izlenir. Simetrik poliartrit, distal interfalangeal artrit, daktilit, entezit, spondilit ve artrit mutilans varyantları da vardır. Hastalık seyri genellikle romatoid artritinden daha az alevli olsa da özellikle artrit mutilans alt tipi katastrofik eklem harabiyetine sebep olur. Distal interfalangeal eklem tutulumu psoriatik artrit ve reaktif artritler için patognomoniktir ve romatoid artritte neredeyse hiç görülmez (15). Hastalığın karakteristik radyolojik özellikleri arasında entezislerde proliferatif yeni kemik oluşumu, periostit, hokka içi kalem görüntüsü, akroosteolizis ve eklem çevresinde sakallanma görülür (16).

Psoriasis histopatolojisinde epidermiste hiperkeratoz, parakeratoz, akantoz ve granüler tabaka kaybı, dermal kapillerlerde dilatasyon ve mononükleer hücre infiltrasyonu izlenir. Aktif alanlarda artmış inflamatuvar infiltrata bağlı Munro mikroabseleri gözlenir (12).

2.1.6 Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Psoriasis şiddetini belirlemede 1978'den beri en çok kullanılan ölçek eritem, skuam, endurasyon ve tutulan alanı derecelendiren PASI psoriasis vulgariste güvenilir bir skora yöntemi PASI'ya göre daha basit olan bir diğer skora yöntemi VYA'dır ve lezyonların % olarak dağılımını gösterir. Son zamanlarda şiddeti tanımlarken hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkileri de değerlendirilmekte ve bu amaçla dünya çapında kabul gören DYKİ

kullanılmaktadır. VYA, PASI ve DYKİ skorları 10 veya altında ise hastalar hafif plak psoriasis olarak değerlendirilir ve bu hastalara topikal tedaviler önerilir. PASI ve/veya VYA 10 veya altında ancak DYKİ 10'un üzerinde ise hastalık hasta üzerinde olumsuz etkiler yaratmakta olduğundan tutulum bölgelerine göre sistemik tedaviler de düşünülebilir. PASI ve/veya VYA 10'un üzerinde olduğu halde bununla baş etme mekanizmaları geliştiren hastalarda DYKİ 10 veya altında olabilir ancak bu hastalarda şiddetli tutulumla bağlı sistemik inflamasyonun komorbiditeleri beraberinde getireceği göz önünde bulundurularak sistemik tedavi önerilmelidir. Her üç parametrenin de 10'un üzerinde olduğu durumlarda şiddetli hastalıktan bahsedilir ve sistemik tedavi endikedir (17).

Tedavi etkinliğini belirlemede çalışmalar arasında kıyaslama yapabilmek açısından PASI'da %75 azalma kriteri olarak kullanılmaktadır. Ancak tedavilerin teorik olarak etkinliğini değiştiren etkenler vardır. Bunlar zaman içinde etkinliğin azalması (bu durum antikor oluşumuna bağlanmıştır), dönem dönem görülen psoriasisle alevlenme ve komorbiditelerin şiddetidir. Bu kısıtlamalara rağmen ilk 3 ay içinde PASI75 tedavi etkinliğini değerlendirmede halen en sık kullanılan kriterdir (18).

2.1.7 Tedavi

Tedavi indüksiyon ve idame olarak iki faza ayrılır. İndüksiyon fazında amaç optimum klinik cevabı elde etmektir. Kullanılan ajana göre 10-16 hafta kadar sürer. Sonrasında elde edilen klinik etkinliğin devamlılığını sağlamak için geçen süre idame fazıdır. Bu dönemde hastalar ilaç etkinliği ve güvenliği açısından takip edilmelidir. Tedavide minimum hedef PASI'da başlangıca göre %50 düzelme yani PASI 50'ye ulaşılmasıdır. DYKİ'de minimum iyileşme skorda 5 puan azalma olmasıdır. Hasta PASI 50'ye ulaşamadığı takdirde tedavi tekrar düzenlenmelidir (17).

Psoriasis hastalarının %80'inde lokalize hastalık mevcuttur. Bu hastalarda ilk seçenek topikal kortikosteroidlerdir. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstrüktif etkilerini hücre içi reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonu üzerinden gerçekleştirirler. Topikal kortikosteroidlerin kullanımıyla ilgili en önemli sınırlayıcılar atrofi ve sistemik emilim riskidir. Sistemik emilime bağlı hipotalamik-pitüiter-adrenal aks baskılanması ve nadiren Cushing sendromu gözlenebilir (17).

Bir başka topikal seçenek sentetik bir D vitamini analogu olan kalsipotrioldür. Lokalize hafif şiddette psoriasisde ilk tedavi seçeneğidir. Kortikosteroidlerle kombine edildiğinde kortikosteroidlerin uzun dönem yan etkilerini azaltmaya yardımcıdır. UVA ile inaktive olduğundan UVA fototerapisi öncesinde kullanılmamalıdır (17).

Topikal bir retinoid olan tazaroten ülkemizde henüz bulunmamakla beraber keratinosit farklılaşmasını normalleştirdiği için kortikosteroidlerle kombine tedavide remisyon süresini uzatır (17).

Topikal kalsinörin inhibitörleri başta IL-2 olmak üzere inflamatuvar sitokinleri baskılayarak etki gösterir. Kortikosteroidlerin kullanımının sakıncalı olduğu yüz ve intertrijinal bölgelerde uzun süreli tedavide yan etki profilinin düşük olması sebebiyle ilk seçenektir (17).

Psoriasis hastalarına günlük deri bakımının bir bileşeni olarak nemlendirici kullanımı da mutlaka önerilmelidir. Salisilik asitin de keratolitik etkisinden dolayı kombine tedavide kortikosteroidlerin etkisini arttırdığı düşünülmektedir. Uzun yıllar topikal tedavide ilk seçenek olan antralin ise, sıklıkla irritasyona sebep olması ve tüm temas alanlarını boyaması nedeniyle günümüzde yerini kozmetik olarak daha kabul edilebilir ilaçlara bırakmıştır (17).

Sistemik tedavide ilk basamak genellikle dar band UVB fototerapisidir. El-ayak psoriasisinde lokal PUVA tedavisi ile de iyi sonuçlar alınmaktadır. Özellikle artritin eşlik ettiği hastalarda ise ilk seçenek sistemik metotreksat tedavisidir. Hızlı yanıt alınmak istenen hastalarda siklosporin iyi bir

seçenektir. Sistemik retinoidler de psoriasisde etkili olmakla birlikte teratojenite riski nedeniyle kullanımları sınırlıdır. Tüm sistemik tedavilerde olası yan etkiler açısından yakın takip gereklidir (17).

Metotreksat obez, alkol kullanan, DM veya viral hepatit hastalarında karaciğerde fibrozis riskini arttırdığından dikkatli kullanılmalıdır. Non-alkolik karaciğer yağlanması olan tüm hastalarda asitretin, siklosporin ve metotreksat olası karaciğer toksisitesi açısından çok dikkatli kullanılmalıdır. Siklosporin ayrıca HT ve hiperlipidemiye sebep olabilmektedir. Ayrıca asitretinin de hiperlipidemiye sebep olabileceği akılda bulundurulmalıdır (10).

Son dönemde psoriasis patogenezinde merkezi rol oynayan bir proinflamatuvar sitokin olan TNF- α 'yı bloke eden ajanlarla başarılı sonuçlar alınmaktadır (17). İngiliz Dermatologlar Derneği'nin (British Association of Dermatologists) 2009 yılında yayınlanan psoriasis tedavisinde biyolojik ajan kullanımına dair rehberinde hastaların PASI ile değerlendirilen hastalık şiddeti ile DYKI'nin 10 veya üzerinde olması ve fototerapi veya alternatif sistemik tedavilerin kontrendike olması, veya bu tedavilere karşı intolerans veya yetersiz yanıt olması durumunda hastaların lisanslı 4 biyolojik ajandan biri ile tedavi edilebileceği belirtilmektedir (14). Bunlardan adalimumab ve infliksimab monoklonal antikor olarak, etanersept ise reseptör blokeri olarak tedavide onaylıdır. Patogeneizde IL-12 ve IL-23'ün rolü de gösterilmiş olup bu sitokinleri p40 subünitine bağlanarak inhibe eden bir monoklonal antikor olan ustekinumab da Avrupa'da ve ülkemizde onay almıştır (17).

2.2 PSORİASİS VE KOMORBİDİTELER

İnflamatuvar hücre ve mediatörlerin psoriasis patogenezindeki rolü ile ilgili son zamanlardaki gelişmeler, psoriasisin klinik perspektifini yalnızca bir deri hastalığından çok sistemik inflamatuvar bir hastalık olma yönünde değiştirmiştir. Bu durum hasta popülasyonunda komorbid hastalıkların farkındalığını arttırmıştır (19). Klinikte lokalize hastalıktan generalize tutulumu kadar farklı şiddetlerde görülebilen hastalık ömür boyu remisyon ve

relapslarla seyretmekte ve sürekli tedavi gerektirmektedir. Hastalık için bilinen fiziksel travma, enfeksiyon, stres, ilaçlar, iklim, depresyon gibi risk faktörlerine son yıllarda diyet, alkol, sigara, obezite, DM, HT, dislipidemi, metabolik sendrom, koroner kalp hastalığı gibi komorbiditelerin de eklenmesiyle psoriasis günümüzde yaşam kalitesini diğer sistemik hastalıklarla karşılaştırılabilir düzeyde etkileyen bir hastalık olarak nitelendirilmektedir. Son yıllarda inflamasyon mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasıyla beraber psoriasis için “romatoid hastalık” terimi de bazı otoriteler tarafından kullanılmaktadır (1).

Eskiden hakim olan psoriasisın sağlıklı insanların hastalığı olduğu görüşü günümüzde terk edilmiştir. Psoriasisteki immün sistem disregülasyonu ve inflamasyon, hastalığın herhangi bir döneminde ortaya çıkabilen ve progresif olarak seyreden komorbiditelere yol açmaktadır. Bu komorbiditeler farklı organları hedef almakla beraber ortak bir patogenezi paylaşırlar ve çoğunlukla psoriasisın ileri dönemlerinde ve şiddetli hastalıkta ortaya çıkarlar (2). TNF- α psoriasis ve komorbiditelerinin patofizyolojisinde önemli role sahiptir. Serum TNF- α seviyeleri psoriatik hastalarda yüksek saptanmakta ve bu yükseklik PASI ile korelasyon göstermektedir. Günümüzde psoriasis bu yönüyle çok sayıda sitokinin rol oynadığı sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (8).

Çalışmalar psoriasis hastalarında komorbid hastalık prevalansı ve risk faktörlerinin artmış olduğunu göstermektedir. Bu hastalıkların başlıcaları obezite, metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, psoriatik artrit, immün aracılı inflamatuvar hastalıklar, anksiyete ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklar, karaciğer hastalıkları, maligniteler, enfeksiyonlar, KOAH, uyku apnesi ile artmış sigara ve alkol tüketimidir (6, 20). Bunlar arasında sigaranın polimorfonükleer lökositlerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere sebep olarak kemotaktik faktörlerin salgılanmasını uyardığı ve salgılanan interlökinler, TNF- α ve TGF- β gibi moleküllerin psoriasisı şiddetlendirdiği bilinmektedir (21). Nikotinin aynı zamanda Th-1 aracılı inflamasyonu tetikleyerek kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü oluşturduğu akılda

bulundurulmalıdır (6). Psoriasisde koroner damar hastalığının yaklaşık %4.6-7.8, serebrovasküler hastalıkların %3.1-6.5, periferik arter hastalığının %2.7-4.9 oranında görüldüğü bildirilmektedir (22). Psoriasisin bu hastalıklarla ilişkisinde ortak immün aracılı mekanizmaların rol oynadığı belirtilmektedir (20).

Psoriasis immün mekanizmalarla geliştiği için, İmmün Aracılı İnflamatuar Hastalıklar (Immune Mediated Inflammatory Disease) grubunda tanımlanmaktadır. Bu grup hastalıklar arasında ülseratif kolit, Crohn hastalığı, multipl skleroz, psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit bulunmaktadır (10,21). Bu hastalıklar TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-22 ve IL-17'nin dahil olduğu ortak inflammatuar mekanizmaları paylaşmaktadır (10). Bir diğer ortak yönleri ise kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom ve DM gibi sistemik morbiditelerin bu hastalıkların hemen hepsinde arttığıdır. Obezite, bozulmuş adiposit metabolizması, DM ve kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde de inflammatuar yolaklar rol oynar. Dolayısıyla immün aracılı inflammatuar hastalıkların, eşlik eden komorbid hastalıklarla ilişkilerinin ortak genetik, çevresel ve inflammatuar zeminde şekillendiği belirtilmektedir (7). Son yıllarda psoriasisle eşlik eden komorbiditeler yoğun olarak araştırılmakta ve çalışmalar, zeminde yatan ortak inflammatuar süreç üzerinde yoğunlaşmaktadır. Psoriasisdeki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (21).

2.2.1 Kanserler

Kanser psoriasis ile ilişkilendirilen komorbiditelerden biridir. Psoriasisde bazı çalışmalarda sonuçların çelişkili olduğu ifade edilse de lenfoma riskinin genel popülasyona oranla 3 kat arttığı bildirilmektedir (13). Psoriasisin özellikle kutanöz T hücreli lenfoma ve Hodgkin lenfoma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir. TNF- α inhibitörleri gibi immün sistemi hedef alan bazı tedavi ajanlarının da psoriasisdeki bu düşük de olsa lenfoproliferatif malignite riskini arttırabileceği düşünülmektedir. Diğer yandan psoriasis primer deri

malignitesi riskini arttırmamaktadır (20). Psoriasis ayrıca obezite ile ilişkili kanserlerden kolon ve rektum kanseri ile de ilişkilendirilmektedir (13).

2.2.2 İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit gastrointestinal sistemin immün aracılı inflamatuvar hastalıklarıdır. Çeşitli çalışmalar Crohn hastalığı ve psoriasis arasında pozitif bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Crohn hastalığında psoriasis gelişme riski normal popülasyona göre 7 kat artmış iken, normal popülasyonda %0.1-0.3 (13) olan Crohn hastalığı insidansı psoriasis hastalarında 3 (2), bazı kaynaklara göre 7 (13) kat artmıştır. TNF- α 'nın her iki hastalıktaki ortak inflamatuvar sitokin olduğu öne sürülmektedir. Yakın zamanda yapılan bir genetik çalışmada IL-23 reseptörü ile Crohn hastalığı geni arasında anlamlı bir ilişki saptanmıştır. IL-23'ün, IL-17 ve IL-22 gibi psoriasis patogenezinde rol alan moleküllerin regülasyonu yoluyla doğal immünitede rol aldığı bilinmektedir (2).

2.2.3 Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriasisde özellikle ilk ataktan önce majör bir stresin olduğu belirtilmektedir. Hastalık başlangıcı ve alevlenmelerinde psikolojik faktörlerin %40-100 arasında etkili olduğunu savunan çalışmalar mevcuttur. Ayrıca yapılan bazı analizlerde psoriasisli hastaların anksiyetelerinin yüksek, depresif ve obsesif kişiler oldukları belirtilmektedir (23).

2.2.4 Metabolik Sendrom

1988'de Reaven dislipidemi, HT, hiperglisemi gibi risk faktörlerinin genelde birarada bulunduğunu belirtmiş ve buna Sendrom X adını vermiştir. Sonraları Sendrom X'in altında insülin direncinin yattığı bildirilmiştir. Diğer

araştırmacılar bu risk faktörleri kümesi için metabolik sendrom terimini kullanmışlardır (24). Metabolik sendrom santral obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve yüksek kan basıncının kombinasyonundan oluşmaktadır. Patofizyolojide adipositokinlerin rol oynadığı insülin direncinin olduğu belirtilmektedir. Bu sendrom kardiyovasküler hastalıklar ve tip 2 DM ile de ilişkilendirilmiştir. Altta yatan en önemli risk faktörü santral obezitedir (8).

NCEP- ATP III'e göre metabolik sendromun komponentleri abdominal obezite, aterojenik dislipidemi, HT, insülin direnci, proinflamatuvar durum ve protrombotik durumdur. Son iki komponent sırası ile serum CRP ile PAI-1 ve fibrinojen seviyelerindeki artışla gösterilebilmektedir (24). NCEP ATP III (2005)'te kabul edilen kriterlere göre metabolik sendrom tanısı 5 kriterden 3'ünün pozitif olması ile koyulur. Bunlar sırası ile açlık glukozunun 100mg/dL veya daha yüksek olması (veya hastanın hiperglisemi tedavisi alıyor olması), kan basıncının 130/85 mmHg veya üzerinde olması (veya hastanın antihipertansif tedavi alıyor olması), trigliserid seviyesinin 150 mg/dL veya üzerinde olması (veya hastanın hipertrigliseridemi tedavisi alıyor olması), HDL seviyesinin erkekte 40 mg/dL'nin, kadında 50 mg/dL'nin altında olması ve bel çevresinin erkekte 102, kadında 88 cm veya daha fazla olmasıdır (Tablo 1)(11).

Tablo 1: ATP III (2005) Metabolik Sendrom Kriterleri(24)

Risk Faktörü	Sınır Değeri
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	>102cm
Kadın	>88cm
Trigliserid	≥150mg/dL
HDL kolesterol	
Erkek	<40
Kadın	<50
Kan basıncı	≥130/≥85mm Hg
Açlık glukozu	≥100mg/dL

Metabolik sendrom kriterleri Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da tanımlanmış ve insülin direncinin tanı için şart olduğu belirtilmiştir. HT limiti ise ATP III kriterlerine göre daha yüksek ($\geq 140/90$ mmHg) tutulmuştur. DSÖ kriterlerinin dezavantajı açlık glukoz değerinin klinikte rutin ölçümünden öte özel testler gerektirmesidir (24).

Metabolik sendrom popülasyonun %15-25'ini etkileyen bir durumdur (11). Çeşitli çalışmalar psoriasis hastalarında DM, obezite, HT, hiperlipidemi ve metabolik sendroma daha sık rastlandığını göstermiştir (19). Psoriasis gibi metabolik sendrom da proinflamatuvar bir süreçle ilişkilidir (2).

Artmış VKİ ile psoriasis arasındaki ilişki kesinleşmiş olmakla beraber obezitenin sebep mi yoksa sonuç mu olduğu netlik kazanmamıştır (10). Bir çalışmada obezite riskinin psoriasis şiddeti ile artış gösterdiği bildirilmiştir (25). Genç kadınlarda yapılan bir başka kohort çalışmasında ise artmış vücut ağırlığının psoriasis gelişme riskini arttırdığı gözlenmiştir (26). Obezitede salgılanan leptin ve resistin gibi adipokinlerle TNF- α , IL-6, IL-8, MCP-1 ve CRP gibi sitokinler sürekli düşük düzeyli bir inflamasyona sebep olmaktadır (10, 27). Bu mediyatörlerin subkutan yağ dokusunda ekspresyonunun deriyi etkileyebileceği, aynı zamanda psoriasis hastalarında derideki mediyatör ekspresyonunun da subkutan dokuyu etkileyebileceği üzerinde durulmaktadır. Psoriasis ve obezitede ortak olarak artan TNF- α , IL-2, IL-6 ve CRP seviyeleri de bunu desteklemektedir (6). Salgılanan sitokinlere bağlı kronik inflamasyon insülin duyarlılığını değiştirmekte ve oksidatif stresi arttırmaktadır. Sonuç olarak insülin direnci ve DM gelişimi kolaylaşmaktadır. Aynı proinflamatuvar sitokinler, hastalarda psoriasis seyrini de değiştirmektedir. Obezite, yatkın bireylerde psoriasis gelişimine sebep olabileceği gibi, ortak sitokinler yoluyla psoriasis metabolik bozukluklara yol açarak, hastaların yaşam kalitesindeki düşüklük ve yeme alışkanlıklarındaki bozukluklar da göz önüne alındığında obeziteye sebep olabilmektedir (27). Obezite aynı zamanda psoriasis tedavisinde sistemik ajanların ve sabit dozlu biyolojik ajanların kısa dönemdeki etkinliğini de azaltmaktadır (10).

DM ve HT her ne kadar multifaktöryel hastalıklar olsa da son zamanlardaki çalışmalar bu hastalıklarda Th-1 sitokinleri aracılı kronik inflamasyonun patogenezdaki rolünden ve CRP seviyesinin bu inflamasyonu saptamadaki öneminden bahsetmektedir (6). Genetik açıdan da psoriasis ve DM arasında ortak noktalar mevcuttur. Örneğin CDKAL1 lokusu psoriasis ve tip 2 DM'ta ortak iken, PTPN22 lokusu psoriasis ve tip 1 DM'ta ortaktır. Diğer yandan serbest yağ asitlerinin artışı adiposit disfonksiyonuna sebep olur ve insülin sekresyonunun inhibisyonuna yol açarak tip 2 DM'a zemin hazırlar. Serbest yağ asitleri TNF- α ve IL-6 ile birlikte glukozun karaciğerden daha fazla salınmasına ve kas hücrelerine daha az alınmasına sebep olur. Bu da glukoz toleransının bozulmasına yol açar. Serbest yağ asitleri aynı zamanda pankreasın β hücrelerinde apoptoza neden olur. Leptin bu açıdan koruyucu olsa da obez hastalarda yeterli olmamaktadır (11).

Yağ dokusu çeşitli metabolik sinyallere yanıt veren bir sitokin rezervi olarak çalışır. Çalışmalar özellikle visseral yağ dokusundan salınan adipokinlerin insülin duyarlılığı, lipid metabolizması, vasküler tonus, koagülasyon ve inflamasyon üzerine regülatuar fonksiyonlarının da olduğunu göstermektedir (2, 8). Bu süreçte görev alan adiponektin, leptin, IL-6, TNF- α ve PAI-1 gibi adipositokinler bu yağ dokusundan salgılanmaktadır. TNF- α , IL-6 ve leptin gibi inflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi dislipidemiye tetiklediğinden (8) psoriasis aterojenik dislipidemi ile de ilişkili bulunmuştur (10).

2.2.5 Kardiyovasküler Hastalıklar ve Ateroskleroz

Kardiyovasküler hastalıklar orta ve yüksek gelir düzeyindeki ülkelerde mortalitenin en sık sebebidir. ABD ve Kanada'da kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler tüm ölümlerin üçte birini oluşturmaktadır. Veriler inflamatuvar hastalıkların kardiyovasküler morbidite ve mortalite riskini genel popülasyona oranla arttırdığını göstermektedir (28).

Psoriasisde kardiyovasküler riskin arttığı ilk kez 50 yıl önce ortaya koyulmuştur (6). Kronik inflamatuvar hastalıklarla kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki günümüzde büyük oranda kabul görmektedir. Bu durum psoriasis ve psoriatik artrit için de geçerlidir. Ancak kardiyovasküler risk artışının psoriasis şiddeti ile korele olduğu, düşük şiddetteki hastalıkta bir risk artışı olmayabileceği belirtilmektedir. Gladman ve ark. (29) psoriasis aktivitesi ve şiddetini gösteren PASI'nin kardiyovasküler hastalık riskinde belirleyici olduğunu savunmaktadır. Diğer yandan psoriatik artrit hastalarında psoriasis şiddeti düşük olsa bile artmış oranda arteriyel sertlik gözlemlendiği belirtilmektedir. Gelfand ve ark. 130,976 psoriasis hastası ile 556,995 kontrol hastasının ortalama 5,4 yıllık takibinde, psoriasis hastalarında hastalık şiddeti ile korele olarak MI insidansının arttığını göstermiştir. Genç hastalarda da MI insidansında psoriasis şiddeti ile korele bir artış olduğunu göstermiş ve bu sebeple psoriasisdeki sistemik inflamasyonun damar yapısı, metabolizma, koagülasyon ve fibrinolitik üzerine etkilerinin MI için tek başına bir risk faktörü sayılabileceği üzerinde durmuştur (30).

İngiltere'de pratisyenlerin veritabanına kayıtlı 20-90 yaş arası 130.000'den fazla psoriasis hastasının verilerine göre psoriasisde MI insidansı artmış olarak saptanmıştır. İstatistikler HT, MI öyküsü, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, obezite gibi majör kardiyovasküler risk faktörleri elendiğinde bile özellikle şiddetli psoriasis olan genç erkeklerde MI olasılığının normal popülasyona göre yüksek olduğunu göstermiştir (20).

MI için psoriasisin tek başına bir risk faktörü sayılmasına gerekçe olarak psoriasisin sebep olduğu kronik inflamasyon ve bu inflamasyonun aterogenez ve koroner arter hastalıkları patogenezindeki önemi gösterilmektedir. TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18 ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlerin aterosklerotik plakların gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir. Bunlardan TNF- α ve IL-12 psoriasis tedavisinde de özellikle hedef alınan sitokinlerdir (20).

Psoriasisin psoriatik olmayan hastalarla komorbiditeler açısından eşleştirildiğinde ateroskleroz, koroner arter hastalığı, MI, serebrovasküler hastalık ve periferik vasküler hastalıklar için riski arttırdığı gözlenmiştir (28).

Psoriasis hastalarında üzerinde durulan önemli bir soru, kardiyovasküler hastalık insidansı artışının kardiyovasküler risk faktörlerinin daha fazla olmasına mı yoksa psoriasisin tek başına kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olmasına mı bağlı olduğudur (19). Çelişkili sonuçlar olsa da psoriasisde diğer risk faktörleri giderildiğinde bile kardiyovasküler hastalık ve MI insidansının sağlıklı popülasyona göre artmış olduğu belirtilmektedir (31-33).

Çok sayıda çalışma psoriasisde kardiyovasküler hastalık insidansının arttığını desteklemektedir. Kardiyovasküler risk faktörlerine de ayrı ayrı psoriasis hastalarında daha sık rastlandığı ve bu hastaların sigara ve alkol tüketimi gibi riskli davranışları daha sık sergilediği gösterilmiştir. İnflamasyonun kardiyovasküler hastalıklardaki önemi göz önüne alındığında iki hastalık arasındaki ilişkinin ortak proinflamatuvar süreçten kaynaklandığı düşünülmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bir inflamatuvar belirteç olan CRP'nin sağlıklı bireylerde ve önceden MI öyküsü olanlarda kardiyovasküler olayların tahmininde kullanılabileceği belirtilmekte olup iki çalışmada bazal CRP düzeylerinin psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı düzeyde artmış olduğu gösterilmiştir. Psoriasis tedavisi ile CRP düzeyleri bir miktar düşmekle beraber psoriatik plaklar iyileşse de CRP seviyesinin sağlıklı kontrollere göre halen yüksek olduğu görülmüştür. Eritrosit sedimentasyon hızı gibi diğer inflamatuvar belirteçler de psoriasis hastalarında yüksek bulunmuştur (19).

2.2.5.a Framingham Risk Skoru

FRS 10 yıllık süreçte fatal veya non-fatal koroner hastalık riskini öngören bir skora metodu. 30-74 yaş arası, geçirilmiş kardiyovasküler olay

öyküsü olmayan hastalarda geçerliliği gösterilmiştir. Hastalar yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, kan basıncı, DM ve sigara kullanımı kategorilerinin her biri için puanlandırılarak, toplam puana göre hastaların 10 yıllık dönemde majör bir koroner veya serebrovasküler olay geçirme olasılığı hesaplanmaktadır. Risk %10'un altında ise düşük, %10-20 arasında ise orta ve %20'nin üzerinde ise yüksek olarak belirlenmiş (34) olsa da yaş grupları ve cinsiyete göre ortalama risk, dolayısıyla düşük ve yüksek risk değerleri değişmektedir. FRS, çok geniş bir popülasyonda geçerliliğinin gösterilmiş olması ve hastaların en uzun süreli takip edilebilmiş olduğu yöntem olması sebebiyle KVR hesabında güvenilir, sık kullanılan bir yöntemdir (28). ABD, Avustralya ve Yeni Zelanda'da kılavuzlarda 10 yıl içinde MI veya koroner hastalığa bağlı mortalite riskini hesaplamada önerilmektedir (35-37). Farklı etnik ve demografik gruplar ile DM ve romatoid artrit hastalarında da FRS'nun kardiyovasküler olayların tahmininde değerli olduğu bildirilmektedir (35, 38, 39). Avrupa Romatizma Birliği (European League Against Rheumatism), tüm romatoid artrit, ankilozan spondilit ve psoriatik artrit hastalarında FRS'nun yıllık hesaplanmasını önermektedir (40). Bu listeye psoriasis hastalarının da eklenmesinin gerekliliği savunulmaktadır (35).

Gisondi ve ark.'ın bir çalışmasında FRS'nun psoriasis hastalarında yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Özellikle 50 yaş üzerindeki hastalarda daha yüksek saptanmakla beraber bu yüksekliğin PASI ile korele olmadığı gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında HT, obezite, dislipidemi, metabolik sendrom, karaciğer yağlanması gibi klasik KVR faktörleri daha sık saptanmakla beraber bu hastalarda sigara ve alkol tüketimi ile sedanter yaşam tarzı da daha sıktır. Bunlar dışında psoriasis, hastalık sürecinde deri lezyonlarından salgılanan çok sayıda sitokin (TNF- α , IFN- α , IFN- γ , IL-17 ve IL-6) ile ateroskleroza direk katkıda bulunmakta ve dolayısıyla kardiyovasküler hastalıklar için tek başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Psoriasis hastalarında yüksek CRP seviyeleri, hiperhomosistinemi, anksiyete-depresyon sendromu, stres, sosyal çevre gibi

ek risk faktörlerinin kardiyovasküler hastalık insidansı üzerine etkisi net olarak bilinmemektedir (35).

Kardiyovasküler risk hesaplamada kullanılan Framingham skorumda sisteminde metabolik sendrom komponentlerinin çoğu yer almaktadır. Framingham araştırmacıları metabolik sendromlu 3323 hastada kardiyovasküler hastalık ve DM gelişimini 8 yıl süre ile takip etmişlerdir. Analizler rutin Framingham risk faktörlerine ATP III kriterlerindeki faktörleri eklemenin risk hesabına ek bir katkı sağlamadığını göstermiştir. Buna göre metabolik sendrom kriterlerinden yaş, tansiyon, total kolesterol, diyabet ve HDL seviyelerinin kardiyovasküler risk açısından önemli olduğu, obezite, trigliserid seviyesinde yükseklik ve diyabet olmaması durumunda, glukoz seviyesinin riske etkisinin minimal olduğu belirtilmektedir (24). Shapiro ve ark.'ın bir çalışmasında psoriasis yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili bulunmuş, ancak HT ve obezite kontrol altına alındığında aynı oranda ilişkili bulunmamış ve psoriasisin diyabet ve metabolik sendrom komponentleri için tek başına bir risk faktörü olduğu öne sürülebilirken kardiyovasküler hastalıklar açısından indirekt bir risk faktörü olduğu düşünülmüştür (41).

Psoriasis hastalarındaki kronik inflamasyon, dislipidemi ve prematür ateroskleroza zemin hazırlamaktadır(42, 43). Psoriasis hastalarında lipid anomalileri MI ve inmeyle bağı artmış mortalite ile korele olup (30, 44) yüksek CRP değerleri de uzun dönemde KVR'i belirlemede değerli bir belirteçtir (45).

Ateroskleroz inflamatuvar ve immün reaksiyonların bir arada rol oynadığı arteriyel sistemi kronik olarak etkileyen bir hastalıktır (46). Aterosklerotik vasküler hastalık progresif bir süreçtir. Aterosklerozun immün aracılı patogenezinde intimanın erken düzeyde infiltrasyonu, periferik T hücrelerinin aktivasyonu ve sonrasında makrofaj infiltrasyonu önemlidir. Vasküler endotelde ICAM-1 gibi adezyon moleküllerinin rol oynadığı T hücrelerinin transendotelial göçü aterosklerozda önemli bir basamaktır. Sonrasında makrofajlar bölgede birikerek salgıladıkları sitokinler ve enzimlerle bağ

dokusunda yıkıma yol açarlar. Sonuç olarak bölgede lipidden zengin nekrotik debris ve düz kas hücrelerini içeren fibröz kapsül ile çevrili bir plak oluşur. Süregelen inflamasyon fibröz kapsülün incelmesine ve rüptürüne yol açarak tromboz ve damar oklüzyonuna sebep olur. İnflamasyon yalnız aterom plağının oluşumunda değil unstabil hale gelmesinde de rol oynamaktadır (7).

Kronik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin genel popülasyona oranla artması büyük ölçüde eş zamanlı bulunan klasik risk faktörlerine bağlansa da ateroskleroz patogenezindeki inflamasyonun rolü sebebiyle bu riskin tek başına sistemik inflamasyona bağlı da artabileceği bildirilmektedir. TNF- α , IL-1 ve IL-6 inflamatuvar hastalıklar ve ateroskleroz patogenezinde ortak rol alan sitokinlerdir (28). Psoriasisteki kardiyovasküler risk artışının klasik risk faktörlerinden bağımsız artmış inflamasyonun yol açtığı biyolojik olaylar üzerinden mi olduğu ve öyleyse immünmodülatör tedavilerle bu riskin modifiye edilip edilemeyeceği halen üzerinde çalışılan bir konudur (47). Kronik inflamatuvar hastalıklarda tedavide amaç inflamasyonu ve bu sitokinlerin salınımını azaltmaktır. Ateroskleroz ile ilişkisi göz önüne alındığında bu durumun KVR'i de azaltacağı öngörülmektedir (28). 7615 psoriasis hastasının değerlendirildiği bir retrospektif kohort çalışmasında düşük doz metotreksatın vasküler hastalık insidansını neredeyse yarı yarıya azalttığı gösterilmiştir (20).

Çeşitli kaynaklar psoriasis ve aterosklerozun ortak patojenik mekanizmalarla geliştiğini öne sürmektedir. Her ikisi de Th-1 aracılı hastalıklar olup TNF- α , IL-2, IFN- γ gibi ortak sitokinler, adezyon molekülleri ile oluşmaktadır (48-50). Psoriasis hastalarının deri lezyonlarında ve kanında TNF- α , Th-1, Th-17 inflamatuvar sitokin seviyeleri yüksek saptanmaktadır. Bu mediatörler anjiogenez, insülin sinyal yolları, adipogenez ve lipid metabolizması üzerinde etkilidirler. Dolayısıyla psoriasisde kronik Th-1 ve Th-17 inflamasyonunun obezite, DM, tromboz ve ateroskleroz üzerinde direkt etkisi vardır (41). Psoriasis patogenezinde Th-1 ve Th-17 dominant hücre popülasyonunun endotelial erozyon ve aterom plağı rüptürüne sebep olan inflamatuvar mekanizmalarda da rol oynadığı bilinmektedir (28). Hastalığın

aktif dönemlerinde sitokinlerin sistemik salınımı, inflame bölgeden geçen lökositleri etkileyerek özelliklerinin değişmesine veya ICAM ve diğer adhezyon moleküllerinin ekspresyonu ile uzak bölgelerde endotel hücrelerinin etkilenmesine sebep olabilmektedir (7).

Adiponektin adipositlere spesifik bir proteindir. VKİ ve plazma adiponektin seviyeleri arasında negatif korelasyon bildirilmiştir. Obezite, insülin direnci ve tip 2 DM'ta adiponektin seviyelerinin düştüğü bildirilmiştir. In vitro çalışmalar adiponektinin TNF- α ve IL-6 gibi sitokinlerce baskılandığını göstermiştir. Okamoto ve ark. koroner arter hastalığında adiponektin seviyelerinin azaldığını göstermiş ve adiponektinin antiaterosklerotik etkileri olabileceğini öne sürmüşlerdir (8). Psoriasisite adipokin fonksiyonlarının bozulması, resistin, visfatin gibi proinflamatuvar adipokinlerin de artmış olması ateroskleroz gelişimi açısından önem taşımaktadır (11).

HDL seviyesi ile ateroskleroz arasında ise ters bir ilişki olduğundan günümüzde çalışmalar HDL üzerine yoğunlaşmıştır. HDL'nin periferik dokularda biriken kolesterolü karaciğere taşımak dışında antioksidan, anti-inflamatuvar, antitrombolitik ve fibrinolitik etkileri de vardır (51).

2.2.5.b Ayak bileği-kol İndeksi

Periferik arter hastalığı koronerler hariç aort ve dallarını etkileyen ateroskleroza bağlı değişiklikler tablosudur. Günümüzde periferik arter hastalığı, ABİ ve intima-media kompleks ölçümü (IMCM) gibi non-invaziv yöntemlerle, klinik semptom vermeden önce bile saptanabilmektedir (46). ABİ, ayak bileğindeki sistolik kan basıncının koldaki sistolik kan basıncına oranı, jeneralize aterosklerozun iyi bir göstergesidir. Düşük ABİ, KVR faktörleri, koroner ve serebrovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur (52). Anormal ABİ değerleri alt ekstremite arterlerinde obstrüktif değişiklikler geliştiğini göstermekle beraber diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak özellikle akut MI ile yakından ilişkilidir. Alt ekstremite arter proksimallerinde

aterosklerotik oklüzyonlar, bu bölgede sistolik kan basıncında düşmeye yol açar. ABİ için normal değerler 0.9-1.4 olarak belirlenmiştir. 1.4'ün üzerindeki değerler arterlerin komprese olamadığını gösterirken, 0.9 ve altındaki değerler periferik arter hastalığına işaret etmektedir (46). ABİ'nin 1.4'ün üzerinde olduğu hastalar arteriyel kompresyonun sertlik veya kalsifikasyona bağlı yetersiz olduğu hastalardır. Bu da genellikle DM'ta görüldüğü için yüksek ABİ değerleri artmış KVR ile ilişkilidir (52).

ABİ, FRS'nun ötesinde KVR tahmininin doğruluğunu arttırmaktadır. Düşük ABİ değerlerinin (0.9 ve altı) FRS'na göre 10 yıllık total mortalite, kardiyovasküler mortalite ve majör koroner olay oranlarını ortalama iki kat arttırdığı gösterilmiştir (52).

Tüm KVR hesaplama modellerinde kronik inflamatuvar hastalığı olan hastalarda tahmini riskin gerçekte olan riskten daha düşük hesaplanabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (28). FRS'nun hesaplandığı 27 çalışma değerlendirildiğinde, yüksek riskli popülasyonda hesaplanan tahmini riskin gerçek riskten 0.43 birim daha düşük, düşük riskli popülasyonda ise 2.87 birim daha yüksek olduğu hesaplanmıştır. Bu verilerden yola çıkarak Framingham risk skorunun daha doğru tahminler verebilmesi için ABİ gibi ek bir ölçümle kombine edilebileceği önerilmiştir (52).

2.2.6 Komorbiditeler ve Tedavi

Psoriasis ve komorbiditelerinden sorumlu patomekanizmalar multifaktöryeldir, ancak gelişimlerinde birçok ortak basamak vardır. Bazı terapötik ajanlar psoriasis ve ilişkili komorbiditelerin ortak patojenik mekanizmalarına etki ederek hastalara çok yönlü fayda sağlamakta olup, halen komorbidite gelişmemiş hastalarda da bu ajanların koruyucu olduğu düşünülmektedir (2). Uzun süreli sistemik tedavinin kardiyovasküler komorbiditeleri kesin olarak azaltıp azaltmayacağı son zamanlarda üzerinde çalışılan bir konudur (53).

Kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılan non-steroid anti-inflamatuvar ajanlar, kortikosteroidler ve biyolojikler dahil, hastalık modifiye edici ajanların kardiyovasküler mortalite ve morbiditeyi etkileyebileceği düşünülmektedir. İnflamasyonu azaltan bu tedavilerin teorik olarak kardiyovasküler riski de azaltacağı öngörülmüştür. Ancak non-steroid anti-inflamatuvar ajanlardan bazılarının özellikle rofekoksibin tam olarak anlaşılamayan bir mekanizma ile kardiyovasküler mortaliteyi arttırdığı saptanmıştır. Kortikosteroidlerin lipid ve glukoz metabolizması üzerindeki olumsuz etkileri, kan basıncı ve obeziteyi arttırması da kardiyovasküler mortaliteyi arttırmaktadır (28).

Siklosporinin ise uygun dozlarda, aktive T hücrelerinden IL-2 sekresyonunu inhibe ettiği bilinmektedir. Bu psoriasis immünopatolojisinin en önemli noktalarından biridir. Buna ek olarak siklosporin kullananlarda IL-1, IL-8 ve TNF- α gibi diğer sitokinlerin de seviyelerinin azaldığı görülmüştür (18).

Psoriasis tedavisinde kullanılan ajanların KVR'i azaltma veya arttırma yönünde çeşitli etkileri olabilmektedir. Psoriasis, psoriatik artrit ve romatoid artrit hastaları ile yapılan çalışmalarda metotreksatın anti-inflamatuvar etki ile psoriasisde kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilmiştir (10, 13). Ancak diğer yandan metotreksat hiperhomosistinemiye ve sonuç olarak artmış arteriyel ve venöz tromboz riskine sebep olmaktadır (10). Ayrıca düşük doz metotreksatın aterosklerotik hastalarda ateroskleroz şiddetini arttırdığını öne sürerler de vardır (28).

TNF- α psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı patogenezi ile insülin direnci, lipid metabolizması ve aterogenezde anahtar rol oynayan bir sitokindir. TNF- α 'nın aynı zamanda psoriasis komorbiditelerinde de, ortak inflamatuvar mekanizmalar sebebiyle anahtar rol oynadığı bilinmektedir. Bu anlamda anti-TNF- α ajanların psoriasis komorbiditelerinde de etkili olabileceği veya komorbiditelerin seyrini değiştirebileceği öne sürülmektedir (2, 18). Mevcut veriler, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı gibi komorbiditelerde bu ajanların etkili olduğunu göstermekle beraber kardiyovasküler hastalıklar

ve metabolik sendrom açısından net sonuçlar yoktur (18). Ancak etkin sistemik tedavi ile dolaşımdaki diğer kardiyovasküler hastalıklar açısından da risk teşkil eden sitokin yükünün azalacağı ve bu sayede psoriasisin sistemik etkilerinin kontrol altına alınabileceği öne sürülmektedir (7).

TNF- α aynı zamanda endotel disfonksiyonu, vasküler instabilite ve ateroskleroz progresyonunun da bir mediyatörüdür. Bazı çelişkili sonuçlar olsa da kardiyovasküler hastalık gelişimi ve MI riski anti-TNF- α tedavisine yanıt veren romatoid artrit hastalarında vermeyenlere göre daha düşük bulunmuştur (28, 10). Anti TNF- α ajanların romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler hastalık insidansını azalttığı görüldükten sonra aynı durumun psoriasis için de geçerli olabileceği düşünülmüştür (53). Çalışmalarda anti TNF- α tedavisinin inflamatuvar artropatilerde ve psoriasisde endotel fonksiyonunu iyileştirmesi ve serum CRP seviyelerini azaltması bu tedavinin psoriasis hastalarında trombotik olay riskini azaltabileceğini destekler niteliktedir (35, 10).

Mevcut çalışmaların verilerinden anti-TNF ajanların psoriasisde insülin duyarlılığını da arttırdığı sonucuna varılmıştır. Bu sonucu romatoid artrit hastaları ile yapılan çalışmaların sonuçları da desteklemektedir. İnsülin duyarlılığını etkileyen proinflamatuvar sitokin seviyelerini azaltarak bu etkinin elde edildiği öne sürülmektedir. Özellikle infliksimabın infüzyonun 120. dakikasından itibaren insülin duyarlılığını arttırdığı gösterilmiştir. 2006 yılında yapılan randomize plasebo kontrollü bir çalışmada, haftada 2 kez 25 mg etanersept uygulaması ile 4 haftanın sonunda metabolik sendromda proinflamatuvar ve protrombotik (CRP ve fibrinojen) faktörlerin seviyesini anlamlı olarak azalttığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada antidiyabetik ve antiaterojenik olan adiponektin seviyesinde de artış saptanmıştır. Ancak TNF antagonistlerinin lipid seviyelerini net olarak etkilemediği belirtilmektedir (2).

TNF- α antagonistleriyle tedavi edilen romatoid artrit hastalarında kardiyovasküler olay riskinin azaldığı bildirilse de bu ajanların etkileri karmaşıktır. Bir yandan inflamasyonu baskılayıp aterosklerozu azaltma

olasılığı olsa da kalp yetmezliği olan hastalarda zararlı etkileri olabileceği belirtilmektedir. İnfliximabın endotel üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinse de bu etkinin kalıcı olmadığı, aksine ajanın vazokonstriksiyona sebep olarak damar duvarındaki stresi arttırdığı düşünülmektedir. Bunun da kalp yetmezliği olan hastalarda infliksimab tedavisinin mortaliteyi arttırma sebeplerinden biri olduğu öne sürülmektedir. Sonuç olarak orta ve şiddetli konjestif kalp yetmezliği olan hastalarda TNF- α antagonistleri kontrendikedir (18).

Psoriasis için sistemik tedavi seçiminden önce KVR değerlendirilmelidir. Obez ve karaciğer yağlanması olan hastalar metotreksat için rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır. Sabit doz rejimli biyolojik ajanların antipsoriatik etkilerinin VKİ yüksek olan hastalarda azalacağı akılda bulundurulmalıdır. HT siklosporin kullanımını güçleştirmekte, hiperlipidemi hem siklosporin hem asitretin tedavisini komplike hale getirmektedir (27). Anti-TNF ajanların vücut ağırlığını arttırdığı (4-10 kilo) 6 aylık düzenli tedavi süresince infliksimab ve etanersept kullanan hastaların %25'inde gözlenmiş, ancak sebebi anlaşılamamıştır (10). Obez hastalarda bu durum da göz önünde bulundurulmalıdır.

Obezite sistemik tedavilere ve sabit dozda verilen biyolojik ajanlara (etanersept, adalimumab, alefasept ve ustekinumab) kısa süredeki klinik etkinliği azaltmaktadır (35). Gastrik bypass operasyonu geçiren hastalarda psoriasis lezyonlarının kaybolduğunun saptanması, kilo kaybının psoriasis tedavisinin önemli bir parçası olduğunu göstermektedir. Kilo kaybı insülin, leptin, CRP ve MCP-1 seviyelerini düşürürken adiponektin seviyesini arttırarak anti-inflamatuar etki gösterir. Ayrıca kilo kaybı tedaviye yanıtı da arttırdığından obez hastalarda düşük kalorili diyet ve yaşam tarzı değişiklikleri farmakolojik tedaviye ek olarak mutlaka önerilmelidir (10).

III. GEREÇ VE YÖNTEM

“Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin Framingham risk skoru ve ayak bileği-kol indeksi ile değerlendirilmesi” başlıklı araştırmanın çalışma protokolü Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Çalışmaya Nisan 2012-Haziran 2013 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Hafsa Sultan Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvuran, klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış olan 22’si kadın, 28’i erkek toplam 50 psoriasis vulgaris hastası ile poliklinik başvurusu sonucu kronik inflamatuvar özellikte dermatolojik patoloji saptanmayarak psoriasis dışı tanılar almış, yaş ve cinsiyet uyumlu, 26’sı kadın, 24’ü erkek olan 50 kontrol hastası olmak üzere toplam 100 hasta dahil edildi.

Her iki grupta geçirilmiş kardiyovasküler olay öyküsü olanlar, gebeler ve 18 yaş altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmezken psoriasis grubunda uzun süreli ve çoklu sistemik tedavi kullanım öyküsü olanlar çalışma dışı bırakıldı. Psoriasis hastaları ve kontrol grubu hastaları çalışma hakkında bilgilendirildi, sözlü ve yazılı onamları alındı.

Araştırmaya katılanların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi, VKİ, bel-kalça oranı verileri ile sigara kullanımı ve eşlik eden sistemik hastalık öyküleri kaydedildi. Hastaların VKİ, kilogram cinsinden ağırlık, metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplandı. DSÖ verilerine göre zayıf, normal, kilolu ve obez tanımı için değerler sırasıyla <18.5, 18.5-24.9, 25-29.9, >29.9 kg/m² olarak kabul edildi (54). Bel-kalça oranı, bel çevresinin kalça çevresine bölünmesi ile elde edildi. DSÖ verilerine göre abdominal obezite açısından sınır değerler erkeklerde 0.9 ve kadınlarda 0.85 olarak kabul edildi (55). Geçmişte düzenli sigara kullanım öyküsü olanlar veya aktif olarak kullanmakta olanlar “sigara kullanıyor”, diğerleri “sigara kullanmıyor” olarak

gruplandırıldı. Eşlik eden sistemik hastalıklar DM, HT, psoriatik artrit ve diğerleri olarak sınıflandırıldı. DM, HT veya psoriatik artrit tanısı alan ve bu sebeple tedavi başlanan hastalar diyabetik, hipertansif veya psoriatik artrit hastası olarak kabul edildi. Psoriasis hastalarında ek olarak hastalık süresi ve kullanılan tedaviler ile PASI ve VYA hesaplanarak kaydedildi.

Hasta ve kontrollerin manuel tansiyon aleti ile sağ arteria brakialis ve sağ arteria dorsalis pedis tansiyonları ölçüldü. HT için brakiyal arterden ölçülen sistolik/diyastolik basıncın üst sınırı NCEP-ATP III metabolik sendrom kriterlerinde olduğu gibi 130/85 mmHg olarak kabul edildi. Ayak bileğinden ölçülen sistolik basıncın koldan ölçülen sistolik basınca oranı hesaplandı ve ABİ değeri olarak kaydedildi. Değerler düşük (<0.9), normal (0.9-1.4) ve yüksek (>1.4) olarak kategorize edildi.

Polikliniğe başvuran hastaların rutin tetkiklerinde son 1 ay içerisinde bakılmış olan AKŞ, lipid profili ve CRP ölçümleri de çalışmamızda değerlendirildi. AKŞ, total kolesterol, LDL ve TG için üst sınır değerler sırası ile 100, 200, 130 ve 150 mg/dl olarak kabul edilirken, HDL için erkekte ≥ 40 , kadında ≥ 50 mg/dl olması normal kabul edildi. Hastaların mevcut verilerinden NCEP-ATP III kriterlerine göre metabolik sendrom olup olmadığı değerlendirildi.

FRS her hasta için Wilson ve ark.'nın (34) risk skorlamasına göre hesaplandı. FRS'nun 30-74 yaş arası popülasyonda geçerliliği gösterilmiş olduğundan çalışmamıza katılanlardan sadece bu yaş aralığındakilerin skorları hesaplandı ve hastalar 3 risk kategorisine ayrıldı: düşük (<%10), orta (%10-%20) ve yüksek (>%20).

İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler ölçüm aralığı (minimum ve maksimum değerler), ortalama \pm standart sapma (\pm SD) ve % şeklinde ifade edilmiştir. Analizlerde Independent Samples T Test, Ki-kare testi, Mann Whitney U testi ile Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlılık sınırı olarak belirlendi.

IV. BULGULAR

Çalışmamıza 50 psoriasis vulgaris hastası ve polikliniğimize başvurarak psoriasis dışı tanılar alan 50 kontrol hastası olmak üzere toplam 100 kişi dahil edildi. Psoriasis hastalarının yaşları 22-84 arasında değişmekte olup yaş ortalamaları 46,56 ($\pm 15,65$) olarak hesaplandı. Kontrol hastalarının ise yaşları 22-70 arasında değişmekte olup ortalama 44,68 ($\pm 13,94$) olarak hesaplandı. Hasta ve kontrol gruplarının yaş aralıkları ve ortalamaları ($\pm SD$) Tablo 2'de gösterilmektedir. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,527$).

Tablo 2: Hasta ve kontrol gruplarının yaşa göre dağılımı

	Grup	Yaş aralığı	Ort ($\pm SD$)	p
Yaş	Hasta	22-84	46,56 ($\pm 15,65$)	0,527
	Kontrol	22-70	44,68 ($\pm 13,94$)	

(Independent Samples T Test)

Grupların cinsiyete göre dağılımı Tablo 3'te gösterilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların 22'si (%45,8) kadın, 28'i (%53,8) erkek, kontrollerin ise 26'sı kadın (%54,2), 24'ü (%46,2) erkekti. Gruplar cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,274$).

Tablo 3: Hasta ve kontrollerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Hasta		Kontrol		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Erkek	28	53,8	24	46,2	52	52
Kadın	22	45,8	26	54,2	48	48

(Ki-kare testi)

Psoriasis hastalarının hastalık süresi, PASI ve VYA verilerinin minimum ve maksimum değerleriyle ortalama (\pm SD) değerleri Tablo 4'te gösterilmiştir. Ortalama psoriasis süresi 132,94 (\pm 129,31) ay, PASI 12,75 (\pm 9,32) ve VYA %28,56 (\pm 22,78) idi.

Tablo 4: Psoriasis hastalarının hastalık süresi, PASI ve VYA değerleri

	Minimum	Maksimum	Ortalama (\pm SD)
Psoriasis süresi (ay)	3	516	132,94 (\pm 129,31)
PASI	3	44	12,75 (\pm 9,32)
VYA	5	85	28,56 (\pm 22,78)

Kontrol grubundaki hastaların dermatolojik tanıları ve yüzdelerinde dağılımları aşağıdaki Tablo 5'te verilmiştir.

Tablo 5: Kontrol grubundaki hastaların dermatolojik tanıları

Tanı	Sayı	%
Akne	3	6
Akut infeksiyöz dermatozlar	4	8
Akut inflamatuvar dermatozlar	26	52
Pruritus	12	24
Ürtiker	3	6
Melasma	2	4
Toplam	50	100

Hasta ve kontroller boy, vücut ağırlığı, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve VKİ açısından karşılaştırıldığında hastaların bel çevresi ve VKİ kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı. Gruplar boy ve vücut ağırlığı açısından ayrı ayrı karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların bel çevresi 58-134 cm arasında değişmekte olup ortalama 102,46 ($\pm 16,18$) cm, kontrollerin ise 70-120 cm arasında değişmekte olup ortalama 96,22 ($\pm 12,49$) cm olarak hesaplandı ($p=0,033$). VKİ ise hastalarda 18,75-42,66 arasında değişmekte olup ortalama 28,81 ($\pm 5,21$), kontrollerde 17,85-36,79 arasında değişmekte olup ortalama 26,46 ($\pm 4,07$) olarak hesaplandı ($p=0,014$). Gruplar arasında kalça çevresi ve bel-kalça oranı açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0,05$). Tablo 6'da hastaların boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve VKİ parametrelerinin minimum ve maksimum değerleri (ölçüm aralığı olarak), ortalamaları ($\pm SD$) ve p değerleri verilmiştir.

Tablo 6: Hasta ve kontrollerin boy, ağırlık, bel çevresi, kalça çevresi, bel-kalça oranı ve VKİ açısından karşılaştırması

	Ölçüm aralığı		Ort (\pm SD)		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
Boy (cm)	145-192	150-190	165,66 (\pm 10,21)	168,26 (\pm 8,7)	0,174
Ağırlık (kg)	45-108	45-100	79,04 (\pm 15,1)	74,8 (\pm 12,27)	0,127
Bel çevresi (cm)	58-134	70-120	102,46 (\pm 16,18)	96,22 (\pm 12,49)	0,033
Kalça çevresi (cm)	80-140	80-135	108,02 (\pm 12,3)	104,56 (\pm 10,7)	0,137
Bel-kalça oranı	0,72-1,2	0,73-1,12	0,94 (\pm 0,1)	0,91 (\pm 0,08)	0,218
VKİ (kg/m²)	18,75-42,66	17,85-36,79	28,81 (\pm 5,21)	26,46 (\pm 4,07)	0,014

(Independent Samples T Test)

Gruplar AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, TG ve CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı.

Çalışmaya katılanların verilerinin minimum ve maksimum değerleri (ölçüm aralığı olarak), ortalamaları (\pm SD) ve p değerleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrollerin AKŞ, total kolesterol, HDL, LDL, TG ve CRP değerleri açısından karşılaştırması

	Ölçüm aralığı		Ort (\pm SD)		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
AKŞ	64-218	67-227	98,24 (\pm 25,11)	100 (\pm 27,77)	0,740
Total kolesterol	105-300	110-285	183,7 (\pm 40,84)	185,46 (\pm 43,92)	0,836
HDL	27-90	39-81	48,54 (\pm 13,19)	51,34 (\pm 9,58)	0,228
LDL	38-202	48-200	108,08 (\pm 31,4)	106,42 (\pm 35,67)	0,805
TG	33-587	38-331	140,24 (\pm 88,1)	137,92 (\pm 70,65)	0,885
CRP	2,97-117	3,19-26,5	9,4 (\pm 17,28)	5,26 (\pm 4,53)	0,107

(Independent Samples T Test)

Hasta ve kontrol gruplarının metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırması Tablo 8'de gösterilmiştir. Hastaların 17 (%54,8)'sinde, kontrollerin ise 14 (%45,2)'ünde metabolik sendrom saptanırken bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,333$).

Tablo 8: Hasta ve kontrollerin metabolik sendrom varlığı açısından karşılaştırması

		Hasta		Kontrol		Toplam		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Metabolik sendrom	Var	17	54,8	14	45,2	31	31	0,333
	Yok	33	47,8	36	52,2	69	69	

(Ki-kare testi)

FRS değeri yaş sınırına göre hastaların 37'sinde ve kontrollerin 44'ünde hesaplanmıştır. Hesaplanan değerler, o yaş grubu ve cinsiyet için bildirilen ortalama değerlerle karşılaştırılmış ve bu ortalama değere göre düşük, orta ve yüksek olarak sınıflandırılmıştır. Tablo 9'da hasta ve kontrol gruplarında FRS değerlerinin, yukarıda belirtilen sınıflamaya göre sayıca dağılımı verilmiştir.

Tablo 9: Hasta ve kontrollerde FRS değerlerinin dağılımı

	Hasta (N)	Kontrol (N)
Düşük	20	25
Normal	7	8
Yüksek	10	11
Toplam	37	44

ABİ değerleri hastaların %2'sinde düşük, %68'inde normal, %30'unda yüksek saptanırken, kontrollerin %6'sında düşük, %90'ında normal, %4'ünde yüksek saptandı (Tablo 10).

Tablo 10: Hasta ve kontrollerde ABİ değerlerinin dağılımı

		Hasta		Kontrol		Toplam	
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
ABİ	Düşük	1	2	3	6	4	4
	Normal	34	68	45	90	79	79
	Yüksek	15	30	2	4	17	17

Çalışmaya katılanların kol ve ayak bileğinden ölçülen sistolik ve diyastolik tansiyonlarının minimum ve maksimum değerleri (ölçüm aralığı olarak), ortalamaları (\pm SD) ve p değerleri Tablo 11’de verilmiştir. Hastaların koldan ölçülen sistolik tansiyonlarının ortalaması 123,92 (\pm 15,35) kontrollerin ise 126,06 (\pm 16,87) olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,509$). Hastaların koldan ölçülen diyastolik tansiyonlarının ortalaması 77,62 (\pm 10,96), kontrollerin ise 78,8 (\pm 9,36) idi ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,564$). Hastaların ayak bileğinden ölçülen diyastolik tansiyonlarının ortalaması 90,52 (\pm 14,93), kontrollerin ise 88,3 (\pm 11,01) olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,4$). Hastaların ayak bileğinden ölçülen sistolik tansiyonlarının ortalaması 159,76 (\pm 23,62) iken kontrollerin 141,46 (\pm 22,93) olarak hesaplandı. Hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$).

Tablo 11: Hasta ve kontrollerin kol ve ayak bileğinden ölçülen sistolik ve diyastolik tansiyonlar açısından karşılaştırması

	Ölçüm aralığı		Ort (\pm SD)		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
Kol: Sistolik tansiyon	93-161	110-180	123,92 (\pm 15,35)	126,06 (\pm 16,87)	0,509
Kol: Diyastolik tansiyon	60-106	60-100	77,62 (\pm 10,96)	78,8 (\pm 9,36)	0,564
Ayak bileği: Sistolik tansiyon	108-227	103-227	159,76 (\pm 23,62)	141,46 (\pm 22,93)	<0,001
Ayak bileği: Diyastolik tansiyon	61-123	65-110	90,52 (\pm 14,93)	88,3 (\pm 11,01)	0,400

(Independent Samples T Test)

Hastaların FRS ortalaması 8,76 (\pm 7,53) olup kontrollere göre yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,075$). Hastaların ABİ değeri ortalaması ise 1,31 (\pm 0,21) olup kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$). Hasta ve kontrollerin minimum, maksimum (ölçüm aralığı olarak) ve ortalama (\pm SD) FRS ve ABİ değerleri ile p değerleri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Hasta ve kontrollerin FRS ve ABİ değerleri açısından karşılaştırması

	Ölçüm aralığı		Ort (\pm SD)		p
	Hasta	Kontrol	Hasta	Kontrol	
FRS	0-27	0-33	8,76 (\pm 7,53)	5,9 (\pm 6,78)	0,075
ABİ	0,87-1,89	0,61-1,51	1,31 (\pm 0,21)	1,12 (\pm 0,14)	<0,001

(Independent Samples T Test)

Gruplar sigara kullanımı açısından kıyaslandığında psoriasis hastalarında sigara kullanımı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,001$). Hastaların 31 (%72,1)'i, kontrollerin ise 12 (%27,9)'u sigara kullanmış veya halen kullanmaktaydı (Tablo 13).

Tablo 13: Hasta ve kontrollerin sigara kullanımı açısından karşılaştırması

	Hasta		Kontrol		Toplam		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Sigara içiyor	31	72,1	12	27,9	43	43	<0,001
Sigara içmiyor	19	33,3	38	66,7	57	57	

(Ki-kare testi)

Gruplar ek hastalıklar açısından karşılaştırıldığında (Tablo 14) hasta grubunda psoriasis eşlik eden hastalık oranı fazlaydı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,03$). Hastaların 23 (%63,9)'ünde ek hastalık mevcutken kontrollerin 13 (%36,1)'ünde ek hastalık öyküsü vardı. Çalışmamızda ek hastalıklardan kardiyovasküler risk açısından anlamlı olan DM ve HT ayrıca gruplandırılırken, diğer hastalıklar tek grup altında toplandı. DM ve HT dışında çalışma grubunda psoriasis 1 hastada kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı karaciğer sirozu, 1 hastada multinodüler guatr, 1 hastada hipotiroidi, 1 hastada depresif bozukluk, 1 hastada vitiligo ve 1 hastada hipertansiyon atağına bağlı geçirilmiş serebrovasküler olay öyküsü eşlik ederken, kontrol grubunda ek hastalık olarak 2 hastada hipotiroidi, 1 hastada romatoid artrit, 1 hastada astım, 1 hastada hipotiroidi ve migren mevcuttu. Hastalar arasında tanı almış psoriatik artrit oranı ise %18 idi.

Tablo 14: Hasta ve kontrollerde ek hastalık görülme oranları

	Hasta		Kontrol		Toplam		p
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
Ek hastalık var	23	63,9	13	36,1	36	36	0,03
Ek hastalık yok	27	42,2	37	57,8	64	64	

(Ki-kare testi)

Gruplar eşlik eden DM ve HT açısından karşılaştırıldığında (Tablo 15) DM kontrol grubunda, HT ise hasta grubunda göreceli olarak fazla saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (DM için $p=0,38$, HT için $p=0,154$).

Tablo 15: Hasta ve kontrollerde DM ve HT görülme oranı

		Hasta		Kontrol		Toplam		p
		Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%	
DM	Var	5	41,7	7	58,3	12	12	0,38
	Yok	45	51,1	43	48,9	88	88	
HT	Var	12	63,2	7	36,8	19	19	0,154
	Yok	38	46,9	43	53,1	81	81	

(Ki-kare testi)

Hastalar ve kontroller yaşa göre FRS açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da yaş arttıkça FRS'nin de arttığı görüldü ve değişkenler arasında güçlü bir ilişki saptandı (her iki grup için $p<0,001$, hastalarda $r=0,598$ ve

kontrollerde $r=0,735$). Gruplar arasında yaşa göre ABİ değerlendirildiğinde hasta grubunda değişkenler arasında orta düzeyde bir ilişki saptanırken, kontrol grubunda ise ilişki yoktu (Tablo 16).

Tablo 16: Hasta ve kontrollerde FRS'nun ve ABİ'nin yaşa göre değerlendirilmesi

	FRS				ABİ			
	Hasta		Kontrol		Hasta		Kontrol	
	r	p	r	p	R	P	r	p
Yaş	0,598	<0,001	0,735	<0,001	0,281	0,048	0,030	0,837

(Pearson korelasyonu)

Gruplar cinsiyete göre FRS açısından karşılaştırıldığında (Tablo 17) psoriasis olan kadınlarda FRS ortalaması 5,82 ($\pm 4,88$), erkeklerde 11,14 ($\pm 8,52$), kontrol grubunda kadınlarda 4,34 ($\pm 4,69$), erkeklerde 7,61 ($\pm 8,29$) olarak hesaplandı. Her iki grupta da erkeklerde ortalama FRS kadınlara göre daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel açıdan hasta grubunda anlamlı değilken ($p=0,070$), kontrol grubunda anlamlı bulundu ($p=0,010$).

Tablo 17: Hasta ve kontrollerde FRS'nun cinsiyete göre değerlendirilmesi

		Ort (\pm SD)		p
		Kadın	Erkek	
FRS	Hasta	5,82 ($\pm 4,88$)	11,14 ($\pm 8,52$)	0,070
	Kontrol	4,34 ($\pm 4,69$)	7,61 ($\pm 8,29$)	0,010

(Mann-Whitney U test)

Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre ABİ değerlendirilmiş (Tablo 18) ancak her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 18: Hasta ve kontrollerde ABİ'nin cinsiyete göre değerlendirilmesi

		Ort (\pm SD)		p
		Kadın	Erkek	
ABİ	Hasta	1,26 (\pm 0,17)	1,36 (\pm 0,24)	0,269
	Kontrol	1,11 (\pm 0,11)	1,12 (\pm 0,17)	0,236

(Mann-Whitney U test)

ABİ ve FRS'nun PASI, VYA ve psoriasis süresi ile yapılan korelasyon analizlerinde değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ($p>0,05$). Analiz sonuçları Tablo 19'da verilmiştir.

Tablo 19: ABİ ve FRS'nun PASI, VYA ve psoriasis süresi ile ilişkisinin değerlendirilmesi

	ABİ		FRS	
	r	p	R	p
PASI	0,079	0,583	0,083	0,619
VYA	-0,002	0,989	0,105	0,531
Psoriasis süresi	-0,0146	0,310	0,226	0,172

(Pearson korelasyonu)

Tablo 20'de hastalarda ve kontrollerde metabolik sendrom varlığının FRS üzerine etkisi değerlendirildi. Her iki grupta da metabolik sendromu olanlarda FRS anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,05$). Metabolik sendrom varlığı

FRS'u tek başına anlamlı olarak arttırmakta olup, hastanın psoriasis olup olmamasının bu duruma anlamlı bir katkısının olmadığı gözlemlendi.

Tablo 20: FRS'nun hasta ve kontrol grubunda metabolik sendrom varlığına göre değişiminin değerlendirilmesi

		Ort (\pm SD)		p
		Metabolik sendrom olanlar	Metabolik sendrom olmayanlar	
FRS	Hasta	13,25 (\pm 8,64)	5,5 (\pm 4,49)	0,004
	Kontrol	12,46 (\pm 8,56)	3,16 (\pm 3,19)	0,000

(Mann-Whitney U test)

Tablo 21'de metabolik sendromun PASI ile ilişkisi gösterilmektedir. Metabolik sendromu olanlarda PASI ortalaması (\pm SD) 15,47 (\pm 11,38) iken metabolik sendromu olmayanlarda PASI ortalaması (\pm SD) 11,34 (\pm 7,9) olarak hesaplandı. Gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,239$).

Tablo 21: Metabolik sendromun PASI ile ilişkisi

	Metabolik Sendrom	Sayı	Ort (\pm SD)	P
PASI	Var	17	15,47 (\pm 11,38)	0,239
	Yok	33	11,34 (\pm 7,9)	

(Mann-Whitney U Test)

Elli yaşından genç hastalarda PASI'nin FRS ile ilişkisi ayrıca değerlendirilmiş (Tablo 22) ancak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$).

Tablo 22: Genç hastalarda PASI ve FRS ilişkisi

	FRS	
	r	P
PASI	0,228	0,413

(Spearman korelasyonu)

V. TARTIŞMA

İnflamatuar hücre ve mediatörlerin psoriasis patogenezindeki rolü ile ilgili son zamanlardaki gelişmeler sonucu psoriasisin sistemik bir hastalık olduğu öne sürülmüş ve eşlik eden komorbiditeler tanımlanmıştır (19).

Çalışmamızın temel amacı psoriasisli hastalarda KVR faktörlerinin FRS ve ABİ ile değerlendirilmesi olmakla birlikte kalp damar hastalıkları açısından risk teşkil etmesi nedeniyle metabolik sendrom kriterleri, sistemik inflamasyonun önemli bir göstergesi olan serum CRP düzeyleri ve hastaların sigara kullanma alışkanlıkları da değerlendirilmiş ve bulgular gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Buna ek olarak psoriasisdeki sistemik inflamasyonun süresi ve PASI veya VYA ile belirtilen şiddetinin kardiyovasküler riske etkisi de değerlendirilmiş ve literatürle kıyaslanarak tartışılmıştır.

Psoriasisde kardiyovasküler risk faktörleri ve metabolik sendrom prevalansının artışı ile ilgili literatürde çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Gisondi ve ark. (56) psoriasis hastalarında hipertrigliseridemi ve metabolik sendrom prevalansında artış saptamış olup kontrollerle kıyaslandığında HDL düşüklüğü, DM ve HT açısından anlamlı fark saptamazken, diğer çalışmalarda psoriasisde kontrollere kıyasla iskemik kalp hastalığı, DM, HT ve dislipideminin daha sık görüldüğü belirtilmiştir (57,58). Psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansını hesaplamayı amaçlayan bir meta-analizde kesitsel veya olgu-kontrol olan toplam 12 çalışma ve 41.853'ü psoriasis olan 1.4 milyon hasta değerlendirilmiş ve genel popülasyona göre psoriasis hastalarında metabolik sendromun 2 kat fazla olduğu gözlenmiştir (11). Sommer ve ark. da psoriasisde metabolik sendrom riskinin iki kat arttığını göstermişlerdir (59). Bir başka çalışmada metabolik sendromun psoriasis hastalarında 3 kat fazla görüldüğü saptanmıştır ve bu durum kadınlarda daha belirgin bulunmuştur (60). ABD'de Love ve ark. tarafından yapılan çalışmada

metabolik sendrom prevalansı psoriasis hastalarında %40, popülasyonun kalanında %23 oranında saptanmıştır (61). Bu değerlerin elde edildiği, obezite prevalansının yüksek olduğu ABD'de psoriatik hastaların da metabolik sendrom kriterlerini karşılama olasılığı oldukça yüksektir. Danimarka'da daha zayıf ve genç bir toplulukta yapılan bir başka çalışmada metabolik sendrom kriterleri arasında yer alan açlık kan şekeri, trigliserid, HDL kolesterol, arteriyel kan basıncı ve bel çevresi değerleri açısından psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmamıştır (33).

Çalışmamızda gruplar arasında boy ve kilo açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken VKİ'leri hesaplandığında hastalarındaki kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptandı. Bu durum hastaların kilo ortalamalarının daha yüksek olmasından kaynaklanmaktaydı. Gisondi ve ark. (56) da çalışmalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde psoriasis hastalarında artmış VKİ insidansının yüksek olduğunu saptamışlardır. Diğer yandan gruplar metabolik sendromun önemli bir kriteri olan abdominal obezite açısından karşılaştırıldığında hastaların bel çevresi ortalaması daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Yukarıda örnekleri verilen çalışmalarla uyumlu olarak çalışmamızda metabolik sendrom sıklığı psoriasis hastalarında kontrollere göre daha yüksek saptandı. Hastaların 17'sinde, kontrollerin ise 14'ünde metabolik sendrom mevcuttu ancak bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmadı. Bu durumun çalışmamızdaki hasta sayısının az olmasına bağlı olabileceği düşünüldü.

Psoriasisin sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu göz önüne alındığında deri tutulumunun şiddeti, yani PASI skoru arttıkça kronik inflamasyona bağlı geliştiği düşünülen komorbiditelerin de prevalansının artması beklenmektedir. Orta şiddette psoriasisde metabolik sendromun %16 oranında görüldüğü (62), şiddetli psoriasisde bu oranın %26 (62) ile %44 (63) arasında değiştiği belirtilmektedir. Literatürün geneline bakıldığında metabolik sendromun psoriasis şiddeti ile ilişkisi konusunda çelişkili yorumlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda ise psoriasis hastalarından metabolik sendromu olanlarda

PASI ortalaması 15,47 iken metabolik sendromu olmayanlarda 11,34 olarak hesaplandı ve gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürde Sommer ve ark.(59) ilişki olduğunu göstermiş olup Zindancı ve ark. (60), Gisondi ve ark. (56), Nisa ve Qazi (64) tarafından yapılan çalışmalarda çalışmamıza benzer şekilde ilişki olmadığı gösterilmiştir.

Çalışmamızda 100 hastanın 12'sinde DM, 19'unda HT saptanırken, diyabetik olanların 5'i (%41,7) psoriasis, 7'si (%58,3) kontrol, hipertansif olanların 12'si (%63,2) psoriasis, 7'si (%36,8) kontrol grubundaydı. Gruplar eşlik eden DM ve HT açısından karşılaştırıldığında DM kontrol grubunda, HT ise hasta grubunda göreceli olarak fazla saptanmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Ek hastalıklar açısından karşılaştırıldığında ise psoriasis grubunda eşlik eden hastalık oranı kontrollere kıyasla anlamlı olarak fazlaydı. Çok sayıda kesitsel çalışma psoriasisde, özellikle şiddetli hastalıkta DM riskinin artmış olduğunu göstermekte (65) olup, psoriasis hiperlipidemi ve obezite kontrol altına alındığında bile diyabetle ilişkili bulunmuştur (41). Kronik plak tipi psoriasis olan 18 yaş üstü 115 hasta ve 140 sağlıklı kontrolün değerlendirildiği Zindancı ve ark.'ın çalışmasında HT ve DM, psoriasis hastalarında kontrollere oranla daha sık saptanmıştır (60). Sommer ve ark. 581 hasta ile yaptıkları bir çalışmada psoriasisin tip 2 DM ve HT ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (59). Shapiro ve ark.'ın bir çalışmalarıda ise psoriasis hastalarında psoriatic olmayan ikizleri ile karşılaştırıldığında HT, DM veya kalp hastalığı riskinde artış olmadığı bildirilmiştir (66). Çalışmamızda da Shapiro ve ark.'ın çalışmasına benzer şekilde bu ilişki gösterilememiştir. Zindancı ve ark.'ın çalışmasında kontrol grubu sistemik hastalığı olmayanlardan seçilmiş olup Sommer ve ark.'ın çalışmalarında opere evre I melanom hastaları kontrol grubu olarak seçilmiştir. Dolayısıyla bu çalışmaların kısıtlılığı kontrol gruplarının toplum genelini yansıtmamasıdır. Bizim çalışmamızda kontrol grubu polikliniğe psoriasis dışı nedenlerle başvuran hastalardan oluştuğundan 3. basamak sağlık kuruluşuna başvuran hastaların genelini yansıtmaktadır. Çalışmamızda bu hastalarla psoriasis

hastaları arasında DM, HT insidansı açısından anlamlı farklılık saptanmamasının bu sebeple olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda hasta grubunda psoriatik artrit oranı %18 olarak hesaplandı. Literatürde bu oranın %4-8 olduğu bildirilse de klinik serilerde oran %25'i bulmakta (13, 67), bazı kaynaklarda ise %5-40 olarak geniş bir aralık belirtilmektedir (14, 68). Bu açıdan çalışmamız literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Psoriasis kronik inflamatuvar bir hastalık olmanın ötesinde deri lezyonlarıyla da çoğu hastanın psikolojisini kötü yönde etkilemekte ve yaşam kalitelerini düşürmektedir. Hastalarda oluşan stigmatizasyon, lezyonlarını saklama gereksinimi, utanç ve hassasiyet gibi duygular psikiyatrik bozukluklara ve madde kullanımına yol açabilmektedir (69). Çalışmamızda gruplar sigara kullanımı açısından kıyaslandığında psoriasis hastalarında sigara kullanımı kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Hastaların 31 (%72,1)'i, kontrollerin ise 12 (%27,9)'u sigara kullanmış veya halen kullanmakta olduklarını ifade etmişlerdir. Literatürde de bir çok çalışmada sigara kullanımının psoriasis ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (25, 70). Bu durum sigaranın aynı zamanda önemli bir kardiyovasküler risk faktörü olması açısından dikkat çekicidir.

Psoriasis aterojenik dislipidemi ile de ilişkili bulunmuştur (10). Psoriasis hastalarının lipid profilleri incelendiğinde çok sayıda çalışmada total kolesterol, LDL ve/veya trigliserid düzeyleri yüksek saptanırken, HDL seviyesinde düşüklük gözlenmiştir (71, 72). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında hesaplanan ortalama total kolesterol, LDL ve TG değerleri normal sınırlarda iken HDL ortalamasında da düşüklük gözlenmedi. Gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Diğer bazı çalışmalarda da bizim çalışmamıza benzer şekilde psoriatik hastalarla sağlıklı gönüllüler arasında lipid parametreleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (73-75). Bunun sebebinin psoriasis hastalarının düzenli olarak doktora başvurarak kontrollerinin yapıyor ve hastaların gereğinde

diyetisyene veya endokrinoloji uzmanına yönlendiriliyor olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Yukarıda immünpatogenez bölümünde de bahsedildiği gibi CRP bir akut faz reaktanı olup aynı zamanda KVR ile ilişkili inflamasyonun iyi bilinen bir belirteçidir. Bu konu ile ilgili yapılan çalışmalarda psoriasisde CRP seviyesinin kontrollere kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu (76) ve bu yüksekliğin biyolojik ajan tedavileriyle gerilediği belirtilmektedir (18). Çalışmamızda hasta grubunda ortalama CRP değeri yüksek bulunmakla beraber, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Epidemiyolojik çalışmalar şiddetli psoriasisın kardiyovasküler hastalık riskini %50 arttırdığını göstermektedir (53). İsveç'te yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında genel popülasyona kıyasla kardiyovasküler hastalık riski %50 daha yüksek saptanmıştır (77). 234 psoriasis hastası ve 234 psoriatik olmayan hastanın Framingham risk skorlarının değerlendirildiği bir çalışmada psoriasis hastalarında skorun diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek olduğu gösterilmiş (4), benzer şekilde 1344 psoriasis ve 2678 psoriatik olmayan hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada psoriasis hastalarında belirgin olarak artmış Framingham skoru tespit edilmiştir. Kardiyovasküler risk özellikle sistemik tedavi veya fototerapi alan daha şiddetli psoriasis hastalarında daha yüksek bulunmuştur, ancak hastaların ortalama 14 yıllık takipleri sonucu yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollerle karşılaştırıldığında psoriasisde MI, kalp yetmezliği veya kardiyovasküler hastalığa bağlı ölümlerde anlamlı yükseklik saptanmamıştır. Bu çalışmanın sonucunda kardiyovasküler olaylar açısından uzun dönem takiplerde risk bir miktar artmış olsa da psoriasis hastalarında yaş ve cinsiyet uyumlu kontrollere kıyasla MI, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskinin çok da artmadığı gösterilmiştir (47). Nitekim bir başka çalışmada da klasik kardiyovasküler risk faktörlerinin özellikle düşük ve orta şiddetteki psoriasis hastalarında artmamış olduğu görülmüştür (33). Çalışmamızda psoriasis hastalarının FRS ortalaması %8,76 olup kontrollere göre (%5,9) yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,075).

Psoriasisın kardiyovasküler hastalık riskini anlamlı olarak arttırmadığı yönündeki sonuçlarımız yakın zamanda Dowlatchahi ve ark. tarafından yapılan çalışma ile uyumlu bulundu. Dowlatchahi ve ark. 262 psoriasis hastasının 11 yıllık takiplerinde kontrollere kıyasla kardiyovasküler hastalık insidansında artış olmadığını göstermişlerdir (78).

Çalışmamızda FRS'un PASI, VYA ve psoriasis süresi ile yapılan korelasyon analizlerinde değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı. İtalya'da yapılan bir çalışmada, psoriasis hastalarında FRS'nun artmış olduğu, ancak bu artışın hastalık şiddeti veya süresi ile korelasyon göstermediği bildirilmiştir (35). Yakın zamanda psoriasiste kardiyovasküler mortalitenin yaşa göre değiştiği, özellikle şiddetli hastalığı olan genç hastalarda daha yüksek olduğu belirtilmiştir (2). Bizim çalışmamızda orta yaş altındaki hastalarda da FRS ve PASI arasında anlamlı ilişki yoktu. Hastalar ve kontroller yaşa göre FRS açısından değerlendirildiğinde her iki grupta da yaş arttıkça FRS'nin de arttığı görüldü. Korelasyon analizi yapıldığında her iki grupta da iki değişken arasında güçlü ilişki saptandı. Çalışmamıza benzer şekilde 98 psoriasis hastasının değerlendirildiği, Brezilya'da yapılan bir çalışmada yaşla beraber kardiyovasküler komorbidite sıklığının arttığı ancak deri tutulumu şiddetinin riski arttırmadığı gözlenmiştir (6).

Hasta ve kontroller cinsiyete göre FRS açısından karşılaştırıldığında psoriasis olan kadınlarda FRS ortalaması 5,82 ve erkeklerde 11,14 idi. Kontrol grubunda kadınlarda 4,3 iken erkeklerde 7,61 idi. Her iki grupta da erkeklerde ortalama FRS kadınlara göre daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel açıdan hasta grubunda anlamlı değilken, kontrol grubunda anlamlı bulundu. Menapoz öncesi kadınlarla karşılaştırıldığında toplumda kardiyovasküler mortalite riski erkeklerde belirgin olarak fazla saptanmıştır (79). Çalışmamızdaki sonuçlar değerlendirildiğinde, psoriasis hastalarında, erkeklerle kadınlar arasında FRS açısından anlamlı fark bulunmaması kadınlarda da psoriasisle bağlı artmış FRS'ndan kaynaklandığı düşünülebilir.

Psoriasisteki kronik inflamasyon ortak patojenik mekanizmalar yolu ile ateroskleroza da tetiklemektedir. Psoriasiste FRS ile hesaplanan kardiyovasküler risk artışı ile ilgili literatürde çok sayıda farklı yorum bulunmakla beraber kardiyovasküler riski arttıran ateroskleroz üzerinde çok durulmamıştır. Çalışmamızda buna yönelik olarak olguların kol ve ayak bileğinden tansiyon ölçümleri yapılarak ABİ değerleri hesaplandı. Hasta ve kontroller koldan ölçülen sistolik ve diyastolik tansiyon ile ayak bileğinden ölçülen diyastolik tansiyon açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık saptanmadı. Hastaların ayak bileğinden ölçülen sistolik tansiyonlarının ortalaması 159,76 mmHg iken kontrollerin 141,46 mmHg olarak hesaplandı. Hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Ayak bileğinden ölçülen sistolik tansiyonun koldaki sistolik tansiyona oranı hesaplanarak elde edilen ABİ değeri ortalaması hastalarda 1,31 olup kontrollere göre (1,11) istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı. ABİ değerleri düşük, normal ve yüksek olarak gruplandırıldığında hastaların %2'sinde düşük, %68'inde normal, %30'unda yüksek saptanırken, kontrollerin %6'sında düşük, %90'ında normal, %4'ünde yüksek saptandı. ABİ değerlerinin dağılımına bakıldığında psoriasis hastalarında belirgin arteriyel bozukluk izlenmiştir. 1973 yılında McDonald ve Calabresi (80) psoriasis nedeniyle hospitalize edilen hastaların %11,5'inde oklüzif damar hastalığı geliştiğini, bu durumun psoriasis dışı dermatolojik hastalıklarda %5 oranında olduğunu bildirmiştir (81, 82). Bu durum daha detaylı araştırıldığında psoriasisin yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak oklüzif damar hastalığı için predispozisyon oluşturduğu görülmüştür (19). Çalışmamızda ABİ 1,4'ün üzerinde olanlar hastaların %30'unu, kontrollerin ise %4'ünü oluşturmaktaydı. Bu da psoriasis hastalarında arteriyel kompresyonun sertlik veya kalsifikasyona bağlı yetersiz olduğunu göstermekte olup yüksek ABİ değerlerinin artmış KVR ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Ludwig ve ark. psoriasis hastalarında kontrollere oranla koroner arter kalsifikasyonunun daha sık görüldüğünü, ayrıca koroner arter kalsifikasyonu olan hastalarda kalsifikasyon derecesinin psoriasis hastalarında, bizim çalışmamıza benzer şekilde, daha yüksek olduğunu

göstermiştir (83). Bir başka çalışmada yaş ve cinsiyet uyumlu, genç psoriasis hastalarında artmış arteriyel damar sertliği ve prematür ateroskleroz gözlenirken endotelial disfonksiyon gözlenmemiştir (84). Sonuç olarak psoriasis hastalarında, semptomatik olsun veya olmasın ateroskleroz erken dönemde başlamaktadır. Hastaların takibinde bu açıdan dikkatli olunması gerektiği düşünülmüştür.

Yaşa göre ABİ değerlendirildiğinde hasta grubunda değişkenler arasında orta düzeyde bir ilişki saptanırken, kontrol grubunda ise ilişki yoktu. Hasta grubunda yaş arttıkça ABİ değerinin de artması, yukarıda Mc Donald ve Calabresi'nin çalışmasında da bahsedildiği gibi, yaşa ek olarak psoriasis de arteriyel ve venöz hastalık riskini arttırdığına işaret etmektedir. Shapiro ve ark. tarafından yapılan büyük ölçekli bir kesitsel çalışmada psoriasisde ateroskleroz insidansında artışın yanısıra, psoriasis ve ateroskleroz arasında özellikle 35-55 yaş arasında ve kadınlarda daha kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (85). Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında cinsiyete göre ABİ değerlendirildiğinde ise her iki grupta da istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmamıştır. ABİ'nin PASI, VYA ve psoriasis süresi ile yapılan korelasyon analizlerinde de istatistiksel açıdan anlamlı ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızın sonucuna göre psoriasisde prematür aterosklerozdan her iki cinsiyet benzer oranda etkilenmektedir ve bu durum hastalık şiddeti veya süresi ile ilişkili değildir.

FRS hasta grubunda kontrollere kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmamış olsa da hasta grubunda VKİ, abdominal obezite ve sigara tüketimi artmış, ABİ değerleri yüksek saptanmıştır. Çalışmamız psoriasis hastalarında FRS ve ABİ'nin beraber değerlendirildiği ilk çalışma olup, bulgular psoriasisin kalp damar hastalıklarına zemin hazırladığını, psoriasisli hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi, bu yönden eğitimi ve takibi gerekliliğini ortaya koymuştur.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda psoriasis hastaları kardiyovasküler risk faktörleri, metabolik sendrom, FRS ve ABİ değerleri açısından kontrollerle karşılaştırıldı. Sonuç olarak;

- Psoriasis hastalarında ortalama hastalık süresi 132,94 (\pm 129,31) ay, PASI 12,75 (\pm 9,32) ve VYA %28,56 (\pm 22,78) idi.
- Psoriasis hastaları boy, kilo ve kalça çevresi ölçümleri ortalamaları açısından kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Ancak bel çevresi açısından karşılaştırıldığında, hastaların bel çevresi ortalaması daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,033$).
- Gruplar arasında bel-kalça oranı açısından istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0,218$).
- Hastaların VKİ kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,014$).
- Gruplar açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid ve CRP değerleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
- Hastaların %72,1'i sigara kullanmış veya halen kullanmaktaydı. Bu sonuç kontrollerdeki %27,9'luk oranla karşılaştırıldığında anlamlı olarak fazlaydı ($p<0,001$).
- Gruplar ek hastalıklar açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda psoriasis eşlik eden hastalık oranı anlamlı olarak fazlayken ($p=0,030$) ek hastalıklardan kardiyovasküler risk açısından anlamlı olan diyabet ve hipertansiyon ayrıca gruplandırıldığında hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark yoktu.

- Hastaların FRS ortalaması kontrollere göre yüksekti ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,075$). Hastaların ABİ değeri ortalaması ise kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptandı ($p<0,001$).
- Psoriasis hastalarında metabolik sendrom daha yüksek oranda saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,333$).
- FRS her iki grupta da yaş ile pozitif korelasyon göstermekteydi. Cinsiyete göre FRS değerlendirildiğinde erkeklerin ortalaması kadınlara göre daha yüksek olmakla birlikte bu yükseklik istatistiksel açıdan hasta grubunda anlamlı değilken ($p=0,070$), kontrol grubunda anlamlı idi ($p=0,010$).
- FRS'un ve ABİ'nin PASI, VYA ve psoriasis süresi ile yapılan korelasyon analizlerinde değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı.
- Yaşa göre ABİ değerlendirildiğinde hasta grubunda değişkenler arasında orta düzeyde bir ilişki saptandı, kontrol grubunda ise ilişki yoktu.
- Her iki grupta da metabolik sendromu olanlarda FRS anlamlı olarak yüksek saptandı ($p=0,004$). Metabolik sendrom varlığı FRS'u tek başına anlamlı olarak arttırmakta olup, hastanın psoriasis olup olmamasının bu duruma anlamlı bir katkısının olmadığı gözlemlendi.

Literatürde psoriasisde kardiyovasküler komorbidite insidansı ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bizim çalışmamızda da KVR hasta grubunda FRS'a göre bir miktar artmış saptanmakla beraber bu fark kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı bulunmamıştır. Ancak hasta grubunda sigara kullanımı, VKİ ve metabolik sendrom açısından önem taşıyan bel çevresi değerleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Ayrıca aterosklerozun göstergesi olan ABİ değeri de hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu açıdan sistemik, inflamatuvar bir hastalık olan psoriasisde

hastaların ömür boyu komorbiditeler açısından da yakından takip edilmelerinin gerekliliği göz ardı edilemez.

Psoriasis sistemik bir hastalık olarak başlamasa da bazı hastalarda şiddeti artarak sistemik bir hastalığa dönüşebilmektedir. Hastalığın hangi noktada sistemik hale geldiği, erken tedavi ile bu progresyonun engellenip engellenemeyeceği halen üzerinde çalışılan bir konudur (19). Kronik inflamatuvar hastalıklarda kardiyovasküler hastalık gelişimini engellemek için standart bir tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Amerikan Kalp Derneği'ne göre kronik inflamatuvar hastalıklar DM ile birlikte arteriyel disfonksiyon ve 30 yaş öncesi artmış ateroskleroz için orta düzeyde risk teşkil etmektedir (28).

Sonuç olarak psoriasis tedavisi deri lezyonlarının giderilmesinden çok daha kapsamlı, multidisipliner bir yaklaşım gerektirmektedir (20,53). Amerikan Kalp Derneği psoriasis hastalarının konvansiyonel kardiyovasküler risk faktörleri açısından rutin olarak taranmalarını önermektedir (53).

Amerikan Kalp Derneği'nin psoriasis komorbiditelerini tarama amaçlı önerileri aşağıdaki gibidir (27).

- 2 yılda bir tansiyon (hedef 120/80 mmHg ve altı), VKİ (hedef 25 kg/m²), bel çevresi (kadında 88, erkekte 102 cm) ve nabız (kadında 80, erkekte 94 bpm) ölçümü
- 5 yılda bir (veya herhangi bir risk faktörü varsa 2 yılda bir) total kolesterol, HDL, LDL ve açlık glukoz (sırasıyla 200 mg/dL ve altında, 50 mg/dL ve üzerinde, 100 ve 100mg/dL ve altında) ölçümü

Ek olarak hastalara yaşam tarzı değişiklikleri, kilo vermeleri, sigaranın bırakılması, haftada 3 gün 30'ar dakika fiziksel aktivite, dislipideminin kontrolü, varsa depresyon tedavisi önerilmelidir (27). Aynı ölçüklerin sistemik tedavi alan hastalarda 6 ayda bir değerlendirilmesi önerilmektedir (86). Bu anlamda dermatoloğun yeri risk faktörlerini zamanında tanımak ve hastalara gerekli önerilerde bulunmak, gereğinde ilgili bölümlere konsülte etmek olmalıdır.

VII. ÖZET

Amaç: Çalışmamızda, psoriasisli hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin Framingham Risk Skoru ve Ayak bileği-kol İndeksi ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Ayrıca kalp damar hastalıkları açısından risk teşkil etmesi nedeniyle hastalarda metabolik sendrom kriterleri, serum CRP düzeyleri ve sigara kullanımı ile psoriasisdeki sistemik inflamasyonun süresi ve PASI veya VYA ile belirtilen şiddetinin kardiyovasküler riske etkisi de değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar polikliniğine başvurarak klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis vulgaris tanısı almış 50 hasta ile poliklinik muayenesi sonucu kronik inflamatuvar patoloji saptanmayarak psoriasis dışı tanılar almış, yaş ve cinsiyet uyumlu 50 kontrol hastası dahil edilmiştir. Katılımcıların yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel çevresi verileri, vücut kitle indeksi, bel-kalça oranı, kol ve ayak bileği tansiyonları, açlık kan şekeri, lipid profili ve CRP değerleri ile sigara kullanımı ve eşlik eden sistemik hastalık öyküleri not edilmiştir. Psoriasis hastalarında ek olarak hastalık süresi, PASI ve VYA da kaydedilmiştir. Hastaların FRS ve ABİ değerleri hesaplanmış, ayrıca metabolik sendrom olup olmadığı da kaydedilmiştir. İstatistiksel analizler SPSS 20.0 programı kullanılarak yapılmıştır.

Bulgular: Çalışmamızda hastaların bel çevresi ortalaması kontrollere göre daha yüksek olup bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$). Hastaların VKİ de kontrollere göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ($p=0,014$). Gruplar ek hastalıklar açısından karşılaştırıldığında hasta grubunda psoriasisle eşlik eden hastalık oranı anlamlı olarak fazlayken

($p=0,030$) ek hastalıklardan kardiyovasküler risk açısından anlamlı olan diyabet ve hipertansiyon ayrıca gruplandırıldığı hastalar ve kontroller arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Psoriasis hastalarında sigara kullanma oranı kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Hastaların FRS ortalaması kontrollere göre yüksek olup bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değilken ($p=0,075$), hastaların ABİ değeri ortalaması kontrollere göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek saptanmıştır($p<0,001$). Psoriasis hastalarında metabolik sendrom daha yüksek oranda saptanmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Psoriasis hastalarında PASI, VYA ve hastalık süresinin FRS ve ABİ değerlerine anlamlı etkisi olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç ve Öneriler: Çalışmamız psoriasis hastalarında FRS ve ABİ'nin beraber değerlendirildiği ilk çalışma olup, bulgular psoriasisin kalp damar hastalıklarına zemin hazırladığını, psoriasisli hastaların kardiyovasküler risk faktörleri açısından değerlendirilmesi, bu yönden eğitimi ve takibi gerekliliğini ortaya koymuştur.

VIII. SUMMARY

Objective: The aim of our study was to investigate cardiovascular risk factors in patients with psoriasis, using the Framingham Risk Score (FRS) and Ankle-Brachial Index (ABI). Additionally, because they contribute to the risk of cardiovascular diseases, criteria of metabolic syndrome, serum CRP levels and smoking habits, as well as the effects of the duration of the systemic inflammation in psoriasis, PASI and body surface area, on the cardiovascular risk have also been evaluated.

Materials and Methods: Fifty patients with psoriasis vulgaris and 50 control patients, from the Dermatology outpatient clinic of Celal Bayar University Hospital, who were diagnosed with a skin disease other than psoriasis (also not chronic inflammatory) and matching in age sex, were enrolled in our study. Age, sex, height, weight, waist circumference, body mass index, waist-hip ratio, ankle and brachial blood pressures, fasting blood glucose, lipid profile and CRP values as well as cigarette consumption of the participants and history of other chronic systemic diseases were recorded. Disease duration, PASI and body surface area were additionally recorded for patients with psoriasis. FRS and ABI values were calculated and whether or not the participants had metabolic syndrome was noted. Statistical analysis were made using the SPSS 20.0 program.

Results: In our study, the average waist circumference of the psoriatic patients was higher than the control group and the difference was statistically significant ($p=0,033$). Patients' body mass index was also significantly higher than the control group ($p=0,014$). When the groups were compared in terms of other chronic systemic diseases, psoriatic patients had significantly more accompanying diseases ($p=0,030$) however when the groups were compared

separately for diabetes and hypertension, which are major risk factors for cardiovascular events, no difference was noted among the groups. Smoking ratios were considerably higher in patients with psoriasis. The mean FRS was higher in psoriatic patients, however not significant ($p=0,075$), while the mean ABI was significantly increased ($p<0,001$). The incidence of metabolic syndrome was slightly increased in psoriatic patients although it had no statistical importance. Disease duration, PASI and body surface area had no significant contribution in FRS and ABI values in psoriatic patients.

Conclusion and Suggestions: Our study is the first to investigate FRS and ABI together in psoriasis patients and the results demonstrate that psoriasis lays ground for cardiovascular diseases and patients should be evaluated in this perspective, educated and accordingly followed.

IX. KAYNAKLAR

1. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Introduction, General Information, Epidemiology (Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji). *Turkderm* 2008;42(Suppl 2):15-7.
2. Vena GA, Vestita M, Cassano N. Can early treatment with biologicals modify the natural history of comorbidities? *Dermatol Ther* 2010;23(2):181-93.
3. Gülekon A. Psoriasis. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, ed; *Dermatoloji (içinde)*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2008:745-64.
4. Gerdes S, Mrowietz U. Comorbidities and psoriasis. Impact on clinical practice. *Hautarzt* 2012;63(3):202-13.
5. Ergun T. Etiopathogenesis of Psoriasis (Psoriasisın Etiyopatogenezi). *Turkderm* 2008; 42(Suppl 2):18-22.
6. Rosa DJ, Machado RF, Matias FA, et al. Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(3):348-53.
7. Davidovici BB, Sattar N, Prinz J, et al. Psoriasis and systemic inflammatory diseases: potential mechanistic links between skin disease and co-morbid conditions. *J Invest Dermatol* 2010;130 (7):1785-96.
8. Takahashi H, Lizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. *J Dermatol* 2012;39(3):212-8.

- 9.** Enerbäck C. Soluble biomarkers in psoriasis. *Eur J Dermatol* 2011;21(6): 844-50.
- 10.** Gisondi P, Ferrazzi A, Girolomoni G. Metabolic comorbidities and psoriasis. *Acta Dermatovenerol Croat* 2010;18:297-304.
- 11.** Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:654-62.
- 12.** Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:169-93.
- 13.** Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010;23(2):114-8.
- 14.** Foulkes AC, Grindlay DJ, Griffiths CE, et al. What's new in psoriasis? An analysis of guidelines and systematic reviews published in 2009-2010. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(6):585-9.
- 15.** Winchester R. Psoriatic Arthritis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al. eds. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 7th ed. New York: McGraw-Hill, 2008:194-207.
- 16.** Erdem HR. Psöriatik artritinin klinik özellikleri. *Romatizma* 2000;15(1):31-8.
- 17.** Alper S, Akyol M, Atakan N, ve ark. Turkish Guideline for the Treatment of Psoriasis-2012 (Türkiye Psoriasis Tedavi Klavuzu-2012). *Turkderm* 2012;46:1-36.
- 18.** Piérard GE, Piérard-Franchimont C, Szepietuik G, et al. The therapeutic potential of TNF-alpha antagonists for skin psoriasis comorbidities. *Expert Opin Biol Ther* 2010;10(8):1197-208.

- 19.** Kimball AB, Wu Y. Cardiovascular disease and classic cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2009;48:1147-56.
- 20.** Kim N, Thrash B, Menter A. Comorbidities in psoriasis patients. *Semin Cutan Med Surg* 2010;29(1):10-5.
- 21.** Gülekon A, Adışen E. Psoriasis and Co-morbidities (Psoriasis ve Komorbiditeler). *Turkderm* 2008;42(Suppl 2):23-5.
- 22.** Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y, et al. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008;217:27-37.
- 23.** Yılmaz Sukan M, Aydemir EH. Psychosomatic Factors and Psychologic Status in Psoriatic Patients and Approach to the Psoriatic Patients (Psoriasiste Psikosomatik Faktörler, Psikolojik Durum ve Psoriasisli Hastaya Yaklaşım). *Turkderm* 2008;42(Suppl 2): 26-30.
- 24.** Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:13-8.
- 25.** Naldi L, Chatenoud L, Linder D, 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.
- 26.** Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Intern Med* 2007;167:1670-5.
- 27.** Duarte GV, Follador I, Cavalheiro CM, et al. Psoriasis and obesity. Literature review and recommendations for management. *An Bras Dermatol* 2010;85(3):355-60.

- 28.** Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol* 2012;31:585-94.
- 29.** Gladman DD, Ang M, Su L, et al. Cardiovascular mortality in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1131-5.
- 30.** Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J Am Med Assoc* 2006;296:1735-41.
- 31.** Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, et al. Cause specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the UK. *Br J Dermatol* 2010;163:586-92.
- 32.** Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31:1000-6.
- 33.** Jensen P, Thyssen JP, Zachariae C, et al. Cardiovascular risk factors in subjects with psoriasis: a cross-sectional general population study. *Int J Dermatol* 2013;52:681-3.
- 34.** Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998;97:1837-47.
- 35.** Gisondi P, Farina S, Giordano MV, et al. Usefulness of the framingham risk score in patients with chronic psoriasis. *Am J Cardiol* 2010;106:1754-7.
- 36.** Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc.* 2001;285(19):2486-97.
- 37.** Jackson R. Updated New Zealand cardiovascular disease risk-benefit prediction guide. *BMJ* 2000;320:709-10.

- 38.** Chung CP, Oeser A, Avalos I, et al. Utility of the Framingham risk score to predict the presence of coronary atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R186.
- 39.** Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med* 2005;22:554-62.
- 40.** Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:325-31.
- 41.** Shapiro J, Cohen AD, Weitzman D, et al. Psoriasis and cardiovascular risk factors: a case-control study on inpatients comparing psoriasis to dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2012;66(2):252-8.
- 42.** Kremers HM, McEvoy MT, Dann FJ, et al. Heart disease in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(2):347-54.
- 43.** Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis associated with increased arterial stiffness. *Dermatology* 2009;218(2):110-3.
- 44.** Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55(5):829-35
- 45.** Koenig W. Predicting risk and treatment benefit in atherosclerosis: the role of C-reactive protein. *Int J Cardiol* 2005;98(2):199-206.
- 46.** Brasileiro AC, Oliveira DC, Victor EG, et al. Association between ankle-brachial index and carotid atherosclerotic disease. *Arq Bras Cardiol* 2013;100(5):422-8.

- 47.** Maradit-Kremers H, Dierkhising RA, Crowson CS, et al. Risk and predictors of cardiovascular disease in psoriasis: a population-based study. *Int J Dermatol* 2013;52:32-40.
- 48.** Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
- 49.** Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol* 2006;6:508-19.
- 50.** Ettehadi P, Greaves MW, Wallach D, et al. Elevated tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) biological activity in psoriatic skin lesions. *Clin Exp Immunol* 1994;96:146-51.
- 51.** Kuliszkiwicz-Janus M, Mohamed AS, Abod N. The biology of HDL lipoprotein and its antisclerotic activity. *Postepy Hig Med Dosw* 2006;60:307-15.
- 52.** Ankle Brachial Index Collaboration, Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2008;300(2):197-208.
- 53.** Boehncke WH, Boehncke S. Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14:343-8.
- 54.** World Health Organization. Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO;2000.
- 55.** World Health Organization. Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation, Geneva, 8-11 December 2008.

- 56.** Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157(1):68-73.
- 57.** Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, et al. Association between psoriasis and the metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Dermatology* 2008;216(2):152-5.
- 58.** Rahat SA, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol* 2008;20(4):416-22.
- 59.** Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298(7):355-63.
- 60.** Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, ve ark. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:312463.
- 61.** Love TJ, Qureshi AA, Karlson EW, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in psoriasis: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2003-2006. *Arch Dermatol* 2011;147:419-24.
- 62.** Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutiri A, et al. Comorbidities associated with psoriasis: an experience from Middle East. *J Dermatol* 2010;37:146-55.
- 63.** Arias S, Ruiz JC, Girón MS, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with severe psoriasis. *Actual Med* 2009;94:12-7.
- 64.** Nisa N, Qazi MA. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2010;76(6):662-5.
- 65.** Cohen AD, Dreiherr J, Shapiro Y, et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:585-9.

- 66.** Inerot A, Enerbäck C, Enlund F, et al. Collecting a set of psoriasis family material through a patient organisation; clinical characterisation and presence of additional disorders. *BMC Dermatol* 2005;5:10.
- 67.** Wilson FC, Icen M, Crowson CS, et al. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum* 2009;61:233-9.
- 68.** Christophers E, Barker JNWN, Griffiths CEM et al. The risk of psoriatic arthritis remains constant following initial diagnosis of psoriasis among patients seen in European dermatology clinics. *J Europ Acad Dermatol Venereol* 2010;24:548-54.
- 69.** Hayes J, Koo J. Psoriasis: depression, anxiety, smoking, and drinking habits. *Dermatol Ther* 2010;23(2):174-80.
- 70.** Naldi L, Peli L, Parazzini F. Association of early stage psoriasis with smoking and male alcohol consumption: evidence from an Italian case-control study. *Arch Dermatol* 1999;135(12):1479-85.
- 71.** Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, et al. Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk of cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2001;303:33-9.
- 72.** Wakkee M, Thio HB, Prens EP, et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
- 73.** Farshchian M, Zamanian A, Farshchian M, et al. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(6):802-5.
- 74.** Ferretti G, Simonetti O, Offidani AM, et al. Changes of plasma lipids and erythrocyte membrane fluidity in psoriatic children. *Pediatr Res* 1993;33(5):506-9.

- 75.** Toker A, Kadi M, Yildirim AK, ve ark. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2009;27(3):176-80.
- 76.** Dowlatshahi EA, van der Voort EA, Arends LR, Nijsten T. Markers of systemic inflammation in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2013;169(2):266-82.
- 77.** 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(3):225-30.
- 78.** Dowlatshahi EA, Kavousi M, Nijsten T, et al. Psoriasis Is Not Associated with Atherosclerosis and Incident Cardiovascular Events: The Rotterdam Study. *J Invest Dermatol* 2013;133(10):2347-54.
- 79.** Mikkola TS, Gissler M, Merikukka M, et al. Sex differences in age-related cardiovascular mortality. *PLoS One* 2013;8(5):e63347.
- 80.** McDonald CJ, Calabresi P. Occlusive vascular disease in psoriatic patients. *N Engl J Med* 1973;288(17):912.
- 81.** McDonald CJ, Calabresi P. Thromboembolic disorders associated with psoriasis. *Arch Dermatol* 1973;107(6):918.
- 82.** McDonald CJ, Calabresi P. Psoriasis and occlusive vascular disease. *Br J Dermatol* 1978;99(5):469-75.
- 83.** Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156(2):271-6.
- 84.** Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, et al. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol* 2011;164(3):514-20.

85. Shapiro J, Cohen AD, David M, et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(4):629-34.

86. Daudén E, Castañeda S, SuárezC, et al. Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliograf* 2012;103:1-64.