



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

PSORİASİS HASTALARINDA SERUM TRİMETİLAMİN N-OKSİT (TMAO) DÜZEYİNİN, KAROTİS İNTİMA- MEDİA KALINLIĞI VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Emre ZEKEY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Fatma TUNÇEZ AKYÜREK

KONYA-2021

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM TRİMETİLAMİN
N-OKSİT (TMAO) DÜZEYİNİN, KAROTİS İNTİMA-
MEDİA KALINLIĞI VE HASTALIK ŞİDDETİ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Emre ZEKEY

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Fatma TUNÇEZ AKYÜREK

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü
tarafından 20122023 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2021

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve uzmanlık tezimin her aşamasında ilgi ve katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Fatma TUNÇEZ AKYÜREK başta olmak üzere, kendilerinden mesleki ve akademik eğitim aldığım, birlikte çalışmaktan memnuniyet duyduğum Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Gülcan SAYLAM KURTİPEK ve Doç. Dr. Zeynep Gizem KAYA İSLAMOĞLU' na,

Tezime katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Abdullah TUNÇEZ'e,

Tezimin hazırlanma sürecinde katkılarından dolayı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Fikret AKYÜREK'e, Biyokimya Anabilim Dalı çalışanı Muhammet Koyuncu ve Biyokimya Anabilim Dalı teknik personeline,

Uzmanlık eğitimimde emeği geçen Doç. Dr. Mehmet ÜNAL' a,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan keyif aldığım asistan arkadaşlarıma,

20122023 nolu projemize vermiş olduğu destekten ötürü Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüğü' ne,

Bugünlere ulaşmamda çok büyük emek ve fedakarlıklar gösteren, hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen ve hep yanımda olan canım annem ve babama,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam sırasında gösterdiği sabır, anlayış ve fedakârlıklarından dolayı sevgili eşime,

Yakında aramıza katılacak olan ve şimdiden kendimi dünyanın en şanslı insanlarından biri olarak hissettiren sevgili yavruma,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC	: American College of Cardiology
ACE	: Anjiotensin Converting Enzim
AHA	: American Heart Association
ALT	: Alanin Aminotransferaz
AST	: Aspartat Aminotransferaz
CARDIA	: Coronary Artery Risk Development in Young Adults
CD	: Cluster of differentiation
CLA	: Cutaneous lymphocyte antigen
CRH	: Corticotropin-releasing hormone
CRP	: C-reaktif protein
db-UVB	: Dar Bant UVB
DC	: Dendritic Cell
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo nükleik asit
ELISA	: Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay
ESR	: Erythrocyte sedimentation rate
FMO	: Flavin monooksijenaz
GM-CSF	: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GWAS	: Genome-wide association study
HDL-K	: Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol
HIV	: Human immunodeficiency virus
HLA	: Human leukocyte antigen

Hs-CRP	: High sensitif C- reaktif protein
ICAM	: Interselüler hücre adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
Ig	: Immunoglobulin
IL	: İnterlökin
KİMK	: Karotis intima-media kalınlığı
KİT	: Kemik iliği transplantasyonu
LDL-K	: Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol
LL37	: Cathelicidin-related antimicrobial peptid 37
MED	: Minimal eritem dozu
MHC	: Major histocompatibility kompleks
MÖ	: Milattan önce
mRNA	: Messenger ribonükleik asid
MTX	: Metotreksat
NF-κB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK	: Natural killer
NO	: Nitrik oksit
PAŞİ	: Psoriasis alan şiddet indeksi
PECAM	: Platelet endothelial cell adhesion molecule
PIIINP	: Prokollajen III amino terminal propeptid
PSORS	: Psoriasis susceptibility region
PUVA	: Psoralen + Ultraviyole A
RNA	: Ribonükleik asid

SPSS : Statistical Package for Social Sciences

TGF : Transforming growth factor

TH : T helper (T yardımcı) hücre

TMAO : Trimetilamin N-oksit

TNF : Tümör nekrozis faktör

Treg : T regulatuar hücre

UV : Ultraviyole

VCAM : Vasküler hücre adezyon molekülü

VEGF : Vasküler endotelyal growth factor

VKİ : Vücut-kütle indeksi

VYA : Vücut yüzey alanı

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR.....	i
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ii
İÇİNDEKİLER	v
TABLOLAR VE ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
1.1. Tanım.....	1
1.2. Tarihçe.....	1
1.3. Epidemiyoloji	2
1.4. Etyoloji	2
1.4.1. Genetik.....	3
1.4.2. Tetikleyici Faktörler	4
1.5. Patogenez.....	6
1.6. Klinik.....	9
1.6.1. Plak Psoriasis	10
1.6.2. Guttat Psoriasis	10
1.6.3. Eritrodermik Psoriasis	11
1.6.4. Püstüler Psoriasis	11
1.6.5. Saçlı Deri Psoriasisi	12
1.6.6. Palmoplantar Psoriasis	13
1.6.7. Fleksural Psoriasis	13
1.6.8. Oral Psoriasis	13
1.6.9. Psoriasiste Tırnak Tutulumu	13
1.6.10. Psoriatik Artrit	14
1.7. Klinik Skoring	14
1.8. Histopatoloji	15

1.9.Laboratuvar Bulguları	17
1.10.Ayırıcı Tanı	17
1.11.Tedavi.....	17
1.11.1.Topikal Tedavi.....	18
1.11.2.Fototerapi	20
1.11.3.Sistemik Tedavi	22
2.ATEROSKLEROZ	30
2.1.Psoriasis ve Ateroskleroz	31
2.2.Ateroskleroz Şiddetinin Nicel ve Objektif Değerlendirilmesi	33
2.3.Karotis İntima Media Kalınlığı	33
3. MİKROBİYOM VE DERMATOLOJİ.....	36
3.1. Psoriasiste Mikrobiyom.....	37
4. TRİMETİLAMİN N-OKSİT (TMAO).....	39
5.AMAÇ.....	43
6.GEREÇ VE YÖNTEM	44
6.1 Hasta ve Kontrol Grubu	44
6.2. Etik İzin ve Çalışma Protokolü	45
6.3. Boy, Kilo, Vücut Kitle Endeksi Ölçümü.....	45
6.4.Brakial Arter Kan Basıncı Ölçümü	46
6.5 Hastalık Şiddetinin Hesaplanması.....	46
6.6. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi	47
6.7. İstatistiksel yöntem.....	47
7. BULGULAR.....	49
7.1. Demografik veriler ve Ölçümler	49
7.2. Laboratuvar Analizleri.....	50
8. TARTIŞMA	61
9. SONUÇ VE ÖNERİLER	76

KAYNAKLAR	78
ÖZET.....	95
SUMMARY	96
EKLER.....	97
EK-A: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU	97
EK-B: ETİK KURUL ONAYI.....	99
ÖZGEÇMİŞ	100



TABLolar VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Tablo 7.1: Parametrelerin hasta ve kontrol gruplarına göre ortalamaları	50
Tablo 7.2: Hasta grubunda cinsiyet değişkenine göre parametrelerin ortalamaları...	57
Tablo 7.3: Hasta grubu parametrelerinin korelasyonları.....	60
Şekil 1.1 Psoriasis etyopatogenezi	3
Şekil 1.2 T hücre polarizasyonu.....	8
Şekil 1.3 Psoriasis patogenezi	9
Şekil 4.1: TMAO'nun biyosentezi ve aracılık ettiği patofizyolojik olaylar	41
Şekil 4.2: TMAO'nun ateroskleroz oluşumundaki rolü	42
Grafik 7.1: Hasta ve kontrol gruplarında TMAO seviyeleri	51
Grafik 7.2: Hasta ve kontrol gruplarında hs-CRP seviyeleri	51
Grafik 7.3: Hasta ve kontrol gruplarında okside-LDL seviyeleri	52
Grafik 7.4: Hasta ve kontrol gruplarında HDL-kolesterol seviyeleri	53
Grafik 7.5: Hasta ve kontrol gruplarında trigliserit seviyeleri	54
Grafik 7.6: Sol ana karotis anterior-posterior duvar kalınlıkları	55
Grafik 7.7: Sağ ana karotis anterior-posterior duvar kalınlıkları	56

1. GİRİŞ

1.1. Tanım

Psoriasis, çok çeşitli klinik prezentasyona sahip olabilen, T hücre aracılı kronik enflamatuvar bir cilt hastalığıdır(1). Geleneksel olarak, sadece deriyi ve eklemleri etkileyen bir hastalık olarak kabul edilmiştir fakat daha yakın zamanlarda yapılan çalışmalar psoriasisin çeşitli komorbiditeler ile ilişkili olabilen sistemik enflamatuvar bir bozukluk olduğunu göstermiştir(2).

1.2. Tarihçe

Psoriasisin tarihi, psoriasis, lepra ve diğer bazı cilt hastalıklarının aynı hastalık olarak değerlendirildiği antik zamanlardan başlar. Psoriasisin tanımlanmasının temelleri Antik Yunan'a kadar dayanmaktadır. O çağda Yunanlılar cilt hastalıklarını psora, lepra ve leichen kategorilerine ayırdılar(3). Psora kaşıntıyı ifade ederken, lepra Yunanca lopos (epidermis) ve lepo (skuam) kelimelerinden türetilmiştir(4). Hipokrat (MÖ 460–377) cilt hastalıklarını tanımlayan ilk yazarlardan biriydi ve psoriasis, lepra ve diğer enflamatuvar cilt hastalıklarının kuru, pullu, farklı şekillerdeki oluşumlarını tanımlamak için lopoi kelimesini kullandı(5). Hipokrat'ın eserlerine benzer şekilde, Eski Ahit'te de bazı cilt hastalıklarından bahsedilmiştir. İncil'deki “tsaraat” veya “zaraath” terimi, lepra ve psoriasis de dahil olmak üzere bir dizi cilt hastalığını tanımlamıştır. Lepralı hastaların ilahi olarak cezalandırıldıklarına inanıldığı için toplumdan dışlanmışlar ve aynı hastalık olarak değerlendirilen psoriasis hastaları ile birlikte çeşitli işkencelere maruz bırakılmışlardır(6, 7).

Psoriasis terimini ilk olarak Galen (MS 133–200) kullanmıştır ancak psoriasis göz kapaklarının ve skrotumun kaşıntılı, pullu bir cilt hastalığı olarak tanımlamıştır. Bugün Galen'in tanımının seboreik dermatiti temsil ettiği düşünülmektedir(6). Yanlış ve gelişigüzel yapılan tanımlamalar psoriasis hastalarının damgalanmasına yol açmıştır. Yüzyıllar boyunca, psoriasis hastaları lepralılarla benzer şekilde zalimce muamele görmüştür. Yaklaştıklarını duyurmak için bir çan taşımak ve özel bir elbise giymek zorunda bırakılmışlardır. 1313'te Fransa kralı Phillip, bu hastaların kazıkta yakılmaları emrini vermiştir(8).

1809'da Willan, Celcus'un papüloskuamöz durumlar tanımını detaylandırmış fakat psoriasis hastalarını yine bir karışıklık oluşturacak şekilde lepra vulgaris adı

altında tanımlamıştır(9, 10). Sonunda Gibert ve Hebra, Willan'ın tanımını psoriasis terimi altında toplamış ve bu karışıklığa son vermişlerdir. Gibert(1797-1866) kitaplarında psoriasis terimini kullanmış ve yayınlarında papüloskuamöz hastalıkların ayrımı konusunda önemli bilgiler sunmuştur. Gibert'in çalışmalarından kısa bir süre sonra 1841'de Hebra, psoriasis tablosunu lepradan ayırmıştır ve hastalığın tarifini yapmıştır(6, 11-14).

Psoriasisın farklı bir klinik antite olarak tanımlanması 19. yüzyıla kadar gerçekleşmemiştir. 1960'larda ve 1970'lerde yapılan histopatolojik açıklamalar psoriasisın patofizyolojisine ışık tutmuştur, ancak hastalığın bazı yönleri hala net olarak bilinmemektedir. Bechet bu durumu "Psoriasis dermatologların egosu için bir panzehirdir" şeklinde bir metaforla izah eder(8).

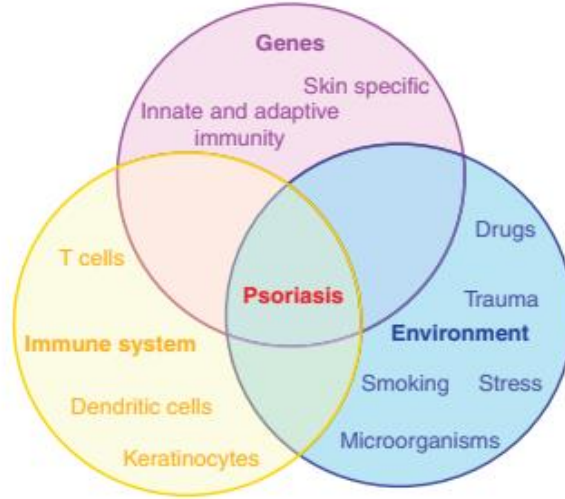
1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis, batı ülkelerindeki nüfusun % 2-4'ünü etkiler; yaygınlık oranları yaş, coğrafi konum ve genetik yapıdan etkilenir(15). Prevalans erişkinlerde (%0.91'den % 8.5'e) çocuklara kıyasla (% 0'dan % 2.1'e) daha yüksektir. 30-39 yaş arası ve 60'lı yaşlar olmak üzere çift insidans piki ile bimodal dağılım göstermektedir. Prevalans, genetik ve UV radyasyon, nem gibi çevresel faktörlerin etkisinden dolayı kuzey ülkelerinde ekvatora yakın ülkelere kıyasla daha yüksektir(16).

Avrupa'da prevalans (%0.73 - %2.9) Amerika'dakine (%0.7 - %2.6) benzerdir, Latin Amerika, Asya ve Afrika'dan (%0 - % 0.5) yüksektir. Psoriasisın geleneksel olarak her iki cinsiyeti eşit olarak etkilediği düşünülmektedir, bunun yanında 18 yaş altında kadınlarda daha yüksek bir prevalans gözlenmektedir(17, 18). Erken başlangıç yaşı ve pozitif aile öyküsü genetik zemine işaret etmektedir ve bu durumda hastalık şiddetli seyretmeye eğilimlidir(19).

1.4. Etyoloji

Psoriasisın etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde birtakım tetikleyicilere maruz kalmanın sonucunda ortaya çıkan immüdisregülasyon sonucu lezyonların ortaya çıktığı düşünülmektedir (Şekil.1)(20).



Şekil 1.1 Psoriasis etyopatogenezi(20)

1.4.1. Genetik

Gözlemsel ve epidemiyolojik çalışmalarda, psoriasisin ailede ve yakın akrabalarda daha sık izlenmesi genetik yatkınlığın varlığını desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda monozygotik ikizlerde psoriasis sıklığı %55, dizigotik ikizlerde ise bu oran %20 olarak tespit edilmiştir(21). Popülasyon çalışmalarına göre kişinin psoriasisten etkilenme riski; her iki ebeveyn etkilenmişse %41, tek ebeveyn etkilenmişse %14, tek kardeş etkilenmişse %6'dır. Aileden kimse etkilenmemişse de %2 civarındadır. Bu risk analiz sonuçları psoriasisin sadece monogenik ya da poligenik geçişli olmadığını, multifaktöryel bir hastalık olduğunu göstermektedir(22-24).

Psoriasise yatkınlık oluşturan genleri tespit arayışının sonucunda, 6. kromozomda bulunan major histocompatibility kompleks (MHC) bölgesindeki yaklaşık 250kB'lik PSORS1(psoriasis susceptibility 1)'in psoriasisin ana genetik belirleyici lokusu olduğu sonucuna varılmıştır(25-27). Sekans ve haplotip analizi çalışmaları, genom birleşme çalışmaları (GWAS: Genome-wide Association Studies) ve yüksek yoğunluklu tek nükleotid polimorfizm verilerinin analiz çalışmaları, PSORS1 aralığını HLA-C lokusunu kapsayan 179 kb'lik bir bölgeye daraltarak en olası PSORS1 geni olarak HLA-C lokusunu göstermiştir(28-30).

Erken başlangıçlı Tip 1 psoriasiste(%85) HLA-C ilişkisi ve ailesel yatkınlık belirgindir. Geç başlangıçlı Tip 2 psoriasiste(%15) ise HLA-C ilişkisi belirgin değildir.

Yapılan alışmalarda HLA-Cw6 gen lokusunun klasik plak ve guttat psoriasisle, HLA-B27, HLA-B38 ve HLA-B39 gen lokuslarının psoriatik artrit, HLA-BW17 gen lokusunun jeneralize püstüler psoriasisle, HLA-B13 gen lokusunun eritodermik psoriasisle ilişkisi bildirilmiştir(31-33).

Yüksek verimli genotipleme teknolojilerindeki ilerlemelerin katkısıyla GWAS aracılığıyla, yakın zamanda bir dizi psoriasis duyarlılık geni tespit edilmiştir. Bu alışmalar sonucunda Avrupalı bireylerde 36 tane ve Çin kökenli bireylerde ek olarak 5 tane gen lokusu tespit edilmiştir. Bu gen lokusları deriyi ve doğal/edinsel bağışıklık sisteminin işleyişini ilgilendiren gen lokuslarıdır. Deriyi ilgilendiren gen lokusları geç kornifiye zar oluşumu ve cilt bariyeri oluşum süreçlerinde işlevi olan genlerdir ayrıca geç kornifiye zar ailesi genlerindeki delesyonların HLA-C ilişkisi tespit edilmiştir. Psoriasisin bağışıklık sistemi ilişkili genleri ise antijen sunumu, NF-kB sinyal yolu, IL-23 / IL-17 eksenini ve tip I IFN yolu olmak üzere 4 ana grupta toplanmaktadır(29, 34-39).

1.4.2. Tetikleyici Faktörler

Fiziksel travma, ilaçlar, enfeksiyonlar, emosyonel stres, obezite, sigara ve alkol kullanımı, endokrinolojik faktörler gibi çeşitli tetikleyici faktörler, psoriasisin gelişimi ve alevlenmesi ile ilişkilendirilmiştir(40).

Travma: Heinrich Koebner fiziksel travmayı 1872'de psoriasis için tetikleyici ve şiddetlendirici bir faktör olarak tanımladı. Daha önce normal görünen ciltte, eksskoriasyon, dövme, yanıklar ve hayvan veya böcek ısırıkları gibi doğrudan bir deri yaralanmasından sonra psoriatik lezyonların geliştiğini gözlemledi. Koebner fenomeni fiziksel travmayı takiben yaklaşık 7-14 gün sonra, travma bölgesinde psoriatik lezyon oluşumu ile karakterizedir. Lezyon morfolojik olarak travma bölgesi izdüşümüne uyarak(40). Sıklıkla aktif hastalık veya alevlenme dönemlerinde izlenir.

İlaçlar: Birçok ilaç kullanımında mevcut psoriasis alevlenebilmekte ya da ilk defa psoriasis lezyonları oluşabilmektedir. Birçok ilaç sorumlu olabilmektedir ve günden güne sorumlu ilaç listesi uzamaktadır. Psoriasis tetikleyen ajanlar arasında en sık bildirilenler lityum, beta-blokörler, anti-malariyaller, tetrasiklinler ve non-steroid anti inflamatuvar ilaçlardır. Daha az sıklıkla ACE inhibitörleri, kalsiyum kanal

blokörleri ve son zamanlarda da interferonlar, imiquimod, anti-TNF'ler ve IL-6 blokörleri psoriasis tetikleyici ilaçlar olarak raporlanmıştır(41).

Enfeksiyonlar: Enfeksiyöz hastalıklar genellikle çocuklarda olmak üzere psoriasis oluşumu ve şiddetlenmesi konusunda tetikleyici rol oynayabilirler. En sık streptokokkal boğaz enfeksiyonu olmak üzere staphylococcus aureus, malassezia, candida albicans, HIV gibi enfeksiyöz ajanlar psoriasis etyolojisinde yer almaktadır. Geleneksel olarak streptokokkal boğaz enfeksiyonunun guttat psoriasis tetiklediği bilinmektedir, ek olarak yakın zamanlı çalışmalarda plak psoriasis de tetikleyip alevlendirebileceği de tespit edilmiştir. Birkaç çalışmada helicobacter pylori enfeksiyonu ile hastalık şiddeti arasında korelasyon tespit edilmiştir(42-44). Enfeksiyonlar ile psoriasis arasındaki ilişkiye bakıldığında, bu mikroorganizmaların ekzotoksinlerinin ve bakteri kaynaklı peptidoglikanların T hücrelerini aktive ettiği ve anormal bir immün yanıt oluşturarak psoriatik fenotip oluşumuna neden oldukları düşünülmektedir(45, 46).

Emosyonel stres: Psikolojik stresin immün sistem üzerindeki olası etkileri sonucu psoriatik lezyonlarda tetiklenme ve artışa neden olduğu bilinmektedir. Hipotalamus-hipofiz-adrenal aksın aktivasyonu sonucu oluşan stres hormon seviyelerindeki yükselişin psoriasis alevlenmesine neden olduğu düşünülmektedir. Kutanöz CRH ve CRH-reseptör-1'in kutanöz lokal homeostazı düzenlediği ve psoriasis hastalarında CRH seviyelerinin yüksek seyrettiği tespit edilmiştir. CRH'nın cilt üzerindeki proinflamatuvar etkileri net bilinmemekle birlikte keratinosit aktivasyonu, IL-6 ve IL-11 artışı üzerinden etkili olabileceği düşünülmektedir(47, 48).

Obezite: Literatürde, vücut kitle indeksi artışının psoriasis hastalık şiddetinde artışa sebep olduğuna dair çalışmalar mevcuttur. Ayrıca bu hastaların tedavi yanıtının düşük olduğu, tedavi esnasında da hipertansiyon, hiperlipidemi, nefrotoksisite ve hepatotoksisite gibi olası yan etki gelişme ihtimalinin de yüksek olduğu bildirilmiştir(49). Mekanizma net olarak bilinmese de adipositlerden salınan sitokinler, leptin ve resistin süreçten sorumlu olabilir. Bu adipokinler, IL-8, TNF-alfa ve IL-1 beta dahil proinflamatuvar sitokinler üretmesi için monositleri indükleyebilir(50).

Sigara ve alkol kullanımı: Birçok çalışmada sigara kullanımının psoriasis tetiklediği belirtilmektedir. Günde 20'den fazla sigara tüketiminin 2 kattan fazla artmış

hastalık riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sigara kullanımının özellikle palmoplantar püstülozla ilişkili olduğu belirtilmiş ve sigarayı bırakma ile iyileşme gösterilmiştir(51). Bir çalışmada sigara içenlerde psoriasis yatkınlık, genetik yapı ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmaya dayanarak, HLA-Cw6 haplotipine sahip sigara içenlerin, HLA-Cw6 haplotipi olmayan sigara içmeyenlere kıyasla 11 kat artmış psoriasis hastalığı riski vardır(52). Alkol tüketiminin psoriasis tetikleyebileceği mekanizmalar bilinmemektedir. Bununla birlikte, in vitro çalışmalar, %0.05 etanolün T hücrelerini aktive edebildiğini ve TGF-alfa, IL-6 ve IFN-alfa üretimini doğrudan uyarak keratinosit hiperproliferasyonunu indükleyebildiğini göstermiştir. Ayrıca etanol ve asetonun in-vitro olarak keratinosit growth faktör reseptör mRNA'sını upregüle ettiği izlenmiştir(53).

Endokrinolojik faktörler: Hipokalseminin özellikle gebelikte psoriasis püstüler tipi (impetigo herpetiformis) ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda hipokalseminin yanı sıra düşük serum D vitamini seviyeleri de bildirilmiştir(54).

1.5. Patogenez

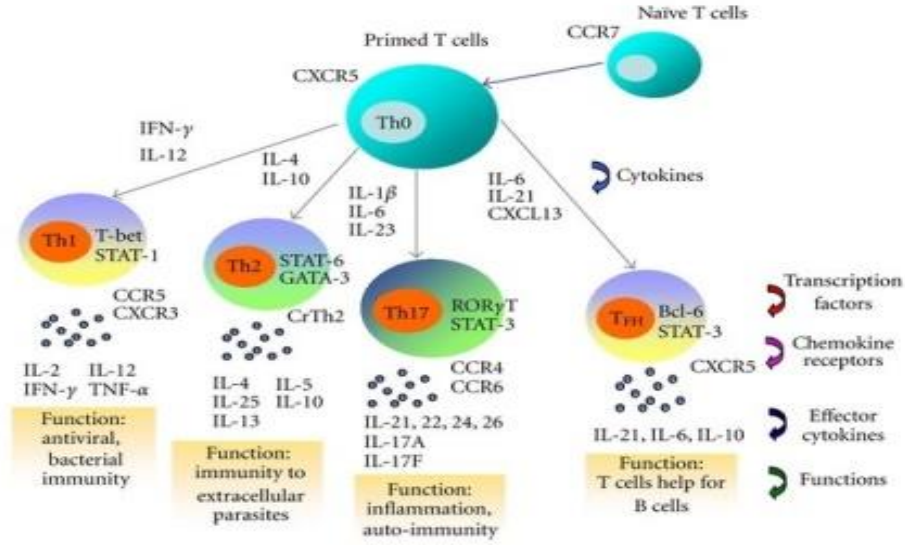
Psoriasis, patogenezi henüz tam anlamıyla anlaşılamamış, uygun genetik zeminde birtakım tetikleyicilerin aktive ve agreve etmesiyle oluşan bir deri hastalığıdır. Lezyonlar, epidermal keratinositlerin hiperproliferasyonu ve anormal diferansiasyonu, çoğunlukla T lenfositlerinden oluşan lenfosit infiltrasyonu, dermal tabakadaki anjiyogenez, vazodilatasyon ve yüksek endoteli venül oluşumu gibi çeşitli vasküler değişiklikler ile karakterizedir(55).

Lezyonlu deride bulunan doğal immün sistemin dentritik hücreleri lezyon gelişimine her aşamada katkıda bulunur. Plazmositoid dentritik hücreler tetikleyici faktöre (travma, enfeksiyon vs.) cevaben yüksek bir IFN cevabı verirken, miyeloid dentritik hücrelerin salgıladığı TNF-alfa ve TGF-beta ve diğer kemokinlerle T hücrelerinin polarizasyonunu sağlarlar(56).

T hücreleri ve T hücre kökenli sitokin ve kemokinler hastalığın oluşumunda esas görev alırken, endotel hücreleri, NK hücreler, ICAM-VCAM gibi adezyon molekülleri de yardımcı rol üstlenirler(57, 58). Hastalığın patogeneziindeki T lenfositlerinin rolü olduğunun düşünülmesi siklosporin kullanan hastaların lezyonlarında gerileme gözlenmesi ile başlamıştır(59). Ayrıca lezyonlardaki

epidermal değişikliklerin izlenmeden önce dermal T lenfosit infiltrasyonu izlenmesi, allojenik KİT sonrası psoriatik lezyonlarda iyileşme izlenmesi, yine psoriasisli hastadan KİT yapılan hastada psoriatik lezyonların gelişmesi hastalığın patogeneğinde T lenfositlerin anahtar rolünü kanıtlar niteliktedir(60, 61).

T hücre aktivasyonu bir dizi adım sonrasında gelişir. Deriye yönelik tetikleyici faktör uyarısıyla keratinositlerce serbestlenen antimikrobiyal peptitler (cathelicidin related antimicrobial peptid-37 (LL37), S100 proteinleri ve β -defensinler)'in DNA ile oluşturdukları kompleksler antijen sunan hücreler olan dentritik hücreler tarafından fagosite edilirler. Dentritik hücreler lenf noduna gelip naive T lenfositlere MHC ve kostimütörler aracılığı ile antijenleri tanıtır ve T hücrelerini duyarlı hale getirirler. Bu etkileşim sonucu T hücreleri efektör T hücresi, efektör bellek T hücresi ve santral bellek T hücresi olmak üzere 3 farklı şekilde matürleşirler. Psoriasis lezyonlarının çoğunluğundaki lenfositlerin efektör bellek T hücresi olduğu saptanmıştır. Bu hücreler kanda yoğun bulunurlar, yüzeylerinde birçok reseptör içerirler. CLA (cutaneous lymphocyte-associated antigen) reseptörleri bu hücrelerin esas olarak enflame cilt dokusunda, henüz net bilinmeyen antijeni tanıyıp cilde migrasyonuna aracılık eden reseptörlerdir. Patolojik sürece birçok kemokin de aracılık eder. Cilde gelen T lenfositler dentritik hücrelerden salınan sitokin profiline göre TH1, TH2, TH17 ve Treg hücreleri olarak farklılaşırlar. IL-12 ve IFN-gama salgılanması T lenfositlerin TH1 yönünde farklılaşmasına neden olur. TH1 yanıtı hücre içi patojenlere ve tümöral hastalıklara yönelik immüniteyi kontrol eder. TH1 yanıtında bozulma ise otoimmüniteye neden olur. Psoriasis de TH1 aracılı bir hastalıktır. Ayrıca IL6, IL23 ve TGF-B sentezi TH17 yönünde farklılaşmaya neden olur(şekil.2). Sonuç olarak CLA aracılığıyla deriye göç edip TH1 ve TH17 yönüne farklılaşan T lenfositler psoriasis patogeneğinin temelini oluşturur(62).



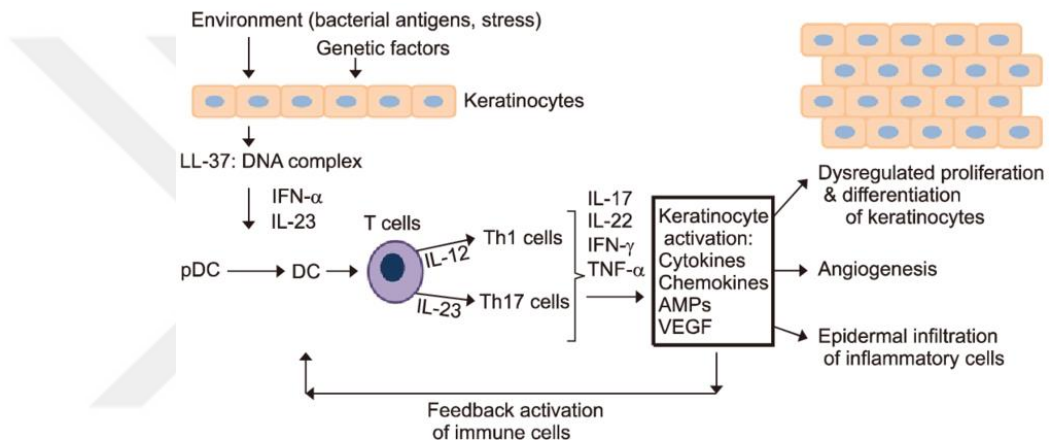
Şekil 1.2 T hücre polarizasyonu(63)

Erken psoriatik plaklarda fazlaca izlenen ve kronik dönemde sayısı azalan nötrofillerin, salgıladıkları lökosit esterazla, keratinosit proliferasyonuna ve ciltteki bazı antijenlerin serbestleşmesine neden olduğu saptanmıştır. İlaça bağlı agranülositoz gibi nötrofil sayısının azaldığı durumlarda psoriatik plaklarda remisyon gözlenmiştir. Ayrıca nötrofiller IL23 ve IL1-beta tarafından uyarılarak ekstraselüler ortama antimikrobial peptitler salgırlar ve bu esnada IL17 de üretirler ki bu sitokin psoriasisde anahtar bir role sahiptir. Makrofajlar antijen sunan hücrelerdir ve hastalık süresinde bolca TNF-alfa üretirler ayrıca IL6, IL8 üreterek keratinositleri uyarırlar(64, 65).

Psoriatik plakların oluşumundaki son aşama ise keratinosit aktivasyonu ve proliferasyonudur. Keratinositler birçok sitokin üreterek derideki enflamasyona yön verirler. Hem ilk aşamada antijen sunulması esnasında, hem de son aşamada anjiogenezi stimüle ederek sürece katkı verirler. Psoriatik plak oluşumunda ve keratinosit proliferasyonunda birçok sitokin rolü olmasına rağmen esas sorumlu sitokinler; TH1 ve TH17'den sentezlenen IL20 ve IL22'dir. IL22 ayrıca keratinositlerden antimikrobial peptit üretimini stimüle eder. Epidermal bariyer yapısındaki dismatürasyona rağmen psoriasisde cilt enfeksiyonlarının az izlenmesinin sebebi de budur(66).

Normal deride bazal tabakadaki keratinositler prolifer olurlar, yüzeye doğru ilerlerken nükleuslarını kaybedip stratum korneumda ilerlerler ve deri yüzeyinden dökülürler. Buna epidermal turnover denir ve sağlıklı deride yaklaşık 28 gündür. Psoriasiste bu süre 3-4 güne kadar inmiştir. Sağlıklı deride bazal tabakadaki keratinositlerin yaklaşık %60-70'i prolifer olurlarken psoriasisli deride bazal keratinositlerin %100'ü proliferasyon sürecine katılırlar(67).

Sonuç olarak psoriasis derinin kronik, enflamatuar, hiperproliferatif bir hastalıktır ve bu süreç şekil-3'te kısaca özetlenmiştir(68).



Şekil 1.3 Psoriasis patogenezi(68)

1.6. Klinik

Psoriasis özgül olarak eritemli, gri ya da gümüşü-beyaz renkte, genellikle dairesel morfolojide, keskin sınırlı papül-plaklarla karakterize bir deri hastalığıdır. Lezyonlar saçlı deri, diz-dirsek bölgeleri, lumbosakral alanları simetrik tutmaya eğilimlidir. Hastalık koebner fenomeni olarak bilinen travma bölgelerinde yerleşebilir, eritrodermiye yol açabilir, tırnak ve eklem tutulum izlenebilir. Nadiren oral mukozayı da etkileyebilir, kaşıntı ve yanma hissine sebep olabilir(69).

Uluslararası psoriasis konseyi, hastalığı 4 ana grupta inceler; plak, guttat, püstüler ve eritrodermik psoriasis. En sık görülen tip plak psoriasisidir. Ek olarak lezyonların dağılımı, anatomik yerleşimi, plakların kalınlığı gibi kriterlere göre subtiplere ayrılabilir(70).

1.6.1. Plak Psoriasis

Vakaların yaklaşık %85-90'ında izlenen en yaygın psoriasis tipidir. Hastalığın kliniği eritemli, keskin sınırlı, gümüşü-beyaz renkli skuamlı plaklarla karakterizedir. Lezyonların karakteristik yerleşim yerleri dizler, dirsekler, saçlı deri, bel, göbek bölgesidir ve lezyonlar simetrik yerleşme eğilimindedirler. Hastaların cildi genel olarak kurudur ve özellikle aktivasyon döneminde bazı hastalar kaşınma, yanma, ağrı tarifleyebilirler. Hastalık kronik seyirlidir, ancak yaklaşık %5 hastada uzun süreli remisyon izlenir(20).

Plak psoriasiste tanıda yardımcı olarak kullanılabilen çeşitli fenomenler vardır. Lezyonun bir bistüri yardımıyla kazınmasıyla dökülmesine “mum lekesi fenomeni” ismi verilir, parakeratotik hiperkeratozun ifadesidir. Kazımaya devam edilirse nemli görünümlü bir membrana ulaşılır, dermal papillaları örten son epidermis tabakasını gösterir, “son zar fenomeni” olarak bilinir. Zar kaldırılırsa noktasal kanamalar izlenir, bu duruma da “auspitz işareti” denir, genişlemiş dermal papillalardaki vasküler yapıları gösterir. İyileşen psoriatik plakların etrafında soluk renkli maküler bir halka bulunması “woronoff halkası” ismiyle bilinir, prostaglandin seviyesi azalmasına bağlı geliştiği düşünülür(71).

1.6.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis lezyonları genellikle üst gövde ve proksimal ekstremiteler üzerinde damla şeklinde skuamlı papüller şeklinde izlenir. Klasik olarak, guttat psoriasis, farenks veya tonsillerin akut bir grup B hemolitik streptokok enfeksiyonundan 1-2 hafta sonra ortaya çıkar. Genellikle çocuklarda nadiren yetişkinlerde görülür. Hastalığın kanda yüksek anti-streptolizin O seviyeleri ($>200 \text{ IU mL}^{-1}$) ve HLA-Cw6 lokusu ile yakından ilişkisi bulunur. Lezyonlar 1-5 mm çapında minimal endüre, ince skuamlı papüller şeklindedir. Palmoplantar bölge nadiren etkilenir. Tırnak tutulumu yaygın değildir. Kaşıntı hafiftir ya da yoktur. Guttat psoriasis, viral enfeksiyonlar, bakteriyel enfeksiyonlar, stres ve sistemik tedavinin kesilmesi gibi diğer tetikleyici faktörlerle de ilişkilendirilmiştir. Guttat psoriasis tedaviye diğer psoriasis formlarından daha hızlı yanıt verir, nadiren kronikleşir ve diğer formlara dönüşebilir(72, 73).

1.6.3.Eritrodermik Psoriasis

Psoriasisin ciddi enflamatar varyantıdır. Tipik plak ya da guttat lezyonlar ve infiltrasyon olmadan, vücut yüzeyinin en az %75'inden fazlasının eritemi ve ince skuamalar halinde yaygın eksfoliasyonu ile karakterizedir. Mevcut psoriasis lezyonlarının olağan sürecinde kötüleşerek tüm vücuda yayılması ya da bir tetikleyici sonrası unstable eritemli plaklar oluşması olarak 2 şekilde izlenebilir. İlk formda prognoz daha iyidir. Tetikleyici faktörler arasında emosyonel stres, topikal katran kullanımı, lityum, antimalaryaller, infliksimab, asitretin, steroid ve metotreksat kullanımına karşı gelişen rebound fenomeni, fototerapiye bağlı yaygın köbnerizasyon ve enfeksiyonlar sayılabilir. Özellikle tetikleyici faktöre sekonder gelişen eritrodermik psoriasiste, lezyonlara saç dökülmesi, özellikle ayak parmaklarında tırnak distrofisi, kaşıntı ve deride ağrı, hassasiyet eşlik edebilir. Ayrıca taşikardi, yorgunluk, halsizlik, titreme, dehidratasyon, ödem, lenfadenopati, artralji, miyalji, uykusuzluk, terleme, ishal, kabızlık, kilo değişiklikleri, allodini, termoregülasyonda bozukluk, yüksek debili kalp yetmezliği gibi sistemik semptomlar izlenebilir. Eritrodermi ile ilişkili laboratuvar anormallikleri arasında anemi, lökositoz, eozinofili, elektrolit anormallikleri, hipoproteinemi ve anormal karaciğer fonksiyon testleri bulunur. Yüksek debili kalp yetmezliği eritrodermik psoriasisin yönetimini zorlaştırabilir, mortaliteye neden olabilir(74, 75).

1.6.4. Püstüler Psoriasis

Tüm psoriasis hastalarının %3'ünden daha azında görülen nadir bir klinik varyanttır. Bu durum eritemli skuamlı psoriasiform lezyonlarda ortaya çıkan inatçı, steril püstüller ile karakterizedir. Püstüler psoriasis lokalize ve generalize olmak üzere iki geniş kategoriye ayrılmıştır. Lokalize form ise palmolantar püstüloz ve akropüstüloz (akrodermatitis continua Hallopeau) olarak iki grupta sınıflandırılmıştır(76).

Jeneralize Püstüler Psoriasis: Bu form eritemli zeminde, non-foliküler, saatler içinde 2-3 mm çapında steril püstüllerin gelişimi ile karakterizedir. Genellikle ateş, genel durum bozukluğu, lökositoz eşlik eder. Fleksural alanlar ve anogenital bölge tutulma eğilimindedir. Subungal tutulum tırnak kaybına neden olabilir. Püstül atakları günlerce haftalarca sürebilir, ataklar tekrarlayabilir. Hastalık, sistemik steroid kullanan psoriasis vulgarisli hastalarda tedavinin hızlı kesilmesi başta olmak üzere,

salisilatlar, iyot, lityum, fenilbutazon, oksifenbutazon, trazodon, penisilin, hidroksiklorokin, kalsipotriol ve interferonların da aralarında bulunduğu bazı ilaçlar tarafından tetiklenebilir. Kadın ve erkekler eşit oranda etkilenir. Gebelikteki formuna “impetigo herpetiformis” ismi verilmiştir. Uygun destekleyici tedavi sağlanmazsa mortal seyredebilir(73, 77).

Palmopantar Püstüloz: Palmopantar püstüloz, avuç içlerini ve/veya ayak tabanlarını etkileyen eritem, skuam, steril sarımtırak püstüller olarak görülür. Püstüller koyu kahverengi pigmentasyon bırakarak solar. Sıklıkla psoriasisın tırnak tutulumu ile ilişkilidir. HLA-Cw6 ile ilişkisinin olmaması, bazı yazarlarca psoriasis varyantı olarak kabul edilmemesine neden olmaktadır. 9:1 oranında kadın baskınlığı vardır. 40-60 yaş arası sık görülür. Hastalarda yaklaşık %95 oranında sigara içme hikayesi mevcuttur(69, 78, 79).

Akropüstüloz (Akrodermatitis continua Hallopeau): Akropüstüloz el parmaklarında ayak parmaklarından daha sık olmak üzere görülen, kronik-inatçı seyirli, enflame zeminde steril püstüller ile karakterize lokalize püstüler psoriasis formudur. Hastalar sıklıkla enfeksiyon veya travma öyküsü tarifler. Lezyonlar aylar-yıllar boyunca lokalize sebat etmeye meyillidir. Tırnak plağının yatağından ayrılması, tırnak yüzeyinde bozulma, tırnakta kırılma gibi komplikasyonlara neden olabilir. Her yaşta etkilenme izlenebilmesine rağmen, ileri yaşlarda izlendiğinde genç yaşa oranla daha sık olarak generalize forma ilerleme izlenebilir(80, 81).

1.6.5.Saçlı Deri Psoriasisı

Saçlı deri, psoriasis hastalarında en sık etkilenen bölgelerden biridir ve tek tutulum yeri olabilir. Skuamlı plakların görünürlüğü ve skuamların kıyafetlere dökülmesi nedeniyle psikososyal yönü de ağır basan bir tablodur. Skuamlar saç çizgisini aşabilir. Lokalize ve generalize tutulum izlenebilir. Kıl shaftının etrafında skuamlar yoğunlaşıp pitriazis amiantese görünümüne yol açabilir. Telogen effluviuma ya da çok nadiren skatrisyel alopesiye sebep olabilir. Psoriasis ve seboreik dermatit arasındaki ayrım zor olabilir, bazı durumlarda hem klinik hem de histolojik özellikler 'sebopsoriasis' teriminin kullanılmasına yol açacak derecede ayrım zorlaşır(82).

1.6.6.Palmopantar Psoriasis

Lezyonlar palmopantar bölgede, tedaviye dirençli, eritemli, keskin sınırlı plaklar ve sınırlı verrüköz lezyonlar şeklinde izlenir. Genellikle bilateralidir. Vücudun diğer alanlarında da etkilenme varsa tanı kolaydır, ancak yoksa tinea manuum, egzemalar, keratodermalar ile karışabilir. Avucun bilekle kesişim yerinde sıklıkla durur, el ve ayağın dorsal bölgesine doğru yayılabilir. Tırnaklarda pittingler izlenebilir. Tutulum bölgesi kronik basınç alanlarını yansıtabilir(83, 84).

1.6.7.Fleksural Psoriasis

Fleksural psoriasis, özellikle meme altları, perineal ve aksiller bölgeleri tutar ve görünümü skuamsız eritemli plaklar şeklindedir. Kandidal ve bakteriyel intertrigo, dermatofit enfeksiyonları ayırıcı tanıda akla gelmelidir(69).

1.6.8.Oral Psoriasis

Nadir görülen bir varyanttır. Psoriasis vulgaristen farklı olarak hareket edip yer değiştiren beyaz, halka şeklinde polisiklik papüller ve plaklar şeklinde presente olur. Daha az sıklıkla eritematöz yamalar ve eroziv görünebilecek atrofik lezyonlar izlenir. En sık bukkal mukoza tutulur, ardından damak ve çok seyrek olarak dişeti gelir. Oral mukozanın tüm yüzeyleri tutulabilir. Dil tutulumu söz konusu olduğunda, coğrafik dile benzer. En sık püstüler psoriasis ile ilişkilidir(85).

1.6.9.Psoriasisste Tırnak Tutulumu

Psoriasisste tırnak değişiklikleri, pitting, onikoliz, sarı-kahverengi renk değişikliği (yağ damlası lekeleri, Salmon lekeleri), subungual hiperkeratoz ve tırnak plağının kaybıyla karakterizedir. El tırnakları hastaların yarısında, ayak tırnakları ise yaklaşık 1/3 hastada etkilenir. Tırnak değişiklikleri en sık psoriatik artropatili hastalarda görülür. Tırnak matriksi tutulduğunda; pittingler, lökonişi, Beau çizgileri, tırnak plağında kırılmalar, tırnak yatağı tutulduğunda; splinter hemoraji, yağ damlası (Salmon lekesi), subungual hiperkeratoz, onikoliz, periungual bölge tutulduğunda ise paronişi görülebilir. Bu değişiklikler şiddetli olduğunda, tırnak plağı ve tırnak yatağı arasındaki adezyon kaybolur ve tırnak kaybı izlenebilir. Psoriatik tırnak değişiklikleri, özellikle subungual hiperkeratoza yol açtıklarında, onikomikozu taklit edebilir(86, 87).

1.6.10.Psoriatik Artrit

Psoriasis ile ilişkili kronik enflamatuvar artrit tablosudur. Sabahları veya uzun süre kullanılmadığında, eklemlerde tutukluk, uzun dönemde ise eroziv değişikliklerle dejeneratif eklem hastalığına sebep olabilir. Seronegatif spondiloartropatiler grubunda yer alır. Moll ve Wright, psoriatik artrit klinik prezentasyonlarını asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, distal artrit, artrit mutilans ve spondiloartropati olarak 5 gruba ayırmışlardır. Entezit, daktilit, sosis parmak gibi geniş bir kas-iskelet tutulum tablosuna sebep olabilir. Asimetrik oligoartrit en sık izlenen eklem tutulum tablosudur(73, 88).

Psoriasisli hastaların %7 ila %31'ini etkilediği ve vakaların %70'inde psoriasisin artrit öncesi mevcut olduğu tahmin edilmektedir. Her iki cinsi eşit oranda etkiler, beyaz ırkta daha sık izlenir. Tanı için kesin bir biyomarker yoktur, tanısı radyografi ile klinik tablonun desteklenmesiyle konulur. Deride, saçlı deride, tırnaklarda psoriasisin klinik ve / veya histopatolojik kanıtlarının bulunması tanıya büyük ölçüde yardımcı olur. Tırnak tutulumu, psoriasisli hastaların artrit gelişme riski altında olduğunu tahmin etmede yararlı olan tek bulgudur. Tırnak tutulumu psoriatik artritli hastaların %80'inde görülür ve bu hastaların distal interfalangeal eklem hastalığı olma olasılığı daha yüksektir. Romatoid faktör ve antinükleer antikorlar hastaların sadece %10'unda pozitif bulunur. Ayırıcı tanı osteoartrit, gut, romatoid artrit, reaktif artrit, ankilozan spondilit ve inflamatuvar bağırsak hastalığı ile ilişkili artrit içerir. Psoriasisin erken başlangıç yaşı, ciddi cilt tutulumu ve bazı HLA tipleri olası kötü prognostik bulgulardır. Hastalığın başlangıcında poliartriküler tutulum, şiddetli artrit en güvenilir göstergesidir. Tedavi diğer enflamatuvar artritlerin tedavisine benzer(73, 89, 90).

1.7.Klinik Skorlama

Klinik çalışmalarda, psoriasisin şiddetini ve tedaviye yanıtını değerlendirmek için çok çeşitli skorlama sistemleri kullanılmıştır. Yaygın kullanımlarına rağmen birçok skorlama sisteminin güvenilirliği ve geçerliliği konusunda yeterli çalışma yapılmamıştır. Hasta takibinde uygun ölçüm aracının seçilmesi kritik öneme sahiptir. En yaygın kullanılan skorlama sistemi; lezyonların eritem, skuam, infiltrasyon ve yaygınlık ölçütleri kullanılarak yapılan psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ)'dir. Ancak hiçbir skorlama yöntemi henüz hastalığı bütün yönleriyle değerlendirme yetkinliğine

sahip değildir, ayrıca hastalığın psikososyal yönü de mevcut olduğu için skorlama için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır(91).

Psoriasis hastalarının değerlendirilmesinde tutulan vücut yüzey alanının tespiti önemli yer tutar. Bu tespit için genellikle dokuzlar kuralı kullanılmaktadır: Dokuzlar yöntemi kuralı, toplam VYA'nın baş (% 9), ön gövde (üst kısım % 9; alt kısım % 9), arka gövde (üst kısım % 9; alt kısım % 9), her bacak (ön kısım % 9; arka kısım % 9), her bir kol (% 9) ve genital bölge (% 1) olarak hesaplanır(91).

PAŞİ, hastalığın görünür belirtilerine yönelik, tecrübeyle ilişki subjektif olabilen ve en sık kullanılan bir klinik skorlama sistemidir. Öncelikle baş(b), gövde(g), üst(ü) ve alt(a) ekstremitelerdeki eritem(E), deskuamasyon(D), infiltrasyon(İ) ve tutulum alanlarının yüzdeleri(A) hesaplanır. Tutulum oranı tutulum yok:0, <% 10:1, %10-30 arası tutulum:2, %30-50 arası tutulum:3, %50-70 arası tutulum:4, %70-90 arası tutulum:5, % 90-100 arası tutulum:6 puan verilir. Eritem(E), deskuamasyon(D), endüasyon(E) için ise tutulum yok:0, hafif:1, orta:2, şiddetli:3, çok şiddetli:4 şeklinde puan verilir.

Son formülize edilmiş hali ise:

PAŞİ: $[(0.1x(Eb+İb+Db)Ab) + (0.2x(Eü+İü+Dü)Aü)+(0.3x(Eg+İg+Dg)Ag) + (0.4x(Ea+İa+Da)Aa)]$ şeklindedir.

PAŞİ skoru 0-72 arasında 0.1 birimlik artışlarla bir değer alır. Bu skorlamanın bazı sınırlılıkları da mevcuttur. İlk olarak subjektif bir değerlendirme sistemidir. Ayrıca psoriasisin hastalar üzerindeki psikososyal etkileri ve hekim tarafından önemli olan “ateş, püstüler lezyonlar” gibi parametrelerin değerlendirilmeye alınmaması bu skorlama sisteminin sınırlılıklarındandır(91).

1.8.Histopatoloji

Histopatolojik tablo hastalığın tipine ve süresine bağlı olarak değişkenlik göstermektedir.

Psoriasis Vulgaris: Histopatolojik görünüm lezyonların yaşına göre değişiklik gösterir. En erken değişiklikler, seyrek yüzeysel perivasküler T lenfosit infiltrasyonu da dahil olmak üzere, non-spesifik dermal değişiklikleri içerir. Bu değişiklikleri, hafif kıvrımlı-dilate dermal damarlar, minimal dermal ödem ve spongioz, az miktarda

nötrofil ve T lenfositlerinin epidermise göçü takip eder. Dikkat çeken nokta intradermal T lenfositlerinin baskın olarak CD4(+), intraepidermal T lenfositlerin ise baskın olarak CD8(+) pozitif izlenmesidir. Erken plak lezyonlarda önceki değişikliklere ek olarak daha fazla nötrofilik infiltrasyon ve nötrofil içeren küçük parakeratoz odakları ile birlikte hafif psoriasiform epidermal hiperplazi izlenir. Bu aşamada dermisteki enflamatuvar infiltratlar, ekstrasvaze eritrositlere ek olarak genellikle lenfositler, histiyositler ve nötrofillerden oluşur. Gelişmiş plak lezyonlarda epidermal rete sırtlarının düzenli uzaması, rete uçlarının karakteristik bulböz genişlemesi, dilate ve kıvrımlı kılcal damarlar içeren dermal papillaların karşılıklı uzaması, dermal papillaların hemen üstünde bulunan epidermisin incilmesi ile karakterize özellikler içeren belirgin epidermal hiperplazi gösterir. Genellikle ortokeratoz-parakeratozdan oluşmuş hiperkeratoz izlenir. Parakeratoz alanlarında hipogranüloz izlenir. Parakeratotik alanlardaki nötrofil koleksiyonları (Munro mikroabseleri) yaklaşık %75 hastada izlenirken daha az sıklıkla da spinöz tabakada nötrofilik koleksiyon izlenir (Kogoj'un spongioform püstülleri). Nötrofiller üstteki stratum korneum'a yukarı doğru göç ettikçe, piknotik hale gelirler ve tipik olarak dermal papillaların üzerinde bulunan Munro'nun mikro abselerini oluştururlar. Plakların tedavisi sırasında başlangıçta, granüler tabaka ve ortokeratozun yeniden düzenlenmesi ile stratum corneum ve parakeratoz içinde nötrofillerin sayısında ilerleyici bir azalma izlenir. Epidermal hiperplastik değişiklikler daha sonra düzelir(86, 92-95).

Guttat Psoriasis: Guttat psoriasis lezyonları, psoriasis vulgarisin papüler lezyonlarına benzer histolojik özellikler gösterir, rete sırtlarında belirgin uzama olmadan daha az epidermal hiperplazi, hipogranüloz, nötrofiller içeren parakeratozun üzerinde genellikle ani başlangıcı yansıtan normal ortokeratoz vardır(86).

Püstüler Psoriasis: Baskın histopatolojik özellik, gelişimin farklı aşamalarında intraepidermal püstüllerin (Kogoj spongioform püstülleri) varlığıdır. Bu püstüller, psoriasisin diğer varyantlarında görülenlerden daha büyüktür ve bu nedenle klinik olarak belirgindir. Plakların üzerinde püstüller geliştiği zaman diğer histopatolojik görünüm psoriasis vulgarisle benzerdir(86).

Eritrodermik Psoriasis: Eritrodermik psoriasis lezyonları tipik olarak, erken psoriatik lezyonların histolojik özelliklerine ek olarak, yüzeysel dermal kan

damarlarının daha belirgin dilatasyonu ile stratum korneumun olmaması ile karakterizedir(86).

Tırnak Psoriasis: Karakteristik histolojik özellik, tırnak plağında pürüzlülük ve lökonishi gibi klinik özellikleri ile ilişkili olan parakeratoz odaklarıdır. Bu parakeratotik odakların dökülmesi pittinglere neden olur. Tırnak yatağının fokal hipogranüloz, parakeratozlu hiperkeratoz ve Munro mikroabseleri ve dermal papillalarda uzama, tırnak plağında yağ lekesi görünümüne neden olur. Hiponishyum ile üstteki tırnak plağı içindeki nötrofiller ve parakeratoz odakları onikolize neden olur. Yüzeysel dilate-tortüöz damarlardan eritrosit ekstrevasasyonu ise splinter hemorajilere neden olur(86).

1.9.Laboratuvar Bulguları

Psoriasisin özgün laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte epidermal turnoverı kısaltan kronik sistemik enflamatuvar bir hastalık olmasından ötürü, takiplerde hiperürisemi, hafif anemi, ESR, CRP yükseklikleri izlenebilir(96).

1.10.Ayırıcı Tanı

Tinea corporis, kronik atopik dermatit, liken simpleks kronikus, liken planus, kutanöz T hücreli lenfoma ve subakut kutanöz lupus eritematozus plak tip psoriasis ile karıştırılabilir. Psoriasisin saçlı deri ve yüz tutulumu, skuamaların varlığı nedeniyle sıklıkla seboreik dermatit ile karıştırılabilir. Sekonder sifiliz ve pityriasis rosea, guttat psoriasisten ayırt edilmelidir(84).

1.11.Tedavi

Psoriasis, genellikle uzun süreli tedavi gerektiren kronik tekrarlayıcı bir hastalıktır. Tedavi seçimi, hastalık şiddeti, komorbiditeler ve sağlık hizmetlerine erişim olanakları ile belirlenir. Psoriatik hastalar tedavi seçimi aşamasında lezyonların klinik şiddetine, etkilenen vücut yüzey alanının yüzdesine ve hastanın yaşam kalitesine bağlı olarak hafif veya orta ila şiddetli psoriasis olarak iki gruba ayrılır. Hafif ila orta dereceli psoriasis topikal olarak glukokortikoidler, D vitamini analogları ve fototerapi kombinasyonu ile tedavi edilebilir. Orta ila şiddetli psoriasis genellikle sistemik tedavi gerektirir. Psoriatik artrit gibi komorbiditelerin varlığı da tedavi seçiminde son derece önemlidir(97).

Tedavi yanıtı 12. veya 16. haftalarda değerlendirilir. Çoğu klinik çalışmada tedavi hedefi PAŞİ skorunda %75 azalmadır. %50 ve altında PAŞİ skoru azalması tedavinin başarısız olduğunu gösterir. Yeni biyolojik tedavilerin de kullanıma girmesiyle PAŞİ skorunda %90 ve üzerinde azalmaya ulaşmak beklentisi artmaya başlamıştır(98).

1.11.1.Topikal Tedavi

Nemlendiriciler: Psoriatik plakların skuamlı, hiperkeratotik yüzeyini nemlendiren ve böylece yumuşatan bir nemlendirici uygulaması, psoriasis için aktif, ancak zayıf bir tedavidir. Hastaların yaklaşık yüzde 35'inde kaşıntı, ağrı, kızarıklık, deskuamasyon ve lezyonlarda kalınlaşma, yumuşak sarı parafin veya su bazlı krem gibi nemlendiricilerin günde iki kez uygulanmasıyla azaltılır. Bu etki, stratum korneumdaki hasarın inflamatuvar sonuçlarının tersine çevrilmesinden kaynaklanabilir. Yağ bazlı nemlendiriciler, daha etkili olmakla birlikte, tedavi edilen ciltte parlaklık ve yapışıklık gibi kozmetik nedenlerle hastalar tarafından daha az tolere edilebilirler(99-101).

Keratolitikler: Salisilik asit içeren preparatlar (%2 ila %10'luk), tek başına veya kömür katranı ve topikal kortikosteroidlerle kombinasyon halinde en yaygın kullanılan keratolitik maddedir. Salisilik asit, psoriatik plakların pullu tabakalarını yumuşatır ve çıkarılmasını kolaylaştırır. Ayrıca, topikal kortikosteroidlerin veya kömür katranının emilimini artırarak etkinliğini artırır. Ancak salisilik asit tahriş edicidir ve göz kontaminasyonundan kaçınmak için özen gösterilmelidir. Gebelerde kullanımı uygun gibi görünmekle birlikte, pediatrik popülasyonda sistemik toksisite riski açısından kullanımı önerilmemektedir. Üre içeren preparatlar ise epidermal hiperproliferasyonu azaltıp, keratinosit diferansiasyonunu artırır(101, 102).

Katranlar: DNA sentez inhibisyonuyla epidermal proliferasyonu baskırlar, ayrıca antifungal, antibakteriyel ve antiparazitik etkileri de mevcuttur. Giysilerde renk değişikliği ve kötü koku oluşturabilir. Anjiogenezi ve IL15 ekspresyonunu baskılayarak etki eder. Oluşturduğu serbest oksijen radikalleri nedeniyle tahriş oluşturabilirler, bu yan etki tedaviye antioksidan eklenerek tolere edilebilir. Çocuklarda ve gebelerde çok dikkatli kullanılmalıdır, tercih edilmemeye çalışılmalıdır(102).

Kortikosteroidler: Hücre içindeki reseptörlerine bağlandıktan sonra oluşan antienflamatuar, immünsüpresif, antiproliferatif etkilerinden ötürü topikal olarak psoriasiste kullanılırlar. Lokalize ve hafif şiddetli psoriatik plaklarda ilk tercihtir. Vazokonstrüktif etki güçlerine bakarak Stoughton-Cornell tarafından 7 alt gruba ayrılmıştır. Hasta yaşı, plakların lokalizasyonu, ek komorbiditeler tedavi seçiminde etkilidir. En yüksek potense sahip preparatlar 4 haftadan uzun süreli kullanılmamalıdır. Erişkinlerde başlangıçta hastalık kontrolü için orta-yüksek poteste preparatlar kullanılmalı, daha kalın plaklarda ise yüksek potensli preparatlar tercih edilmelidir. Bebeklerde ve fleksural alanlarda ise düşük potensliler tercih edilmelidir(102-104).

Olası lokal yan etkiler atrofi, telanjiektazi, stria, purpura, rozasea, kontakt dermatit; olası sistemik yan etkiler ise Cushing sendromu, femur başı avasküler nekrozu, glokom, katarakt, intraoküler basınç artışı, uzun süreli kullanımda enfeksiyon riskinde artış olarak sayılabilir Gebelik kategorisi C'dir. Topikal kortikosteroid tedavisinin en problemli yönlerinden biri de tekrarlanan kullanımda, taşıflaksi gelişmesidir (102, 104).

D vitamini analogları: Psoriasis hastalarında monoterapi ya da kombine tedavilerde sıkça kullanılan ajanlardır. Kalsipotriol, kalsitriol, takalsitol, maksakalsitoldur olarak 4 çeşittir. D vitamini, esas olarak hücre büyümesini, farklılaşmasını ve bağışıklık fonksiyonunun yanı sıra kalsiyum ve fosfor metabolizmasını düzenlemek için D vitamini reseptörüne bağlanır. IL-2 ve IL-6 üretimini inhibe eder, interferon(IFN)-gamma ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör(GM-CSF), messenger ribonükleik asit (mRNA) transkripsiyonunu bloke eder ve sitotoksik T hücreleri ve NK hücre aktivitesini azaltır. D vitamini ayrıca kültürdeki keratinositlerin çoğalmasını engeller ve epidermal farklılaşmayı modüle eder. İmmünodülatör ve antiproliferatif etkilerinden dolayı psoriasiste topikal olarak sık kullanılmaktadır. Monoterapi olarak etkinlikleri gösterilmiş olmakla birlikte kortikosteroidlerle kombine kullanımı hem yan etkilerini azaltır hem de nüks ihtimalini azaltır(105).

Lokal yan etkiler yanma, kaşıntı, ödem, deskuamasyon, kuruluk ve eritemdir, hastaların % 35'inde izlenebilir. Altta yatan böbrek hastalığı olmadan, haftada 100gr dozu aşılmadığı sürece hiperkalsemi ve paratiroid süpresyonu gibi yan etkilerin

oluşması beklenmez. Böbrek hastalığı ya da kalsiyum metaolizma bozukluğu olanlarda kullanılmamalıdır. Kalsipotrien UVA tarafından inaktive edildiği için, eğer kullanılacaksa UVA tedavisinden sonra kullanılmalıdır. Günde 2 kere kullanılır. Gebelik kategorisi C'dir. Pediatrik popülasyonda güvenilirdir(102).

Kalsinörin inhibitörleri: Kalsinörin inhibitörleri psoriasis patogeneğinde görevli olan birçok sitokinin sentezini engelleyerek işlev görürler. Oklüzyon şeklinde kullanıldıklarında daha etkili olurlar. Kortikosteroidlerin olası yan etkilerine sahip olmadıkları için fleksural bölgelerde kullanılabilirler. En yaygın yan etki, genellikle sürekli kullanımla azalan kaşıntı ve yanma hissidir. Hayvan çalışmalarında gözlenen epitelyal tümörlerde artış riski insanlarda henüz izlenmemiştir. Günde 2 kez kullanılırlar. Hem pimekrolimus hem de takrolimus gebelik kategorisi C'dir, anne sütünde bulunur ve bu nedenle emziren anneler için önerilmez(102).

Anthralinler: T lenfosit aktivitesini azaltarak ve mitokondri üzerindeki etkileri ile keratinosit diferansiasyonunu düzenleyerek etki eden anthralinler günümüzde tedavide kullanılmamaktadır(106).

Retinoidler: Oral formlar uzun yıllardır psoriasis tedavisinde kullanılmakta olup, topikal formlar görece yenidir. Keratinosit proliferasyonu ve farklılaşmasına aracılık eden retinoik asit reseptörleri yoluyla gen düzeyinde etki ettiğine inanılmaktadır. Tazaroten, devam eden kullanımda giderek azalan kaşıntı, yanma ve eritem ile doza bağlı olarak lokal iritasyona neden olur(102).

1.11.2.Fototerapi

Fototerapi, psoriasis, egzema ve vitiligo gibi çeşitli enflamatuar cilt hastalıklarını tedavi etmek için tekrarlayan seanslarla ultraviyole (UV) ışığı kullanılmasıdır. Bu tedavi yöntemi, cilt hastalığını tedavi etmek için bitkisel özlerle birlikte doğal ışık kullanan eski Mısırlılara dayanan, dermatolojideki en eski tedavi yöntemlerinden biridir(107).

Psoriasis tedavisi için kullanılan üç ana fototerapi türü vardır: geniş bant ultraviyole B, dar bant ultraviyole B (db-UVB) ve psoralen+ultraviyole A (PUVA).

Fototerapi psoriasisde birkaç farklı yolla etkir. UV ışığı epidermis ve dermiste keratinositlerin ve T hücrelerinin apoptozunu indükler. Langerhans hücrelerinin

epidermisten göçünü indüklemenin yanı sıra mast hücresi degranülasyonunu ve histamin salınımını azaltarak immünsupresyon sağlar. Sitokin profilinde değişikliklere neden olur(108).

Dar Bant Ultraviyole B (db-UVB): UVB için ana moleküler hedef nükleer DNA'dır, UVB'nin nükleotidler tarafından emilimi çeşitli DNA foto-ürünlerinin, özellikle pirimidin dimerlerinin oluşmasına yol açar. UVB'nin DNA sentezini önleyici etkisi psoriasis gibi hiperproliferatif hastalıkların tedavisinde kullanılmasına aracı olur. Darbant-UVB ile tedavide; hücre döngüsü üzerine etkiler, antimikrobiyal etkiler ve cilt florasının değiştirilmesi, anti-enflamatuar ve immünsüpresif sitokinlerin indüksiyonu dahil olmak üzere başka birçok mekanizma da rol oynamaktadır. Darbant-UVB'nin interlökin-10 indüksiyonu, NK hücre aktivitesinde ve lenfoproliferasyonda azalma dahil olmak üzere immünsüpresif etkileri gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda 290nm dalga boyunun altında terapötik etki izlenmemiştir ve tedavide en yararlı aralık 296-313nm dalga boyu arasında bulunmuştur. Fototerapide etki gücü sıralaması da yüksekten düşüğe doğru; PUVA> db-UVB >geniş bant UVB şeklindedir(109-113).

Tedaviden önce hastadan, varsa önceden aldığı fototerapi dozları da dahil, bireysel detaylı anamnez alınmalı, olası ya da kesin kontrendikasyonları olup olmadığı tespit edilmelidir. Kesin kontrendikasyonlar kseroderma pigmentosum ve sistemik lupus eritematosus ve diğer fotosensitif hastalıklardır. Olası kontrendikasyonlar ise fitzpatrick deri tipi 1-2, fotosensitiv ilaç kullanımı, daha önce iyonize ışın kullanımı, arsenik kullanım hikayesi, bireysel ve ailesel melanom öyküsü olmasıdır. Pembe renkli fark edilebilir bir eriteme yol açan minimal ışın dozuna minimal eritem dozu (MED) denir. UVB'ye bağlı maksimum eritem ışımanın 12-15. saatleri arasında belirttiği için değerlendirme, ışıma uygulandıktan 20±4 saat sonra yapılmalıdır. Başlangıç dozu olarak MED'in %35-70'i arasında tedaviye başlanır. Haftada 2-3 seans tedavi uygulanır. 1-1.5 ayda bir tedavinin etkinliği değerlendirilmelidir. Toplamda 350 seans aşılmamalıdır. Gebelerde ve emzirme döneminde güvenlidir. Akut yan etkiler arasında eritem, yanma-batma, kaşıntı hissi, kserozis, herpes simpleks aktivasyonu ve bül oluşumu izlenebilir. Kronik yan etkiler ise erkeklerde genital tümörler, melasma, folik asit eksikliği, epidermal tümörlere eğilim sayılabilir(107, 109, 114, 115).

Psoralen Ultraviyole A (PUVA): Psoralen fotokemoterapi (PUVA) psoralen ve uzun dalga UV radyasyonunun (UVA) kombine kullanımınıdır. Psoralen ve UVA kombinasyonu, tek bir bileşen tarafından elde edilemeyen terapötik bir etki ile sonuçlanır. Cilt hastalığının remisyonu, tekrarlanan kontrollü fototoksik reaksiyonlar ile indüklenir(116).

Prensip olarak psoralen alımından sonra, UVA'nın penetrasyon özelliği ile ilgili olarak deride, fotonlardan yayılan enerjinin tutulması ve etkilerinin ortaya çıkması şeklinde etkisini gösterir(117). Reaktif oksijen radikalleri oluşturarak lipit peroksidasyonu hücre zarı hasarına neden olur ve siklooksijenaz ve araşidonik asit metabolik yollarını aktive edebilir. DNA sentezini azaltır, epidermal proliferasyonu azaltır. Lenfositlerde apoptozu indükler. En sık kullanılan psoralen 8-metoksi-psoralendir ve 330nm dalga boyundaki ışınla optimum etkileşime girip en iyi anti-psoriatik etkinlik gösterir(109).

Oral PUVA, banyo PUVA, immersiyo PUVA ve krem PUVA gibi çeşitleri vardır. Haftada 2-3 kere uygulanır. Sistemik asitretin ile kombine kullanımı etkisini güçlendirir.

Kseroderma pigmentozum, sistemik lupus eritematozus ve diğer fotosensitif hastalıkların yanı sıra herediter displastik nevüs sendromu, melanom öyküsü, Gorlin sendromu, Bloom sendromu, Cockayne sendromu, gebelik ve laktasyonda kullanımı kesin kontrendikedir. 12 yaş üzeri çocuklarda uygulanabilir ancak db-UVB pediatrik popülasyonda ilk tercih olmalıdır. Akut yan etkiler db-UVB ile benzetmekle birlikte uzun vadedeki yan etkileri katarakt gelişimi (psoralen alımında 12 saat sonrasına kadar UV absorban gözlükler kullanılmalı), aktinik keratoz, lentigo, fotoyaşlanma, dermatoheliozis, deri karsinomu gelişimi, erkeklerde genital bölgede karsinom gelişimi olarak sayılabilir(114).

1.11.3.Sistemik Tedavi

Uluslararası Psoriasis Konseyi raporuna(2019) göre sistemik tedavi başlama endikasyonları; VYA' nın %10'undan fazla tutulum, özel bazı bölgelerin tutulması (yüz, palmar, plantar, genital bölgeler, saçlı deri, tırnaklar), topikal tedaviye yanıtızsızlık veya yetersizlik olarak belirtilmiştir(118).

Metotreksat: Metotreksat (MTX), metopterinin metilasyonu ile türetilen bir folik asit antimetabolitidir. Dihidrofolik asidin tetrahidrofolik aside indirgenmesini katalizleyen bir enzim olan dihidrofolat redüktazı yarışmalı inhibe eder. Bu inhibisyon, DNA sentezi için gerekli olan deoksitimidilik asidin sentezini bloke eder ve DNA sentezi engellenir. Lenfosit proliferasyonu, interlökin-1 (IL-1), IFN- γ ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinlerin salınımını, polimorfonükleer hücrelerden serbest radikal oluşumu, bu hücrelerin adezyonunu ve nötrofil kemotaksisini engeller. Yüksek konsantrasyonlarda MTX, protein sentezini doğrudan inhibe edebilir. MTX üçlü bir anti-enflamatuvar, anti-proliferatif ve immünsüpresan etkiye sahiptir(119, 120). İlacın %90'ı böbreklerden filtrasyon ve aktif tübüler sekresyon ile elimine edilir. Dolayısıyla eliminasyonu kreatin klerensine bağlıdır. Oral ve intravenöz yollarla elde edilen biyoyararlanım %25 - %70 oranında değişkenlik gösterebilir(119).

MTX, orta ila şiddetli plak psoriasis, psoriatik eritrodermi, generalize püstüler psoriasis, tırnak psoriasis, palmoplantar psoriasis ve psoriatik artritte sistemik tedavi olarak endikedir ayrıca biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda etkinlik kaybı veya rebound fenomeni gelişmesi durumunda kurtarma tedavisi olarak kullanılabilir. MTX kombinasyon tedavilerinde, hem etkinliği korumak hem de yan etki riskini azaltmak için kullanılır. Düşük doz MTX, biyolojik ajanlara karşı antikor gelişimini engellemekte faydalıdır(119, 121).

Tedaviye 2.5-7.5 mg'lık test dozu ile başlanır ve klinik cevaba göre doz yükseltilir. İlaç 7.5 ila 30 mg'lık haftalık dozlarda, tek bir günde veya 3 doza bölünüp, art arda 2 gün boyunca 12 saatlik aralıklarla uygulanır. Dozu bölmenin nedeni, potansiyel gastrointestinal yan etkileri önlemek veya azaltmaktır. Terapötik etki genellikle tedavinin başlamasını izleyen ilk 4 ila 8 hafta içinde yavaş ve kademeli olarak ortaya çıkar(119, 122).

İlaç ciddi karaciğer hastalığı, renal yetmezlik, tüberküloz öyküsü veya diğer ciddi aktif enfeksiyonlar, aktif peptik ülser, hematolojik bozukluklar (lökopeni, anemi, trombositopeni), ilaca karşı hipersensitivite, immünsüpresyon, gebelik, laktasyon durumlarında kontrendikedir. Gebelik kategorisi X'tir. Doğrudan mutajenik etkilerinden dolayı MTX kullanan hem erkek hem kadın kontrasepsiyon uygulamalıdır. Tedavi bitiminden sonra 3 ay kontrasepsiyon önerilmektedir. Ayrıca, fetal iskelet, kardiyak ve sinir sistemi anormalliklerine neden olabileceğinden emziren

anneler de kullanmamalıdır. MTX kullanan hastalar canlı aşılarından kaçınılmalıdır(119, 123, 124).

MTX kullanımı birçok olası yan etki ve toksisite riski taşımaktadır. Hastaların yaklaşık % 60'ında stomatit, bulantı, kusma, hazımsızlık, karın ağrısı, ishal, anoreksi ve kilo kaybı gibi gastrointestinal toksisite belirtileri gelişir. Aftöz ülserler daha yüksek dozlarda MTX ile ortaya çıkar ve seyri folik asit takviyesi ile düzelir(125, 126). MTX ile ilgili en ciddi yan etkiler hematolojik, hepatolojik ve solunum sistemi yan etkileridir. Hematolojik yan etkilerden en ciddi ve hızlı gelişen miyelosüpresyona karşı dikkatli olmak gerekir, acilen folinik asitle kurtama tedavisi düşünülmelidir. MTX kullanan hastalar hepatotoksiste riski açısından düşük riskli ve yüksek riskli olarak 2 grupta değerlendirilir. DM, hiperlipidemi, alkol kullanımı gibi yüksek risk grubundaki hastalarda tedavi başlangıcında ve kümülatif doz 1-1.5 gr'a ulaşınca karaciğer biyopsisi önerilmektedir. Düşük risk grubunda ise kümülatif doz 3.5-4 gr'a ulaşınca karaciğer biyopsisi yapılması ve tedavinin değiştirilmesi önerilmektedir. Son yıllarda çalışılan non-invaziv bir yöntem olan serum prokollajen III amino terminal propeptid (PIIINP) seviyesi hepatik fibrinojenik aktivite ile korelasyon gösterir ve biyopsi ihtiyacını azaltır, ancak biyopsi altın standarttır. Olası pulmoner yan etkiler ise interstisyel pnomoni, pulmoner fibroz, bronşit, pulmoner ödem, pleurit ve plevral efüzyon olarak sayılabilir(119, 127-129).

Asitretin: Asitretin, epitel dokusunda hücre farklılaşmasını ve çoğalmasını kontrol eden ikinci nesil bir retinoiddir. Etretinatın aktif metabolitidir. Retinoidler, nükleer reseptörleri aktive ederek ve gen transkripsiyonunu düzenleyerek biyolojik etkilerini ortaya çıkarır. Retinoidlerin psoriasis üzerindeki etkilerini gösterebildikleri moleküler mekanizma kesin bilinmemektedir. Asitretinin epidermisin hücrel farklılaşmasını modüle ettiği ve plakların deskuamasyonuna, eriteminin ve kalınlığının azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Stratum korneum'un kalınlığını ve psoriasise bağlı epidermis ve dermiste inflamasyonu azalttığına dair histolojik kanıtlar da vardır. Vasküler endotelial büyüme faktörü yapımını baskılar, nötrofil kemotaksisini ve aktivasyonunu inhibe eder ve IL6 tarafından TH17 indüksiyonunu engeller(130-133).

Püstüler ve eritrodermik psoriasis, plak psoriasise oranla asitretin monoterapisine daha duyarlıdır. Genel olarak, asitretin plak psoriasiste fototerapi veya diğer sistemik ajanlarla kombinasyon halinde kullanılır.

Asitretin püstüler psoriasisde ilk tercih tedavilerdendir. Genellikle, generalize püstüler psoriasisin tedaviye yanıtı, asitretinin başlamasından sonraki 10 gün içinde elde edilir. Asitretin ayrıca palmoplantar püstüloz tedavisinde de düşünülmelidir. Asitretin ile monoterapi istenen sonuçları elde edemiyorsa, fototerapi ile kombinasyon genellikle yanıtı artırır. Retinoid tedavisi hiperkeratoz ve püstülasyon derecesini azaltır. Eritrodermik psoriasisde genellikle 25mg/gün başlangıç dozunda asitretin tedavide kullanılabilir(132).

Asitretin plak ve guttat psoriasisde çok daha yavaş etkilidir, ancak bu durumlarda, PUVA ve UVB'ye yanıtı önemli ölçüde artırabilir. Günde 10 ila 25 mg asitretin, PUVA'ya ve UVB'ye daha hızlı ve daha etkili yanıt alınmasını sağlar. Ayrıca, bir fototerapi rejimine retinoidler eklendiğinde, önemli ölçüde daha düşük ultraviyole dozları yeterli olur ve çalışmalar retinoidlerin kutanöz malignitelerin gelişimini baskıladığını göstermiştir(134-136).

Tedavi öncesinde hastadan detaylı bir öykü alınmalı, karaciğer böbrek hastalığı, lipid metabolizma bozukluğu, alkol kullanımı, kas iskelet sistemi hastalığı, DM öyküsü titizlikle sorgulanmalıdır. Gebelik kategorisi X tir, eğer mecbur kalınıp kullanılırsa ilacın bırakılmasından itibaren 3 yıl boyunca mutlak kontrasepsiyon uygulanması gerektiği hastaya anlatılmalıdır. Erkek hastalarda semene geçen miktar klinik açıdan anlamlı bulunmamıştır. Tedavi başlangıcında karaciğer böbrek fonksiyonları, lipid profili, açlık kan şekeri, gebelik testi uygulanmalıdır. Gebelik testi her ay, diğer testler 3 ayda tekrar edilmelidir. Tedavi bitiminden sonraki 3 yıl boyunca kan bağıışı yapılmamalı, tedavi süresince de etrenitata dönüşme ihtimalinden ötürü alkol kullanımı yasaklanmalıdır. Orta ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu, ciddi böbrek yetmezliği, gebelik ve laktasyon, üç yıl kontrasepsiyon sağlanamayacak üreme çağındaki kadın hasta, alkolizm durumlarında asitretin kullanımı kesin kontrendikedir. Olası yan etkiler olarak keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kseroz, palmoplantar deskuamasyon, ağız-göz kuruluğu, konjuktivit, tırnaklarda incelme, tırnak etrafında pyojenik granülom, saçlarda seyrelme gibi deri ve mukoza yan etkilerinin yanı sıra psödotümör serebri, toksik hepatit, dislipidemi sayılabilir(104).

Siklosporin: Siklosporin farklı psoriasis formlarında kullanılabilen, etkili bir T hücre inhibitörüdür. Siklofiline bağlanıp oluşturduğu kompleks aracılığıyla kalsinörin inhibisyonu ve T hücresi sinyal yollarını inhibe eder. T

lenfosit fonksiyonunu ve interlökin (IL) -2'yi inhibe eder. ICAM-1 in ekspresyonunu azaltır. Dentritik hücreler üzerinde baskılayıcı etkileri vardır. TNF-alfa, IL-17, IL-22 sentezini azaltır. Psoriasis patogenezinde de yer alan VEGF ekspresyonunu azaltır(137-141).

Psoriasis tedavisinde önerilen başlangıç dozu, ikiye bölünerek alınacak şekilde 2,5mg/kg/gündür. İstenirse doz 2. haftadan itibaren 0,5-1,0 mg/kg şeklinde artırılabilir. Kullanılan toplam sürenin 2 yılı geçmemesi tavsiye edilir(142). Yapılan çalışmalarda 12-16 haftalık bir sürede 2.5 ila 5 mg/kg/gün dozlarında siklosporinin, hastaların % 80 ile % 90'ında hızlı ve önemli bir iyileşme sağladığı saptanmıştır(59, 143, 144). Siklosporin ayrıca püstüler, eritrodermik ve tırnak psoriasisinin tedavisinde de etkilidir(145-147).

Güçlü imünsüpresif etkilerinde ötürü olası deri malignite riski açısından fototerapi ile kombinasyon önerilmez. MTX ile birlikte kullanımı da ciddi immünsüpresyona sebep olur. Gebelik kategorisi C olup şiddetli püstüler psoriasisde kullanılabilir. Pediatrik popülasyonda da 3.5mg/kg/gün dozunu aşmadan kullanılabilir(114, 148, 149).

Siklosporinin olası yan etkileri arasında hipertansiyon, nefrotoksisite, hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi, hiperürisemi, gingival hiperplazi, karaciğer fonksiyon testlerinin bozulması, bulantı, kusma, karın ağrısı, baş ağrısı, enfeksiyon riskinde artış, hipertrikoz, lenfoproliferatif hastalık riski sayılabilir. Sitokrom p-450 enzim sistemi üzerinden metabolize olduğundan, bu sistemi etkileyen ilaç, yiyecek ve içeceklerle birlikte alınmamalıdır(114).

Diğer tedaviler başarısız olduğunda psoriasis tedavisinde hidroksiüre, azatiyoprin, sülfasalazin, oral takrolimus ve 6-tiyoguanin etkili bir şekilde kullanılmıştır(150).

Biyolojik Tedaviler : Psoriasis tedavisi bağlamında, biyolojik ajan teriminin şu anki kullanımı, monoklonal antikorlar ve reseptör füzyon proteinleri dahil olmak üzere karmaşık tasarlanmış molekülleri ifade eder. Biyolojik ajanlar spesifik enflamatuvar yolları hedeflerler. En eski biyolojik ajanlar, T hücrelerinin aktivasyonunu ve göçünü hedefleyen, alefacept ve efalizumab molekülleri kapsar. Daha yeni olarak etanersept, infliksimab ve adalimumabı kapsayan TNF-alfa inhibitörleri ve en yeni

grup olarak ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab, brodalumabı kapsayan IL-23 / Th17 yolunu hedefleyen diğer biyolojik ajanlardandır(97).

Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Tedavi Sırasında Değerlendirme: Biyolojik tedavi başlanmadan önce hastalarda olası risk faktörlerini saptamak için ayrıntılı anamnez alınması, fizik muayene yapılması, daha önce kullandığı ilaçların değerlendirilmesi ve gerekli laboratuvar tetkiklerinin göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Daha önce kullandığı ilaçlar, süreleri ve yan etkileri öğrenilmelidir. Kendisinde ve ailesinde tüberküloz anamnezi, demiyelinizan hastalık ve malignite hikayesi titizlikle sorgulanmalıdır(114). Hemogram, idrar tetkikleri, karaciğer-böbrek fonksiyon testleri, HIV-hepatit paneli, CRP, gebelik testi, akciğer grafisi, tüberküloz testleri yapılması gereken testlerdendir. Bu testler tedavi başlangıcında ve tedavi devamında da belirli aralıklarla tekrarlanmalıdır(151-153). Aktif enfeksiyonlar ve tüberküloz, immünsüpresif tedavi, malignite(tedavi edilmiş melanom dışı deri kanserleri ve 5 yıl önce tedavi almış olan maligniteler hariç), demiyelinizan hastalıklar, 3 ve 4 derece konjestif kalp yetmezliği, ilaç hipersensitivitesi kesin kontrendikasyonlardır. 200 seanstan fazla PUVA tedavisi, 350 seanstan fazla UVB tedavisi, HIV(+)liği, hepatit B-C(+)liği, 1 ve 2 derece konjestif kalp yetmezliği, canlı aşılar da rölatif kontrendikasyonlardır(114).

TNF-alfa blokörleri

İnfliksimab: İnfliksimab, çözünür ve membrana bağlı TNF-alfa'yı bağlayarak TNF-alfa'nın biyolojik aktivitesini nötralize eden kimerik bir IgG1 monoklonal antikorudur. Transmembran TNF- α 'ya bağlanabilir, kompleman fiksasyonu ve antikor aracılı sitoliz oluşturur. Aynı zamanda TNF- α ile stabil kompleksler meydana getirir. Konvansiyonel tedavilere dirençli psoriasis ve psoriatik artrit endikedir(114, 154). Endotelyal adezyon moleküllerinin üretimini azaltır, keratinosit proliferasyonunu inhibe eder, proenflamatuar sitokin salınımını inhibe eder(155).

İnfliksimab, psoriasis ve psoriatik artrit için 0, 2 ve 6. haftalarda ve her 8 haftada bir 5 mg / kg'lık bir dozda intravenöz olarak uygulanır. Hastaların yaklaşık % 80'i 10. haftada PASİ75'e ulaşır. Gebelik kategorisi B'dir(156). İnfliksimab tedavisiyle alınan klinik yanıt hızlı olmakla beraber, zamanla etkinlik kaybı da izlenebilmektedir. İnfliksimaba karşı koruyucu antikor gelişimini engellemek için tedaviye düşük dozlarda

MTX eklenebilir(151, 155, 157). Bir çalışmaya göre, 10 haftalık infliksimab tedavisinden sonra Dermatoloji Yaşam Kalitesi Endeksinde % 91 iyileşme meydana geldiği saptanmıştır(158).

Etanersept: Etanersept TNF-alfa reseptörünün hücre dışı bölgesi olan p75 subunitini ve ona bağlı olan insan immünoglobülin G1 Fc parçasını içeren, dolaşımdaki TNF-alfanın etkilerini yarışmalı inhibe eden dimerik yapıda bir füzyon proteinidir(159).

Psoriasisteki tedavi şeması; indüksiyon fazında 0-12 hafta boyunca haftada 2x25 ya da 2x50mg kullanımı, indüksiyonda PAŞİ75'e ulaşılmışsa idamede 50mg/hafta, PAŞİ-75'e ulaşılamamışsa ise 2x50 mg/hafta şeklindedir(114). Yapılan çalışmalarda 12 hafta boyunca haftada 2x50mg etanersept kullanan hastalarda PAŞİ75'e ulaşma oranı (%47-49) plaseboya oranla (%3-5) anlamlı bulunmuştur. 24. haftada ise PAŞİ75 oranının %59 olarak izlenmiştir(160-162).

Gebelik kategorisi B'dir ancak elde yeterli düzeyde randomize klinik çalışmalar bulunmadığı için gebelik ve laktasyonda kullanılması önerilmemektedir(114).

Adalimumab: Adalimumab ilk tamamı insan monoklonal antikorudur. Çözünür ve membrana bağlı TNF-alfa'ya bağlanır. TNF-alfa ile p55 ve p75 hücre yüzey reseptörlerinin etkileşimini engelleyerek işlev görür(163). Uygulama dozu ilk hafta 80mg, ikinci hafta 40mg, sonra ikişer hafta aralıklarla 40mg'dır(164). Bir faz III çalışmasından elde edilen sonuçlara göre adalimumab kullananlarda 16. haftada PAŞİ75'e ulaşma oranı %71 iken bu oran plaseboda %7 olmuştur(165). Gebelik kategorisi B'dir (156).

İnterlökin Blokörleri

Ustekinumab: Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak protein alt birimi olan p40'ı hedefleyen bir insan IgG1 monoklonal antikorudur. Böylece miyeloid dentritik hücrelerden salınan IL12 ve IL23 aracılığıyla naif T lenfositlerinin Th1 ve Th17'ye dönüşümü engellenir. Psoriasis patogenezinde önemli rol oynayan IL-12/Th1 ve IL-23/Th17 yolu inhibisyonu aracılığıyla tedavide kullanılır(166).

Ustekinumab, 100 kg veya daha az olan hastalara 45 mg ve 100 kg'dan daha ağır olan hastalara 90 mg olarak verilir. 45 veya 90 mg'lık her bir subkutan doz, 0, 4. haftada, daha sonra her 12 haftada bir verilir(167).

Psoriasis hastaları üzerinde yapılan iki faz III çalışması, 0 ve 4. haftalarda 90 mg ustekinumab ile tedavinin, plasebo grubunda %3.1 ve %3.7 ile karşılaştırıldığında, 12. haftada sırasıyla %66.4 ve %75.7 oranında PAŞİ75 yanıtları ile sonuçlandığını göstermiştir. 28. Haftada ise gruplarda sırasıyla % 78.5 ve % 78.6 oranında PAŞİ75 yanıtı elde edilmiştir(168, 169).

Sekukinumab: Sekukinumab, IL-17A'ya seçici olarak bağlanan ve nötralize eden rekombinant, yüksek afiniteli, tamamen insan bir immünoglobulin G1/kappa monoklonal antikordur. 2015 yılında psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. IL-17A, çeşitli kronik inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olan ve plak psoriasisin patogenezinde önemli bir rol oynayan bir pro-enflamatuvar sitokindir(170).

Kullanım dozu 0. 1. 2. 3. 4. Haftalarda ve sonraki her 4 haftada bir 300mg subkutan şeklindedir(114). Yapılan faz III çalışmalarda 12. haftada PAŞİ75'e ulaşan hastaların oranı, sekukinumab 300 mg ile %75.9-86.7 ve plasebo ile % 0-4.9 aralığında saptanmıştır(170-172).

İksekizumab: Pro-inflamatuvar sitokin olan IL17A'yı nötralize eden insan IgG4 monoklonal antikorudur. 2016 yılında psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. 6-18 yaş arası için de 2020 yılında onay almıştır. Başlangıç dozu olarak 160mg'ı takiben 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80mg uygulanır. İdame dozu ise her 4 haftada bir 80mg'dır. Dirençli hastalarda 2 haftada bir 80mg dozda yapılması gerekebilir. Yapılan bir çalışmada 12. haftada iksekizumab kullanan hastaların %84.2'si PAŞİ75'e ulaşırken, PAŞİ90'a ulaşan hasta oranı %65.3, hastaların %35'i PAŞİ100 değerine ulaşmıştır(173, 174).

2.ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, yoğun immünolojik aktivite, lipid akümülayonu, düz kas hücresi çoğalması, apoptoz, nekroz, fibrozis ve lokal enflamasyon ile karakterize dolaşım sisteminin kronik enflamatuvar bir hastalığıdır. Bu hastalık öncelikle büyük ve orta boy arterlerin intimasını etkiler. Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık dahil birçok dolaşım sistemi problemlerine sebep olarak morbidite ve mortaliteye yol açar(175).

Kolesterol, trigliseritler ve lipoproteinler, ateroskleroz patogeneğinde rol oynar. Artan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve trigliserit konsantrasyonları, aterosklerotik plakların oluşumundan sorumludur. LDL partiküllerinin damar duvarında tutulması, ateroskleroz patogeneğinde ilk adım olarak kabul edilir. Subendotelyal LDL, oksidatif strese artış durumlarında (sigara içme, hipertansiyon, hiperglisemi ve hiperlipidemi), reaktif oksijen radikalleriyle etkileşime girerek oksidasyona uğrar. Okside-LDL monositlerin endotele tutunmasını ve makrofaj koloni uyarıcı faktörlerin sentezini artırır. Reaktif oksijen radikalleri ile oksidasyona uğramış olan LDL (okside-LDL), makrofajlar üzerindeki sınıf-A çöpçü reseptörleri (SR-A 1-2) ve sınıf-B çöpçü reseptör kümesi-36 (CD36) için ligand olarak davranmaya başlar ve makrofaj birikimine aracılık eder. Makrofajlar tarafından fagosit edilen okside-LDL köpük hücresi oluşumuna neden olur. Ayrıca okside-LDL, ICAM ve VCAM gibi adezyon moleküllerinin artışına sebep olarak daha çok makrofajın endotele bağlanmasını sağlar. Aktive olan makrofajlar tarafından salgılanan reaktif oksijen radikalleri, metalloproteazlar, IL-1, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18, ve TNF- α ile T-lenfositleri de uyarak bölgede enflamasyonun devamına neden olur. Enflamasyonun devam etmesi durumunda önce yağlı çizgilenme olarak başlayan ateroskleroz, ilerleyen süreçte aterosklerotik plak halini alır(175-177).

Nitrik oksit (NO) vasküler tonus, kan basıncının düzenlenmesi, fibrinoliz ve lökosit-trombosit adezyon regülatörü olarak görev yapan bir moleküldür. Serbest radikallerin ortamda arttığı kronik oksidatif stres durumlarında, ortamda tetrahidrobiopterinin de azalmasıyla NO miktarı azalır, endotel hücre hasarı oluşur. Bu durum da ateroskleroza zemin hazırlayan faktörlerden birisidir(178).

Aterosklerotik plaklarda antijen sunan hücrelerin yüzeyinde eksprese ettikleri antijenler ve makrofajların sentezledikleri sitokinler aracılığı ile TH1 T lenfositler de

olaya dahil olurlar. IFN- γ , TNF ve IL-1 sentezini artırarak enflamasyona katkıda bulunurlar(179).

2.1.Psoriasis ve Ateroskleroz

Psoriasis ve ateroskleroz, Th1 ve Th17 gibi efektör T lenfositlerinin hastalık patogenezinde ve ilerlemesinde rol oynadığı hastalıklardır. Regülatuar T hücreleri de, bu iki hastalıkta fonksiyonları değiştirilmiş, antienflamatuar görevleri olan hücrelerdir. Psoriasis ve ateroskleroz, birçok benzer enflamatuar mekanizmaya sahiptir. Psoriasiste, tümör nekroz faktörü-alfa(TNF-a)'nın lokal olarak artışı, doğal ve kazanılmış immünitinin fonksiyonları, keratinosit proliferasyonu ve psoriatik plakların gelişimini başlatır. Aterosklerozda, enflamatuar hücreler hasarlı endotel bölgelerinde birikir, aterosklerotik plakların gelişimine katkıda bulunur ve plak instabilitesine ve nihai miyokard enfarktüsüne aracılık eder. Ayrıca psoriasisin artmış ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu ve inflamasyonun psoriasis ve ateroskleroz arasında önemli ortak nokta olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur(180-183).

Psoriasis ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkinin altında yatan mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamasına rağmen, her iki hastalıkta da temel rol oynayan inflamasyonun ortak bir patojenik zemin sağladığı görülmektedir(184).

Hücreler arası adezyon molekülleri (ICAM'lar), vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAM-1) ve ayrıca integrinlerin bazıları vasküler endotelde sıkı bir şekilde adezyona aracılık ederken, trombosit-endotel hücre adezyon molekülleri (PECAM-1) ise hücrelerin vasküler yataktan vasküler ve perivasküler dokuya migrasyonuna aracılık eder. Enflamatuar hücreler tarafından eksprese edilen selektin ligandları ile endotelial hücreler tarafından eksprese edilen selektinler (E ve P-selektin) arasındaki etkileşim sonucunda, immün sistem hücreleri kan damarı duvarı boyunca yuvarlanırlar. Ateroskleroz ve instable plak oluşumunda bu adezyon moleküllerin önemli işlevleri vardır. Benzer şekilde, ICAM-1 ve VCAM-1 dahil olmak üzere birçok adezyon molekülünün psoriasiste upregülasyonu, psoriatik patogeneizde işlev gördüklerini düşündürür(185-188).

Histolojik olarak, psoriasis ve ateroskleroz, T lenfositler, monositler/makrofajlar, nötrofiller, dendritik hücreler (DC'ler) ve mast hücrelerinden

oluşan infiltrasyonlarla ortak özellikler gösterir. Psoriasis ve aterosklerozda sitokin ağı esas olarak IFN-gama, IL-2 ve TNF-alfa gibi Th1 tipi sitokinlerle karakterizedir. IFN-gama ve TNF-alfa, diğer sitokinlere, kemokinlere ve büyüme faktörlerine ek olarak IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve TNF-alfa'yı üretmek için keratinositleri uyarır. IFN-gama hem psoriasiste hem de aterosklerozda önemli bir mediatördür, MHC-2 ve ICAM ekspresyonunu artırır. TNF-alfa keratinosit proliferasyonunu indükler ve hızlandırır. TNF-alfa ayrıca T lenfosit ve makrofajlardan sitokin ve kemokin üretimini ve vasküler endotelial hücreler üzerindeki adezyon moleküllerinin ekspresyonunu uyarır(180-183, 189-191).

IL-8 nötrofiller için güçlü bir kemotaktik medyatördür. Ayrıca, IL-8, IL-1 ve TNF-a hücre adezyon molekül ekspresyonunu artırarak, hem aterosklerozda hem de psoriasiste nötrofil aktivasyonunu ve kemotaksisini artırır. IL-6 T hücre aktivasyonunu sağlar, keratinosit proliferasyonunu uyarır, aynı zamanda akut faz yanıtına aracılık eder. CRP salınımını sağlar ve bu durum olumsuz kardiyovasküler risk profili ile ilişkilidir. CRP kanda toksik metabolitleri bağlar ve detoksifiye eder. İnflamasyonu artırır. Serum CRP seviyeleri hastalık şiddeti ile orantılıdır. CRP seviyeleri hastalık şiddetinin takibinde kullanılır. Serumdaki düşük miktarlardaki CRP, hs-CRP testi ile daha yüksek hassasiyette tespit edilebilir. Psoriatik hastalarda yüksek IL-6 ve CRP seviyeleri tespit edilmiştir(192-196).

Aterosklerozda ve psoriasiste proanjiogenik özellikleri olan TNF-alfa, IL-8, IL-17 ve VEGF yüksek saptanmıştır aynı zamanda VEGF psoriasiste potansiyel keratinosit proliferasyonunu indükleyen bir mediatördür(197, 198)

Psoriasis ağırlıklı olarak TH1 olmak üzere TH1 / TH17 lenfositler aracılı bir hastalıktır. TH17 lenfositlerin psoriasis patogeneziindeki rollerine yönelik kanıtlar zamanla artmakla beraber, Th17 hücre yanıtının çeşitli kardiyovasküler hastalıklarda önemli bir rolü olduğu da görülmektedir. IL17, hücrelerden IL12 ve IL23 üretimini stimüle eder. IL12 yanıtının koroner aterosklerozda rolü olduğu düşünülmektedir. Ayrıca CD4+ T lenfositleri tarafından üretilen IL-17, keratinositler tarafından pro-enflamatuar sitokinlerin daha fazla üretilmesini sağlamak için, pozitif feed-back ile enflamasyonun artarak devamını stimüle eder. Bu şekilde, psoriasisteki sitokin ağı kendi kendine devam eden bir süreç haline gelebilir. Böylece, enflamatuar hücrelerin

aktivasyonu ile birlikte pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimi hem psoriatik hem de aterosklerotik lezyonların gelişmesine katkıda bulunabilir(191, 199, 200).

Psoriasis ile hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için de çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda çeşitli statin tedavileri ile hiperlipidemi tablosu düzelirken PAŞİ skorunda da azalma izlenmiştir. Çalışmalarda ayrıca aşırı kilo, sigara kullanımı ve beta-bloker alımının psoriasis ile ilişkisini doğrulanmıştır. Bu durumların aynı zamanda sistemik enflamasyonu arttırdıkları ve kardiyovasküler hastalıklara yol açabildikleri bilinmektedir(201-203).

2.2.Ateroskleroz Şiddetinin Nicel ve Objektif Değerlendirilmesi

Aterosklerozun başlangıcı olan yağlı çizgilenmeler hayatın ilk günleri oluşmaya başlayıp, risk faktörlerinin de varlığında erişkin yaşlarda aterosklerotik plaklar haline gelir. Oluşan aterosklerotik plaklar, periferik damarlarda oluştuğunda periferik arter hastalığı, merkezi sinir sistemini besleyen damarlarda oluştuğunda serebrovasküler olaylar, koroner damarlarda oluştuğunda miyokard enfarktüsü gibi hastalıklar meydana gelir. Bu durumlar meydana geldiğinde aterosklerotik hastalık genellikle ilerlemiş seviyede olduğundan, ateroskleroza erken evrede tespit edip önlem almak hayati önem arzeder.

Bu tespit yöntemlerinden birisi de karotis intima-media kalınlığının ölçümüdür. Çocukluktan erken yetişkinliğe kadar karotis intima-media kalınlığı, karotis ağacının tek aterosklerotik belirticidir. Karotis intima-media kalınlığı, yaş, cinsiyet ve kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiyovasküler olaylar için kabul edilmiş bir belirteçtir(204).

2.3.Karotis İntima Media Kalınlığı

Ateroskleroz kronik, multifaktöryel ve tüm arteriyel sistemi tutabilen bir hastalıktır. Bu nedenle, arteriyel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişikliklerin ciddiyeti, arteriyel sistemdeki diğer bölgelerin de aterosklerotik tutulumu hakkında bilgi verir. Bu bağlamda özellikle koroner arterler, karotid arterler ve femoral arterler arasındaki ilişki önemlidir. Ateroskleroz gelişiminde etkili olan benzer laminar akım özelliklerine sahip olmaları, femoral ve karotis arteriyel sistemlerin kolay görüntülenebilme imkanları, dolayısıyla bu arterlerdeki aterosklerozun yaygınlığının belirlenmesi, eşlik eden koroner aterosklerozun varlığı

ve ciddiyeti hakkında da bilgi verebilir. B-mod ultrasonografi ile aterosklerotik plak yokken arter duvarındaki değişiklikler ucuz, güvenilir ve tekrar edilebilir bir yöntem olarak izlenebilmektedir. Ultrasonografi kullanarak intima ve media tabakalarının birbirinden ayrılması mümkün değildir. İntimal kalınlaşma esas olarak intimada oluşan ateroskleroz nedenli iken, media kalınlaşmasında esas sorumlu faktör düz kas hipertrofisidir. Vasküler yataktaki aterosklerozun erken değişiklikleri olarak hastalarda endotel disfonksiyonu veya her iki tabakanın ortak etkilenmesinin göstergesi olan intima-media kalınlaşmasının araştırılabileceği düşünülmektedir. KİMK'in kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. Bununla birlikte artmış KİMK'in, uzun dönem takiplerde asemptomatik hastalarda koroner arter hastalığı ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da saptanmıştır(205-209).

Yapılan çalışmalarda bölgesel genetik varyasyonlar, coğrafi farklılıklar gibi nedenlerle KİMK açısından uluslararası geçerli bir skorlama sistemi olmamasına rağmen genel olarak, erkeklerde ve yaş ilerledikçe kalınlık daha fazla olarak ölçülmüştür. Sağlıklı ve kardiyovasküler risk faktörleri olmayan 20-60 yaş arası erişkinlerde yapılan bir çalışmada, ortalama KİMK kadınlarda 0.556 mm, erkeklerde ise 0.573 mm olarak saptanmıştır ve yıllık artış hızının sırasıyla 0.018 ve 0.034 mm olduğu saptanmıştır. Başka bir çalışmada da ana karotiste intima-media kalınlığının yıllık artışı 0.04mm olarak saptanmıştır. Yaş tabanlı referans değerler mevcut olmamasına rağmen gençlerde 0.75mm ve üzeri, o yaş grubundaki ortalamadan 1-2 standart sapma üzerindeki artış anormal kabul edilebilir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayınladığı kılavuzda, hipertansif hastalarda hedef organ hasarı açısından bakılan karotis intima-media kalınlığının >0.9 mm olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir(210-214).

Finlandiya'da 1288 sağlıklı kişi üzerinde yapılan araştırmada, kişiler 1 yıl boyunca takip edilmişler ve ana KİMK ile koroner kalp hastalığı geliştirme riski arasında ilişki bulunduğu gösterilmiştir. Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda, 65 yaş üstü 5000'den fazla kişi ortalama 6.2 yıl izlenmiş ve intima-media kalınlığı değerindeki yıllık artışla paralel olarak inme ve koroner arter hastalığı gelişiminin de arttığı tespit edilmiştir(215, 216)

Yapılan birçok çalışmada kardiyovasküler risk markerları olan hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi(217, 218), CRP yüksekliği(219), VKİ'nde artış(220) ve hipertansiyon(221, 222), yüksek KİMK ile korele bulunmuştur.

Sonuç olarak KİMK ile subklinik ateroskleroz ve koroner arter hastalığı gelişme riski arasında kuvvetli bir bağlantı vardır. Ateroskleroza yol açabilen psoriasis gibi sistemik enflamatuvar hastalıklarda, uygun markerlar ve uygun görüntüleme yöntemleri kullanılarak subklinik aterosklerozun varlığının ve şiddetinin tespit edilebilmesi, hayatı tehdit eden inme, miyokard enfarktüsü gibi akut komorbiditelerin risk puanlaması ve önlenmesi açısından önemlidir.



3. MİKROBİYOM VE DERMATOLOJİ

Mikrobiyom, aynı anda bağırsakta/deride yaşayan mikroorganizmalar (bakteriler, mantarlar, arkeler ve virüsler) topluluğu olarak tanımlanır. Barsak mikrobiyomu ve insan sağlığı uzun yıllardır tıp disiplininde ilgi görmüştür. 1907 yılında Metchnikoff, sağlıklı ve uzun ömürlü olmanın bağırsak mikrobiyotasıyla yakından bağlantılı olduğunu öne sürmüştür(223).

Son on yılda, modern dizileme yöntemlerinin ortaya çıkışı, insan bağırsak mikrobiyomunun bileşimini tanımlamaya yardımcı olmuş ve sağlıklı bağırsak mikrobiyomunun ana özelliklerini ortaya koyulmasını sağlamıştır. Genel olarak sağlıklı bir barsak mikrobiyotası 2 filumdan oluşan bakteriler (Bacteroidetes ve Firmicutes), ökaryotlar (Candida , Malassezia ve Saccharomyces gibi) ve virüslerden (esas olarak bakteriyofajlar) oluşur. Yapılan araştırmalarla sağlıklı bağırsak mikrobiyotasının, doğal ve adaptif bağışıklık sistemlerini düzenleme yeteneği gibi birçok önemli fizyolojik işlevin korunmasına katkı verdiği anlaşılmıştır. Bağırsak mikrobiyotasının iyi olmasının çeşitli fizyolojik işlevlerin yerine getirilmesinde çok önemli olduğunu gösterilmiştir. Bunlar arasında gıda metabolizması, patojenlere karşı koruma ve mukozal bariyerin bütünlüğünün korunması yer alır(224-228).

Barsak mikrobiyom kompozisyonun bozulması olarak nitelendirilen disbiyoz, son yıllarda birçok tıp disiplininde ve dermatolojide bazı hastalıklarla ilişkilendirilmektedir. Sistemik lupus eritematozus, atopik dermatit, psoriasis, alopesi areata hastalarında yapılan disbiyoz çalışmalarında, mikrobiyom kompozisyonu yönünden hastalarda sağlıklı insanlara kıyasla kaydedeğer farklılıklar saptanmıştır(229).

Disbiyozun otoimmün/sistemik enflamatuvar hastalık patogenezindeki olası etkileri arasında, asetat, propiyonat, heptanoat ve heksanoat gibi bağırsak bariyeri modülasyonunda ve enflamatuvar/bağışıklık tepkisinin düzenlenmesinde rol oynayan kısa zincirli yağ asitlerinin üretiminde bozulma, TH-1 ve TH-17 fenotipine polarizasyonu kolaylaştırma, bariyer fonksiyonunu bozulmasıyla self-antijenlerle çapraz reaksiyona giren epitopların sistemik translokasyonu ve bunların pro-enflamatuvar sitokin sentezini indüklemesi, bağırsak ve sistemik inflamasyonun belirteçleri olan pro-inflamatuvar protein RANKL ve salgısal IgA'nın artması, anti-enflamatuvar sitokin salınımının baskılanması sayılabilir(230-234).

3.1. Psoriasiste Mikrobiyom

İnsan barsak mikrobiyomu nutrisyonel fonksiyonların sağlıklı çalışmasında, bağışıklık sistemimizi düzenlenmesinde ve genel insan sağlığının korunmasında önemli bir rol oynar. Mikrobiyom tip 1 DM, romatoid artrit, enflamatuvar barsak hastalığı ve psoriasis gibi çeşitli inflamatuvar ve sistemik otoimmün hastalıklarda giderek daha fazla ilgi konusu olmuştur. Mikrobiyomun düzensizliği ve normalde mikrobiyomumuzda sahip olduğumuz simbiyotik ilişkilerin bozulması patojenik suşların aşırı çoğalmasına sebep olabilir ve sonuç olarak bizi belirli hastalıklara yatkın hale getirebilir.

Kutanöz mikrobiyom çalışmaları psoriatik cildin mikrobiyomunda ilginç kompozisyon eğilimleri ortaya koymuştur. Psoriatik lezyonlarda propionibacterium'un nispi azaldığı izlenmiştir. Propionibacterium, deride bağışıklık sistemini düzenleyen kısa zincirli yağ asitlerini sentezleyen mikrobiyomun önemli bir bileşenidir. Propionibacterium kaybı bağışıklık toleransının azalmasına ve psoriatik inflamasyon için risk artışına yol açabilir. Bazı çalışmalar psoriasis lezyonlarında daha yüksek streptococcus seviyeleri bulmuştur. Streptokok enfeksiyonları daha sonra guttat psoriasis gelişimi ve kronik plak psoriasisin kötüleşmesi ile ilişkili olduğu için, streptokokta gözlenen artış, psoriasiste patojenik bir rol oynayabilir(235-240).

Psoriasisli hastalarda barsak mikrobiyomunu araştıran çalışmalarda sağlıklı insanlara oranla önemli farklılıklar tespit edilmiştir. Bu çalışmalarda mikrobiyal çeşitlilik ve bacteroidetes/firmicutes oranında azalma, coprococcus ve akkermansia muciniphila türlerinde tükenme, aecalibacterium, ruminococcus, megasphaera, actinobacteria, dorea formicigenerans ve colinsella aerofaciens türlerinde ise artış tespit edilmiştir(233, 241-244).

Coprococcus'un azalması hem yararlı küçük zincirli yağ asitleri olan heptanoat ve heksanoatın fekal azalmasıyla, hem de bağırsak ve sistemik inflamasyonun belirteçleri olan proinflamatuvar protein RANKL ve salgı IgA'nın artmasıyla ilişkili bulunmuştur(233).

Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında bifidobacterium türlerini içeren actinobacteria sayısında azalma tespit edilmiş, oral bifidobacteria infantis desteği

verilen psoriasisli hastalarda CRP ve TNF-alfa seviyelerinin azaldığı tespit edilmiştir(245-249).

Firmicutes, actinobacteria, dorea formicigenerans ve colinsella aerofaciens türlerinde artış, lipopolisakkaritlerin dahil olduğu bazı metabolik enflamatuvar yollarda hızlanma ile ilişkilidir. Bakteriyel lipopolisakkaritler insülin direnci, DM ve psöriatik komorbiditeler ile ilişkili bulunmuştur(243).

Psoriasis hastalarında akkermansia muciniphila sayısında azalma dikkat çekici bulunmuştur. Bu bakteri, mukus tabakası kalınlığına ve glikosilasyon modeline katkıda bulunduğundan, bağırsak bariyeri homeostazı ve öbiyoz açısından çok önemlidir. Sayısında azalma, mikrobiyomdaki diğer yerleşik organizmaların sayısını etkilemektedir(250).

Bir bağırsak mikrobiyal metaboliti olan trimetilamin N -oksit (TMAO), son yıllarda bağırsak disbiyozu ve vasküler-endotelyal patolojiler arasında bir aracı molekül olarak yoğun bir şekilde çalışılmaktadır. Firmicutes/bacteroidetes oranında artış, artmış TMAO düzeyleriyle ilişkilidir. Psoriasis hastaların barsaklarında da firmicutes ve bacteroidetes dengesinde bozulmalar, proinflamatuvar ve aterosklerotik belirteçlerde artış, kardiyak komorbite sıklığında artış izlenmektedir(245, 251, 252).

Başka bir çalışmada psöriatik artritte, barsakta, akkermansia ve ruminococcus'ta bir azalma tespit edilmiştir. Hem akkermansia hem de ruminococcus, kısa zincirli yağ asitleri üreten ve bağırsak mukozal bariyerinin korunmasında katkıları olan bakterilerdir. Bu bakterilerdeki dengenin bozulmasının psöriatik artritte bağışıklık toleransında bozulma ve daha şiddetli hastalık oluşmasında etkileri olabileceği düşünülmektedir(246, 253-255).

4. TRİMETİLAMİN N-OKSİT (TMAO)

Bağırsak mikrobiyomu ile sistemik enflamatuvar hastalıklar arasındaki olası ilişkiler son yıllarda bir çok araştırmacının ilgisini çekmektedir. Bağırsak mikrobiyomu ilişkili immünmodülasyon iyi tanımlanmış olmakla birlikte, son yıllardaki çalışmalar bağırsak mikrobiyomunun uzak organları, mukozal ve hematopoetik bağışıklık fonksiyonunu etkilemede rol oynadığını göstermiştir. Bu nedenle, şaşırtıcı olmayan bir şekilde, bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ve işlevindeki bozulma, gastrointestinal enflamatuvar ve metabolik hastalıklardan nörolojik, kardiyovasküler ve solunum hastalıklarına kadar kronik hastalıklarla ilişkilendirilmiştir(256). Dermatolojik hastalıklarda da barsak mikrobiyomu son yıllarda ilgi çekmektedir ve araştırılmaktadır(257).

Trimetilamin(TMA)'in oksitlenmiş ürünü trimetilamin N-oksit (TMAO), amin oksit sınıfına aittir. Bağırsak bakterileri tarafından kolin ve L-karnitinin metabolizmasından üretilen TMA'nın çoğu kan dolaşımına emilir ve karaciğerde flavin içeren monooksijenaz-3 (FMO-3) enzimi tarafından TMAO'ya hızla oksitlenir. TMAO'nun plazma seviyesi, diyet, bağırsak mikrobiyal florası, ilaç kullanımı ve karaciğer flavin monoksijenaz aktivitesi gibi çeşitli faktörlerle belirlenir(258).

Clostridia, Proteus, Shigella ve Aerobacter dahil olmak üzere birçok bakteri türü TMA üretiminde rol oynar(259). Ayrıca yüksek Firmicutes / Bacteroidetes oranının, daha yüksek TMAO seviyesi ile ilişkili bulunması, barsak mikrobiom kompozisyonunun TMAO üretimindeki etkisini açıklamaktadır(260). Bir çalışmada barsak epitel bütünlüğünü koruyan, sistemik enflamatuvar hastalıklara, obeziteye ve ateroskleroza karşı koruyucu olduğu düşünülen akkermansia cinsi bakterilerin psoriasiste azaldığı saptanmıştır(261, 262). Bir grup psoriatik hastada yüksek bir Firmicutes / Bacteroidetes oranının PAŞİ skoru ile pozitif korelasyonlu olduğunu bulmuştur, İlginç bir şekilde, bu anormallik artmış enflamasyon ile de ilişkilidir. Yüksek Firmicutes / Bacteroidetes oranı yüksek TMAO seviyesi ile de paralellik gösterir(245, 246, 263, 264).

İnsanlarda, son klinik çalışmalar, yüksek TMAO plazma seviyeleri ile majör advers kardiyovasküler olaylar için artan risk arasında pozitif bir korelasyon olduğunu düşündürmektedir. Epidemiyolojik bir çalışmada KİMK; yaş, cinsiyet ve visceral yağ kütlesi dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıkların güçlü belirleyicilerinden

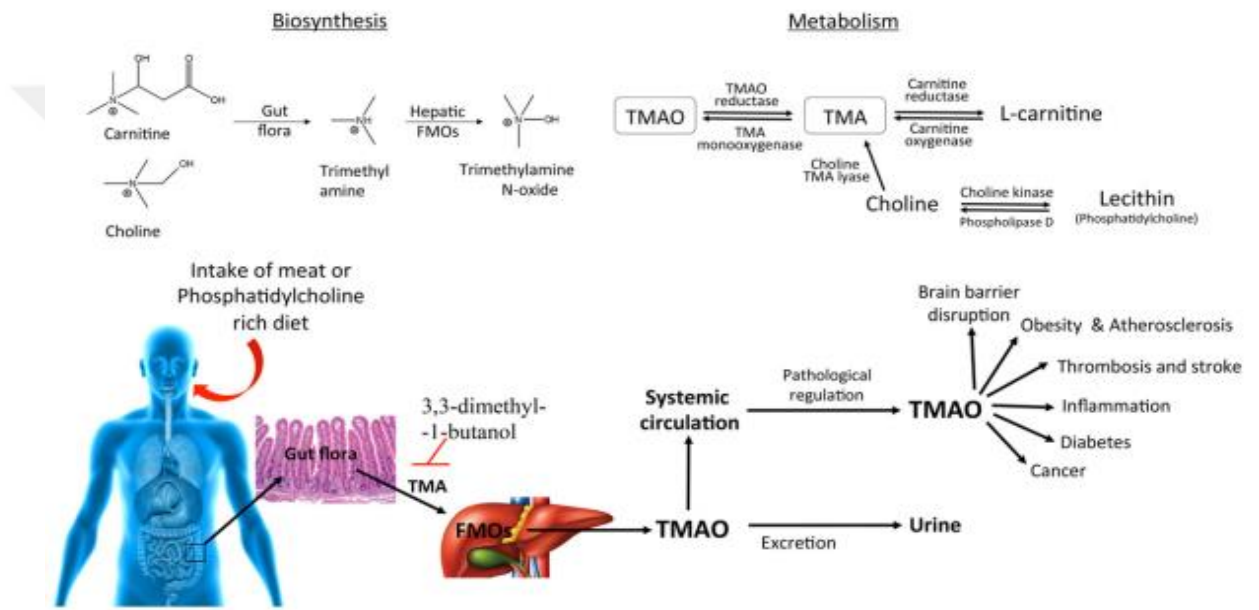
bağımsız olarak dolaşımdaki TMAO seviyeleri ile pozitif korelasyon göstermiştir(265, 266). Literatürde serum TMAO düzeyinin aterosklerotik risk ile korele izlenmediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur(267).

TMAO'nun, ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde aktif olarak rol oynayan pro-aterojenik bir faktör olduğu düşünülmektedir(251, 268). TMAO, CD36 ve makrofaj çöpçü reseptörlerinin (SR-A1) ekspresyonunu arttırarak makrofajlar içinde okside-LDL birikiminde ve köpük hücre oluşumunda önemli bir rol oynar(269, 270). Bunun yanı sıra, TMAO makrofaj kemotaksisini arttırır ve TNF-alfa ve IL-6 dahil olmak üzere enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu arttırır. Enflamatuvar aktivasyona cevap verirken, bu makrofajlar endotel bariyerinden nüfuz edebilir ve intimada birikerek aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunabilir(271).

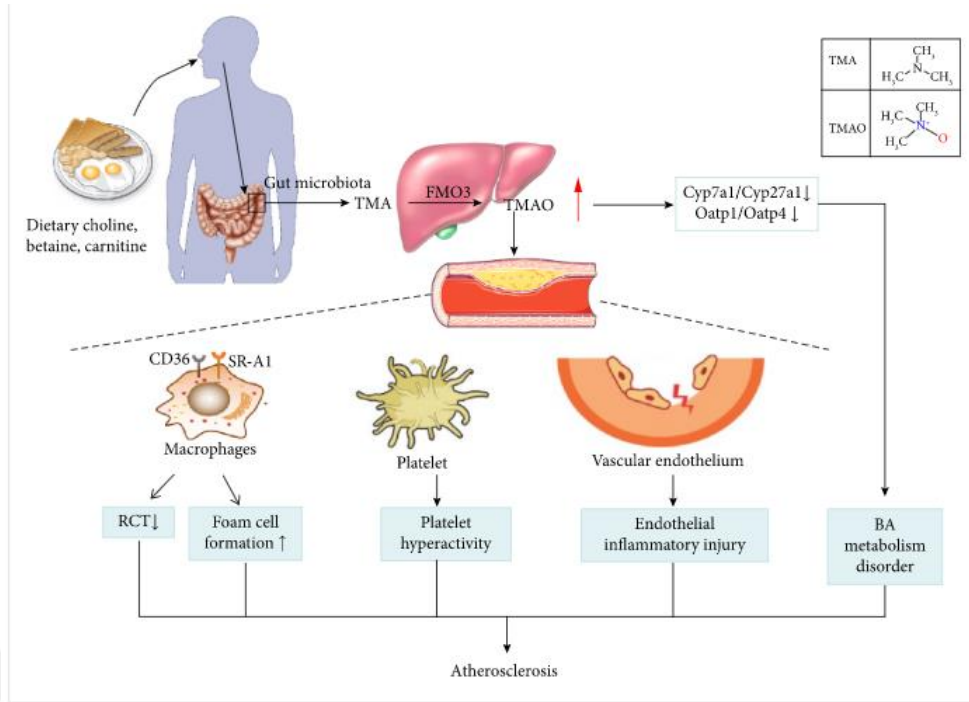
Serum TMAO seviyesinin kesin referans değerleri olmamakla birlikte yükseklik seviyesine göre kardiyovasküler risk artışına sebep olmaktadır. Ciddi aort stenozu olan bir gruba sağlıklı bir grubu karşılaştıran bir çalışmada sırasıyla 5.5 ± 0.6 $\mu\text{mol/L}$ ve 3.6 ± 0.4 $\mu\text{mol/L}$ TMAO değerleri ölçülmüştür(272). Başka bir çalışmada, serebrovasküler olay geçiren 196 hastanın ortalama TMAO değeri 4.09 $\mu\text{mol/L}$ iken kontrol grubunda ise 3.16 $\mu\text{M/L}$ olarak saptanmıştır(273). Tip 2 DM ve sağlıklı kontrolleri karşılaştıran bir çalışmada DM hastalarında 4.4 $\mu\text{mol/L}$, sağlıklı grupta ise 3.6 $\mu\text{mol/L}$ TMAO değerleri saptanmış, 3 yıllık takip sonuçlarına göre yüksek TMAO seviyelerinin kardiyovasküler olay geçirme riskini öngörebilecek bir parametre olduğu belirtilmiştir(274). Populasyon temelli bir CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) araştırmasında 10 yıl takip edilen, 817 katılımcıda TMAO median değeri 2.6 $\mu\text{mol/L}$ olarak tespit edilmiş ve bu çalışmada TMAO ile kardiyovasküler risk artışı arasında ilişki saptanmamıştır(267).

Klinik bir çalışma, yüksek TMAO plazma seviyesinin, stabil anjina pektoris hastalarında bozulmuş endotelial fonksiyon, artmış inflamasyon ve dolaşımdaki endotelial progenitör hücrelerin azalması ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir(275). TMAO, MAPK ve NF-KB aracılığıyla inflamasyonu şiddetlendirebilir(276). TMAO ayrıca endotel hücrelerini inflamasyon ve oksidatif stres kaynaklı hasarlardan koruyabilen anti-enflamatuvar sitokin IL-10'un ekspresyonunu da azaltır(277). Buna ek olarak, oksidatif stres cevabını önemli ölçüde şiddetlendirir, reaktif oksijen radikallerinin oluşmasına ve nitrik oksidin azalmasına

yol açarak normal vasküler fonksiyonların korunmasında olumsuz etkilere sebep olur(277, 278). Ayrıca TMAO, hasarlanmış endotel hücrelerinin kendi kendini onarma kapasitesine zarar verir(279). TMAO'nun dahil olduğu tüm bu patofizyolojik süreçler sonunda endotel disfonksiyonuna ve aterosklerozise yol açtığı düşünülmektedir. Şekil-4 ve şekil-5'te TMAO'nun biyosentezi ve aracılık ettiği düşünülen patofizyolojik olaylar özetlenmiştir(258, 280).



Şekil 4.1: TMAO'nun biyosentezi ve aracılık ettiği patofizyolojik olaylar (258).



Şekil 4.2: TMAO'nun ateroskleroz oluşumundaki rolü (280)

5.AMAÇ

Bu çalışmada psoriasis hastalarında erken ateroskleroz riskinin ve şiddetinin belirlenmesinde serum TMAO seviyesi ile karotis-intima-media kalınlığı arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, TMAO seviyesinin olası yüksekliği ile kardiyovasküler riskin erken tespit edilebilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır. Ek olarak hs-CRP, okside-LDL, LDL-K, trigliserid, total kolesterol, HDL-K, kreatinin, ALT, AST seviyeleri de çalışılarak aralarındaki korelasyon araştırılacaktır.



6.GEREÇ VE YÖNTEM

6.1 Hasta ve Kontrol Grubu

Bu çalışmaya 01.06.2020 tarihi ile 01.06.2021 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji bölümüne başvuran psoriasis tanısı almış 73 hasta (çalışma grubu) ve genel kontrol amacıyla başvuran 72 gönüllü sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edilmiştir.

Dışlama Kriterleri:

- 1) DM tanısı almış olmak ve/veya antidiyabetik ilaç kullanımı olması
- 2) Hipertansiyon tanısı almış olmak ve/veya antihipertansif ilaç kullanımı
- 3) Sigara kullanımı
- 4) Alkol ve madde kullanımı
- 5) Obezite
- 6) Hiperkolesterolemi tanısı almış olmak ve/veya lipit düşürücü ilaç kullanımı
- 7) Tiroid hastalığı tanısı olanlar
- 8) Kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalığı olanlar ve/veya antiagregan, antikoagulan ilaç kullanımı
- 9) Periferik vasküler hastalığı ve sistemik vaskülitli olanlar
- 10) Kronik böbrek hastalığı olanlar
- 11) Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- 12) Sistemik enfeksiyon hastalıkları olanlar
- 13) Kollajen doku hastalıkları olanlar
- 14) Son 1 ayda mikrobiyotayı olumsuz etkileyecek antibiyotik kullanımı
- 15) Son 3 ay içerisinde MTX, siklosporin ve biyolojik ajan tedavisi alanlar
- 16) Malignitesi olan hastalar

- 17) Gebe ve emziren hastalar
- 18) 18 yaşından küçük hastalar
- 19) Son 3 ay içerisinde sistemik steroid ve hormonal tedavi almış olanlar
- 20) Özel diyet uygulayanlar, sürekli prebiyotik, probiyotik kullananlar , günde >2 yumurta, haftada >3 defa et-balık tüketenler
- 21) Karaciğeri etkileyebilecek metabolik hastalığı olanlar
- 22) Enflamatuvar barsak hastalıkları, irritabl barsak hastalığı, malignite gibi barsak mikrobiyotasını etkileyebilecek hastalıkları olanlar

6.2. Etik İzin ve Çalışma Protokolü

Bu çalışmaya 01.06.2020 tarihi ile 01.06.2021 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji bölümüne başvuran psoriasis tanısı almış 73 hasta (çalışma grubu) ve genel kontrol amacıyla başvuran 72 gönüllü sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil olan bireylerde TMAO, hs-CRP, LDL-K, HDL-K, trigliseridler, total kolesterol, kreatinin düzeyleri, ALT-AST seviyesi ile kardiyoloji bölümü tarafından B-mod ultrasonografi kullanılarak yapılan KİMK, boy kilo ve vücut kitle endeksi ölçüm sonuçlarının karşılaştırılması planlanmıştır. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkezi Etik Kurulu'nun, 13.05.2020 tarih ve 2020/218 sayılı kararı ile çalışmanın etik kurallara uygun olduğuna dair onay alındı (Ek-A). Araştırma kapsamına alınan tüm bireyler çalışma hakkında bilgilendirilip ve 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutularak, sözlü ve yazılı onayları alındı (Ek-B).

Hastaların demografik bilgileri, hastalığın süresi ve tipi, komorbiditeler kaydedildi.

Hastaların tüm vücut dermatolojik muayenesi yapılarak PAŞİ skoru hesaplandı.

6.3. Boy, Kilo, Vücut Kitle Endeksi Ölçümü

Çalışmaya dahil edilen gönüllülerin boyu bir cetvelle ve kilosu standart bir baskül yardımı ile ölçüldü. Ağırlık, kilogram (kg) cinsinden,

boy uzunluğu metre (m) cinsinden belirlendi. VKİ; kilonun boy uzunluğunun metre cinsinden karesine bölünerek (kg/m²) hesaplandı.

6.4.Brakial Arter Kan Basıncı Ölçümü

Çalışmaya katılan gönüllülerin, beş dakika oturur halde dinlendikten sonra ölçümleri alındı. Brakiyal kan basıncı ölçümü klasik civalı tansiyon aleti ile manuel olarak yapıldı.

6.5 Hastalık Şiddetinin Hesaplanması

Hastalık şiddetinin hesaplanmasında PAŞİ kullanılmıştır

$PAŞİ = 0,1 \times [(E+I+D) \times A] + 0,3 \times [(E+I+D)] \times A + 0,2 \times [(E+I+D)] \times A + 0,4 \times [(E+I+D)] \times A$ olarak formülize edilir.

Burada:

E , I, D harfleri ve formülde yerlerine gelecek sayılar aşağıdaki gibidir.

E: Eritem I: İnfiltrasyon D: Deskuamasyon	Yok =0 Hafif = 1 Orta =2 Şiddetli=3 Çok şiddetli=4
--	---

A harfi ise tutulan bölgenin tutulum alanını ifade eder.

A ; 1 – 10 %=1
11 – 30 %=2
31 – 50 %=3
51 – 70 %=4
71 – 90 %=5
91 – 100%=6

Dört ayrı vücut bölgesinin lezyon skoru hesaplandıktan sonra baş için 0,1, üst ekstremité için 0,2, gövde için 0,3 ve alt ekstremité için 0,4 ile çarpılıp alınan toplam değér PAŞİ skoru olarak ifade edilir.

6.6. Laboratuvar Bulgularının Değerlendirilmesi

Hem hasta hem de kontrol grubu serumlarında TMAO, hs-CRP, okside-LDL, total kolesterol, HDL-K, LDL-K, trigliserit, ALT, AST ve kreatinin düzeyleri ölçüldü. Tüm laboratuvar ölçümleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmıştır.

Hasta ve kontrol grubundaki gönüllülerin antekubital bölgelerinden vacutainner aracılığı ile jelli propilen tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinin pıhtılaşması için 20 dakika beklendikten sonra 3000 rpm de 10 dakika santrifüj edildi. Hastaların rutin tetkikleri çalışıldıktan sonra artakalan serum örnekleri eppendorf tüplere porsiyonlandı ve çalışma gününe kadar -80°C de muhafaza edildi. Çalışma günü donmuş serum örnekleri oda ısısında bekletilerek, numunelerin çözülmesi ve ortam sıcaklığına gelmesi bekledi.

Okside LDL ve TMAO analizleri için, MyBioSource marka, Okside LDL (katalog No: MBS265658) kiti ve MyBioSource marka, TMAO (katalog No: MBS7254766) kitleri ile çalışma yapıldı. Çalışma Selçuk Üniversitesi biyokimya laboratuvarında bulunan Rayto RT-2600Microplate Washer (India) yıkayıcısı ve BMG LABTECH (German) Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) okuyucusu aracılığı ile analizler gerçekleştirildi. Okside LDL kiti için kantitasyon limitleri 31,2-2000 pg/mL, TMAO için ise kantitasyon limitleri 0-100 ng/mL dir. Çalışma yapılmadan önce, numuneler 1/10 oranında dilüe edilmiştir.

ALT, AST , kreatinin, total kolesterol, trigliserid, HDL-K analizleri serum numuneleri ile Beckman Coulter AU5800 Series(Japan) cihazında, Beckman Coulter marka ticari kitleri kullanılarak spektrofotometrik yöntemle yapılmıştır.

Hs-CRP ölçümleri serumdan Beckman Coulter AU5800 Series(Japan) cihazında, Beckman Coulter marka ticari kitleri kullanılarak immunturbidimetrik metod kullanılarak yapılmıştır.

6.7. İstatistiksel yöntem

Tüm veriler bilgisayar ortamında SPSS 22.0 paket programı kullanarak analiz edildi. Değişkenler, frekans “n”, yüzde “%”, aritmetik ortalama “ $\bar{X}$ ”, standart sapma “Sd”, medyan (min-maks) olarak özetlendi. Kategorik veriler Ki-Kare Exact Test ile

değerlendirildi. Sürekli verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini saptamak amacıyla Kolmogorow-Smirnow testi yapıldı. Normal dağılım göstermeyen sürekli verilerin veri dönüştürme işlemi ile normal dağılıma uygunlukları test edildi. Bağımsız iki gruba ait sürekli verilerinin karşılaştırılmasında parametrik test şartlarının sağlandığı durumlarda Student-t testi, parametrik test şartlarının sağlanmadığı durumlarda Mann Whitney-U testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arası ilişkiyi saptamada normallik şartlarının sağlandığı durumlarda Pearson Correlation ve normallik şartlarının sağlanmadığı durumlarda Spearman Correlation testi kullanılmıştır. Tüm hipotez testlerinin analizinde anlamlılık seviyesi (p değeri) 0,05 olarak kabul edildi.



7. BULGULAR

7.1. Demografik veriler ve Ölçümler

Çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı'na başvuran 73 psoriasis hastası ve 72 sağlıklı gönüllü dahil edildi.

Hasta grubunun yaş ortalaması $41,57 \pm 12,98$, kontrol grubunun yaş ortalaması $41,22 \pm 9,25$ olarak bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,851$)

Hasta grubunda kadın/erkek oranı 27/46 (%37,0/ %63,0), kontrol grubunda ise kadın/erkek oranı 34/38 (%47,2/ %52,8) idi. Gruplar arasında cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,241$).

Hasta grubunda vücut kitle indeksi $26,14 \pm 4,19$, kontrol grubunda vücut kitle indeksi $25,63 \pm 3,35$ idi. Vücut kitle indeksi açısından gruplar arasından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,420$)

Hasta grubunda sistolik tansiyon ortalaması $121,34 \pm 10,05$, kontrol grubunda sistolik tansiyon ortalaması $122,06 \pm 10,50$ idi. Gruplar arasında sistolik tansiyon ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,676$)

Hasta grubunda diastolik tansiyon ortalaması $79,74 \pm 7,27$, kontrol grubunda diastolik tansiyon ortalaması $81,26 \pm 7,62$ idi. Gruplar arasında diastolik tansiyon ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0,187$)

Hasta grubunda ortalama PAŞİ skoru 7,46, ortalama hastalık süresi 16,10 yıl idi. Psoriasis hastalarının 63 (% 86,30)'u tip 1 psoriasis, 10 (% 13,70)'u ise tip 2 psoriasis olarak sınıflandırıldı.

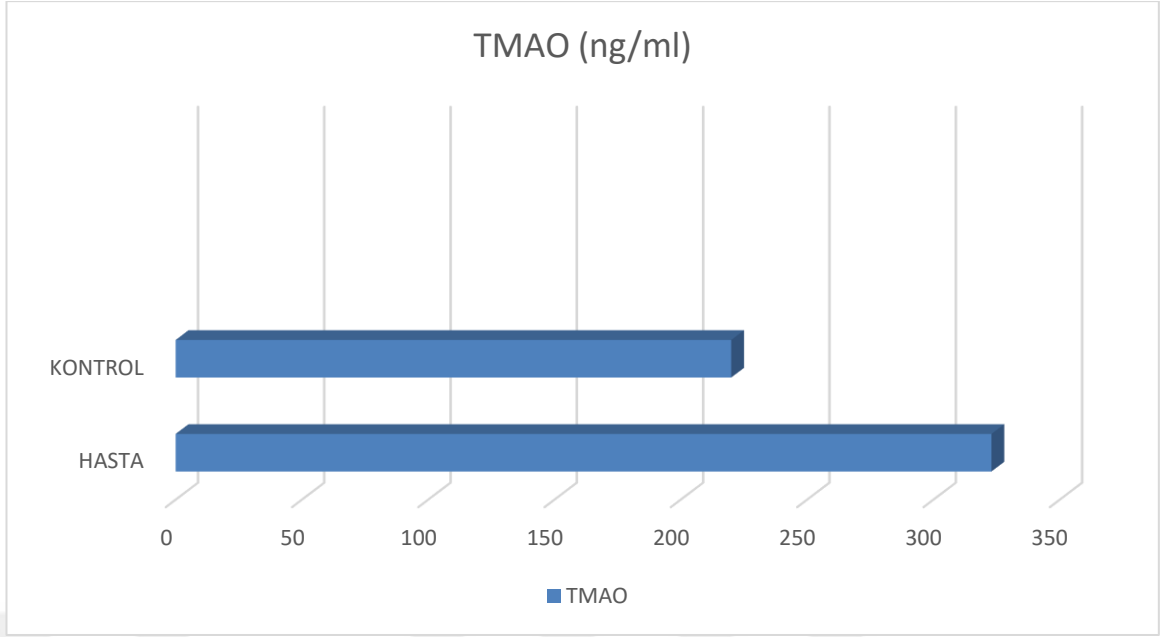
Parametrelerin hasta ve kontrol gruplarına göre ortalamaları tablo 7.1 de verilmiştir.

Tablo 7.1: Parametrelerin hasta ve kontrol gruplarına göre ortalamaları

Parametre	Hasta (n:73)	Kontrol (n:72)	p değeri
Hastalık tipi	Tip-1(%86,30) Tip-2(%13,70)		
Yaş (yıl)	41,57 ± 12,98	41,22 ± 9,25	0,851
VKİ (kg/m2)	26,14 ± 4,20	25,63 ± 3,35	0,420
Sistolik Tansiyon (mmHg)	121,34 ± 10,05	122,06 ± 10,50	0,676
Diastolik Tansiyon (mmHg)	79,74 ± 7,27	81,26 ± 7,62	0,187
TMAO (ng/ml)	323,34 ± 240,36	220,96 ± 85,36	0,028
Hs-CRP (mg/L)	2,318 ± 2,00	1,306 ± 0,74	0,013
Okside-LDL (pg/ml)	82,50 ± 42,03	61,34 ± 31,34	0,010
Total kolesterol (mg/dl)	189,77 ± 41,12	194,29 ± 34,71	0,475
HDL kolesterol (mg/dl)	39,09 ± 9,38	47,75 ± 10,12	0,001
LDL kolesterol (mg/dl)	120,74 ± 36,71	121,99 ± 29,68	0,323
Trigliserid (mg/dl)	150,87 ± 87,85	119,83 ± 70,02	0,025
AST (IU/L)	20,50 ± 5,53	20,93 ± 4,27	0,291
ALT (IU/L)	17,13 ± 8,18	17,82 ± 7,95	0,523
Kreatinin (mg/dL)	0,75 ± 0,14	0,75 ± 0,20	0,948
Sol Ana Karotis Anterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,598 ± 0,129	0,534 ± 0,068	0,01
Sol Ana Karotis Posterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,602 ± 0,172	0,528 ± 0,093	0,03
Sağ Ana Karotis Anterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,623 ± 0,177	0,537 ± 0,086	0,00
Sağ Ana Karotis Posterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,605 ± 0,164	0,520 ± 0,075	0,02

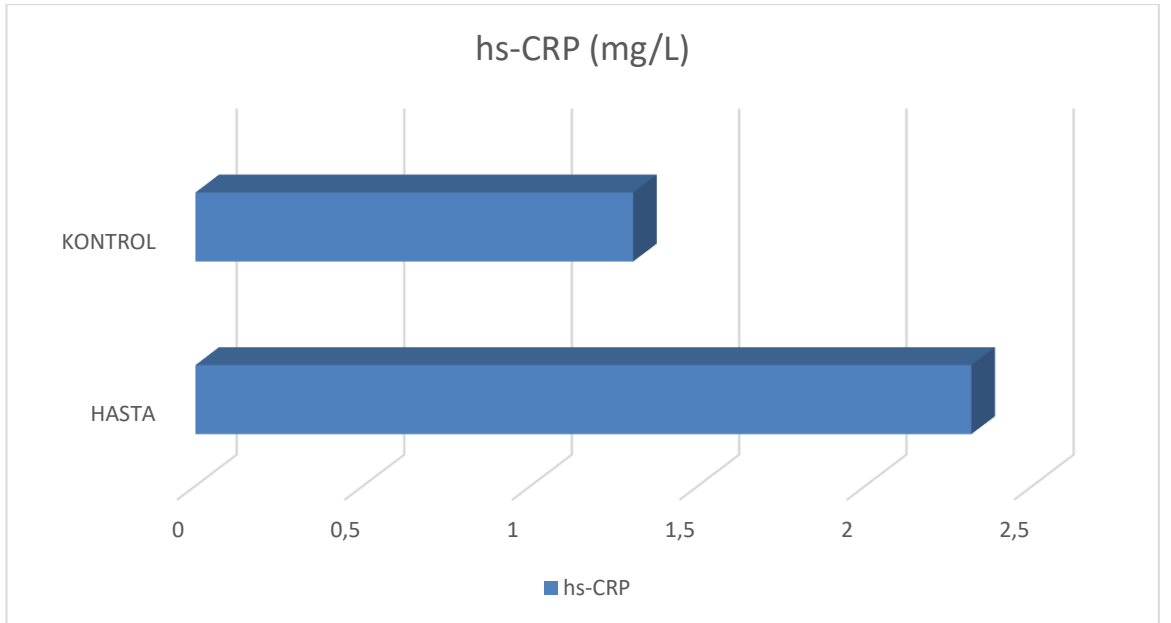
7.2. Laboratuvar Analizleri

Gruplar TMAO düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun ortalama TMAO seviyesi 323,34 ± 240,36 (ng/ml), kontrol grubunun ortalama TMAO seviyesi 220,96 ± 85,36 (ng/ml) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında TMAO düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir (p=0,028). Gruplar arasında TMAO düzeylerinin karşılaştırılması grafik 7.1’ de gösterilmiştir.



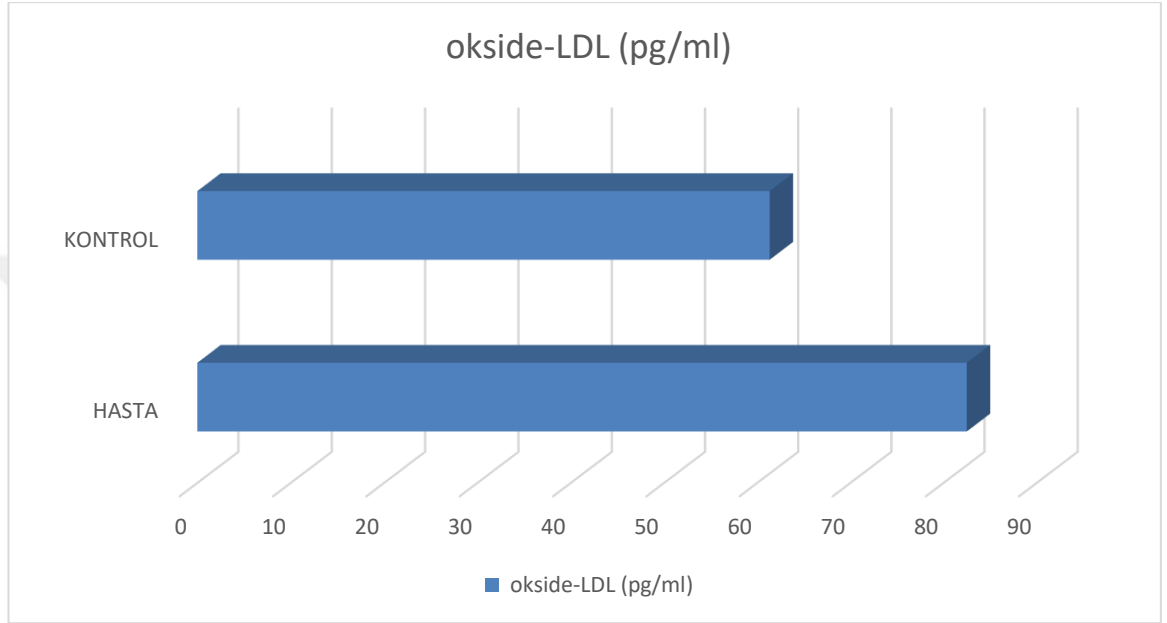
Grafik 7.1: Hasta ve kontrol gruplarında TMAO seviyeleri

Gruplar hs-CRP düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun ortalama hs-CRP seviyesi $2,318 \pm 2,00$ (mg/L), kontrol grubunun ortalama hs-CRP seviyesi $1,306 \pm 0,74$ (mg/L) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında hs-CRP düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p= 0.013$). Gruplar arasında hs-CRP düzeylerinin karşılaştırılması grafik 7.2’ de gösterilmiştir.



Grafik 7.2: Hasta ve kontrol gruplarında hs-CRP seviyeleri

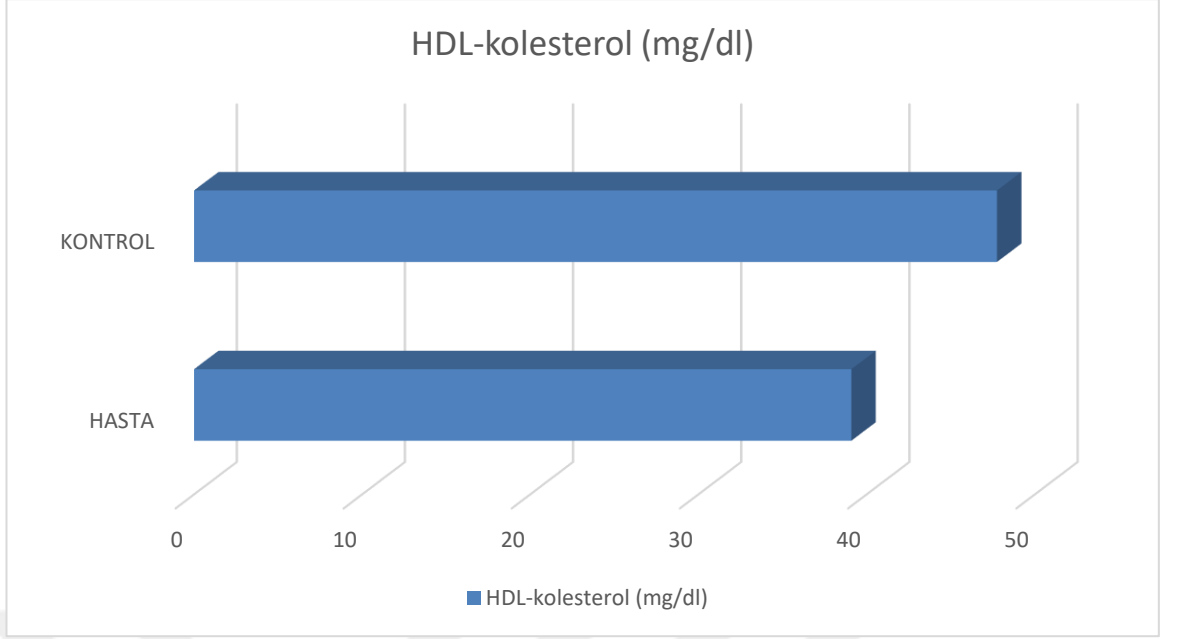
Gruplar okside-LDL düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun ortalama okside-LDL seviyesi $82,50 \pm 42,03$ (pg/ml), kontrol grubunun ortalama okside-LDL seviyesi $61,34 \pm 31,34$ (pg/ml) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında okside-LDL düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,010$). Gruplar arasında okside-LDL düzeylerinin karşılaştırılması grafik 7.3’ de gösterilmiştir.



Grafik 7.3: Hasta ve kontrol gruplarında okside-LDL seviyeleri

Gruplar total kolesterol düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun ortalama total kolesterol seviyesi $189,77 \pm 41,12$ (mg/dl), kontrol grubunun ortalama total kolesterol seviyesi $194,29 \pm 34,71$ (mg/dl) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında total kolesterol düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,475$).

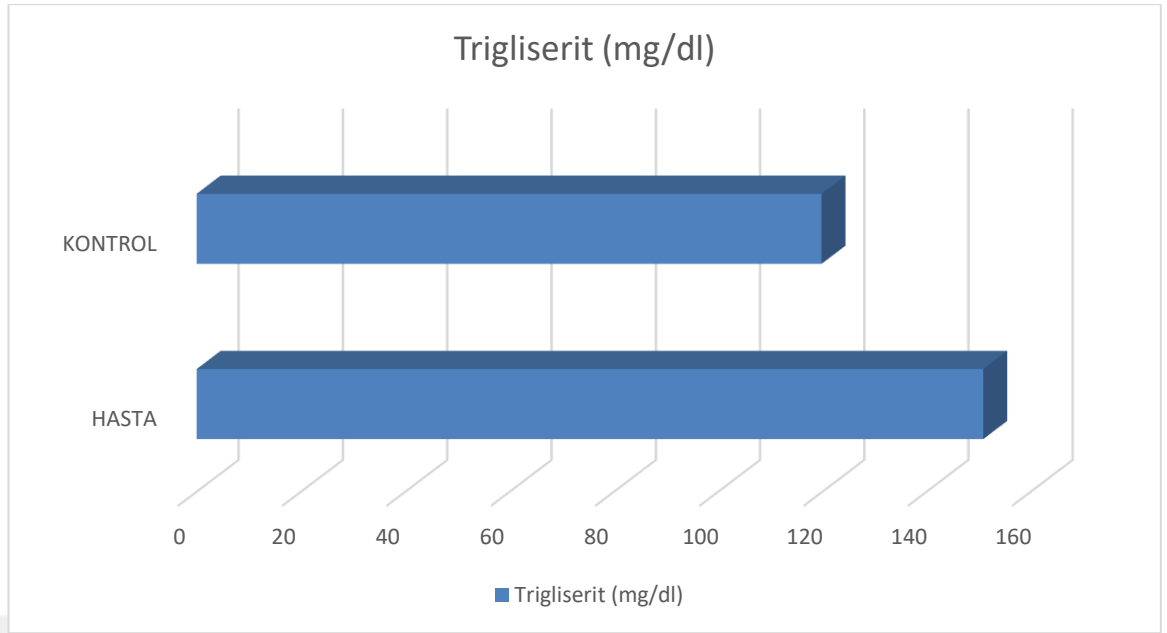
Gruplar HDL-K düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun ortalama HDL-K seviyesi $39,09 \pm 9,38$ (mg/dl), kontrol grubunun ortalama HDL-K seviyesi $47,75 \pm 10,12$ (mg/dl) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında HDL-K düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,001$). Gruplar arasında HDL-K düzeylerinin karşılaştırılması grafik 7.4’ de gösterilmiştir.



Grafik 7.4: Hasta ve kontrol gruplarında HDL-kolesterol seviyeleri

Gruplar LDL-K düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun ortalama LDL-K seviyesi $120,74 \pm 36,71$ (mg/dl), kontrol grubunun ortalama LDL-K seviyesi $121,99 \pm 29,68$ (mg/dl) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında LDL-K düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir ($p=0,323$).

Gruplar trigliserit düzeyleri açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun ortalama trigliserit seviyesi $150,87 \pm 87,85$ (mg/dl), kontrol grubunun ortalama trigliserit seviyesi $119,83 \pm 70,02$ (mg/dl) olarak bulunmuştur. Gruplar arasında trigliserit düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ($p=0,025$). Gruplar arasında trigliserit düzeylerinin karşılaştırılması grafik 7.5’ de gösterilmiştir.



Grafik 7.5: Hasta ve kontrol gruplarında trigliserit seviyeleri

TMAO'nun üretim ve itirah sürecinde görev alan organlar olan karaciğer ve böbreklerin olası yetmezliğini dışlamak ve standardizasyonu sağlamak amacıyla AST, ALT, kreatinin çalışılmıştır. Gruplar arasında AST(p= 0,291), ALT(p=0,523) ve kreatinin(p=0,948) değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Gruplar sol karotis anterior duvar intima-media kalınlığı açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun sol karotis anterior duvar intima-media kalınlığı $0,598 \pm 0,129$ mm, kontrol grubunun sol karotis anterior duvar intima-media kalınlığı $0,534 \pm 0,068$ mm olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında sol karotis anterior duvar intima-media kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir(p=0,01).

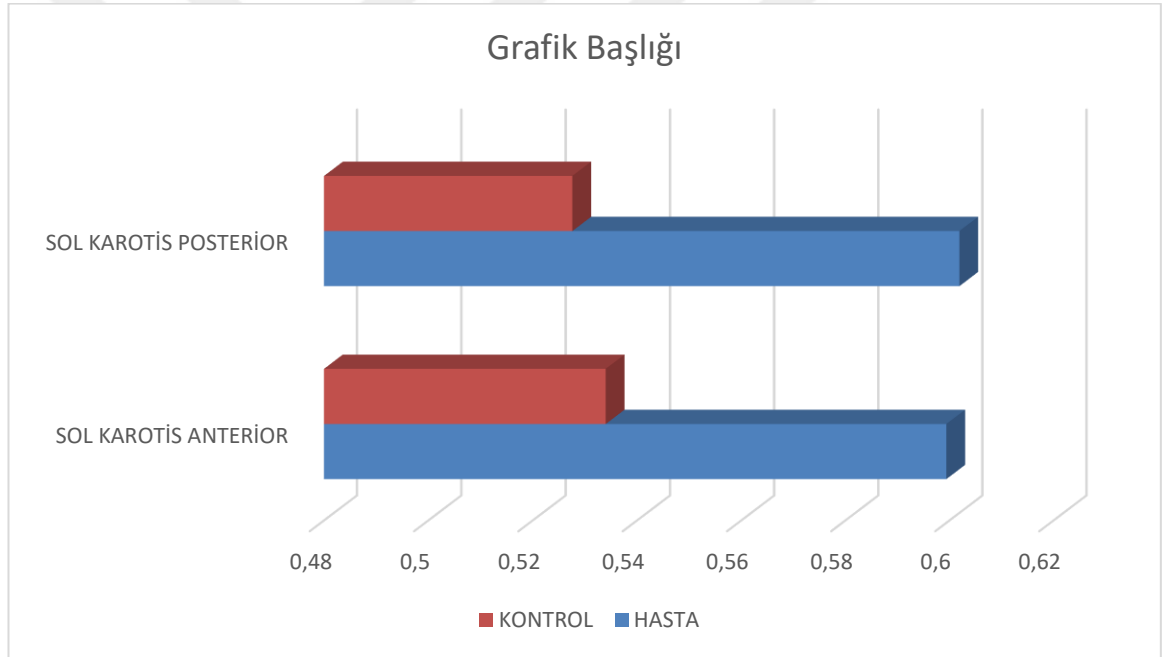
Gruplar sol posterior duvar intima-media kalınlığı açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun sol ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı $0,602 \pm 0,172$ mm, kontrol grubunun sol ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı $0,528 \pm 0,093$ mm olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında sol ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir(p=0,03).

Gruplar sağ ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun sağ ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı $0,623 \pm 0,177$ mm, kontrol grubunun sağ ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı $0,537 \pm 0,086$ mm olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında sağ ana karotis

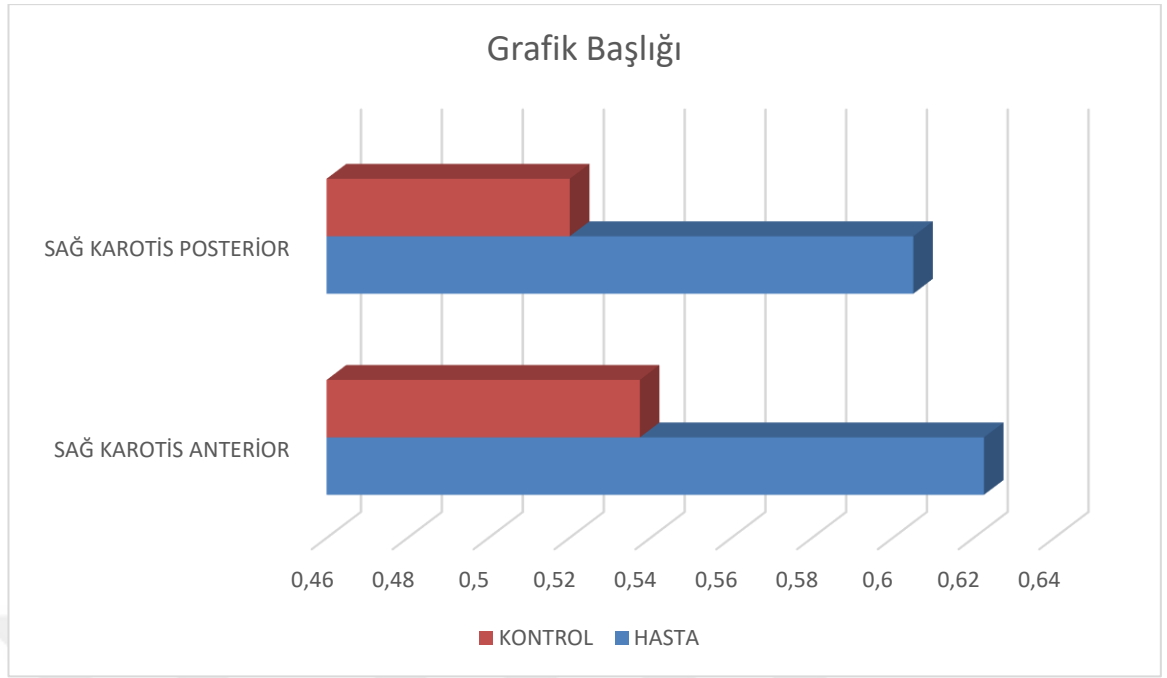
anterior duvar intima-media kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir($p=0,00$).

Gruplar sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı açısından karşılaştırıldıklarında, hasta grubunun sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı $0,605 \pm 0,164$ mm, kontrol grubunun sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı $0,520 \pm 0,075$ mm olarak ölçülmüştür. Gruplar arasında sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir($p=0,02$).

Grafik 7.6 ve grafik 7.7 'de hasta ve kontrol gruplarının sol ve sağ ana karotislerinin anterior ve posterior duvarlarının intima-media kalınlık karşılaştırmaları grafik olarak verilmiştir.



Grafik 7.6: Sol ana karotis anterior-posterior duvar kalınlıkları (mm)



Grafik 7.7: Sağ ana karotis anterior-posterior duvar kalınlıkları (mm)

Hasta grubunda parametreler cinsiyet değişkenine göre değerlendirildiğinde, HDL-K($p=0,03$) değerinin kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek olduğu bulunmuş ve aralarında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmiştir.

Hasta grubunda cinsiyet değişkenine göre TMAO($p=0,475$), hs-CRP($p=0,102$), okside-LDL($p=0,690$), LDL-K($p=0,265$), total kolesterol($p=0,600$), trigliserit($p=0,401$), yaş($p=0,239$), VKİ($p=0,481$), sistolik tansiyon($p=0,152$), diastolik tansiyon($p=0,70$), sol ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı($p=0,311$), sol ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı($p=0,749$), sağ ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı($p=0,719$), sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı($p=0,504$) açısından anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Hasta grubunun cinsiyet değişkenine göre parametrelerinin ortalamaları tablo 6.2 de verilmiştir.

Tablo 7.2: Hasta grubunda cinsiyet değişkenine göre parametrelerin ortalamaları

Parametre	Kadın	Erkek	P değeri
Yaş (yıl)	43,93 ± 12,33	40,20 ± 13,30	0,239
Hastalık süresi (yıl)	17,89 ± 11,96	15,04 ± 10,33	0,887
PAŞİ skoru	8,09 ± 6,22	7,09 ± 3,89	0,719
VKİ (kg/m2)	26,60 ± 5,21	25,87 ± 3,51	0,481
Sistolik Tansiyon (mmHg)	119,15 ± 10,74	122,63 ± 9,43	0,152
Diastolik Tansiyon (mmHg)	78,11 ± 7,12	80,70 ± 7,27	0,70
TMAO (ng/ml)	271,74 ± 142,19	353,63 ± 279,68	0,475
Hs-CRP (mg/L)	2,75 ± 2,08	2,06 ± 1,94	0,102
Okside-LDL (pg/ml)	79,90 ± 36,19	84,01 ± 45,43	0,690
Total kolesterol (mg/dl)	186,44 ± 40,18	191,72 ± 41,98	0,600
HDL-Kolesterol (mg/dl)	42,41 ± 9,18	37,15 ± 9,04	0,030
LDL-Kolesterol (mg/dl)	116,48 ± 37,12	123,24 ± 36,64	0,265
Trigliserid (mg/dl)	137,37 ± 74,28	158,80 ± 94,80	0,401
AST	18,48 ± 6,29	21,70 ± 4,71	0,02
ALT	13,22 ± 7,46	19,44 ± 7,77	0,00
Kreatinin	0,62 ± 0,95	0,84 ± 0,10	0,00
Sol Ana Karotis Anterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,569 ± 0,099	0,615 ± 0,141	0,311
Sol Ana Karotis Posterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,604 ± 0,213	0,6010 ± 0,146	0,749
Sağ Ana Karotis Anterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,598 ± 0,129	0,637 ± 0,206	0,719
Sağ Ana Karotis Posterior Duvar intima-media kalınlığı (mm)	0,620 ± 0,170	0,596 ± 0,161	0,504

Hasta grubunda, hastalık şiddet ölçeği olan PAŞİ ile hasta yaşı, hastalık süresi, TMAO değeri, hs-CRP değeri, okside-LDL değeri, lipit paneli değerleri, sağ ve sol KİMK arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır($p>0,05$).

Hasta grubunda hastalık süresi ile sol ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzey ilişki vardır($r=0,316$; $p=0,006$). Hastalık süresi ile sol ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzey ilişki vardır($r=0,301$; $p=0,010$). Hastalık süresi ile sağ ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzey ilişki vardır($r=0,358$; $p=0,02$). Hastalık süresi ile sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı ile istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzey ilişki vardır($r=0,326$; $p=0,05$). Hastalık süresi ile hs-CRP arasında istatistiksel olarak anlamlı, pozitif yönlü orta düzey ilişki vardır ($r=0,311$; $p=0,007$).

Hastalık süresi ile TMAO, okside-LDL, lipit paneli, VKİ, sistolik/diastolik tansiyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktur($p>0,05$).

Hasta grubunda TMAO değerleri ile sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı arasında anlamlı, negatif yönlü zayıf düzey ilişki vardır ($r=-0,241$; $p=0,040$). TMAO değeri ile hastaların yaşları arasında anlamlı negatif yönlü zayıf düzey ilişki vardır ($r=-0,250$; $p=0,033$).

Hasta grubunda TMAO değerleri ile hastalık süresi, PAŞİ skoru, sol ana karotis anterior-posterior duvar intima-media kalınlığı, sağ ana karotis anterior duvar kalınlığı, lipit paneli, VKİ arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktur($p>0,05$).

Hasta grubunda hs-CRP ile hastaların yaşı arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzey ilişki($r=0,450$; $p<0,001$), hs-CRP ile trigliserit düzeyi arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzey ilişki($r=0,352$; $p=0,002$), hs-CRP ile hastalık süresi arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzey ilişki($r=0,311$; $p=0,007$), hs-CRP ile VKİ arasında anlamlı pozitif yönlü orta düzey ilişki($r=0,415$; $p<0,001$), hs-CRP ile HDL düzeyi arasında anlamlı negatif yönlü zayıf düzey ilişki($r=-0,289$; $p=0,013$) vardır.

Hasta grubunda okside-LDL değeri ile trigliserit düzeyi arasında anlamlı pozitif yönlü zayıf düzey ilişki vardır ($r=0,286$; $p=0,014$). Okside-LDL düzeyi ile yaş,

TMAO, hs-CRP, total kolesterol, HDL, LDL, sağ ve sol ana karotis intima-media duvar kalınlıkları, VKİ ve hastalık süresi arasında anlamlı istatistiksel ilişki yoktur($p>0,05$).

Sol ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı ile; yaş($r=0,601$ $p=0,000$) arasında orta düzeyde, hastalık süresi($r=0,316$ $p=0,006$) arasında zayıf düzeyde, hs-CRP($r=0,233$ $p=0,048$) arasında zayıf düzeyde, trigliserit düzeyi($r=0,301$ $p=0,010$) arasında zayıf düzeyde ilişki varken, TMAO, okside-LDL, total kolesterol, HDL, LDL, PAŞİ skoru, VKİ, sistolik-diastolik tansiyon değerleri arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktur($p>0,05$).

Sol ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı ile; yaş($r=0,678$ $p=0,000$) arasında orta düzeyde, hastalık süresi($r=0,301$ $p=0,010$) arasında zayıf düzeyde, hs-CRP($r=0,351$ $p=0,002$) arasında zayıf düzeyde, trigliserit düzeyi($r=0,346$ $p=0,003$) arasında zayıf düzeyde, total kolesterol($r=0,277$ $p=0,018$) arasında zayıf düzeyde, VKİ($r=0,354$ $p=0,002$) arasında zayıf düzeyde, sistolik tansiyon($r=0,231$ $p=0,049$) arasında zayıf düzeyde ilişki varken, TMAO, okside-LDL, HDL-K, LDL-K, PAŞİ skoru ve diastolik tansiyon arasında istatistiksel ilişki yoktur($p>0,05$).

Sağ ana karotis anterior duvar intima-media kalınlığı ile; yaş($r=0,688$ $p=0,000$) arasında orta düzeyde, hastalık süresi($r=0,358$ $p=0,002$) zayıf düzeyde, hs-CRP($r=0,413$ $p=0,000$) arasında orta düzeyde, trigliserit($r=0,336$ $p=0,004$) zayıf düzeyde, total kolesterol($r=0,260$ $p=0,026$) arasında zayıf düzeyde, LDL-K($r=0,237$ $p=0,044$) arasında zayıf düzeyde, VKİ($r=0,272$ $p=0,020$) arasında zayıf düzeyde ilişki varken, TMAO, okside-LDL, HDL-K, PAŞİ skoru, sistolik-diastolik tansiyon değerleri arasında istatistiksel ilişki yoktur($p>0,05$).

Sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı ile; yaş($r=0,747$ $p=0,000$) arasında ileri düzeyde, hastalık süresi($r=0,326$ $p=0,005$) arasında zayıf düzeyde, hs-CRP($r=0,395$ $p=0,001$) arasında orta düzeyde, trigliserit düzeyi($r=0,418$ $p=0,000$) arasında orta düzeyde, total kolesterol($r=0,299$ $p=0,010$) arasında zayıf düzeyde ilişki varken, okside-LDL, HDL-K, LDL-K, PAŞİ skoru, VKİ, sistolik-diastolik tansiyon değerleri arasında ilişki yoktur($p>0,05$). Sağ ana karotis posterior duvar intima-media kalınlığı ile TMAO($r= -0,214$ $p=0,040$) arasında ise negatif yönlü zayıf düzeyde istatistiksel ilişki vardır.

Hasta gruptaki verilerin korelasyonları tablo 7.3'te verilmiştir.

Tablo 7.3: Hasta grubu parametrelerinin korelasyonları

		PAŞİ	Yaş	VKİ	Süre	TMAO	Okside- LDL	Hs- CRP	Total-K	Trigliserit	HDL-K	LDL-K	Sol ant KİMK	Sol post KİMK	Sağ ant KİMK	Sağ post KİMK
PAŞİ	p	1.000														
	r	0.000														
Yaş	p	,654	1.000													
	r	-,053	0.000													
VKİ	p	,400	,009	1.000												
	r	-,100	,303	0.000												
Süre	p	,337	,000	,053	1.000											
	r	,114	,481	,228	0.000											
TMAO	p	,115	,033	,801	,917	1.000										
	r	,186	-,250	-,030	,012	0.000										
Okside-LDL	p	,397	,776	,417	,830	,433	1.000									
	r	-,101	,034	,097	-,026	-,093	0.000									
Hs-CRP	p	,987	,000	,000	,007	,171	,619	1.000								
	r	-,002	,450	,415	,311	,162	,059	0.000								
Total-K	p	,100	,005	,013	,065	,575	,439	,056	1.000							
	r	-,194	,323	,288	,217	,067	,092	,225	0.000							
Trigliserit	p	,092	,000	,011	,084	,074	,014	,002	,000	1.000						
	r	-,198	,422	,297	,204	-,210	,286	,352	,466	0.000						
HDL-K	p	,181	,922	,115	,897	,621	,480	,013	,559	,000	1.000					
	r	,158	-,012	,186	-,015	,059	-,084	-,289	-,070	-,454	0.000					
LDL-K	p	,147	,073	,056	,106	,074	,541	,238	,000	,208	,312	1.000				
	r	-,172	,211	,224	,191	,211	-,073	,140	,871	,149	-,120	0.000				
Sol ant KİMK	p	,418	,000	,318	,006	,598	,831	,048	,058	,010	,216	,085	1.000			
	r	-,096	,601	,119	,316	,063	,025	,233	,223	,301	-,147	,203	0.000			
Sol post KİMK	p	,869	,000	,002	,010	,175	,121	,002	,018	,003	,133	,062	,000	1.000		
	r	-,020	,678	,354	,301	-,160	,183	,351	,277	,346	-,177	,220	,634	0.000		
Sağ ant KİMK	p	,431	,000	,020	,002	,422	,233	,000	,026	,004	,096	,044	,000	,000	1.000	
	r	-,094	,688	,272	,358	-,095	,141	,413	,260	,336	-,197	,237	,700	,712	0.000	
Sağ post KİMK	p	,776	,000	,051	,005	,040	,718	,001	,010	,000	,189	,085	,000	,000	,000	1.000
	r	-,034	,747	,229	,326	-,241	,043	,395	,299	,418	-,156	,203	,577	,638	,591	0.000

8. TARTIŞMA

Psoriasis, geleneksel yaklaşıma göre kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Biyopsikososyal açıdan, çok yönlü olarak hastaların hayat kalitesini ciddi anlamda bozar. Son yıllarda yapılan çalışmalar ve bilimsel gelişmeler doğrultusunda psoriasisın sadece bir deri ve eklem hastalığı olmadığı, aynı zamanda çeşitli komorbiditelerle ilişkili olabilen sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu gösterilmiştir. Psoriasis özellikle miyokard enfarktüsü ve felç gibi ciddi vasküler olayların gelişme riskinin artmasıyla ilişkilidir. Ek olarak, psoriasis hastalarında hipertansiyon, DM, dislipidemi, obezite, metabolik sendrom, subklinik ateroskleroz, sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin prevalansları artmaktadır. Sistemik inflamasyonun psoriasis ve kardiyometabolik bozukluklar arasında bir bağlantı olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak, psoriasis hastalarında sağlıklı nüfusa kıyasla mortalite oranlarının arttığı ve yaşam beklentisinin azaldığı tespit edilmiştir(281).

Psoriasis ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında genetik faktörler, ortak inflamatuvar yollar, adipokinlerin salgılanması, insülin direnci, lipoprotein bileşimi ve işlevi, anjiyogenez, oksidatif stres, hiperkoagülasyon gibi ortak genetik ve patofizyolojik yollar mevcuttur(281).

Ateroskleroz gelişimi, miyokard enfarktüsüne ve felç gelişimine yol açabilen major patolojik süreçtir. Psoriasis hastalarında yapılan çalışmalarda sağlıklı kontrollere kıyasla arteriyel sertliğin arttığı bulunmuş ve aralarında pozitif yönlü korelasyon saptanmıştır. Pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi kullanılarak, psoriasisli hastaların aortlarında daha fazla vasküler inflamasyon izlendiği ve psoriasisin şiddeti ile vasküler inflamasyon derecesi arasında pozitif yönlü korelasyon olduğu bulunmuştur. Ek olarak, psoriasisle deri lezyonlarının iyileşmesinin aortik vasküler inflamasyonun azalmasına katkı sağlayabileceği gösterilmiştir(282, 283).

Karotis arter aterosklerozu, kardiyovasküler ve serebrovasküler hastalık gelişimi için risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Karotis arter ultrasonu kullanılan çeşitli çalışmalarda, psoriasisli hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla daha yüksek KİMK değerleri gösterilmiştir, bu da psoriasisli hastalarda artmış kardiyovasküler hastalık riskini gösterir(284-286). Ek olarak epikardiyal yağ kalınlığını ölçen bazı

Çalışmalarda da benzer şekilde, psoriasisli hastalarda normal popölasyona kıyasla kardiyovasküler hastalık riskinde artış tespit edilmiştir(287, 288).

Bu çalışmalardan yola çıkarak, psoriasisin sistemik enflamatuvar bir hastalık olduğu, ortak patolojik yollar kullanarak kardiyovasküler hastalık prevalansında artışa yol açtığı bilinmektedir. KİMK ölçümü gibi erken aterosklerotik hastalığı tespit etme ve hastalığı yönetme noktasında faydalı olabilecek yöntemler üzerinde arayış ve çalışmalar devam etmektedir.

Yapılan popölasyon temelli çalışmalarda psoriasis her iki cinsiyeti eşit oranda etkileme eğilimindedir ancak ölkemizde yapılmış ve erkek baskınlığı gösteren çalışmalar da mevcuttur(289). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak, kadın/erkek oranı 27/46 (%37,0 / %63,0) şeklinde olup erkek baskınlığı var idi.

Hastalık 30-39 yaş arası ve 60'lı yaşlar olmak üzere çift insidans piki ile bimodal dağılım göstermektedir(16). Bizim alışmamızda da literatürle uyumlu olarak hasta grubunun yaş ortalaması $41,57 \pm 12,98$ yıl olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda genetik altyapısı kuvvetli olan tip-1 psoriasisli hasta oranı %86,30, tip-2 psoriasisli hasta oranı %13,70 olarak izlenmiş olup sonuçlar literatürle uyumludur(19).

Mikrobiyota ilişkili immünmodölasyon, bağırsak mikrobiyomunun uzak organları, mukozal ve hematopoetik bağışıklık fonksiyonunu etkilemede rol oynadığını göstermiştir. Bağırsak mikrobiyotasının bileşiminin ve işlevindeki bozulmanın, gastrointestinal enflamatuvar ve metabolik hastalıklardan nörolojik, kardiyovasküler ve solunum sistemi hastalıklarına kadar çeşitli kronik hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Psoriasis hastalarında da yapılan çalışmalarda, barsak mikrobiyom kompozisyonunda izlenen değişiklikler, araştırmacıları mikrobiyom ile ilişkili moleküler mekanizmaları ve hastalık üzerinde olası etkisini araştırmaya sevketmektedir(245, 256, 257).

Bağırsak bakterileri tarafından kolin ve L-karnitinin metabolizmasından üretilen TMA'nın karaciğerde oksitlenmesiyle oluşan TMAO son yıllarda bazı araştırmacılar tarafından artmış kardiyovasküler risk ve ateroskleroz ile ilişkilendirilmektedir ancak çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Psoriasis hastalarında izlenen disbiyotik barsak mikrobiyota kompozisyonu, TMAO üretiminde rol

oynayan disbiyotik kompozisyonla benzerlikler göstermektedir(245, 246, 263, 264). TMAO, CD36 ve makrofaj çöpçü reseptörlerinin (SR-A1) ekspresyonunu artırarak makrofajlar içinde okside-LDL birikiminde ve köpük hücre oluşumunda önemli bir rol oynar. Makrofaj kemotaksisini, TNF-alfa ve IL-6 dahil olmak üzere enflamatuar sitokinlerin ekspresyonunu artırır. MAPK ve NF-KB aracılığıyla enflamasyonu şiddetlendirebilir. Anti-enflamatuar sitokin IL-10'un ekspresyonunu da azaltır(269-271, 276, 277). Bugüne kadar daha çok kardiyolojinin ilgi alanında kalan TMAO, barsak mikrobiyomu ve disbiyoz çalışmaları neticesinde son birkaç yılda dermatolojinin de ilgi alanına girmiştir.

Tang ve ark.'ın TMAO'nun kardiyometabolik etkileri üzerine yaptığı bir araştırmada, çalışmaya 40 sağlıklı ve 4007 aterosklerotik koroner arter hastalığı olan hasta alınmıştır. Sağlıklı gruba önce fosfatidil kolin yüklemesi yapıp kanda TMAO seviyelerinin yükseldiği tespit edilmiş, sonrasında oral antibiyotik kullanımı ile TMAO konsantrasyonunda azalma ortaya konulmuştur. Bu sayede TMAO kaynağının mikrobiyom olduğu vurgulanmıştır. Hasta grupta ise artan ölüm riski, ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü veya inme riski ile TMAO konsantrasyonun istatistiksel olarak ilişkili olduğu bulunmuştur. DM, hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörleri dışlandıktan sonra da kardiyovasküler hastalık açısından sadece TMAO'ya atfedilen risk anlamlı bulunmuştur. Oral antibiyotik kullanımıyla TMAO düzeylerinin düşürülebilmesi nedeniyle, barsak mikrobiyomunun kardiyovasküler hastalık riski açısından önemi vurgulanmıştır(290).

Randrianarisoa ve ark.'nın yaptığı, obezite, tip-2 DM ya da bozulmuş glikoz toleransı tanılı 220 hastanın dahil edildiği çalışmada yüksek TMAO düzeyleri, artmış KİMK ile ilişkili bulunmuştur. TMAO düzeylerinin yaşla birlikte arttığı tespit edilmiştir. TMAO konsantrasyonu cinsiyete, HDL-K ve hs-CSP'ye göre değişiklik göstermemiş, VKİ, total kolesterol ve LDL-K düzeyleri ile korele bulunmuştur. TMAO seviyesi açlık glikozu ve viseral yağ doku miktarı ile orantılı saptanmıştır. Ayrıca yapılan hayat tarzı müdahalelerinin (kalori alımının dengelenmesi, egzersiz vs.) serum TMAO konsantrasyonu üzerindeki azaltıcı etkisinin, KİMK değerlerindeki azalmalar ile paralel olduğu görülmüştür. Çalışma sonucunda artan açlık serum TMAO düzeylerinin, insülin direnci, viseral obezite ve yağlı karaciğer dahil olmak üzere major kardiyovasküler hastalık risk belirteçlerinden bağımsız olarak, artan KİMK ile ilişkili olduğu vurgulanmıştır(291). Bizim çalışmamızda da bu çalışmaya uyumlu

olarak psoriasis hastalarında TMAO konsantrasyonu, HDL-K ve hs-CSP'ye göre değişiklik göstermemiştir. Bu çalışmadan farklı olacak şekilde TMAO düzeyleri; VKİ, total kolesterol, LDL-K ve artan hasta yaşı ile korele bulunmamıştır.

Serum TMAO düzeylerindeki artışın kardiyovasküler hastalık riskinde artışla korele olmadığını ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur.

Bir populasyon temelli CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) araştırmasında 2000-2010 yılları arasında takip edilen 5115 kişi arasından rastgele seçilmiş 33-35 yaş arası 817 katılımcı üzerinde yapılan çalışmada, katılımcılar KİMK ölçümü ve karotis kalsifikasyonu yönünden takip edilmiştir. Bu çalışmada TMAO düzeyleri ile aterosklerotik karotis hastalığı ve KİMK arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır(292).

Skagen ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada elektif anjiyografi ile karotis aterosklerozu tanısı alan 264 hasta ve 64 sağlıklı kontrol incelenmiştir. Çalışmaya enfeksiyonlar, bağ dokusu hastalıkları, maligniteler, kalp yetmezliği ve karaciğer veya böbrek hastalığı gibi eşlik eden ciddi hastalığı olan hastalar dahil edilmemiştir. Çalışma sonucunda karotis aterosklerozu olan hastalarda serum γ -bütirotetain ve karnitin gibi TMAO'nun prekürsör moleküllerinin yüksek olduğu ancak TMAO konsantrasyonunun artmadığı bulunmuştur(293).

Van Parys ve ark. yaptıkları bir çalışmada TMAO'nun diyetteki prekürsörü olan kolin alımının akut miyokart enfarktüsü üzerindeki rolü ve bu role TMAO'nun olası katkısı 1916 hasta ile değerlendirilmiş, kolin alımında 50 mg/gün'lük artışın akut miyokard enfarktüsü riskinde %10 artışa sebep olmasına rağmen TMAO düzeyleri yönünden istatistiksel bir farklılık tespit edilmemiştir. Bu çalışmada diyetteki kolin alımının fazlalığı veya eksik alımı sonrası gerçekleşen endojen kolin sentezi arasındaki dengesizliğin akut miyokart enfarktüsü ile ilişkili olabileceği belirtilmiş, serum TMAO düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasında bir ilişki tespit edilememiştir(294).

CARDIA araştırması, Skagen ve Van Parys'ın çalışmaları bizim çalışmamızda olduğu gibi TMAO artışı ile artmış kardiyovasküler hastalık riski arasında bir korelasyon tespit etmemişler ancak, γ -bütirotetain, karnitin, kolin gibi TMAO prekürsörlerinin artışıyla kardiyovasküler hastalık gelişimi riski ilişkili bulunmuştur.

Bu çalışmalarda, TMAO prekürsörlerinin ve TMAO sentezindeki endojen metabolik yolların kardiyovasküler hastalıklara etkisini araştıran klinik araştırmalara ihtiyaç olduğu vurgulanmıştır.

Psoriasis tanılı hastalarda serum TMAO düzeylerini ve komorbiditelerle ilişkisini araştıran çalışmalar henüz oldukça kısıtlıdır.

Sikora ve ark.'ın psoriasis hastalarında serum TMAO düzeyleri ve kardiyovasküler risk arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptıkları kesitsel çalışmaya 72 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Kardiyovasküler riski sınıflandırmak için Framingham, QRISK2, AHA/ACC, ve Reynolds risk skorlama sistemlerini kullanmışlardır. TMAO seviyelerinin psoriasis hastalarında(196,68 ng/ml), kontrollere göre(126,06 ng/ml) anlamlı derecede yüksek olduğu ve bu yüksekliğin kardiyovasküler risk artışı ile paralel olduğunu tespit etmişlerdir. TMAO'nun ileri yaşta, erkek cinsiyette ve VKİ yüksek olanlarda, dislipidemik ve hipertansif hastalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla TMAO'nun kardiyovasküler hastalık gelişim riski açısından bir biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir(295). Bizim çalışmamızda ise bu çalışmadan farklı olarak, yüksek TMAO düzeyleriyle cinsiyet, hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında anlamlı farklılık saptanmamış olup TMAO düzeyi ile yaş arasında negatif yönlü zayıf düzeyde korelasyon izlenmiştir. KİMK kullanılarak değerlendirilen kardiyovasküler hastalık gelişim riski ile TMAO düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmamıştır.

Sikora ve ark. 'nın bir diğer çalışmasında psoriasiste bağırsak bariyer hasarının TMAO düzeylerine ve kliniğe yansımaları araştırılmıştır. Bu çalışmaya sadece psoriasis hastaları dahil edilmiştir. Çalışma öncesinde barsak mikrobiyom kompozisyonunda değişiklik yapabilecek diyet değişiklikleri ve ilaç kullanımı olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastalarda barsak bariyer fonksiyonlarını değerlendirmek için bağırsak sıkı bağlantılarının bir modülatörü olan claudin-3 ve enterosit hasarının bir belirteci olan bir bağırsak yağ asidi bağlayıcı proteinin serum konsantrasyonları çalışılmıştır. Bu sonuçlara göre hastalar barsak bariyer fonksiyon bozukluğu olan ve olmayanlar olarak 2 gruba ayrılmıştır. Barsak bariyer fonksiyon bozukluğu olmayan 46 kişilik gruba(119,4±27,5ng/ml) kıyasla, bariyer fonksiyon bozukluğu olan 68 kişilik grupta(375,7±51,9 ng/ml) serum TMAO konsantrasyonları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ayrıca barsak bariyer fonksiyon bozukluğu olan grupta daha yüksek

PAŞİ skoru, daha yüksek nötrofil/lenfosit oranı ve CRP yüksekliği tespit edilmiştir(296). Dolayısıyla serum TMAO düzeylerini belirleyen faktörler arasında barsak bariyer bütünlüğünü de önemli rol oynamaktadır. Bizim çalışmamızda barsak bariyer bütünlüğüne yönelik araştırma yapılmamıştır.

Çalışmamızda psoriasis tanılı hasta ve kontrol grubu serum TMAO konsantrasyonları yönünden karşılaştırılmıştır. Serum TMAO konsantrasyonları hasta grubunda $323,34 \pm 240,36$ (ng/ml), kontrol grubunda ise $220,96 \pm 85,36$ (ng/ml) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda TMAO konsantrasyonları açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttur($p=0,028$). Bu değerler henüz literatürdeki psoriasisli hastaları TMAO yönünden kontrol grubuyla kıyaslayan tek çalışma olan Sikora'nın çalışmasıyla uyumludur(295). Çalışmamızda hasta ve kontrol gruplarında, TMAO konsantrasyonları ile KİMK değerleri arasında korelasyon saptamadık. Sonuçlarımız psoriasis hastalarında barsak disbiyozunun varlığını desteklemektedir ancak; önceki çalışmalarla beraber değerlendirildiğinde, değişken serum TMAO konsantrasyonlarında, birbirleriyle uyumsuz kardiyometabolik etkiler izlenmiştir. Değişken TMAO konsantrasyonlarının sadece disbiyozla bağlanmaması gerektiğini, barsak bariyer fonksiyonları, diyet alışkanlıkları, metabolizma gibi birtakım kişisel özelliklerin bu konuda sorumlu olabileceği oldukça olasıdır. Ayrıca kardiyovasküler hastalık belirteçleri yönünden değişken veriler olması, TMAO'nun metabolitleri ya da prekürsörlerinin de, kardiyometabolik etkiler üzerinde rol sahibi olabileceğini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızdaki veriler TMAO'nun kardiyovasküler risk için bir biyobelirteç olmadığını göstermektedir ve bu konuda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ateroskleroz, damar duvarında yoğun immünolojik aktivite, lipid akümüasyonu, düz kas hücresi çoğalması ile karakterize kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Koroner arter hastalığı ve serebrovasküler hastalık dahil birçok dolaşım sistemi problemine sebep olarak morbidite ve mortaliteye yol açar(175).

Son yıllarda, psoriasis ve aterosklerotik plak oluşumunda çok sayıda ortak patogenetik mekanizma tanımlanmıştır. Psoriasis ve aterosklerozdaki patogeneizde IFN-gama, IL-2 ve TNF-alfa gibi Th1 tipi sitokinler merkezi rol oynar. IFN-gama ve TNF-alfa, diğer sitokinlere, kemokinlere ve büyüme faktörlerine ek olarak IL-6, IL-7,

IL-8, IL-12, IL-15, IL-18 ve TNF-alfa ekspresyonunu indükler, vasküler adezyon moleküllerinin ekspresyonunu artırır(281).

“Psoriatik yürüyüş” kavramı, ek kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak, psoriatik inflamasyonun ateroskleroz yoluyla kardiyovasküler komorbiditeyi nasıl yönlendirdiğini açıklamak için bir çerçeve sağlar. Psoriasiste klasik inflamasyon markerlarının yanında resistin, leptin ve diğer bazı adipokinler gibi insülin etkisini antagonize eden, insülin direncine sebep olan belirteçler de yükselir. İnsülin antagonize edici etkilerinin yanı sıra, genel olarak çok sayıda adipokin ve özel olarak leptin, endotel hücreleri üzerindeki adezyon moleküllerinin up-regülasyonu dahil olmak üzere immünomodülasyon yoluyla aterosklerozu tetikleyebilir(297, 298).

Mehta ve ark. majör kardiyovasküler olaylarda sistemik tedavi gerektiren psoriasise atfedilebilir riski saptamak için bir retrospektif kohort çalışması yapmışlardır. Çalışmaya 3.603 psoriasis hastası ve 14.330 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri (yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara içme, diyabet) için düzeltme yapıldıktan sonra, psoriasis majör advers kardiyak olaylar için bir risk faktörü olmaya devam etmiştir. Tam olarak düzeltilmiş analizden sonra, psoriasis, 10 yıllık majör advers kardiyak olaylarda %6.2'lik mutlak risk artışına sebep olmuştur. Bu sonuç psoriasisin kardiyovasküler hastalık risk artışına etkisini ortaya koymaktadır(299).

Armstrong ve ark.'nın yaptıkları bir meta-analizde psoriasis ve major advers kardiyovasküler olaylar araştırılmıştır. Hafif şiddetli psoriasisli toplam 201.239 hastayı ve şiddetli psoriasisli olan 17.415 hastayı içeren 9 çalışma incelenmiştir. Şiddetli hastalık fototerapi ya da sistemik tedavi ihtiyacı duyulan hastalık olarak nitelendirilmiştir. Çalışma sonucunda hafif ve şiddetli psoriasis artan miyokard enfarktüsü ve felç riski ile ilişkili bulunmuş, ek olarak şiddetli psoriasis artmış kardiyovasküler mortalite riski ile de ilişkili bulunmuştur(300).

Ludwig ve ark. yaptıkları bir çalışmada psoriasisli hastalarda koroner arter kalsifikasyonunun yaygınlığını araştırmışlardır. Yaş, cinsiyet ve risk faktörleri açısından eş 32 hasta ve 32 kontrol grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonunda psoriasisli koroner arter kalsifikasyonu gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olarak saptamışlardır(301).

Ateroskleroz tüm arteryel sistemi tutabilen bir hastalıktır. Arteryel sistemin herhangi bir bölgesindeki aterosklerotik değişiklikler, diğer bölgelerin de aterosklerotik tutulumu hakkında bilgi verir. B-mod ultrasonografi ile arter duvarındaki değişiklikler güvenilir bir şekilde izlenebilmektedir. Arteryal sistemdeki aterosklerozun erken değişiklikleri olarak endotel disfonksiyonu ve media tabakasında kas hipertrofisi intima-media kalınlaşması olarak izlenir. KİMK'in kardiyovasküler risk faktörleri ve semptomatik koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu vurgulanmaktadır. KİMK'in, asemptomatik hastalarda koroner arter hastalığı ve inme riskindeki artışın bir göstergesi olduğu da saptanmıştır(206-209).

Tschiderer ve ark. KİMK değerinin karotiste aterosklerotik plak oluşumu üzerindeki prediktif değerini saptamak amacıyla kapsamlı bir literatür araştırması yapmışlardır. Çalışmada 9341 katılımcı ve 7 adet prospektif çalışma incelenmiştir. Hastalar ortalama 8.7 yıl takip edilmişlerdir. En yüksek KİMK değerine sahip olan grubun takipler esnasında en yüksek oranda karotis plak geliştiren grup olduğu tespit edilmiştir(302).

Fang ve ark.'ın psoriasisle subklinik ateroskleroz arasındaki ilişkiyi araştırdıkları meta-analitik çalışmaya PubMed, Embase, Cochrane, China National Knowledge Infrastructure ve VIP veritabanlarında 20 çalışma dahil edilmiştir. Bu meta-analiz, psoriatik hastaların sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında subklinik ateroskleroz riskinde anlamlı artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. Erkek hastalarda daha yüksek KİMK tespit edilmiştir. Ayrıca psoriasisli hastalarda, psoriatik artritli hastalara kıyasla daha yüksek KİMK değerleri saptanmıştır(303). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda erkek hastaların KİMK ortalamaları kadın hastaların KİMK ortalamalarından yüksek tespit edilmiş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Sabry ve ark. psoriasis hastalarında KİMK kullanılarak tespit edilen asemptomatik ateroskleroz ile bazı serum markerları arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptıkları çalışmaya 75 psoriasis hastası ve 75 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla KİMK, LDL-K, CRP anlamlı derecede yüksek, HDL-K ise anlamlı derecede düşük saptanmıştır. Hasta grubunda KİMK; hastalık şiddeti, süresi, hasta yaşı, LDL-K ve CRP seviyeleri ile pozitif korele, HDL-K ile negatif korele saptanmıştır(304).

Gonzalez-Juanatey ve ark.'ın yaptıkları bir çalışmada, psoriatik artritli hastalarda sağ ana karotid arterde intima-media kalınlığı ölçülerek subklinik ateroskleroz prevalansı araştırılmıştır. Çalışmaya 59 psoriatik artrit tanılı hasta, 59 tane de sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. KİMK hasta grupta istatistiksel anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca KİMK ile yaş, hastalık süresi, total kolesterol ve LDL-K arasında pozitif, tanı alma yaşı arasında negatif korelasyon saptanmıştır(305).

Niknezhad ve ark. yaptıkları bir çalışmada 60 psoriasis hastası ile 60 sağlıklı gönüllüyü karşılaştırmışlar, psoriasisli hastalarda KİMK seviyelerini anlamlı derecede yüksek saptamışlardır. Ayrıca hs-CRP, total kolesterol, LDL-K ve hasta yaşı ile KİMK korele saptamışlardır(306). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da hs-CRP, total kolesterol ve hasta yaşını KİMK ile korele saptadık ancak literatürden farklı olarak, sağ anterior KİMK dışında LDL-K ile KİMK arasında korelasyon saptamadık.

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunu erken ateroskleroz belirteci olarak kabul edilen KİMK yönünden karşılaştırdık. Sol anterior KİMK($p=0,01$), sol posterior KİMK($p=0,03$), sağ anterior KİMK($p=0,00$), sağ posterior KİMK($p=0,02$) değerlerini hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla, literatürle uyumlu olacak şekilde daha yüksek bulduk. Hasta grubunda KİMK değerlerini diğer kardiyovasküler hastalık risk belirteçleri ile de kıyasladık. Önceki çalışmalarla uyumlu şekilde LDL-K, psoriasis hastalık süresi, VKİ gibi kardiyovasküler hastalık risk belirteçleri ile KİMK değerleri arasında düşük-orta düzeyde korelasyonlar tespit ettik($p<0,05$)(304, 306). Okside-LDL, HDL-K ve PAŞİ skoru ile KİMK arasında ise herhangi bir korelasyon saptamadık($p>0,05$).

Hasta grubunu cinsiyet değişkenine göre yorumladığımızda, kadınlarda erkekler göre HDL-K değerlerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu tespit ettik($p<0,05$). KİMK ve diğer ateroskleroz belirteçleri yönünden cinsiyete göre bir farklılık saptamadık($p>0,05$). Tip-1 hastalık ile tip-2 hastalığı karşılaştırdığımızda ise, yaş parametresinin KİMK üzerindeki etkisini ortaya koyar şekilde, tip-2 hastalıkta KİMK'in anlamlı ölçüde yüksek olduğunu saptadık.

Hs-CRP aktif sistemik inflamasyonu yansıtan dolaşımdaki bir akut faz reaktanıdır. Büyük prospektif çalışmalar, hs-CRP'nin kardiyovasküler olayların güçlü bir belirteci olduğunu göstermiştir. Artan hs-CRP konsantrasyonu, aterosklerotik hastalığın klinik belirtileri olmayan bireylerde bile daha yüksek kardiyovasküler

hastalık riski ile ilişkilidir. Hepatositler tarafından CRP ekspresyonu, TNF-alfa, interlökin-1 ve interlökin-6 ile artırılır. CRP düzeyleri, fibrinojen, faktör VIIc, von Willebrand faktörü, doku plazminojen aktivatörü, tip 1 plazminojen aktivatör inhibitörü, plazminojen ve lökosit sayısı dahil olmak üzere diğer akut faz reaktanları ile pozitif ilişkilidir. CRP üretiminde rolü olan proenflamatuar sitokin profili, psoriatik sitokin fenotipi ile benzerdir. CRP sadece bir inflamasyon belirteci olmayıp, aterom progresyonunu ve plak rüptürünü karakterize eden lokal immün düzensizliğe de katkıda bulunabilir. CRP ayrıca ortaya çıkan klinik ve subklinik tromboza da katkıda bulunabilir(62, 307).

Ojima ve ark. yaptıkları bir çalışmada KİMK ölçümü, aterosklerotik plak skoru ölçümleri, ayak bileği-brakial indeksi ile obezite, sigara, alkol, hipertansiyon, bozulmuş açlık glikozu, dislipidemi ve hs-CRP arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Çalışmaya genel kontrol amaçlı hastaneye başvuran 3128 erkek gönüllü dahil edilmiştir. Bu çalışmada yüksek hs-CRP değerleri yüksek KİMK ve yüksek ayak bileği-brakial indeksi ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca yüksek hs-CRP değerleri, sigara içiciliği, dislipidemi, yüksek sistolik tansiyon ve yüksek ayak bileği-brakial indeks ile ilişkili saptanmıştır(308). Pleskovic ve ark. yaptığı bir çalışmada tip 2 DM tanılı hastalarda, hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler olaylarla ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 595 tip-2 DM tanılı hasta dahil edilmiş, hs-CRP değerlerinin yüksek-düşük olmasına göre 2 gruba ayrılmışlar ve 3.8 yıl takip edilmişlerdir. Hs-CRP değeri yüksek olan grupta ultrasonografi ile takip edilen KİMK değerleri ve unstable karotid plak gelişimi daha yüksek oranla bulunmuştur(309). Bu çalışmalarda hs-CRP yüksekliğinin kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ortaya konulmuştur. Yaptığımız çalışmada, bu çalışmadan farklı olarak tansiyon değerleriyle hs-CRP arasında bir ilişki saptamadık.

Yiu ve ark. yaptıkları bir çalışmada psoriasis tanılı hastalarda arteriyel sertliğin aktif sistemik inflamasyonla ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya 52 psoriasis hastası ve cinsiyet-yaş olarak eş 50 sağlıklı gönüllü alınmıştır. Psoriatik artrit, sistemik vaskülit, geçirilmiş kardiyovasküler hastalık öyküsü, inme ve periferik arter hastalığı öyküsü olanlar çalışmaya dahil edilmemiştir. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla hs-CRP ve ayak bileği nabız dalga hızında belirgin yükseklik tespit edilmiştir. Ayrıca hasta grubunda hs-CRP ile ayak bileği nabız dalga hızı ve PAŞİ skoru arasında pozitif yönlü korelasyon tespit edilmiştir(310).

Niknezhad ve ark. yaptıkları bir çalışmada psoriasisli hastalarda subklinik aterosklerozun saptanması için biyobelirteç olabilecek hs-CRP'yi çalışmışlardır. Çalışmaya orta-şiddetli psoriasisli 60 hasta ile yaş ve cinsiyet yönünden eş 60 sağlıklı kontrol alınmıştır. Çalışma sonunda hasta grupta hs-CRP, KİMK ile korele bulunmuş ancak, PAŞİ skoru ve hastalık süresi ile arasında bir korelasyon gözlenmemiştir(306). Biz de çalışmamızda, literatürle uyumlu olarak, PAŞİ skoru ile hs-CRP değerleri arasında istatistiksel ilişki saptamadık.

Blackburn ve ark. yaptıkları çalışmada 1051 dislipidemisi olan hasta karotis arter kalınlığı ve CRP yönünden araştırılmıştır. Yüksek hs-CRP seviyeleri ile VKİ, trigliserit, DM ve karotis arter aterosklerozu arasında pozitif, HDL-K ile negatif korelasyon saptanmıştır. Yüksek CRP seviyelerinin kardiyovasküler hastalık gelişimi yönünden risk faktörü olabileceği belirtilmiştir(311).

Bizim çalışmamızda psoriasis tanılı hasta ve kontrol grubu sistemik enflamatuar bir marker olan serum hs-CRP konsantrasyonları yönünden karşılaştırılmıştır. Serum hs-CRP konsantrasyonları hasta grubunda $2,318 \pm 2,00$ (mg/L), kontrol grubunda ise $1,306 \pm 0,74$ (mg/L) olarak bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunda hs-CRP konsantrasyonları açısından anlamlı istatistiksel fark mevcuttur($p=0,013$). Ayrıca hasta grubunda; Blackburn ve ark.'nın yaptıkları çalışmaya benzer şekilde, literatürle uyumlu olarak, hs-CRP ile trigliserit düzeyi ve VKİ arasında pozitif yönlü korelasyon($p<0,05$) izlenmiştir. Hs-CRP ile HDL-K arasında ise anlamlı negatif yönlü zayıf düzey ilişki vardır ($p=0,013$). Hs-CRP ile VKİ ve dislipidemi arasındaki pozitif yönlü korelasyon olması, obezite ve metabolik sendromun aslında sistemik enflamatuar yanıtı sebep olduğunu ortaya koymuştur. Bu veriler ışığında hs-CRP'nin psoriasis hastalarında kardiyometabolik prognoz için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği sonucuna ulaştık.

Psoriasisteki immün aracılı inflamasyonun endotel hücre fonksiyonu ve ateroskleroza neden olduğu bilinmekle birlikte psoriatik sitokin profilinin dislipidemi patogenezinde de rol aldığı düşünülmektedir. Psoriasis hastalarında izlenen sitokin profilinin sebep olduğu, karaciğerdeki lipoproteinlerin membran proteini sentezinde düzensizlikler, HDL-K üzerinden ters kolesterol taşınımının bozulması, şilomikron artıklarının ateroskleroza etkisi, paradoksal LDL-K artışı gibi mekanizmalarla dislipidemi ve ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir(312).

Ma ve ark. yaptıkları geniş çaplı sistematik bir derlemede psoriasis hastalarında dislipidemi prevalansı araştırılmıştır. MEDLINE, Embase ve Cochrane Central Register veritabanları kullanılarak yapılan sistematik bir aramayla tespit edilen 265.512 psoriasis hastasını kapsayan bu araştırma sonucuna göre %80 psoriasis hastasının belirgin olarak dislipidemiden etkilendiği saptanmıştır. %20 hastada ise dislipidemi saptanmamıştır. Hastalık şiddeti arttıkça dislipidemi insidansının da arttığı belirtilmiştir. Bu durum psoriasisle artan sitokinlerin kardiyometabolik etkileri ile ilişkilendirilmiştir(313).

Rocha-Pereira ve ark.'nın psoriasis ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi saptamak için yaptıkları çalışmaya 48 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Psoriasis hastaları da kendi içinde vücut yüzey alanının tutulumunun %10 dan az ve fazla olmasına göre 2 alt gruba ayrılmışlardır. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde LDL-K, trigliserit, total kolesterol seviyelerinde yükseklik ve HDL-K seviyelerinde düşüklük saptanmıştır. Dislipideminin şiddeti de hastalık aktivasyonu ile orantılı bulunmuştur. Ek olarak bu çalışmada psoriasis hastalarında A ve E vitamini gibi antioksidan moleküllerin de anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiş, oksidan/antioksidan molekül imbalansı vurgulanmıştır(314).

Psoriasis ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda hipertrigliseridemi, HDL-K düşüklüğü, LDL-K yüksekliği ve bu parametrelerle PAŞİ skoru arasında pozitif korelasyonlar tespit edilmiştir(315, 316), ancak dislipidemi ile hastalık şiddeti arasında ilişki saptanmayan çalışmalar da mevcuttur. Farshchian ve ark. yaptıkları 30 hasta ve 30 sağlıklı gönüllünün dahil edildiği bir çalışmada gruplar arasında lipit panelinde anlamlı farklılık izlenmemiş, hasta grupta da dislipidemi ile PAŞİ skoru arasında korelasyon gözlenmemiştir(317). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda PAŞİ skoru ile lipit paneli arasında herhangi bir korelasyon saptanmadı.

Rajappa ve ark. psoriasisli hastalarda serumdaki oksidatif stres yükünü araştırmak için yaptıkları çalışmaya malignite, karaciğer ve böbrek hastalığı, DM, inflamatuvar hastalığı olanlar dışlanarak, yaş ve cinsiyet açısından eş, 45 psoriasis hastası ve 45 gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma sonucunda serum okside-LDL seviyeleri psoriatik grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca kümülatif oksidatif stres yükünün hastalık şiddeti ile korele olduğu gösterilmiş ve psoriasisin artmış oksidatif stres yüküne neden olan bir hastalık olduğu vurgulanmıştır.

Cinsiyetler arasında okside-LDL seviyelerinde anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir(318).

Solak Tekin ve ark.'ın psoriasis patogenezinde oksidatif stresin rolü ve lipidlerin oksidatif modifikasyonunun olası katılımını belirlemek için yaptıkları bir çalışmada psoriatik cilt lezyonunda okside-LDL akümüasyonu ve plazma lipidlerinin seviyeleri çalışılmıştır. Çalışmaya yaş ve cinsiyet dağılımı yönünden eş, 84 hasta ve 41 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Plazmada total kolesterol, trigliserit ve LDL-K düzeyleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Hasta grubunun lezyonlu deri bölgelerinden alınan örneklerde de, lezyonsuz derilerine göre okside-LDL seviyeleri anlamlı olarak yüksektir. Sonuçlar psoriasisde dislipidemi ve oksidatif stres yükünü yansıtmaktadır(319).

Biz de çalışmamızda psoriasis tanılı hasta ve kontrol grubunu dislipidemi ve oksidatif stres yükü yönünden karşılaştırdık. Her iki grupta serumda total kolesterol, trigliserit, HDL-K, LDL-K ve okside-LDL düzeylerini çalıştık. Hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla okside-LDL($p=0,010$) ve açlık trigliserit düzeyleri($p=0,025$) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, HDL-K ise anlamlı derecede düşüktü($p=0,001$). Farshchian ve ark. yaptıkları çalışma(317) ile benzer şekilde, total kolesterol ve LDL-K açısından her iki grupta anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı($p>0,05$). Hasta grubunda trigliserit ve total kolesterol düzeylerinin yaş, VKİ, hs-CRP düzeyleriyle pozitif korelasyon gösterdiği saptandı($p<0,05$). HDL-K ile hs-CRP arasında negatif korelasyon izlendi($p=0,000$). Sonuçlar psoriasis hastalarında dislipidemi ve oksidatif stres yükü yönünden daha önceki çalışmalar ile benzerlik gösterdi.

Obezite, kronik düşük seviyeli sistemik inflamatuvar bir durum olarak kabul edilir. Adipoz dokudaki sebositlerin parçalanması ve inflamatuvar makrofajların aktivasyonu, kronik sistemik enflamasyonun devamlılığını sağlar. Yağ dokusu TNF-alfa, IL-6 ve leptin gibi adipositokinleri salgılar ve bunlar psoriasisin patogenezinde de rol oynayabilir. Leptin, hipotalamusa vücudun beslenme durumu ve yağ kütlesi hakkında bilgi verir, iştahı ve vücut ağırlığını düzenler. Hiperleptinemi, artan KİMK ve arteriyel tromboz ile ilişkilendirilmiştir. Çalışmalar, psoriasisde leptin düzeylerinin arttığını ve psoriasisin kendisinin hiperleptinemi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Yüksek leptin düzeylerinin, T hücrelerinde proliferatif ve

antiapoptotik süreçlere aracılık ettiği ve ayrıca psoriasisde IL-6 ve TNF-alfa gibi diğer proinflamatuvar sitokinlerin üretimini arttırdığı düşünülmektedir. Dolayısıyla psoriasis ve obezitenin bazı ortak inflamatuvar yolları harekete geçirdiği ve mekanizmalarının kesiştiği gözlenmektedir(320-325).

Psoriasis ile obezite arasındaki ilişki karmaşıktır. Psoriasisli hastalarda sosyal izolasyon, kötü beslenme alışkanlıkları, depresyon, azalmış fiziksel aktivite ve artan alkol tüketimi daha yüksektir. Psoriasis hastalarının sağlıklı kişilere kıyasla önemli ölçüde daha fazla doymuş yağ ve alkol tükettiği gösterilmiştir. Ayrıca, psoriasisli obez hastalar, psoriasisli olmayan obez bireylerden daha az egzersiz yapmaktadırlar(326, 327).

Dolayısıyla psoriasis obeziteye neden olan faktörlerden biri olmakla beraber, obezitenin de psoriasisin şiddetini artırdığı, aşırı kilolu bireylerde kilo vermenin psoriasisin şiddetini iyileştirebileceği düşünülmektedir(328).

Armstrong ve ark. psoriasis hastalarında obezite prevalans ve insidansını konu alan geniş bir meta-analiz çalışması yayınlamışlardır. Çalışmaya MEDLINE, EMBASE ve Cochrane Central Register veritabanlarından 1980-2012 yılları arasında yayınlanmış makaleler dahil edilmiştir. 201.831 psoriasis hastası ile 16 gözlemsel çalışma değerlendirilmiştir. Çalışma sonucuna göre psoriasis hastalarının, hasta olmayanlara kıyasla obezite için >%50 ihtimale sahip olduğu, hastalığı şiddetli olanlarda obezite prevalansının arttığı belirtilmiştir. Psoriasisli obez hastalarda kilo vermeye yönelik klinik önerilerin hem obezite ile ilişkili komorbiditelerde hem de hastalık şiddetinde faydalı etkileri olabileceği vurgulanmıştır(329).

Kaur ve ark.'nın psoriasisli hastalarda VKİ ile enflamatuvar markerlar ve dislipidemi arasındaki ilişkiyi saptamak amacıyla yaptıkları çalışmada obezite derecesi arttıkça hastalığın şiddetinde artış tespit edilmiştir. Ayrıca yüksek VKİ düzeylerinin yüksek hs-CRP ve dislipidemi ile korele olduğu belirtilmiştir. Psoriasis hastalarında uygun diyet ve tedavilerle kilo kontrolünün sistemik enflamasyon ve dislipidemi açısından önemi vurgulanmıştır(330). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hasta grubunda, VKİ ile yaş, hs-CRP, trigliserit ve total kolesterol arasında zayıf düzeyde pozitif yönlü korelasyon izlenmiştir($p<0,05$).

Herron ve ark. psoriasis ile obezite arasındaki ilişkiyi saptamak için 1998 hasta ve 500 sağlıklı gönüllü ile bir araştırma yapmışlardır. Hasta grubunda sağlıklı gönüllülere kıyasla obezite prevalansının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. Ancak psoriasis hastalarının, tanı almadan önce normal kiloda oldukları, tanıdan sonra ise beden imajı algısında bozulma, psikososyal problemlerin ortaya çıkması gibi sebeplerle kilo aldıkları saptanmıştır. Sigara içme prevalansı da hasta grupta anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ve bunun bir halk sağlığı sorununa dönüşebileceği belirtilmiştir(326).

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubu VKİ yönünden karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda VKİ ortalaması $26,14 \pm 4,20$ (kg/m²), kontrol grubunda VKİ ortalaması ise $25,63 \pm 3,35$ (kg/m²) olarak saptanmıştır. İki grup arasında VKİ yönünden istatistiksel farklılık izlenmemekle birlikte(p=0,420), hasta grupta VKİ ortalaması biraz daha yüksektir. Bu bulgu psoriasis hastalarının tanı aldıktan sonra kilo almaya başladığına dair Herron ve ark. çalışmasındaki bulgu ile benzerdir(331). Psoriasis tanısı almak obezite gelişimi için risk faktörü iken, obezitenin de psoriasisı şiddetlendirebilen bir patolojik durum olduğu görülmektedir. Hastaların doğru kilo kontrolü yapabilmesi, hem psoriasise faydası, hem de kardiyovasküler hastalık riskini azaltması açısından önemlidir.

9. SONUÇ VE ÖNERİLER

Hasta ve kontrol grubu ortalama değerler yönünden karşılaştırıldıklarında hasta grupta serum TMAO değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. TMAO değeri ile hastalık süresi, hastalık şiddeti, kardiyovasküler risk belirteçleri, lipit profili arasında korelasyon bulunmamıştır. TMAO değeri ile hastaların yaşları arasında anlamlı negatif yönlü zayıf düzey ilişki saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu ortalama değerler yönünden karşılaştırıldıklarında hasta grupta hs-CRP değeri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Hs-CRP düzeyleri ile hasta yaşı, vücut kitle indeksi, hastalık süresi arasında korelasyon saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu ortalama değerler yönünden karşılaştırıldıklarında hasta grupta okside-LDL değeri anlamlı derecede yüksek saptanmıştır.

Hasta ve kontrol grubu lipit profili yönünden karşılaştırıldıklarında hasta grubunda trigliserit anlamlı derecede yüksek, HDL-K anlamlı derecede düşüktür. Total kolesterol ve LDL-K yönünden farklılık saptanmamıştır.

Hasta ve kontrol grubu KİMK yönünden karşılaştırıldıklarında hasta grupta istatistiksel anlamlı ölçüde kalınlık artışı saptanmıştır.

KİMK ile yaş, hs-CRP, trigliserit, total kolesterol, hastalık süresi, vücut kitle indeksi arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir. KİMK ile TMAO, PAŞİ skoru, HDL-K arasında ise korelasyon saptanmamıştır.

Psoriasis kronik sistemik enflamatuvar bir hastalık olup birçok çalışmada artmış kardiyovasküler mortalite ve morbidite riski ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda elde edilen veriler de psoriasisin kardiyovasküler hastalık açısından risk faktörü olduğunu göstermiştir.

TMAO damar duvarında ateroskleroza tetikleyen, barsak mikrobiyotası ve diyet ilişkili bir molekül olarak son yıllarda tanınmakla birlikte, çalışmalarda çelişkili sonuçlar da mevcuttur. Bizim çalışmamızda barsaktaki disbiyozu işaret edencesine serum TMAO düzeyleri psoriasis hastalarında anlamlı derecede yüksektir, ancak bu durum kardiyovasküler hastalık risk artışı ile korele bulunmamıştır. Literatürdeki çalışmalar göz önünde bulundurulduğunda, psoriasiste barsak disbiyozu ve kardiyometabolik etkileri, serum TMAO düzeylerinin sistemik enflamasyon ve

aterosklerozdaki rolü, probiyotik-prebiyotik desteğinin ateroskleroz ve sistemik enflamasyona katkısı gibi konular henüz tam netleşmemiştir. Bizim çalışmamızda da TMAO ile sistemik enflamasyon ve ateroskleroz arasında ilişki bulunmamıştır. Bu konuda, psoriasis hastalarında ve sağlıklı kontrollerde barsak bakteri kolonizasyonundaki çeşitlilik, genetik faktörler, barsak duvar geçirgenliğini kontrol eden proteinler ve moleküler mekanizmalar, TMAO ve metabolitlerinin referans aralığının tanımlanması, probiyotik-prebiyotiklerin rolü gibi konuların aynı popülasyonlarda çalışıldığı, geniş katılımın sağlandığı çalışmalar ve meta-analizlere ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Di Meglio P, Nestle FO. Immunopathogenesis of Psoriasis. Clinical and Basic Immunodermatology: Springer; 2017. p. 373-95.
2. Hu SC-S, Lan C-CE. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. International journal of molecular sciences 2017;18:2211.
3. Hebra F. On diseases of the skin, including the exanthemata: New Sydenham Society; 1868.
4. Fox H. Dermatology of the ancients. Journal of the American Medical Association 1915;65:469-74.
5. Mercuriale G, Sutton RL. Sixteenth century physician and his methods: Mercurialis on diseases of the skin, the first book on the subject: Lowell Pr; 1986.
6. Pusey WA. The history of dermatology: CC Thomas; 1933.
7. Glickman FS. Lepra, psora, psoriasis. Journal of the American Academy of Dermatology 1986;14:863-6.
8. Bechet PE. Psoriasis: A brief historical review. Archives of Dermatology and Syphilology 1936;33:327-34.
9. Willan R. On Cutaneous Diseases: Volume I: Containing: Ord. I. Papulae: Ord. II. Squamae: Ord. III. Exanthemata: Ord. IV. Bullae: Kimber and Conrad..., Brown & Merritt, printers; 1809.
10. Rayer PFO. Treatise on Diseases of the Skin: Theclassics Us; 2013.
11. Gibert CM. Traité pratique des maladies spéciales de la peau: enrichi d'observations et de notes nombreuses, puisées dans les meilleurs auteurs et dans les cliniques de l'hôpital Saint-Louis: Germer Baillière; 1840.
12. Crissey JT, Parish LC. The dermatology and syphilology of the nineteenth century: Praeger Publishers; 1981.
13. Neumann I. Lehrbuch der Hautkrankheiten: W. Braumüller; 1880.
14. Valdimarsson H, Bake BS, Jónsdóttir I, Fry L. Psoriasis: a disease of abnormal keratinocyte proliferation induced by T lymphocytes. Immunology today 1986;7:256-9.
15. Chandran V, Raychaudhuri SP. Geoepidemiology and environmental factors of psoriasis and psoriatic arthritis. Journal of autoimmunity 2010;34:J314-J21.
16. Hart PH, Gorman S, Finlay-Jones JJ. Modulation of the immune system by UV radiation: more than just the effects of vitamin D? Nature Reviews Immunology 2011;11:584-96.
17. Taieb C, Boulogne Cedex F, Schooneman P, et al. Trends in incidence of psoriasis over three decades: A population-based study Murat Icen, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; Marian McEvoy, MD, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; Hilal Maradit Kremers, MD, MS, Mayo Clinic, Rochester, MN, United States; Cynthia Crowson, MS, Mayo Clinic.
18. Tollefson MM, Crowson CS, McEvoy MT, Kremers HM. Incidence of psoriasis in children: a population-based study. Journal of the American Academy of Dermatology 2010;62:979-87.
19. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. Journal of the American Academy of Dermatology 1985;13:450-6.
20. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. Cold Spring Harb Perspect Med 2014;4.
21. Ergun T. Etiopathogenesis of Psoriasis. 2008;42:18-22.
22. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete 1982;33:214-7.

23. Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall ML. The genetics of psoriasis. . Arch Dermatol 1972;105:197-207.
24. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. Clinics in dermatology 2007;25:535-46.
25. Nair RP, Stuart P, Henseler T, et al. Localization of psoriasis-susceptibility locus PSORS1 to a 60-kb interval telomeric to HLA-C. The American Journal of Human Genetics 2000;66:1833-44.
26. Trembath RC, Lee Clough R, Rosbotham JL, et al. Identification of a major susceptibility locus on chromosome 6p and evidence for further disease loci revealed by a two stage genome-wide search in psoriasis. Human molecular genetics 1997;6:813-20.
27. Veal CD, Capon F, Allen MH, et al. Family-based analysis using a dense single-nucleotide polymorphism-based map defines genetic variation at PSORS1, the major psoriasis-susceptibility locus. The American Journal of Human Genetics 2002;71:554-64.
28. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. The American Journal of Human Genetics 2006;78:827-51.
29. Strange A, Capon F, Spencer CC, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. Nature genetics 2010;42:985.
30. Cloup A, Bertoni A, Spain SL, et al. An in-depth characterization of the major psoriasis susceptibility locus identifies candidate susceptibility alleles within an HLA-C enhancer element. PLoS One 2013;8.
31. Harari M, Czarnowicki T, Fluss R, Ruzicka T, Ingber A. Patients with early-onset psoriasis achieve better results following Dead Sea climatotherapy. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2012;26:554-9.
32. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. Current dermatology reports 2014;3:61-78.
33. Raychaudhuri SP, Farber E. The prevalence of psoriasis in the world. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology 2001;15:16-7.
34. De Cid R, Riveira-Munoz E, Zeeuwen PL, et al. Deletion of the late cornified envelope LCE3B and LCE3C genes as a susceptibility factor for psoriasis. Nature genetics 2009;41:211.
35. Nair RP, Duffin KC, Helms C, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF- κ B pathways. Nature genetics 2009;41:199.
36. Ellinghaus E, Ellinghaus D, Stuart PE, et al. Genome-wide association study identifies a psoriasis susceptibility locus at TRAF3IP2. Nature genetics 2010;42:991.
37. Hüffmeier U, Uebe S, Ekici AB, et al. Common variants at TRAF3IP2 are associated with susceptibility to psoriatic arthritis and psoriasis. Nature genetics 2010;42:996.
38. Stuart PE, Nair RP, Ellinghaus E, et al. Genome-wide association analysis identifies three psoriasis susceptibility loci. Nature genetics 2010;42:1000.
39. Tsoi LC, Spain SL, Knight J, et al. Identification of 15 new psoriasis susceptibility loci highlights the role of innate immunity. Nature genetics 2012;44:1341.
40. Ayala-Fontánez N, Soler DC, McCormick TS. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. Psoriasis (Auckl) 2016;6:7-32.
41. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. Psoriasis (Auckl) 2017;7:87-94.
42. Sigurdardottir S, Thorleifsdottir R, Valdimarsson H, Johnston A. The role of the palatine tonsils in the pathogenesis and treatment of psoriasis. British Journal of Dermatology 2013;168:237-42.
43. Campanati A, Ganzetti G, Martina E, et al. Helicobacter pylori infection in psoriasis: results of a clinical study and review of the literature. International journal of dermatology 2015;54:e109-e14.

44. SU O, BEYCAN I, OZKAYA DB, Senocak M. Impact of Helicobacter pylori infection on severity of psoriasis and response to treatment. *European Journal of Dermatology* 2012;22:117-20.
45. Baker B, Laman J, Powles A, et al. Peptidoglycan and peptidoglycan-specific Th1 cells in psoriatic skin lesions. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland* 2006;209:174-81.
46. Fry L, Baker B, Powles A, Fahlen A, Engstrand L. Is chronic plaque psoriasis triggered by microbiota in the skin? *British Journal of Dermatology* 2013;169:47-52.
47. Weigl BA. The significance of stress hormones (glucocorticoids, catecholamines) for eruptions and spontaneous remission phases in psoriasis. *International journal of dermatology* 2000;39:678-88.
48. Kim JE, Cho DH, Kim HS, et al. Expression of the corticotropin-releasing hormone–proopiomelanocortin axis in the various clinical types of psoriasis. *Experimental dermatology* 2007;16:104-9.
49. Güreler MA, Gökalep H. Psoriasis and Obesity. *TURKDERM* 2012;46:3-6.
50. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson J, et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *British Journal of Dermatology* 2008;159:342-50.
51. Michaëlsson G, Gustafsson K, Hagforsen E. The psoriasis variant palmoplantar pustulosis can be improved after cessation of smoking. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:737-8.
52. Jin Y, Yang S, Zhang F, et al. Combined effects of HLA-Cw6 and cigarette smoking in psoriasis vulgaris: a hospital-based case–control study in China. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2009;23:132-7.
53. Farkas A, Kemény L. Psoriasis and alcohol: is cutaneous ethanol one of the missing links? *British Journal of Dermatology* 2010;162:711-6.
54. Ott F, Krakowski A, Tur E, Lipitz R, Weisman Y, Brenner S. Impetigo herpetiformis with lowered serum level of vitamin D and its diminished intestinal absorption. *Dermatology* 1982;164:360-5.
55. Krueger G, Ellis CN. Psoriasis—recent advances in understanding its pathogenesis and treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;53:S94-S100.
56. Zaba LC, Fuentes-Duculan J, Eungdamrong NJ, et al. Psoriasis is characterized by accumulation of immunostimulatory and Th1/Th17 cell-polarizing myeloid dendritic cells. *Journal of Investigative Dermatology* 2009;129:79-88.
57. Guenther LC, Ortonne J-P. Pathophysiology of psoriasis: science behind therapy. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2002;6:2-7.
58. Cameron A, Kirby B, Fei W, Griffiths C. Natural killer and natural killer-T cells in psoriasis. *Archives of dermatological research* 2002;294:363-9.
59. Ellis CN, Fradin MS, Messana JM, et al. Cyclosporine for plaque-type psoriasis: results of a multidose, double-blind trial. *New England Journal of Medicine* 1991;324:277-84.
60. Jowitt S, Yin J. Psoriasis and bone marrow transplantation. *BMJ: British Medical Journal* 1990;300:1398.
61. Snowden J, Heaton D. Development of psoriasis after syngeneic bone marrow transplant from psoriatic donor: further evidence for adoptive autoimmunity. *British Journal of Dermatology* 1997;137:130-2.
62. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20.
63. Yu S-L, Kuan W-P, Wong C, Li E, Tam L-S. Immunopathological Roles of Cytokines, Chemokines, Signaling Molecules, and Pattern-Recognition Receptors in Systemic Lupus Erythematosus. *Clinical & developmental immunology* 2012;2012:715190.
64. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;54:S67-S80.

65. Toichi E, Tachibana T, Furukawa F. Rapid improvement of psoriasis vulgaris during drug-induced agranulocytosis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2000;43:391-5.
66. van de Kerkhof PC. The evolution of the psoriatic lesion. *Br J Dermatol* 2007;157:4-15.
67. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. U: Burgdorf WHC, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, ur. Braun-Falco's Dermatology, 3. izd. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009.
68. Ryu S, Broussard L, Youn C, et al. Therapeutic Effects of Synthetic Antimicrobial Peptides, TRAIL and NRP1 Blocking Peptides in Psoriatic Keratinocytes. *Chonnam Medical Journal* 2019;55:75.
69. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:ii18-ii23.
70. Griffiths CEM, Christophers E, Barker JNWN, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. 2007;156:258-62.
71. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanb* 2016;3:79-82.
72. Mallon E, Bunce M, Savoie H, et al. HLA-C and guttate psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2000;143:1177-82.
73. McCall CO. Psoriasis: Clinical features and pathology. *AJSP: Reviews & Reports* 2011;16:2-9.
74. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)* 2016;6:93-104.
75. Peters BP, Weissman FG, Gill MA. Pathophysiology and treatment of psoriasis. *American journal of health-system pharmacy* 2000;57:645-59.
76. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet* 2015;386:983-94.
77. Henson TH, Tuli M, Bushore D, Talanin NY. Recurrent pustular rash in a pregnant woman. *Archives of dermatology* 2000;136:1055-60.
78. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *Journal of investigative dermatology* 2003;120:627-32.
79. O'Doherty CJ, Macintyre C. Palmoplantar pustulosis and smoking. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:861-4.
80. Bordignon M, Zattra E, Albertin C, Belloni-Fortina A. Successful treatment of a 9-year-old boy affected by acrodermatitis continua of Hallopeau with targeted ultraviolet B narrow-band phototherapy. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 2010;26:41-3.
81. Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-blocking agents: case report and review. *Dermatology* 2010;220:154-8.
82. Warren RB, Brown BC, Griffiths CE. Topical treatments for scalp psoriasis. *Drugs* 2008;68:2293-302.
83. Arnold HL, Odom RB, James WD. Andrews' diseases of the skin: clinical dermatology: WB Saunders Company; 1990.
84. Myers W, Opeola M, Gottlieb AB. Common clinical features and disease mechanisms of psoriasis and psoriatic arthritis. *Current rheumatology reports* 2004;6:306-13.
85. Bruce AJ, Rogers RS, 3rd. Oral psoriasis. *Dermatol Clin* 2003;21:99-104.
86. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology* 2007;25:524-8.
87. Pasch MCJD. Nail psoriasis: a review of treatment options. 2016;76:675-705.
88. JMH DM, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1973;3:55-78.
89. Ruderman EM, Tambar S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. *Dermatologic clinics* 2004;22:477-86, x.

90. FitzGerald O, Winchester R. Psoriatic arthritis: from pathogenesis to therapy. *Arthritis research & therapy* 2009;11:214.
91. Po LW. Clinical measures of disease severity and outcome in psoriasis: a critical appraisal of their quality. *British Journal of Dermatology* 1999;141:185-91.
92. Ragaz A, Ackerman AB. Evolution, maturation, and regression of lesions of psoriasis. New observations and correlation of clinical and histologic findings. *The American Journal of Dermatopathology* 1979;1:199-214.
93. Cox AJ, Watson W. Histological variations in lesions of psoriasis. *Archives of dermatology* 1972;106:503-6.
94. Barr R, Young Jr E. Psoriasiform and related papulosquamous disorders. *Journal of cutaneous pathology* 1985;12:412-25.
95. Gordon M, Johnson W, Burgoon Jr C. Histopathology and histochemistry of psoriasis. II. Dynamics of lesions during treatment. *Archives of pathology* 1967;84:443.
96. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medical Sciences* 2005;1:62-7.
97. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *International journal of molecular sciences* 2019;20:1475.
98. Gisondi P, Altomare G, Ayala F, et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. 2017;31:774-90.
99. Bernstein JE, Parish LC, Rapaport M, Rosenbaum MM, Roenigk Jr HH. Effects of topically applied capsaicin on moderate and severe psoriasis vulgaris. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1986;15:504-7.
100. Ghadially R, Halkier-Sorensen L, Elias PM. Effects of petrolatum on stratum corneum structure and function. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1992;26:387-96.
101. Greaves MW, Weinstein GD. Treatment of psoriasis. *New England Journal of Medicine* 1995;332:581-9.
102. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009;60:643-59.
103. Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;65:137-74.
104. Akyol M, Alper S, Atakan N, et al. Turkey Psoriasis Treatment Guide-2016. *TURKDERM* 2016;50:1-.
105. Lehmann B. Role of the vitamin D3 pathway in healthy and diseased skin—facts, contradictions and hypotheses. *Experimental dermatology* 2009;18:97-108.
106. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NJ. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *The FASEB journal* 2005;19:1012-4.
107. Racz E, Prens EP. Phototherapy and photochemotherapy for psoriasis. *Dermatologic clinics* 2015;33:79-89.
108. Wong T, Hsu L, Liao W. Phototherapy in psoriasis: a review of mechanisms of action. *Journal of cutaneous medicine and surgery* 2013;17:6-12.
109. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clinical and experimental dermatology* 2001;26:343-50.
110. Fluhr J, Gloor M. The antimicrobial effect of narrow-band UVB (313 nm) and UVA1 (345–440 nm) radiation in vitro. *Photodermatology, photoimmunology & photomedicine* 1997;13:197-201.

111. Beissert S, Schwarz T. Role of immunomodulation in diseases responsive to phototherapy. *Methods* 2002;28:138-44.
112. Walters IB, Ozawa M, Cardinale I, et al. Narrowband (312-nm) uv-b suppresses interferon γ and interleukin (il) 12 and increases il-4 transcripts: differential regulation of cytokines at the single-cell level. *Archives of dermatology* 2003;139:155-61.
113. Dawe R. A quantitative review of studies comparing the efficacy of narrow-band and broad-band ultraviolet B for psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2003;149:669-72.
114. Akyol M, Alper S, Atakan N, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kilavuzu-2016. *Turkderm* 2016;50:2.
115. Ibbotson S, Bilsland D, Cox N, et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *British Journal of Dermatology* 2004;151:283-97.
116. Hönigsmann H, Krutmann J. Practical Guidelines for Broadband UVB, Narrowband UVB, UVA-1 Phototherapy, and PUVA Photochemotherapy — A Proposal. In: Krutmann J, Hönigsmann H, Elmetts CA, Bergstresser PR, editors. *Dermatological Phototherapy and Photodiagnostic Methods*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2001. p. 371-80.
117. Parrish JA, Fitzpatrick TB, Tanenbaum L, Pathak MA. Photochemotherapy of psoriasis with oral methoxsalen and longwave ultraviolet light. *New England Journal of Medicine* 1974;291:1207-11.
118. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol* 2020;82:117-22.
119. Carretero G, Puig L, Dehesa L, et al. Guidelines on the use of methotrexate in psoriasis. *Actas Dermo-Sifiliográficas (English Edition)* 2010;101:600-13.
120. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2005;53:652-9.
121. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 1998;41:1552-63.
122. Weinstein GD, Frost P. Methotrexate for psoriasis: a new therapeutic schedule. *Archives of Dermatology* 1971;103:33-8.
123. Lloyd M, Carr M, McElhatton P, Hall G, Hughes R. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *Qjm* 1999;92:551-63.
124. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation consensus conference. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2009;60:824-37.
125. McKendry RJ. The remarkable spectrum of methotrexate toxicities. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 1997;23:939-54.
126. Van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: A forty-eight-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology* 2001;44:1515-24.
127. Thomas JA, Aithal GP. Monitoring liver function during methotrexate therapy for psoriasis. *American journal of clinical dermatology* 2005;6:357-63.
128. MacDonald A, Burden A. Noninvasive monitoring for methotrexate hepatotoxicity. *The British journal of dermatology* 2005;152:405-8.
129. Dawson J, Graham D, Desmond J, Fewins H, Lynch* M. Investigation of the chronic pulmonary effects of low-dose oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a prospective study incorporating HRCT scanning and pulmonary function tests. *Rheumatology* 2002;41:262-7.

130. Chandraratna R. Rational design of receptor-selective retinoids. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1998;39:S124-S8.
131. Kang S, Li XY, Voorhees JJ. Pharmacology and molecular action of retinoids and vitamin D in skin. *The journal of investigative dermatology. Symposium proceedings*; 1996.
132. Sue Lee C, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2005;6:1725-34.
133. Booi MT, Van De Kerkhof PC. Acitretin revisited in the era of biologics. *Journal of Dermatological Treatment* 2011;22:86-9.
134. Lowe NJ, Prystowsky JH, Bourget T, Edelstein J, Nychay S, Armstrong R. Acitretin plus UVB therapy for psoriasis: comparisons with placebo plus UVB and acitretin alone. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991;24:591-4.
135. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1999;41:S22-S4.
136. Tanew A, Guggenbichler A, Hönigsmann H, Geiger J, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1991;25:682-4.
137. Gottlieb AB, Grossman RM, Khandke L, et al. Studies of the effect of cyclosporine in psoriasis in vivo: combined effects on activated T lymphocytes and epidermal regenerative maturation. *Journal of investigative dermatology* 1992;98.
138. Prens E, van Joost T, Hegmans J, Ysselmuiden O, Benner R. Effects of cyclosporine on cytokines and cytokine receptors in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 1995;33:947-53.
139. Horrocks C, Duncan J, Oliver M, Thomson A. Adhesion molecule expression in psoriatic skin lesions and the influence of cyclosporin A. *Clinical & Experimental Immunology* 1991;84:157-62.
140. Haider AS, Lowes MA, Suárez-Fariñas M, et al. Identification of cellular pathways of "type 1," Th17 T cells, and TNF-and inducible nitric oxide synthase-producing dendritic cells in autoimmune inflammation through pharmacogenomic study of cyclosporine A in psoriasis. *The Journal of Immunology* 2008;180:1913-20.
141. Alvarez-Arroyo MV, Yagüe S, Wenger RM, et al. Cyclophilin-mediated pathways in the effect of cyclosporin A on endothelial cells: role of vascular endothelial growth factor. *Circulation research* 2002;91:202-9.
142. Maza A, Montaudié H, Sbidian E, et al. Oral cyclosporin in psoriasis: a systematic review on treatment modalities, risk of kidney toxicity and evidence for use in non-plaque psoriasis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2011;25:19-27.
143. Christophers E, Mrowietz U, Henneicke HH, Farber L, Welzel D. Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. *The German Multicenter Study. J Am Acad Dermatol* 1992;26:86-90.
144. Laburte C, Grossman R, Abi-Rached J, Abeywickrama K, Dubertret L. Efficacy and safety of oral cyclosporin A (CyA; Sandimmun®) for long-term treatment of chronic severe plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology* 1994;130:366-75.
145. Meinardi M, Westerhof W, Bos J. Generalized pustular psoriasis (von Zumbusch) responding to cyclosporin A. *British Journal of Dermatology* 1987;116:269-70.
146. nella Psoriasis SIM. Management of erythrodermic psoriasis with low-dose cyclosporin. *Dermatology* 1993;187:30-7.
147. Syuto T, Abe M, Ishibuchi H, Ishikawa O. Successful treatment of psoriatic nails with low-dose cyclosporine administration. *European Journal of Dermatology* 2007;17:248-9.
148. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 2009;75:638.
149. Perrett C, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Cyclosporin in childhood psoriasis. *Journal of dermatological treatment* 2003;14:113-8.

150. Lebwohl M, Ting P, Koo J. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64:ii83-ii6.
151. Alper S, Akyol M, Atakan N, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012. *Archives of the Turkish Dermatology & Venerology/Turkderm* 2012;46.
152. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:2277-94.
153. Lebwohl M, Bagel J, Gelfand JM, et al. From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: monitoring and vaccinations in patients treated with biologics for psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58:94-105.
154. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *International journal of molecular sciences* 2017;18:2297.
155. Pathirana D, Ormerod A, Saiag P, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: Supported by the EDF/EADV/IPC. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2009;23:1-70.
156. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58:826-50.
157. Menter A, Feldman SR, Weinstein GD, et al. A randomized comparison of continuous vs. intermittent infliximab maintenance regimens over 1 year in the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;56:31.e1-. e15.
158. Feldman S, Gordon KB, Bala M, et al. Infliximab treatment results in significant improvement in the quality of life of patients with severe psoriasis: a double-blind placebo-controlled trial. *British Journal of Dermatology* 2005;152:954-60.
159. Corporation I. Enbrel (Etanercept) Prescribing Information. 2003.
160. Tying S, Gottlieb A, Papp K, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet* 2006;367:29-35.
161. Leonardi CL, Powers JL, Matheson RT, et al. Etanercept as monotherapy in patients with psoriasis. *New England journal of medicine* 2003;349:2014-22.
162. Papp K, Tying S, Lahfa M, et al. A global phase III randomized controlled trial of etanercept in psoriasis: safety, efficacy, and effect of dose reduction. *British Journal of Dermatology* 2005;152:1304-12.
163. Gordon KB, Langley RG, Leonardi C, et al. Clinical response to adalimumab treatment in patients with moderate to severe psoriasis: double-blind, randomized controlled trial and open-label extension study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2006;55:598-606.
164. Patel T, Gordon KB. Adalimumab: efficacy and safety in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Dermatologic therapy* 2004;17:427-31.
165. Menter A, Tying SK, Gordon K, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: a randomized, controlled phase III trial. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2008;58:106-15.
166. Hawkes JE, Yan BY, Chan TC, Krueger JG. Discovery of the IL-23/IL-17 signaling pathway and the treatment of psoriasis. *The Journal of Immunology* 2018;201:1605-13.
167. Savage LJ, Wittmann M, McGonagle D, Helliwell PS. Ustekinumab in the Treatment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Rheumatol Ther* 2015;2:1-16.
168. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *The Lancet* 2008;371:1665-74.

169. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *The Lancet* 2008;371:1675-84.
170. Langley RG, Elewski BE, Lebwohl M, et al. Secukinumab in plaque psoriasis—results of two phase 3 trials. *New England Journal of Medicine* 2014;371:326-38.
171. Blauvelt A, Prinz J, Gottlieb A, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *British Journal of Dermatology* 2015;172:484-93.
172. Paul C, Lacour JP, Tedremets L, et al. Efficacy, safety and usability of secukinumab administration by autoinjector/pen in psoriasis: a randomized, controlled trial (JUNCTURE). *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2015;29:1082-90.
173. Blegvad C, Skov L, Zachariae C. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: an update on new data since first approval. *Expert Rev Clin Immunol* 2019;15:111-21.
174. Guenther L, Potts Bleakman A, Weisman J, et al. Ixekizumab Results in Persistent Clinical Improvement in Moderate-to-Severe Genital Psoriasis During a 52 Week, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Acta Derm Venereol* 2020;100:adv00006.
175. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci* 2017;18.
176. Barbieri SS, Cavalca V, Eligini S, et al. Apocynin prevents cyclooxygenase 2 expression in human monocytes through NADPH oxidase and glutathione redox-dependent mechanisms. *Free Radic Biol Med* 2004;37:156-65.
177. Hansson GK, Robertson AK, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu Rev Pathol* 2006;1:297-329.
178. Kawashima S, Yokoyama M. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:998-1005.
179. Szabo SJ, Sullivan BM, Peng SL, Glimcher LH. Molecular mechanisms regulating Th1 immune responses. *Annu Rev Immunol* 2003;21:713-58.
180. Armstrong AW, Voyles SV, Armstrong EJ, Fuller EN, Rutledge JC. A tale of two plaques: convergent mechanisms of T-cell-mediated inflammation in psoriasis and atherosclerosis. *Experimental dermatology* 2011;20:544-9.
181. Armstrong EJ, Morrow DA, Sabatine MS. Inflammatory biomarkers in acute coronary syndromes: part I: introduction and cytokines. *Circulation* 2006;113:e72-5.
182. Alexandroff A, Pauriah M, Camp R, Lang C, Struthers A, Armstrong D. More than skin deep: atherosclerosis as a systemic manifestation of psoriasis. *British Journal of Dermatology* 2009;161:1-7.
183. Abou-Raya A, Abou-Raya S. Inflammation: a pivotal link between autoimmune diseases and atherosclerosis. *Autoimmunity reviews* 2006;5:331-7.
184. Ghazizadeh R, Shimizu H, Tosa M, Ghazizadeh M. Pathogenic mechanisms shared between psoriasis and cardiovascular disease. *International journal of medical sciences* 2010;7:284.
185. Blankenberg S, Barbaux S, Tiret L. Adhesion molecules and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2003;170:191-203.
186. Sabat R, Sterry W, Philipp S, Wolk K. Three decades of psoriasis research: where has it led us? *Clinics in dermatology* 2007;25:504-9.
187. De Boer O, Wakelkamp I, Pals S, Claessen N, Bos J, Das P. Increased expression of adhesion receptors in both lesional and non-lesional psoriatic skin. *Archives of dermatological research* 1994;286:304-11.
188. Cabrijan L, Batinac T, Lenkovic M, Gruber F. The distinction between lesional and non-lesional skin in psoriasis vulgaris through expression of adhesion molecules ICAM-1 and VCAM-1. *Medical hypotheses* 2009;72:327-9.

189. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *The Journal of clinical investigation* 2004;113:1664-75.
190. Nickoloff BJ, Qin J-Z, Nestle FO. Immunopathogenesis of psoriasis. *Clinical reviews in allergy & immunology* 2007;33:45-56.
191. Ranjbaran H, Sokol SI, Gallo A, et al. An inflammatory pathway of IFN- γ production in coronary atherosclerosis. *The Journal of Immunology* 2007;178:592-604.
192. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2002;46:1-26.
193. Goodman WA, Levine AD, Massari JV, Sugiyama H, McCormick TS, Cooper KD. IL-6 signaling in psoriasis prevents immune suppression by regulatory T cells. *The Journal of Immunology* 2009;183:3170-6.
194. Grossman RM, Krueger J, Yourish D, et al. Interleukin 6 is expressed in high levels in psoriatic skin and stimulates proliferation of cultured human keratinocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1989;86:6367-71.
195. Koenig W, Khuseyinova N, Baumert J, et al. Increased concentrations of C-reactive protein and IL-6 but not IL-18 are independently associated with incident coronary events in middle-aged men and women: results from the MONICA/KORA Augsburg case-cohort study, 1984–2002. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2006;26:2745-51.
196. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:439-93.
197. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, Schaubert J. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis—a possible target for novel therapies? *Journal of dermatological science* 2010;58:171-6.
198. Inoue M, Itoh H, Ueda M, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in human coronary atherosclerotic lesions: possible pathophysiological significance of VEGF in progression of atherosclerosis. *Circulation* 1998;98:2108-16.
199. Ghoreschi K, Weigert C, Röcken M. Immunopathogenesis and role of T cells in psoriasis. *Clinics in dermatology* 2007;25:574-80.
200. Chen S, Crother TR, Arditi M. Emerging role of IL-17 in atherosclerosis. *Journal of innate immunity* 2010;2:325-33.
201. Shirinsky IV, Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2007;57:529-31.
202. Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau J, Bonnelye G, Grob J, Bastuji-Garin S. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology* 2009;218:103-9.
203. Shafiq N, Malhotra S, Pandhi P, Gupta M, Kumar B, Sandhu K. Pilot trial: pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis (the P6). *International journal of dermatology* 2005;44:328-33.
204. Bauer M, Caviezel S, Teynor A, Erbel R, Mahabadi AA, Schmidt-Trucksäss A. Carotid intima-media thickness as a biomarker of subclinical atherosclerosis. *Swiss Med Wkly* 2012;142:w13705.
205. Ross R. *Atherosclerosis*. McGee J IP, Wright NA, editor. Oxford: Oxford University Press; 1992. 798-812 p.
206. Jadhav UM, Kadam N. Carotid intima-media thickness as an independent predictor of coronary artery disease. *Indian heart journal* 2001;53:458-62.
207. Mukherjee D, Yadav JS. Carotid artery intimal-medial thickness: indicator of atherosclerotic burden and response to risk factor modification. *American heart journal* 2002;144:753-9.
208. Barth JD. An update on carotid ultrasound measurement of intima-media thickness. *The American journal of cardiology* 2002;89:32-8.

209. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation* 1986;74:1399-406.
210. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vascular Medicine* 2004;9:46-54.
211. Depairon M, Tutta P, Van Melle G, Hayoz D, Kappenberger L, Darioli R. Reference values of intima-medial thickness of carotid and femoral arteries in subjects aged 20 to 60 years and without cardiovascular risk factors. *Archives des Maladies du Cœur et des Vaisseaux* 2000;93:721-6.
212. Mackinnon AD, Jerrard-Dunne P, Sitzer M, Buehler A, von Kegler S, Markus HS. Rates and determinants of site-specific progression of carotid artery intima-media thickness: the carotid atherosclerosis progression study. *Stroke* 2004;35:2150-4.
213. Aminbakhsh A, Mancini GJ. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clinical and investigative medicine* 1999;22:149.
214. Committee G. 2003 European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Journal of hypertension* 2003;21:1011-53.
215. Salonen JT, Salonen R. Ultrasonographically assessed carotid morphology and the risk of coronary heart disease. *Arteriosclerosis and thrombosis: a journal of vascular biology* 1991;11:1245-9.
216. Kuller L, Borthani N, Furberg C, et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *American journal of epidemiology* 1994;139:1164-79.
217. Khan SP, Ahmed KZ, Yaqub Z, Ghani R. Carotid intima-media thickness correlation with lipid profile in patients with familial hypercholesterolemia versus controls. *J Coll Physicians Surg Pak* 2011;21:30-3.
218. Paramsothy P, Knopp RH, Bertoni AG, et al. Association of Combinations of Lipid Parameters With Carotid Intima-Media Thickness and Coronary Artery Calcium in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *Journal of the American College of Cardiology* 2010;56:1034-41.
219. Chua SK, Kilung A, Ong TK, et al. Carotid intima media thickness and high sensitivity C-reactive protein as markers of cardiovascular risk in a malaysian population. *Med J Malaysia* 2014;69:166-74.
220. Oren A, Vos LE, Uiterwaal CSPM, Gorissen WHM, Grobbee DE, Bots ML. Change in body mass index from adolescence to young adulthood and increased carotid intima-media thickness at 28 years of age: The Atherosclerosis Risk in Young Adults study. *International Journal of Obesity* 2003;27:1383-90.
221. Eric OU, Atinuke MA, Abiodun OA, Ademola JA. Body mass index as a determinant of carotid intima-media thickness in Nigerian adults with primary hypertension. *Ann Afr Med* 2014;13:151-6.
222. Ren L, Shi M, Wu Y, et al. Correlation between hypertension and common carotid artery intima-media thickness in rural China: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2018;32:548-54.
223. Metchnikoff E. The prolongation of life: Putnam; 1908.
224. nature HMPCJ. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. 2012;486:207.
225. Selber-Hnatiw S, Rukundo B, Ahmadi M, et al. Human gut microbiota: toward an ecology of disease. 2017;8:1265.
226. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med* 2016;8:51.

227. Rizzetto L, De Filippo C, Cavalieri D. Richness and diversity of mammalian fungal communities shape innate and adaptive immunity in health and disease. *Eur J Immunol* 2014;44:3166-81.
228. Scarpellini E, Ianiro G, Attili F, Bassanelli C, De Santis A, Gasbarrini A. The human gut microbiota and virome: Potential therapeutic implications. *Dig Liver Dis* 2015;47:1007-12.
229. Colucci R, Moretti S. Implication of Human Bacterial Gut Microbiota on Immune-Mediated and Autoimmune Dermatological Diseases and Their Comorbidities: A Narrative Review. *Dermatology and Therapy* 2021;11:363-84.
230. Rodríguez-Carrio J, López P, Sánchez B, et al. Intestinal Dysbiosis Is Associated with Altered Short-Chain Fatty Acids and Serum-Free Fatty Acids in Systemic Lupus Erythematosus. *Front Immunol* 2017;8:23.
231. Morrison DJ, Preston T. Formation of short chain fatty acids by the gut microbiota and their impact on human metabolism. *Gut Microbes* 2016;7:189-200.
232. López P, de Paz B, Rodríguez-Carrio J, et al. Th17 responses and natural IgM antibodies are related to gut microbiota composition in systemic lupus erythematosus patients. *Sci Rep* 2016;6:24072.
233. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol* 2015;67:128-39.
234. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA Dermatol* 2015;151:670-1.
235. Fahlén A, Engstrand L, Baker BS, Powles A, Fry L. Comparison of bacterial microbiota in skin biopsies from normal and psoriatic skin. *Archives of dermatological research* 2012;304:15-22.
236. Gao Z, Tseng C-h, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PloS one* 2008;3.
237. Drago L, De Grandi R, Altomare G, Pigatto P, Rossi O, Toscano M. Skin microbiota of first cousins affected by psoriasis and atopic dermatitis. *Clinical and Molecular Allergy* 2016;14:2.
238. Smith PM, Howitt MR, Panikov N, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569-73.
239. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease. *Nature reviews immunology* 2009;9:313-23.
240. Gudjonsson J, Thorarinsson A, Sigurgeirsson B, Kristinsson K, Valdimarsson H. Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study. *British journal of dermatology* 2003;149:530-4.
241. Hidalgo-Cantabrana C, Gómez J, Delgado S, et al. Gut microbiota dysbiosis in a cohort of patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2019;181:1287-95.
242. Huang L, Gao R, Yu N, Zhu Y, Ding Y, Qin H. Dysbiosis of gut microbiota was closely associated with psoriasis. *Sci China Life Sci* 2019;62:807-15.
243. Shapiro J, Cohen NA, Shalev V, Uzan A, Koren O, Maharshak N. Psoriatic patients have a distinct structural and functional fecal microbiota compared with controls. *J Dermatol* 2019;46:595-603.
244. Chen YJ, Ho HJ, Tseng CH, Lai ZL, Shieh JJ, Wu CY. Intestinal microbiota profiling and predicted metabolic dysregulation in psoriasis patients. *Exp Dermatol* 2018;27:1336-43.
245. Masallat D, Moemen D, Ahmed F. Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case control study. *Afr J Microbiol Res* 2016;10:1337-43.
246. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis & rheumatology* 2015;67:128-39.

247. Calcinaro F, Dionisi S, Marinaro M, et al. Oral probiotic administration induces interleukin-10 production and prevents spontaneous autoimmune diabetes in the non-obese diabetic mouse. *Diabetologia* 2005;48:1565-75.
248. Lavasani S, Dzhabazov B, Nouri M, et al. A novel probiotic mixture exerts a therapeutic effect on experimental autoimmune encephalomyelitis mediated by IL-10 producing regulatory T cells. *PloS one* 2010;5.
249. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut microbes* 2013;4:325-39.
250. Ouwerkerk JP, de Vos WM, Belzer C. Glycobiome: bacteria and mucus at the epithelial interface. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2013;27:25-38.
251. Wang Z, Klipfell E, Bennett BJ, et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature* 2011;472:57-63.
252. Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: A randomized controlled trial. 2017;61:1600324.
253. De Preter V, Machiels K, Joossens M, et al. Faecal metabolite profiling identifies medium-chain fatty acids as discriminating compounds in IBD. *Gut* 2015;64:447-58.
254. Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology* 2014;146:1489-99.
255. Eppinga H, Konstantinov SR, Peppelenbosch MP, Thio HB. The microbiome and psoriatic arthritis. *Current rheumatology reports* 2014;16:407.
256. Durack J, Lynch SV. The gut microbiome: Relationships with disease and opportunities for therapy. *Journal of Experimental Medicine* 2019;216:20-40.
257. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms* 2019;7:550.
258. Subramaniam S, Fletcher C. Trimethylamine N-oxide: breathe new life. *British journal of pharmacology* 2018;175:1344-53.
259. Zeisel SH, Wishnok JS, Blusztajn J. Formation of methylamines from ingested choline and lecithin. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1983;225:320-4.
260. Cho CE, Taesuwan S, Malysheva OV, et al. Trimethylamine-N-oxide (TMAO) response to animal source foods varies among healthy young men and is influenced by their gut microbiota composition: a randomized controlled trial. *Molecular nutrition & food research* 2017;61:1600324.
261. Tan L, Zhao S, Zhu W, et al. The Akkermansia muciniphila is a gut microbiota signature in psoriasis. *Experimental dermatology* 2018;27:144-9.
262. Li J, Lin S, Vanhoutte PM, Woo CW, Xu A. Akkermansia muciniphila protects against atherosclerosis by preventing metabolic endotoxemia-induced inflammation in Apoe^{-/-} mice. *Circulation* 2016;133:2434-46.
263. Benhadou F, Minto D, Schnebert B, Thio HB. Psoriasis and microbiota: a systematic review. *Diseases* 2018;6:47.
264. Boulangé CL, Neves AL, Chilloux J, Nicholson JK, Dumas M-E. Impact of the gut microbiota on inflammation, obesity, and metabolic disease. *Genome medicine* 2016;8:1-12.
265. Janeiro MH, Ramírez MJ, Milagro FI, Martínez JA, Solas M. Implication of trimethylamine N-Oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients* 2018;10:1398.
266. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, et al. Relationship of serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels with early atherosclerosis in humans. *Scientific reports* 2016;6:1-9.
267. Meyer KA, Benton TZ, Bennett BJ, et al. Microbiota-Dependent Metabolite Trimethylamine N-Oxide and Coronary Artery Calcium in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study (CARDIA). *J Am Heart Assoc* 2016;5.
268. Koeth RA, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nature medicine* 2013;19:576.

269. Geng J, Yang C, Wang B, et al. Trimethylamine N-oxide promotes atherosclerosis via CD36-dependent MAPK/JNK pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2018;97:941-7.
270. Mohammadi A, Najar AG, Yaghoobi MM, Jahani Y, Vahabzadeh Z. Trimethylamine-N-oxide treatment induces changes in the ATP-binding cassette transporter A1 and scavenger receptor A1 in murine macrophage J774A. 1 cells. *Inflammation* 2016;39:393-404.
271. Chistiakov DA, Melnichenko AA, Myasoedova VA, Grechko AV, Orekhov AN. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *Journal of Molecular Medicine* 2017;95:1153-65.
272. Jaworska K, Hering D, Mosieniak G, et al. TMA, A Forgotten Uremic Toxin, but Not TMAO, Is Involved in Cardiovascular Pathology. *Toxins (Basel)* 2019;11.
273. Gatarek P, Kaluzna-Czaplinska J. Trimethylamine N-oxide (TMAO) in human health. *Excli j* 2021;20:301-19.
274. Tang WH, Wang Z, Li XS, et al. Increased Trimethylamine N-Oxide Portends High Mortality Risk Independent of Glycemic Control in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Chem* 2017;63:297-306.
275. Chou R-H, Chen C-Y, Chen I-C, et al. trimethylamine N-oxide, Circulating endothelial progenitor Cells, and endothelial Function in patients with stable Angina. *Scientific reports* 2019;9:1-10.
276. Seldin MM, Meng Y, Qi H, et al. Trimethylamine N-oxide promotes vascular inflammation through signaling of mitogen-activated protein kinase and nuclear factor- κ B. *Journal of the American Heart Association* 2016;5:e002767.
277. Chen H, Li J, Li N, Liu H, Tang J. Increased circulating trimethylamine N-oxide plays a contributory role in the development of endothelial dysfunction and hypertension in the RUPP rat model of preeclampsia. *Hypertension in pregnancy* 2019;38:96-104.
278. George TW, Waroonphan S, Niwat C, Gordon MH, Lovegrove JA. The G lu298 A sp single nucleotide polymorphism in the endothelial nitric oxide synthase gene differentially affects the vascular response to acute consumption of fruit and vegetable puree based drinks. *Molecular nutrition & food research* 2012;56:1014-24.
279. Ma G, Pan B, Chen Y, et al. Trimethylamine N-oxide in atherogenesis: impairing endothelial self-repair capacity and enhancing monocyte adhesion. *Bioscience reports* 2017;37.
280. Liu Y, Dai M. Trimethylamine N-Oxide Generated by the Gut Microbiota Is Associated with Vascular Inflammation: New Insights into Atherosclerosis. *Mediators of Inflammation* 2020;2020.
281. Hu SC, Lan CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci* 2017;18.
282. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M, et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology* 2009;218:110-3.
283. Dey AK, Joshi AA, Chaturvedi A, et al. Association Between Skin and Aortic Vascular Inflammation in Patients With Psoriasis: A Case-Cohort Study Using Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *JAMA Cardiol* 2017;2:1013-8.
284. Evensen K, Slevolden E, Skagen K, et al. Increased subclinical atherosclerosis in patients with chronic plaque psoriasis. *Atherosclerosis* 2014;237:499-503.
285. Santilli S, Kast DR, Grozdev I, et al. Visualization of atherosclerosis as detected by coronary artery calcium and carotid intima-media thickness reveals significant atherosclerosis in a cross-sectional study of psoriasis patients in a tertiary care center. *J Transl Med* 2016;14:217.
286. Shaharyar S, Warraich H, McEvoy JW, et al. Subclinical cardiovascular disease in plaque psoriasis: association or causal link? *Atherosclerosis* 2014;232:72-8.
287. Akyildiz ZI, Seremet S, Emren V, et al. Epicardial fat thickness is independently associated with psoriasis. *Dermatology* 2014;228:55-9.

288. Torres T, Bettencourt N, Mendonça D, et al. Epicardial adipose tissue and coronary artery calcification in psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29:270-7.
289. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *The Journal of Dermatology* 2016;43:298-304.
290. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013;368:1575-84.
291. Randrianarisoa E, Lehn-Stefan A, Wang X, et al. Relationship of serum trimethylamine N-oxide (TMAO) levels with early atherosclerosis in humans. 2016;6:1-9.
292. Meyer KA, Benton TZ, Bennett BJ, et al. Microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide and coronary artery calcium in the coronary artery risk development in young adults study (CARDIA). 2016;5:e003970.
293. Skagen K, Trøseid M, Ueland T, et al. The Carnitine-butyrobetaine-trimethylamine-N-oxide pathway and its association with cardiovascular mortality in patients with carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2016;247:64-9.
294. Van Parys A, Lysne V, Øyen J, Dierkes J, Nygård O. No effect of plasma trimethylamine N-Oxide (TMAO) and plasma trimethyllysine (TML) on the association between choline intake and acute myocardial infarction risk in patients with stable angina pectoris. *Human Nutrition & Metabolism* 2020;21:200112.
295. Sikora M, Kiss N, Stec A, et al. Trimethylamine N-Oxide, a Gut Microbiota-Derived Metabolite, Is Associated with Cardiovascular Risk in Psoriasis: A Cross-Sectional Pilot Study. *Dermatology and Therapy* 2021.
296. Sikora M, Stec A, Chrabaszcz M, et al. Clinical Implications of Intestinal Barrier Damage in Psoriasis. *J Inflamm Res* 2021;14:237-43.
297. Lago R, Gómez R, Lago F, Gómez-Reino J, Gualillo O. Leptin beyond body weight regulation--current concepts concerning its role in immune function and inflammation. *Cell Immunol* 2008;252:139-45.
298. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303-7.
299. Mehta NN, Yu Y, Pinnelas R, et al. Attributable risk estimate of severe psoriasis on major cardiovascular events. *Am J Med* 2011;124:775.e1-6.
300. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000062.
301. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. 2007;156:271-6.
302. Tschiderer L, Klingenschmid G, Seekircher L, Willeit P. Carotid intima-media thickness predicts carotid plaque development: Meta-analysis of seven studies involving 9341 participants. *Eur J Clin Invest* 2020;50:e13217.
303. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3576.
304. Sabry HH, Sabry JH, Daifalla AEH, Akl EM, Hamed AM, Torky AAA. Serum markers for asymptomatic atherosclerosis in Egyptian psoriatic patients: study controlled by Doppler estimation of carotid intima-media thickness. *Vasc Health Risk Manag* 2018;14:145-52.
305. Gonzalez-juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierksen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. 2007;57:1074-80.
306. Niknezhad N, Haghighatkhah HR, Zargari O, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a biomarker in detecting subclinical atherosclerosis in psoriasis. 2020;33:e13628.
307. Yu H, Rifai N. High-Sensitivity C-Reactive Protein and Atherosclerosis: From Theory to Therapy. *Clinical Biochemistry* 2000;33:601-10.

308. Ojima S, Kubozono T, Kawasoe S, et al. Association of risk factors for atherosclerosis, including high-sensitivity C-reactive protein, with carotid intima-media thickness, plaque score, and pulse wave velocity in a male population. *Hypertension Research* 2020;43:422-30.
309. Pleskovič A, Letonja M, Vujkovic AC, et al. C-reactive protein as a marker of progression of carotid atherosclerosis in subjects with type 2 diabetes mellitus. *Vasa* 2017;46:187-92.
310. Yiu K-H, Yeung C-K, Chan H-T, et al. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. 2011;164:514-20.
311. Blackburn R, Giral P, Bruckert E, et al. Elevated C-reactive protein constitutes an independent predictor of advanced carotid plaques in dyslipidemic subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2001;21:1962-8.
312. Armstrong EJ, Krueger JG. Lipoprotein Metabolism and Inflammation in Patients With Psoriasis. *The American Journal of Cardiology* 2016;118:603-9.
313. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. 2013;168:486-95.
314. Rocha-Pereira P, Santos-Silva A, Rebelo I, Figueiredo A, Quintanilha A, Teixeira F. Dyslipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clinica Chimica Acta* 2001;303:33-9.
315. Salihbegovic EM, Hadzigrabic N, Suljagic E, et al. Psoriasis and dyslipidemia. *Mater Sociomed* 2015;27:15-7.
316. El Asmi MA, Zidi W, Mebazaa A, et al. Serum lipid level in Tunisian patients with psoriasis. *Clin Lab* 2014;60:1043-7.
317. Farshchian M, Zamanian A, Farshchian M, Monsef A-R, Mahjub H. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. 2007;21:802-5.
318. Rajappa M, Mohan Thappa D, Chandrashekar L, Munisamy M, Revathy G. Is the Ratio of Antibodies Against Oxidized LDL to Oxidized LDL an Indicator of Cardiovascular Risk in Psoriasis? *Oman Med J* 2016;31:390-3.
319. Solak Tekin N, Tekin IO, Barut F, Yilmaz Sipahi E. Accumulation of Oxidized Low-Density Lipoprotein in Psoriatic Skin and Changes of Plasma Lipid Levels in Psoriatic Patients. *Mediators of Inflammation* 2007;2007:078454.
320. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006;67:768-73.
321. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000;404:661-71.
322. Ciccone M, Vettor R, Pannacciulli N, et al. Plasma leptin is independently associated with the intima-media thickness of the common carotid artery. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:805-10.
323. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, Song F, Chen HD. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008;158:1134-5.
324. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144:1571-5.
325. Zhu KJ, Zhang C, Li M, Zhu CY, Shi G, Fan YM. Leptin levels in patients with psoriasis: a meta-analysis. *Clin Exp Dermatol* 2013;38:478-83.
326. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
327. Zamboni S, Zanetti G, Grosso G, Ambrosio GB, Gozzetti S, Peserico A. Dietary behaviour in psoriatic patients. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1989;146:182-3.
328. Jensen P, Skov L. Psoriasis and Obesity. *Dermatology* 2016;232:633-9.
329. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes* 2012;2:e54.

330. Kaur S, Zilmer K, Leping V, Zilmer M. The levels of adiponectin and leptin and their relation to other markers of cardiovascular risk in patients with psoriasis. 2011;25:1328-33.
331. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. Archives of dermatology 2005;141:1527-34.



ÖZET
T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**Psoriasis Hastalarında Serum Trimetilamin N-Oksit (TMAO) Düzeyinin,
Karotis İntima-Media Kalınlığı ve Hastalık Şiddeti ile İlişkisi**

Emre ZEKEY

Danışman: Doç. Dr. Fatma TUNÇEZ AKYÜREK

Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2021

Yapılan çalışmalarda psoriasisin sadece deriyi etkileyen bir hastalık olmadığı, kronik sistemik enflamatuvar bir hastalık olduğu görülmüş ve ateroskleroza neden olabileceği belirtilmiştir. Psoriasis hastalarında barsak disbiyozu ve kliniğe etkisi, diğer tıbbi disiplinlerde olduğu gibi, son yıllarda araştırma konusu olmaya başlamıştır. Serum TMAO düzeylerinin disbiyotik barsak kompozisyonunun bir göstergesi olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiş ve TMAO'nun aterosklerozun oluşumunu arttıran bir molekül olabileceği düşünülmüştür. Psoriasis hastalarındaki disbiyotik barsak mikrobiyota kompozisyonu ile TMAO üretiminde rolü olan disbiyotik kompozisyon benzemektedir. Biz de psoriasisli hastalarla kontrol grubunu karşılaştırarak, TMAO, hs-CRP, dislipidemi, okside-LDL gibi biyobelirteçlerin subklinik ateroskleroz ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

Çalışmamızda psoriasis tanısı olan 73 hasta ile 72 gönüllü sağlıklı bireyden alınan kan örneklerinde serum TMAO, total-kolesterol, LDL-K, HDL-K, TG, okside-LDL, hs-CRP, AST, ALT, kreatinin düzeyleri ile tansiyon ölçümü yapıldı. Vücut kitle endeksleri hesaplandı. Psoriasis hastalarında hastalık şiddetini belirlemek için PAŞİ hesaplandı. Kardiyoloji bölümü tarafından B-mod ultrasonografi kullanılarak karotis intima-media kalınlığı değerleri ölçüldü. Laboratuvar parametrelerinin ölçümü Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapıldı. Araştırmada elde edilen veriler SPSS 22.0 istatistik paket programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, standart sapma, Ki-Kare Exact Test, Kolmogorow-Smirnow, Student-t, Mann Whitney-U, Pearson Correlation, Spearman Correlation testleri kullanıldı. Tüm hipotez testlerinin analizinde anlamlılık seviyesi (p değeri) 0,05 olarak kabul edildi.

Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet, yaş ortalaması, vücut kitle indeksi, brakial arter kan basıncı dağılımı, total kolesterol, LDL-K, AST, ALT, kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı($p>0,05$). TMAO, hs-CRP, okside-LDL, trigliserit, karotis intima-media kalınlıkları, hasta grubunda daha yüksek olup, istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı($p < 0,05$). Kontrol grubunda ise serum HDL-K düzeyleri yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı idi($p < 0,05$). Hasta grubunda karotis intima-media kalınlıkları ile yaş, hastalık süresi, hs-CRP, trigliserit düzeyi, total kolesterol, VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı($p<0,05$). Karotis intima-media kalınlıkları ile TMAO, okside-LDL, HDL-K, LDL-K, PAŞİ skoru arasında istatistiksel ilişki saptanmadı($p>0,05$). TMAO ile lipit paneli, hs-CRP, PAŞİ, hastalık süresi arasında korelasyon saptanmadı($p>0,05$).

Psoriasis patogenezindeki sistemik enflamasyon kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür. Bizim çalışmamız da hastalardaki karotis intima-media kalınlığındaki artışla, psoriasisin ateroskleroz gelişimi için risk faktörü olduğunu desteklemektedir. Çalışmamız sonucunda psoriasisli hastalarda artmış olan serum TMAO düzeyleri, barsak disbiyozunu göstermektedir, ancak bu artış kardiyovasküler hastalık riski ile korele bulunmamıştır. Bu nedenle TMAO'nun artmış kardiyovasküler hastalık riskinin erken belirlenmesinde bir biyobelirteç olarak kullanılamayacağını düşünmekteyiz. Bununla birlikte bu veriler, geniş katılımlı, prospektif çalışmalarla desteklenmelidir.

Anahtar Sözcükler: TMAO, psoriasis, karotis intima-media kalınlığı, ateroskleroz

SUMMARY

TC

SELÇUK UNIVERSITY, FACULTY OF MEDICINE

The Correlation of Serum Trimethylamine N-Oxide (TMAO) Levels with Carotid Intima-Media Thickness and Disease Severity in Psoriasis Patients

Emre ZEKEY, MD

Consultant: Fatma TUNCEZ AKYUREK

Department of Dermatological and Venereal Diseases

THESIS IN MEDICINE / Konya, 2021

Studies have shown that psoriasis is not a disease that only affects the skin, it is a chronic systemic inflammatory disease, and it is stated that it can cause atherosclerosis. Intestinal dysbiosis in psoriasis patients and its effect on the clinic, as in other medical disciplines, has become the subject of research in recent years. It has been shown in some studies that serum TMAO levels are an indicator of dysbiotic intestinal composition, and it is thought that TMAO may be a molecule that increases the formation of atherosclerosis. The dysbiotic gut microbiota composition in psoriasis patients is similar to the dysbiotic composition that plays a role in TMAO production. We aimed to investigate the relationship between subclinical atherosclerosis and biomarkers such as TMAO, hs-CRP, dyslipidemia, and oxidized-LDL by comparing patients with psoriasis and the control group.

In our study, serum TMAO, total-cholesterol, LDL-C, HDL-C, TG, oxidized-LDL, hs-CRP, AST, ALT, and creatinine levels were measured in blood samples taken from 73 patients with psoriasis and 72 healthy volunteers. BMI were calculated. Brachial arterial blood pressure was measured. PASI was calculated to determine disease severity in psoriasis patients. Carotid intima-media thickness was measured by the cardiology department using B-mode ultrasonography. Measurements of laboratory parameters were made in the Biochemistry Laboratory of the Faculty of Medicine, Selcuk University. The obtained data were evaluated via SPSS 22.0 statistical package program. Number, percentage, standard deviation, Chi-Square Exact Test, Kolmogorow-Smirnow, Student-t, Mann Whitney-U, Pearson Correlation, Spearman Correlation tests were used to evaluate the data.

There was no statistically significant difference between the patient and control groups in terms of gender, mean age, BMI, brachial arterial blood pressure distribution, total cholesterol, LDL-C, AST, ALT, and creatinine levels ($p > 0.05$). TMAO, hs-CRP, oxidized-LDL, triglyceride, carotid intima-media thicknesses were higher in the patient group and a statistically significant difference was found ($p < 0.05$). In the control group, serum HDL-C levels were high and statistically significant ($p < 0.05$). In the patient group, a positive correlation was found between carotid intima-media thickness and age, disease duration, hs-CRP, triglyceride level, total cholesterol, and BMI ($p < 0.05$). No statistical correlation was found between carotid intima-media thickness and TMAO, oxidized-LDL, HDL-C, LDL-C, PASI scores ($p > 0.05$). No correlation was found between TMAO and lipid panel, hs-CRP, PASI, and disease duration ($p > 0.05$).

Systemic inflammation in the pathogenesis of psoriasis is a risk factor for cardiovascular diseases. Our study also supports that psoriasis is a risk factor for the development of atherosclerosis, with the increase in carotid intima-media thickness in patients. As a result of our study, increased serum TMAO levels in patients with psoriasis indicate intestinal dysbiosis, but this increase was not correlated with the risk of cardiovascular disease. Therefore, we think that TMAO cannot be used as a biomarker in the early detection of increased cardiovascular disease risk. However, these data should be supported by large-scale, prospective studies.

Keywords: TMAO, psoriasis, carotid intima-media thickness, atherosclerosis

EKLER

EK-A: BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Sedef hastalığı toplumda sık görülen bir cilt hastalığıdır. Hastalıktan etkilenen kadın/erkek oranı hemen hemen eşittir ve her yaşta izlenebilir. Bu hastalıkta, deride, gümüşü-beyaz renkte, yer yer kızarıklık kepeklenmeler ve kabarık plaklar izlenir. Hastalığın şiddeti zaman içinde, tedaviye göre ve ruhsal duruma göre değişiklikler gösterebilir. Ateroskleroz ise kısaca damar sertliği olarak bilinen, obezite, şeker hastalığı, tansiyon yüksekliği, kan yağlarının bozukluğu gibi bulguların neden olduğu bir damar hastalığıdır.

Sedef hastalığında iltihap oluşumu ve iltihabın kanda dolaşımının ateroskleroza neden olduğu bulunmuştur. Ayrıca bağırsaklardaki bazı bakterilerin kanda dolaşan ürünlerinin hem ateroskleroza yol açabileceği bulunmuş, hem de bu ürünleri üreten bakterilerin sedef hastalarında da mevcut olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle sedef hastalarında kanda dolaşan bu ürünün seviyesinin tespiti ve aterosklerozun şiddetinin erken aşamada tespiti ölümcül olabilen kalp krizi ya da inme gibi hastalıkların engellenmesi açısından önemlidir.

Araştırmaya katılmanız durumunda 8 saatlik açlık sonrası 1 adet biyokimya tüpüne antekubital bölgeden alınacak olan kanı vermeyi, boy ve kilo bilgilerinizi bizimle paylaşmayı ve 30 dakika öncesinde sigara ve kafeinli gıda veya içecek almamış olarak 5 dakika istirahat sonrası manuel manşonlu tansiyon aleti ile tansiyon ölçümü yapılmasını kabul etmeniz gerekmektedir. Ayrıca kardiyoloji bölümünde ultrason ile şah damarı diye bildiğimiz karotis damarının kalınlığı ölçülecektir. Bunlar size ek bir zaman kaybı yaşatmayacak ayrıca sağlığınıza herhangi bir zarar vermeyecektir.

Araştırmaya katılmayı kabul etmeniz ve onam formunu imzalamanız durumunda yapılacak olan değerlendirmede, katılımcının kimliği gizli kalmak şartıyla, bilgileri ve bulguları bilimsel amaçlı kullanılacaktır. Araştırmaya uygun gönüllülerin çalışmaya katılıp katılmama kararı kendi iradelerine bağlıdır. Araştırmaya uygun gönüllüler, araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra, istedikleri herhangi bir zamanda araştırmacının bilgisi dahilinde ayrılabilirler.

Bilgilendirilmiş onam formunda ki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Tarih :

Gönüllünün Adı Soyadı ,Telefon Numarası,İmzası:

Varsa yasal temsilcinin Adı Soyadı, Telefon Numarası,İmzası:

Açıklamaları yapan temsilcinin Adı Soyadı, Telefon Numarası,İmzası:

Herhangi bir nedenle başvurulacak doktorun Adı,Soyadı ,Telefon numarası, İmzası: