

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
İstanbul İli Fatih Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
HASEKİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

PSORİASİS VULGARİSLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM SIKLIĞI

Dr. Fatma ETGÜ
(UZMANLIK TEZİ)

Tez danışmanı:
Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Emine DERVİŞ

İSTANBUL-2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde büyük katkılarından dolayı değerli hocam Prof. Dr. Emine Derviş'e her türlü yardım ve desteğinden dolayı en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bilgi ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen hepsinden ayrı tecrübeler kazandığım Uzm. Dr. Aynur Karaoğlu, Uzm. Dr. Leyli Kadriye Koç, Uzm. Dr. Nazmi Geyik, Uzm. Dr. Oya Yeşim Hacımustafaoğlu Utkan, Uzm. Dr. Mehmet Özeren'e; rotasyonumu yaptığım I. Dahiliye Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Uzm. Dr. Taner Alioğlu'na; Enfeksiyon Hastalıkları Eğitim Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Gönül Şengöz'e; Patoloji Kliniği Eğitim Sorumlusu Sayın Uzm. Dr. Gül Barut'a; Şişli Eğitim ve Araştırma Hastanesi Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi Eğitim Sorumlusu Sayın Doç. Dr. Semra Hacıkerim Karşıdağ'a;

Birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım, dostlukları ve tecrübeleriyle her zaman yanımda olan Uzm. Dr. Aslı Akın Belli ve Uzm. Dr. Seyran Özbaş'a;

Birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarım Dr. Meryem Ayşit, Dr. Duygu Çoşkun Özbakır, Dr. İlay Taşyürek ve Dr. Yağmur Çiçek ve Dr. Özlem Helvacıoğlu'na

Her zaman yanımda olan, bugünlere gelmemde maddi ve manevi destek sağlayan aileme ve sevgili eşim Harun Etgü'ye teşekkür ederim.

Dr. Fatma ETGÜ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR	v
ÖZET.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.PSORİAZİS.....	2
2.1.1.TARİHÇE.....	2
2.1.2.EPİDEMİYOLOJİ	2
2.1.3.GENETİK FAKTÖRLER	3
2.1.4.TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER	4
2.1.5.PATOGENEZ.....	6
2.1.6.KLİNİK BULGULAR	11
2.1.7.HİSTOPATOLOJİ	15
2.1.8.TANI	16
2.1.9.AYIRICI TANI.....	17
2.1.10.PSORİASİSE EŞLİK EDEN SİSTEMİK HASTALIKLAR.....	18
2.1.11.PROGNOZ	19
2.1.12.TEDAVİ	19
2.2.METABOLİK SENDROM.....	25
2.2.1.TANIM.....	25
2.2.2.EPİDEMİYOLOJİ	25
2.2.3.ETYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	26
2.2.4.TANI KRİTERLERİ.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
4. BULGULAR.....	30
5.TARTIŞMA- SONUÇ	37
6. KAYNAKLAR.....	48

TABLO VE GRAFİK LİSTESİ

TABLO LİSTESİ

Tablo 1 Psoriasisle İlişkilendirilen Genetik Lokuslar	4
Tablo 2: Psoriasisdeki Tırnak Değişiklikleri	14
Tablo 3 : Psoriasisin Ayırıcı Tanısı	17
Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü-1999, metabolik sendrom tanı kriterleri:	26
Tablo 5: EGIR 1999 metabolik sendrom tanı kriterleri	27
Tablo 6: Metabolik sendrom tanı kriterleri, National cholesterol education program adult treatment panel III -2001	27
Tablo 7: PAŞİ skoru hesaplanması	28
Tablo 8: Psoriasis ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve VKİ açısından dağılımı	30
Tablo 9: Psoriasis ve kontrol grubunun hipertansiyon sıklığı açısından karşılaştırılması	31
Tablo 10: Psoriasis ve kontrol grubunun bel çevresi, hipertansiyon, AKŞ, HDL, TG ve metabolik sendrom açısından karşılaştırılması	33
Tablo 11: Psoriasis ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığı açısından karşılaştırılması	33
Tablo 12: Psoriasis ve kontrol grubunun sigara kullanım durumu açısından değerlendirilmesi	34
Tablo 13 : Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet açısından incelenmesi	34
Tablo 14: Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların hastalık süresi, psoriasis şiddeti (PASİ) ve aile öyküsü açısından kıyaslanması	36

GRAFİK LİSTESİ

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre dağılımı	30
Grafik 2: Psoriasis ve kontrol grubunun bel çevresi açısından karşılaştırılması	31
Grafik 3: Psoriasis ve kontrol grubunun açlık kan şekeri açısından karşılaştırılması	31
Grafik 4: Psoriasis ve kontrol grubunun HDL kolesterol açısından karşılaştırılması	32
Grafik 5: Psoriasis ve kontrol grubunun trigliserit değerleri açısından karşılaştırılması	32
Grafik 6 : Psoriasis ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından karşılaştırılması	33
Grafik 7: Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların VKİ açısından karşılaştırılması	34
Grafik 8: Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda hastalık süresinin karşılaştırılması	35
Grafik 9: Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda psoriasis şiddetinin (PASİ) karşılaştırılması	35

KISALTMALAR

MÖ: Milattan önce

HLA: Human(insan) lökosit antijeni

MHC : Majör histokompatibilite kompleksi

INF: interferon

IL: İnterlökin

PSORS : Psoriasis duyarlılık geni 1= Psoriasis Susceptibility 1

UV: Ultraviyole

HIV: İnsan immun yetmezlik virüsü

AIDS: Edinsel immune yetmezlik sendromu

CD : Cluster of differentiation (Farklılaşma kümeleri)

CLA : Kutanöz lenfosit ilişkili antijen

NKT: Doğal öldürücü T hücreleri

NK hücreleri: Doğal Öldürücü Hücreler

DH : Dendritik hücreler

LH: Langerhans hücreleri

pDH: Plazmositoid Dendritik Hücreler

Th1 : Yardımcı T hücresi 1

ICAM : Intercellular adhesion molecule (intersellüler adezyon molekülü)

TGF : Transforme edici büyüme faktörü

hBD-2: Human β -defensin-2

LL-37: Kathelisidin

C5a : Kompleman 5a

EGF : Epidermal growth factor (Epidermal büyüme faktörü)

NGF: Sinir büyüme faktörü

VEGF : Vascular endothelial growth factor (vasküler endotelyal büyüme faktörü)

LSK: Liken simpleks kronikus

PRP: Pityriasis rubra pilaris

MF: Mikozis fungoides

DLE: Diskoid lupus eritematozus

MI: Miyokardiyal infarktüs

DBUVB: Dar bant ultraviyole B

UVB: Ultraviyole B

UVA: Ultraviyole A

PUVA: Psoralen+ Ultraviyole A

RE-PUVA: Sistemik retinoik asit+ Psoralen+ Ultraviyole A

MED : Minimal eritem dozu

FDA: Food and Drug Administration (İlaç ve gıda dairesi)

ÖZET

Psoriasis toplumun %2-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar cilt hastalığıdır. Psoriasis hasta üzerinde büyük etkileri olan psoriatik artrit, depresyon, anksiyete bozukluğu gibi hastalıklarla ilişkili olabilir. Epidemiyolojik veriler kardiyovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı ölümlerin psoriasisli hastalarda daha sık görüldüğünü göstermektedir. Santral obezite, aterosklerotik dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz intoleransının oluşturduğu metabolik sendrom kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörüdür. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansının artmış olduğu bildirilmektedir (129, 139).

Literatürde psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansının arttığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, İngiltere'de yapılan 45-65 yaş arası 4065 psoriasis hastası ve 40650 kontrol olgusunun verilerinden oluşturulan toplum temelli kesitsel çalışmada psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığı artmış bulunmuştur (129). Gisondi ve arkadaşlarının 338 psoriasis hastası ve 334 kontrol hastasından oluşan çalışmada psoriasisli grupta metabolik sendrom prevalansı yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (139).

Biz bu çalışmamızda psoriasis hastalarında metabolik sendrom birlikteliğini ve bu birlikteliğin psoriasis şiddetiyle, hastalık süresiyle, aile öyküsü ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık.

2008-2013 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran klinik bulgularla psoriasis tanısı konmuş 311 psoriasis hastasının veri kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların cinsiyet, yaş, bel çevresi, beden kitle indeksi, hastalık süresi, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, tansiyon, trigliserit, HDL kolesterol, açlık kan şekeri değerleri kaydedildi. Hastalık şiddeti psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanılarak psoriasis şiddeti belirlenmişti. Kontrol grubu polikliniğimize çeşitli nedenlerle gelmiş elinde biyokimya değerleri bulunan, sistemik hastalık saptanmamış yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 165 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubunun da cinsiyet, yaş, bel çevresi, beden kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım öyküsü, tansiyon, trigliserit, HDL kolesterol, açlık kan şekeri değerleri kaydedildi. Kan basıncı hastalar en az on dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda iken ölçüldü. Hastalar ve kontrol grubu ATP 3 kriterleri kullanılarak metabolik sendrom açısından değerlendirildi. Verilerin analizinde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

Çalışma grubumuzu %54'ü erkek %46'sı kadın toplam 311 kişiden oluşan plak tipi psoriasis vulgarisli hastalar oluşturdu. Hastaların %54'ü erkek %46'sı kadın idi. 165 kişilik kontrol grubunun %42'si erkek, %58'i kadın idi. Yaşları 18 ila 87 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 41 olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 42 idi.

Psoriasis grubunda 60 kişide (%19), kontrol grubunda 40 kişide (% 24) metabolik sendrom tespit edildi. Psoriasis ve kontrol grubunda metabolik sendrom görülme sıklığı anlamlı ($p=0,207$) farklılık göstermemişti. Psoriasis grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda psöriaiz şiddeti, pozitif aile öyküsü, hastalık süresi ve sigara içme durumu farklı bulunmamıştı.

Sonuç olarak, çalışmamızda psoriasis ve MS arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak psoriasisli hastalarda MS bileşenlerinden AKŞ düzeyi, HDL düzeyi ve bel çevresi ortalamalarında kontrol grubuna göre saptanan farklılıklar bu hastalarda MS eğilimi olabileceğini düşündürmüştür. Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık eğiliminin arttığını gösteren çok sayıdaki çalışmaları da dikkate alarak psoriasisli hastaların MS ve bileşenleri açısından takip edilmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis toplumun %1-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.

Psoriasisin klasik lezyonu belirgin sınırlı, eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş parlak, sedefî-beyaz skuamlarla karakterizedir. Derinin yanında tırnak, saç ve eklemleri de tutabilir.

Psoriasisin sadece cilt tutulumu yaptığı görüşü birçok epidemiyolojik veri nedeniyle değişmektedir. Psoriasis metabolik sendrom ve komponentleri, kardiyovasküler hastalık, Crohn hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, depresyon, uyku bozuklukları, reflü, multiple skleroz, artmış malinite gibi birçok komorbitide ile ilişkilendirilmiştir (62, 63).

Literatürde psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansının arttığına dair pek çok çalışma bulunmaktadır. Örneğin, İngiltere’de yapılan 45-65 yaş arası 4065 psoriasis hastası ve 40650 kontrol olgusunun verilerinden oluşturulan toplum temelli kesitsel çalışmada psoriasisli hastalarda metabolik sendrom sıklığı artmış bulunmuştur (129). Gisondi ve arkadaşlarının 338 psoriasis hastası ve 334 kontrol hastasından oluşan çalışmasında psoriasisli grupta metabolik sendrom prevalansı yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur (139).

Biz bu çalışmamızda psoriasis hastalarında metabolik sendrom birlikteliğini ve bu birlikteliğin psoriasis şiddetiyle, hastalık süresiyle, aile öyküsü ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom ve komponentleri hem kardiyovasküler hastalık riskini arttırarak hem de direk olarak kendi etkileriyle artmış mortalite ve morbiditeye yol açmaktadırlar. Bu faktörlerin erken tanı ve tedavisi ile pek çok mortalite ve morbiditenin önüne geçilebilir. Böylece psoriasis hastalarının hem yaşam kalitesinin hem de beklenen yaşam sürelerinin arttırılmasına katkıda bulunulabilir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.PSORİAZİS

Psoriasis; sık görülen, kronik, remisyon ve relapslarla seyreden genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etyolojide rol oynadığı düşünülen inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Deri, tırnak ve eklemleri etkileyebilir. Karakteristik lezyonu eritemli zemin üzerinde sedefi renkli kalın skuamaların olduğu, net sınırlı papül veya plaklardır. Skuamaların parlak, sedefi renginden dolayı halk arasında sedef hastalığı olarak bilinmektedir (1).

2.1.1.TARİHÇE

Psoriasis bilinen en eski hastalıklardan birisidir. Eski Mısır papirüslerinde birçok cilt hastalığından bahsedilmiştir ancak psoriasise uyan bir veri bulunamamıştır. Hipokrat (MÖ 460-377) birçok deri hastalığının objektif tanımını yapmış, kuru skuamlı hastalıkları loopi adı altında toplamıştır. Bu grup muhtemelen lepra ve psoriasisi kapsamaktadır. MÖ 129-99 yılları arasında Galen ilk kez göz kapakları, göz kenarları ve skrotumun kabuklanması için psora kelimesini kullanmıştır. Bu durumda muhtemelen bir çeşit egzemaydı. Yüzyıllar boyunca lepra ve psoriasis birbirine karıştırılmıştır. 1809'da Robert Willian psoriasisin tam tanımını yapmış, bundan 30 yıl sonra da Hebra lepradan kesin ayırımını yapmıştır. 1879 yılında Heinric Koebner psoriasis hastalarının sağlam derisine uygulanan travma sonucu psoriasis plağı oluştuğunu tarif etmiştir (2).

2.1.2.EPİDEMİOLOJİ

Psoriasis dermatoloji kliniğine başvuran hastaların %5-6'sını oluşturmaktadır. Dünyanın her yerinde görülebilen psoriasisin görülme sıklığı ırksal, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir. Tüm dünyadaki prevalansı % 2'dir. Amerikadaki prevalansı %4.6 ve Kanadada ise %4.7 iken Amerikalı zencilerde görülme sıklığı % 0.7'dir. Asyalılarda, Afrikalılarda ve zencilerde hastalık daha az (%0.4-0.7) görülür (3).

Psoriasis her yaşta görülebilir. 10 yaşından önce nadirdir (4). İki yaş piki olduğu bildirilmiş. İlki 20-30 yaş ve ikincisi 50-60 yaşlarıdır. Henseler ve Christophers iki tip hastalık olduğunu bildirmişler. Tip 1 psoriasis, 40 yaşından önce görülen ve HLA ile ilişkili tip iken; tip 2 psoriasis ise 40 yaşından sonra görülen ve HLA ile ilişkisiz tipdir (5). Hastaların %75'inde 40 yaşından önce görülür. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görülmekle birlikte kadınlarda başlangıç yaşı daha erkendir (5, 6).

%10-78 hastada tırnak tutulumu görülebilir (7, 8). Psoriatik artrit % 6-39 hastada görülür (9, 10).

Kundakçı ve arkadaşları Türkiye’de psoriasis prevalansını %1.3 olarak bulmuşlar. Ayrıca hastalığın kadınlarda 1.5 kat daha sık ve erken başlangıçlı olduğu bildirilmiştir. Ailede öyküsü kadınlarda %25, erkeklerde %37 olarak belirlenmiştir (11).

2.1.3.GENETİK FAKTÖRLER

Epidemiyolojik çalışmalar, ikiz ve aile çalışmaları ile HLA tiplendirme çalışmaları psoriasisın genetik temelli ve multifaktöryel bir hastalık olduğunu göstermiştir (12). Psoriasisli hastaların yaklaşık %30’unda aile öyküsü saptanmaktadır. Bir ebeveynde psoriasis varsa çocukda hastalığın ortaya çıkma riski %14, her iki ebeveynde de varsa % 41, bir kardeşte varsa %6’dır (13). Lezyon dağılımı, hastalık ciddiyeti ve başlangıç yaşı monozigotik ikizlerde benzerlik gösterirken dizigot ikizlerde farklı olduğu saptanmıştır. Genetik faktörler hastalığın klinik gidişatını da etkilemektedir (2).

Psoriasis birçok HLA molekülü ile ilişkilidir. HLA-C psoriasisle ilgili majör genetik risk faktörüdür. HLA-Cw6 ile psoriasis gelişimi relatif riski beyaz ırkta 13, Japonlarda 25’dir. Püstüler psoriasis ve akrodermatitis continua (Hallepeau hastalığı)’da HLA-B27 prevelansı artmıştır. El ve ayak püstülozisi ise HLA-Aw19 ve HLA-Bw13 ile ilişkilidir. Çocuklarda guttat psoriasisde HLA-B13 ve HLA-B17 arasında ilişki varken, HLA-B13 ve HLA-B17 eritrodermik psoriasisle de ilişkili bulunmuştur (2, 12, 14, 15).

HLA-Cw6 hastalık başlangıç yaşını da etkiler. Erken başlangıçlı psoriasisde %90, geç başlangıçlı psoriasisde %50 , kontrol grubunda ise sadece %7.4 saptanmıştır (2).

MHC dışında bazı diğer genlerde psoriasisle ilişkili bulunmuş. Bulunan bu genlerin çoğu dört fonksiyonel aksla ilişkilendirilmiştir. Bunlar IFN- γ /IL-23/IL17 sinyal yolu, NF- κ B sinyal yolu, inflamatuvar dendritik hücre fonksiyonu ve keratinosit farklılaşmasıdır (4).

Psoriasisle ilgili birçok gen lokusu tanımlanmıştır (2). 6p21.3’üncü kromozomda bulunan PSORS1 majör gen olarak düşünülmüştür ve psoriasisli hastaların %50’sinde bulunmaktadır. Tablo 1’de psoriasisle ilişkilendirilen genler ve bulundukları bölgeler gösterilmiştir (2, 12, 13).

Tablo 1 Psoriasisle İlişkilendirilen Genetik Lokuslar

GEN LOKUSU	KROMOZOMAL BÖLGESİ
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q25
PSORS3	4q32-35
PSORS4	1cen-q21
PSORS5	3q21
PSORS6	19p13-q13
PSORS7	1p35-34
PSORS8	16Q12-13
PSORS9	4q31-34
PSORASI	16q12

2.1.4.TETİKLEYİCİ FAKTÖRLER

Pek çok faktör psoriasis tetiklemektedir. Riski belirleyen hastanın mevcut psoriasis durumudur.. Alevlenme dönemindeki bir hasta stabil seyreden bir hastadan daha fazla riske sahiptir. Bu faktörler endojen veya ekzojen olabilir (1, 2, 4, 13, 16).

Ekzojen faktörler:

- 1) Fiziksel faktörler:** Radyasyon (UV-X-ray), dermabrazyon, diğer cerrahiler, intradermal veya subkütanöz enjeksiyon, dövme, aşılar, böcek ısırıkları, yanıklar, abrazyon, akupunktur (1, 2, 5, 13, 16).

Cilde hasar ile yeni psoriasis lezyonunun oluşturulmasını tanımlayan Köbner Fenomeni hastaların %25'inde görülmektedir. Travma ile cilt lezyonlarının oluşması arasında geçen süre 2-6 haftadır. Güneş yanığı, morbiliform ilaç reaksiyonları ve viral ekzantemler sonrasında psoriasis lezyonları gelişebilmektedir (1, 2, 5, 13).

- 2) Kimyasal faktörler:** Kimyasal yanıklar, toksik maddelere maruziyet, kronik iritan dermatit, psoriasis tedavisinde kullanılan bazı topikaller psoriasis tetikleyebilir (1, 2, 5, 13, 16).

Endojen faktörler:

- 1) Enfeksiyonlar:** Enfeksiyonlar, özellikle bakteriyel olanlar, psoriasis başlatabilir veya alevlendirebilir. Çoğu genç hastada psoriasis ilk çıkışından önce geçirilmiş streptokokkal boğaz enfeksiyonu öyküsü vardır. Streptokoklar ayrıca dental apselerden, perianal selülitten ve impetigodan izole edilebilir. Streptokokkal enfeksiyonlar genellikle guttat psoriasise neden olur ancak püstüler psoriasis de tetikleyebilir veya kronik plak psoriasis alevlendirebilir. Daha nadiren sinus, gastrointestinal veya genitoüriner traktüs enfeksiyonları psoriasis alevlendirebilir. HIV/AIDS’de psoriasis başlamasına veya alevlenmesine sebep olabilir. HIV/AIDS hastalarının yaklaşık %5’inde psoriasis vardır. Hastaların 1/3’ünde mevcut psoriasis alevlenirken geriye kalan kısmında ise ilk kez ortaya çıkar. HIV/AIDS hastalarında psoriasis genellikle atipik formlarda veya artrit şeklinde görülür. AIDS’li bir hastada psoriasis ortaya çıktığında hastalık genellikle 5 yıldır mevcuttur ve hücrel immünite düşmeye başlamıştır (19).
- 2) Endokrin faktörler:** Hipokalsemi generalize püstüler psoriasis için tetikleyici faktördür (1, 2, 16). Hamilelik hastalık seyrini etkileyebilir. Bazı hastalarda düzelmeler görülürken bazılarında pustule psoriasis, impetigo herpetiformis gelişebilir (20, 21).
- 3) Psikojenik Stres:** Psikolojik stres psoriasis için iyi bilinen bir sistemik tetikleyicidir. Hem hastalığın ilk ortaya çıkışına hem de mevcut tablonun alevlenmesine yol açabilir. Hastalığın alevlenmesi stresli olayı takiben haftalar aylar içinde olur (1, 2, 5).
- 4) Alkol, sigara ve obezite:** Sigaranın hastalığın başlamasında, obezitenin ise alevlenmesinde rolü olduğu bildirilmiştir (1, 2). Alkolün tüketiminin ise hastanın psikolojik durumu ile ilgili olduğu düşünülmektedir (2, 5).
- 5) İlaçlar:** Pek çok ilaç psoriasis başlatabilir. Lityum, beta blokerler, iyot, progesteron, indometazin, nistatin, interferon ve antimalaryaller bu ilaçlar arasında sayılabilir. Steroid tedavisinin ani kesilmesi püstüler psoriasise yol açabilir, plak psoriasis alevlendirebilir (1, 2, 5, 13, 18).
- 6) Mevsim değişiklikleri ve iklim:** Hastalık yazın ultraviyolenin etkisiyle azalabilir, uzun süre nemli ortamda kalanlarda artış gösterebilir (1).
- 7) Diyet:** Omega-3ten zengin diyet antiinflamatuvar etki göstererek hastalığı olumlu etkilemektedir (1, 5).

2.1.5.PATOGENEZ

Geçmiş yıllarda psoriasisde primer olarak interfoliküler epidermis etkilendiği için epidermal hastalık olarak kabul edilmekteydi ve biyokimyasal veya hücresele defektler keratinositlerin içinde aranmaktaydı (22). Ancak T hücrelerine supresif etki gösteren siklosporin gibi ajanların psoriasisde belirgin düzelme yapmasıyla psoriasisin artık T hücre ilişkili bir hastalık olduğu düşünölmeye başlanmıştır. Yapılan çok sayıda çalışma sonucunda günümüzde t hücre ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmektedir (23, 24).

Psoriasisin polimorfizmden kaynaklanan poligenik bir hastalık olduğu, hem immun fonksiyon hem de keratinosit biyolojisinde görev alan genlerin olaya katıldığı tartışılmaktadır. Pek çok gen lokusu ve aday genler bulunmuştur. Bu genlerin bir kısmı adaptif immune sistemde değil epidermiste eksprese edilmektedir (25). Epidermis artık adaptif immün sistemin aktivasyonunda aktif rol alan bir doku olarak tanımlanmaktadır. Bu neden ile psoriasisin adaptif immune sistemin (T hücreleri) ve epidermal hücrelerin doğal immun fonksiyon anormalliklerinden kaynaklandığı düşünölebilir (26).

2.1.5.1.Psoriasis patogenezinde yer alan hücreler:

T hücreleri: Psoriasisin HLA-Cw6 gibi MHC allelleriyle ilişkili olması T hücrelerinin patogenetik rolüne kuvvetle işaret etmektedir. Lezyonlu cilt bölgesinin dermis ve epidermisinde spesifik T hücre varlığı gösterilmiştir. Ayrıca interlökin-12 reseptörü, CD2, CD11a ve CD4'ü hedefleyen tedaviler psoriasisin klinik olarak iyileşmesiyle sonuçlanmıştır. Adaptif immün sistemin katılımını destekleyen bir diğer görüş ise kemik iliği transplantasyonu sonrasında psoriasis lezyonlarının hastanın mevcut psoriasis durumuna göre tetiklenmesi veya iyileşmesidir. Lezyonlu bölgedeki T hücrelerinin analizi oligoklonalite göstermiştir, bu durum T hücre alt gruplarının ekzojen viral yada mikrobiyal antijenler, keratin gibi oto antijenlerin çapraz reaksiyonu, veya bakteriyel süper antijenler gibi spesifik bir antijeni tanımasını gösterir (2).

Hayvan modelleriyle yapılan bir çalışmada psoriasis hastasının lezyon olmayan bölgesi immünyetersizlikli fareye xenograft yöntemle transplante edilmiş ve psoriasis lezyonunun oluştuğu görölmüş (27).

Bir çalışmada psoriasis cilt lezyonlarında T hücrelerinin dermise göçü ve aktivasyonu gösterilmiştir (28). Başka bir çalışmada fototerapi tedavisi sonrasında lezyonların temizlenmesi ile T hücrelerinin tükendiği görölmüştür (29).

Psoriasisde B hücreleri ve antijen aracılı prosesle ilgili hiçbir kanıt yoktur (4).

Epidermal T hücrelerinin çoğu CD8+ iken, CD4+ hücreler üst dermiste lokalizedir (30, 31). Hücrelerin çoğu hafıza T hücreleridir (CD45RO+) ve kemokin reseptör CCR4 ekspres ederler (32). Psoriatik lezyonların sitokin profili IFN- γ 'dan zengindir (33). Bu da CD4+ T hücrelerinin Thelper 1 yönünde, CD8+ T hücrelerinin de sitotoksik T1 (Tc1) yönünde farklılaştığının göstergesidir (34). İki farklı CD4+T hücre grubu da psoriatik lezyonlarda bulunmuştur ve psoriasiste kronik inflamasyonun devamını sağlarlar. Bunlar IL-23 ile uyarılan ve IL-17 üreten Th17 hücreleri ve IL-22 üreten Th22 hücreleridir (35, 36).

T hücrelerinin az bir kısmını doğal öldürücü T hücreleri (NKT) oluşturur. Bu hücreler hem T hücrelerine hem de doğal öldürücü hücrelere ait yüzey belirteçlerini taşır. IFN- γ başta olmak üzere çok sayıda sitokini kısa zaman içinde bol miktarda üretebilir. Psoriasisteki rolü tam olarak bilinmemektedir (37).

Doğal Öldürücü Hücreler (NK hücreleri): NK hücreleri IFN- γ 'nın ana üreticisidirler ve doğal ve edinilmiş immünite arasında köprü görevi görürler (38). NK hücreleri psoriasis lezyonlarında mevcuttur ve xenograft modellerde psoriasis lezyonu oluştururlar (39).

Dendritik Hücreler: Profösyonel antijen sunucu hücre olan dendritik hücreler tarafından eksprese edilen moleküller hedef alınarak oluşturulan tedaviler ile psoriasis lezyonlarında belirgin iyileşme görülmüş (40). Çok sayıda DH alt grubu tanımlanmış. Psoriasis patogenezinde merkezi role sahip olmalarına rağmen her bir alt grubun spesifik rolü bilinmemektedir (41).

- **Langerhans hücreleri:** Langerin ve CD1a+ pozitif olmaları ile tanınırlar, immatür DH olarak kabul edilirler. LH'nin kontakt dermatitte antijen sunan hücre olarak rolü iyi tanımlanmış ancak psoriasisteki görevi tam olarak anlaşılamamıştır (4).
- **Dermal Dendritik Hücreler:**
- **İnflamatuar Dendritik Epidermal Hücreler:** LH'den birbeck granüllerinin olmaması ve CD1a+ in az oranda olmasıyla ayrılırlar. LH'nin tersine IDEH'ler normal ciltte hemen hemen hiç bulunmazken aktif psoriasis lezyonlarında ve diğer inflamatuvar dermatozların epidermisinde artan miktarlarda bulunurlar (4).
- **Plazmositoid Dendritik Hücreler:** T hücrelerine antijen sunmada yetersizdirler. İnflamasyonu düzenlerler ve aktive olunca büyük miktarlarda IFN- γ salgılayarak doğal ve edinilmiş immüniteyi birbirine bağlar. Normal ciltte bulunmazken etkilenen ve etkilenmeyen psoriasis cildinde bulunur ancak sadece etkilenen alanda aktiftirler

(41). İmikimodun pDH'lere bağlanarak IFN yoluyla psoriasis alevlendirdiği düşünülmüyor (4).

Mast Hücreleri: Mast hücreleri başlangıç ve yeni gelişen psoriasis lezyonlarında gözlenmiştir (4). Ayrıca mast hücrelerinin IL-17'nin majör kaynağı olduğu çalışmalarda bildirilmiştir (42).

Makrofajlar: Makrofajlar başlangıç ve yeni gelişen psoriasis lezyonlarında bol miktarda bulunmaktadır (4). Yapılan çalışmalarda makrofajların selektif eliminasyonu ile psoriasis lezyonlarında düzelme görülmektedir. (43).

Nötrofiller: Nötrofiller sıklıkla psoriatik lezyonların üst epidermisinde bulunurlar, geç dönemde ortaya çıkarlar ve sayıları oldukça değişkendir (4). T hücrelerinin aksine psoriatik lezyonların daimi üyesi değildirler (2). Aktive nötrofillerin psoriasis patogenezinin katkısı bulunsada psoriasisin primer sebebi olarak düşünülmezler (2, 4).

Keratinositler: Keratinositler proinflamatuvar sitokinlerin, kemokin ve büyüme faktörlerinin ayrıca eikonazoidler, katepsinler, defensinler ve S100 gibi diğer doğal immünite mediatörlerinin ana üreticisidirler (44). Psoriatik keratinositler rejeneratif matürasyon denilen alternatif bir farklılaşma yolağı izler (45). Lezyonlu ciltte bulunan sitokin ve kemokinler keratinositler için genellikle mitojenik değildir. En belirgin Th1 sitokini olan IFN- γ aslında keratinositler için çoğalmayı engelleyicidir. Ancak keratinosit stem hücrelerini çoğaltmaya yönlendiren T hücre klonu için çok önemli bir role sahiptir.

Lezyonel epidermal keratinositler transkripsiyon faktörü STAT-3'ü eksprese eder. STAT-3'in patojenik önemi olabileceği düşünülmektedir. STAT-3 ICAM-1 ve TGF- α genlerini uyarır böylece psoriasisde görülen proliferasyonu uyarır. STAT-3 IL-6, IL-20, IL-22 ve IFN- γ gibi birçok sitokin tarafından uyarılır. Bu da psoriatik lezyon gelişiminde keratinositler ve immünositler arasındaki ilişkiyle bağlantıdır (2).

Diğer Hücreler: **Endotel hücreleri** gelişen ve olgun lezyonda oldukça aktivedir. Lezyona gelen kan akımını on kat arttırmalarının yanı sıra lökosit ve serum proteinlerinin lezyona göçünü de kontrol eder (3). Psoriasisde artmış anjiogenez görülür ve endotel hücreleri artmış miktarda ICAM-1 ve E-selektin eksprese ederek lökosit trafiğini kolaylaştırır (46). **Fibroblastlar** keratinosit çoğalmasını parakrin yolla destekler, bu işlem psoriasisde abartılıdır. Fibroblastlar çok sayıda kemotaktik madde üretirler (47).

2.1.5.2.Psoriasisteki Sinyal Molekülleri

Sitokin ve kemokinler: Psoriasisteki sitokin ağı oldukça karmaşıktır (4). Psoriasis tip 1 T helper (Th1) ilişkili hastalık olarak kabul edilmektedir (2, 41). Th1 sitokinleri (IFN- γ ve IL-2) artmış, antiinflamatuvar bir sitokin olan IL-10 ise azalmıştır. Hayvan çalışmalarına göre ayrıca IL-12, IL-23, IL-15 de hastalığa katkıda bulunmaktadır. IL-12 ve IL-23'ün p40 alt ünitesine karşı monoklonal bir antikor olan ustekinumaba psoriasisın iyi yanıt vermesi sitokinlerin rolüyle ilgili ek bilgi sağlamaktadır. Dendritik hücreler tarafından üretilen IL-23Th17 hücrelerini IL-22 üretmesi için uyarır. IL-22'de keratinosit proliferasyonuna ve dermal inflamasyona yol açar (48). IFN- γ antijen sunan hücrelerin daha fazla IL-23 üretmesini uyararak bu süreci amplifiye eder (49).

Aktive T hücreleri ve NKT hücrelerinden salınan IFN- γ STAT transkripsiyon faktör ailesinin üyelerini aktive eder ve psoriasiste rol alan birçok immün ilişkili genin ekspresyonuna sağlar (2).

Doğal immünite sitokinleri olan IL-1, IL-6 ve TNF- α psoriatik ciltte artmıştır. Anti-TNF- α tedavileri ile TNF- α 'nın önemini altı çizilmiştir (2).

Kemokinler lökositlerin yolculuğunda önemli mediatörlerdir(2).

Doğal İmmünite: Deride, dendritik hücre, NKT hücresi, nötrofiller, epidermal keratinositler gibi çok sayıda hücrenin doğal immünitede görev aldığı bilinmektedir (2). Doğal immünitede rol alan doğal immünitenin pek çok mediatörü psoriasiste anormal eksprese edilmektedir. En önemlileri human β -defensin-2(hBD-2) ve katherisidin(LL-37)'dir. Bu antimikrobiyal peptidler Staph aureus kolonizasyonunda ve antibiyotik tedavisine dirençte önemlidir (4).

S100 proteini kalsiyum ve diğer divalent katyonları bağlayan dimerik düşük molekül ağırlıklı büyük bir protein ailesidir. S100A2, S100A7(psoriasin), S100A8/A9 heterodimeri(kalprotektin) psoriatik lezyonlarda belirgin biçimde fazla eksprese edilmektedir. Bu proteinler kemotaktik ve antimikrobiyal aktivite gösterirler. CD8+ T hücrelerinin TLR4 ligandı olarak fonksiyon görürler, IL-17 ekspresyonunu arttırırlar ve otoimmüniteyi indüklerler (4).

Dendritik hücreler çok miktarda nitrik oksit üreterek multiple sinyal iletim olayını tetikler. Kompleman komponenti olan C5a hem nötrofiller hem psoriasis skuamındaki dendritik hücreler için kemoatraktandır (4).

Keratinositler aynı zamanda Toll-Like reseptör eksprese ederek IL-1, IL-8 ve TNF- α gibi sinyal molekülleri salgırlar (2).

Eikonazoidler: Psoriasiste eikonazoidlerin rolü henüz bilinmemektedir. Serbest araşidonik asit, lökotrien B₄, 12-hidroksieikosatetronik asit, 15- hidroksieikosatetronik asit belirgin olarak artmışken, prostoglandin E ve F₂ α seviyeleri azalmıştır (4).

Büyüme Faktörleri: Çok sayıda büyüme faktörünün psoriasiste ekspresyonu artmıştır. Transforming büyüme faktörü - α , amfıregülin(AREG), heparin bağlayıcı EGF benzeri büyüme faktörünü kapsayan epidermal büyüme faktörü ailesi üyeleri keratinositlerde kendi üretimlerini arttırırlar. EGF reseptörlerinin arttırılması keratinosit proliferasyonunu ve vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) üretimini arttırır. Sinir büyüme faktörü (NGF)'nün de psoriasiste keratinositlerdeki ekspresyonu artmıştır. Lezyonlu ciltte NGF reseptörü artmıştır. Denerve ciltte psoriasis düzelmiş, xenograft farelerde NGF blokajı ile psoriasis düzelmiştir. Dendritik hücreler ve sinir uçları arasında bağlantı bulunmuş, nöropeptitlerin DH fonksiyonunu etkilediği gösterilmiştir (4).

Proteazlar ve İnhibitörleri: Psoriasis lezyonlarında hem lökositler hem de keratinositler tarafından çok sayıda proteaz sınıfı fazla eksprese edilmiştir. Metalloproteinazlar TNF- α , birçok EGF benzeri büyüme faktörü, çok sayıda sitokin ve büyüme faktörü salgırlar. Lökosit kaynaklı elastazında EGF benzeri büyüme faktörü salınımında rolü olduğu gösterilmiş. Bu faktörlerin epidermal keratinosit çoğalmasına katkısı olabilir. Elafin, Serpin B₃ ve Serpin B₁₃ gibi proteaz inhibitör genlerinin de psoriatik lezyonlarda belirgin biçimde fazla eksprese edildiği gösterilmiştir (4).

İntegrinler: α 5 integrinlerin ve ligandı fibronektinin psoriasis patogenezinde rolü olduğu düşünülmektedir. α 5 integrinler normal ciltte zayıf eksprese edilirken psoriasisli lezyonlu ve lezyonsuz ciltte belirgin fazla eksprese edilmektedir. Fibronektin lezyonsuz psoriatik ciltte epidermal proliferasyonu arttırmıştır. Ayrıca suprabazal bölümdeki β 1 integrinler epidermal hiperplaziye yol açar. Kollojen ve laminin 5 reseptörleri (α 2 β 1 ve α 3 β 1 integrinleri) normal ciltte bazal tabakada bulunurken rejenerasyon olgunlaşma prosesinin parçası olarak suprabazal kompartmanlarda fazla eksprese edilmiştir. CD8+ T hücrelerinin epidermise girişi ve burada tutulması tip 4 kollojenle α 1 β 1 integrinin, E-katedrin ile α E β 7 integrinin bağlanmasını gerektirmektedir (6).

Sinyal İletimi: Psoriatik epidermiste reseptör tirozin kinaz, mitojen aktive protein kinaz, Akt, STAT, Src aile kinaz, Wnt ve NF- κ B gibi çok sayıda sinyal iletim mekanizmasının regülasyonu bozulmuştur. Bu anormallikler immünoisitlerin aktivasyonunu ve trafiğini yanı sıra keratinositlerin çoğalmasını, farklılaşmasını ve hayatta kalmasını etkiler (4).

2.1.6.KLİNİK BULGULAR

Psoriasisın klasik lezyonu eritemli, keskin sınırlı, üzerinde sedefi beyaz skuamaların yer aldığı papüloskuamöz bir plaktır (4). Psoriasisın birçok farklı klinik görünümü olsada eritem, kalınlaşma ve kepeklenme hepsinin ortak özelliğidir. Bu özellikler cilt yüzeyine yakın dilate kapillerlerin uzaması, hücrel infiltratla birlikte epidermal akantoz ve anormal keratinizasyon gibi histolojik bulguların yansımasıdır. Lezyonların boyutu toplu iğne başı büyüklüğünden vücudun çoğunu kaplayan çok geniş plaklara kadar değişir (2). Çapı 2mm'ye kadar olanlara psoriasis punktata, 1 cm'ye kadar olana psoriasis guttata, ortalama 3 cm olanlara psoriasis numularis ve daha büyük olanlara plak psoriasis denilir (1).

Psoriatik plak künt bir cisimle kazınırsa skuamalar beyaz lameller halinde dökülür. Buna mum lekesi fenomeni (candle sign= signe de la tache de bougie) denir. Kazınmaya devam edildikçe skuamın altında parlak homojen eritemli bir cilt (sign of the last Hautchen) ve dilate kapillerin travmatize edilmesine bağlı noktasal kanama odakları görülmesi ise Auspitz bulgusudur. İyi kanlanmış bölgelerdeki psoriasis lezyonlarını çevreleyen beyaz vazokonstriktif halkaya Woronoff halkası denir (2). Lezyonsuz bir deriye travma uygulanması sonucu klasik psoriasis lezyonlarının oluşması Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) adını alır. Genellikle travmadan 7-14 gün içinde lezyon oluşur (4).

2.1.6.1.Kronik plak psoriasis (psoriasis vulgaris)

Psoriasis vulgaris hastaların yaklaşık %90'ında görülen en sık psoriasis formudur. Keskin sınırlı, simetrik yerleşmiş, eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir. Diz dirsek gibi ekstremitelerin ekstansör yüzleri, saçlı deri ve lumbosakral bölgeler özellikle tercih ettiği yerlerdir (50). El, ayak, genital bölge, göbük ve intergluteal kleft diğer tercih ettiği bölgeler arasındadır (51).

Hastalığın yaygınlığı kişiden kişiye değişir. Plak bir lokalizasyonda aylar yıllarca sabit kalabilir. Plakların dağılımında veya şeklinde fazla değişiklik olmazken sürekli olarak büyük miktarda skuam üretimi vardır. Plaklar birleşerek harita şekilleri oluşturabilir (jeografik psoriasis), düzensiz kenarlar yapabilir (psoriasis serpiginosa). Ortadan iyileşerek halka benzeri alanlar oluşturursa anüler psoriasis adını alır. Rupoid, elefantın, ostraseöz psoriasis

terimleri aşırı hiperkeratotik plak lezyonlar için kullanılmıştır. Rupoid psoriasis; deniz salyangozu benzeri koni şeklinde lezyonlar için, Elefantın psoriasis; boyunda, sırtta ve ekstremitelerde lokalize, çok dirençli, kalın, geniş skuamli lezyonlar için, ostraseöz psoriasis ise istiridye kabuğu benzeri, konkav yüzeyli halka şeklinde lezyonlar için kullanılan terimlerdir (4).

Plak psoriasis kronik seyirlidir ancak tam remisyonlu periodlar vardır (2).

2.1.6.2.Guttat (erüptif) psoriasis

Latince de gutta damla anlamına gelmektedir. Guttat psoriasis 0.5-1.5 cm çaplarındaki küçük papüllerin gövde ve proksimal ekstremitelerde erüpsiyonu ile karakterizedir. Çocuklarda genellikle streptokokkal enfeksiyonla ilişkili olup çok iyi prognozludur. Antistreptolisin –O, anti-DNAse B ve streptozim seviyeleri hastaların yarısında yükselmiştir . %66 hastada geçirilmiş şiddetli boğaz enfeksiyonu öyküsü vardır. Haftalar aylar içinde spontan remisyon görülebilir. Erişkinlerde kronikleşebilir. Kronik plak psoriasisli hastalar guttat psoriasis atağı geçirebilir (50).

2.1.6.3.Eritrodermik psoriasis

Psoriasis erişkinlerdeki eritroderminin en sık sebepleri arasındadır. Psoriasis hastalarının %1-2'si yaşamlarının herhangi bir döneminde eritrodermiye girebilir (4). Psoriatik eritroderma yüz, el, ayak, tırnaklar, gövde ve ekstremiteler dahil tüm vücudu tutabilen hastalığın generalize formudur. Psoriasisın tüm semptomları bulunur ancak eritem en belirgin olanıdır. Kalın, yapışık skuam yerine ince yüzeyel kepeklenme vardır. Tırnak tutulumu genellikle şiddetlidir. Generalize vazodilatasyon nedeniyle çok miktarda ısı kaybolur ve hipotermi gelişebilir. Ter kanallarının tıkanmasına bağlı cilt hipohidrotiktir, sıcak havalarda hipertermi riski vardır. Vazodilatasyon ve dokulara protein kaçışından dolayı alt ekstremiteler ödemli sızdır. Yüksek atımlı kalp yetmezliği, böbrek ve karaciğer fonksiyon bozukluğu görülebilir. Lenfadenopati eşlik edebilir. Varolan plak veya guttat psoriasisten gelişebileceği gibi direk eritrodermik psoriasis olarak da başlayabilir. Generalize püstüller psoriasis de eritrodermiye dönebilir (4).

Eritrosit sedimentasyon hızı artışı, lökositoz, lenfopeni, negative azot dengesi, hipalbuminemi gibi laboratuvar değişiklikleri görülebilir. Erken dönemde psoriasis histopatolojisi görülürken uzamış olgularda nonspesifik eritrodermi histopatolojisi görülür (4).

2.1.6.4.Püstüler Psoriasis

Generalize püstüler psoriasis (Von Zumbush): 2-3 mm çapındaki steril püstüller eritemli zeminde akut olarak ortaya çıkar. Ateş, halsizlik artralji gibi genel semptomlar vardır. Püstül ve ateş atakları ile seyreder. Genellikle öncesinde psoriasisın diğer formları vardır. Tırnak yatağı, el içi ayak tabanı dahil her yerde görülür. Enfeksiyonlar, irritan topikaller (köbner fenomeni) ve oral kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi sebepleri arasındadır. Hipokalsemi, bakteriyel süperenfeksiyonlar, sepsis ve dehidratasyon gibi hayatı tehdit eden komplikasyonları vardır. Sedimentasyon artışı, lökositoz, lenfopeni, negatif azot dengesi ve hipoalbuminüri görülebilir (50).

Gebelerde görülen generalize püstüler psoriasis İmpetigo Herpetiformis adını alır (52).

Lokalizasyonlu Püstüler Psoriasis:

Palmoplanter püstüloz (Barber'in püstüler psoriasisı): El içi ayak tabanında lokalize eritemli zeminde 2-4 mm çaplı steril püstüllerle karakterizedir. Püstüller bir hafta içinde açılmadan kurur, deskuamasyon ve keratozla iyileşir. Hastalık palmoplanter bölgeye lokalizedir ve hastalığın seyri kroniktir, ancak generalize püstüler psoriasisine dönmez. Fokal enfeksiyon ve stres tetikleyici faktör olarak bildirilmiştir. Sigara ile ilişkisi kronik plak psoriasisten daha fazladır (2, 50).

Akrodermatitis Continua (Hallopeau Hastalığı) ise nadir görülen distal falankstan başlayıp proksimale doğru ilerleyen eritemli zeminde steril püstüllerle karakterize kronik bir tablodur. Eritem, püstül, deskuamasyon aşamaları sürekli birbirini izleyerek proksimale ilerler. Tek parmakta sınırlı ise **dermatitis repens** adı verilir. Onikodisrtofi ve kemik rezorpsiyonları görülebilir (1, 2, 50).

2.1.6.5.Özel tutulumu olan bölgeler:

- i. **Saçlı deri:** Keskin kenarlı skuamlı plaklar görülür. Bazen skuamlar olmayabilir. Psoriasis lezyonları retroauriküler bölge, yüzün periferi ve boynun üst kısmında daha sıktır. Pitriasis amianteseanın en sık sebebidir (2). Seboreik dermatitten ayırmak bazen zor olabilir. Bu iki antite birlikte de görülebilir. Saç kaybına sıklıkla da skatrissiz telogen effluviuma neden olabilir (1, 2, 16). Püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde saç kaybı daha yoğundur, nadiren skatrisli alopesiye neden olabilir (16)
- ii. **Penil Psoriasis:** Penis nadiren ilk veya tek tutulan bölge olabilir. Psoriatik artritte daha sıktır. Genellikle glans peniste tek plak şeklindedir (16).

- iii. **İnvers (fleksural) Psoriasis:** Aksilla, genitor-krural bölge, boyun gibi major deri kıvrımlarına yerleşen psoriasis formudur. Sürtünme ve nemden dolayı skuam minimaldir, parlak eritemli keskin sınırlı, genellikle cilt-cilt temasının olduğu bölgeye sınırlı, simetrik infiltratif plaklardır (1, 16). Obezlerde ve seboreik bünyelilerde daha sıktır (50).
- iv. **El içi- ayak tabanı:** Simetrik, keskin sınırlı, yapışık sarı skuamlı plaklardır. Ağrılı fissürler eşlik edebilir (16).
- v. **Oral mukoza:** Akrodermatitis continua ve generalize püstüler psoriasiste hidrate beyaz skuamlı migratuar anüler eritemli lezyonlar gözlenmiştir. En sık dilde görülür, geografik dile benzer (2).
- vi. **Tırnak psoriasis:** Psoriatik hastaların %10-80'inde tırnak tutulumu vardır. El tırnakları ayak tırnaklarından daha çok etkilenir (2). Tırnak tutulumu yaşla, hastalık süre ve yaygınlığıyla ve psoriatik artrit varlığında artar (53).
Psoriasis tırnak yatağını, tırnak matriksini ve hiponişyumu etkiler. Tırnak matriksinin proksimal kısmındaki parakeratotik odaklar pittinge sebep olur. Matriksin orta kısmının tutulmasıyla lökonişi ve tırnak saydamlığının kaybı görülür. Tırnak yatağının psoriatik değişiklikleri oil spot (yağ damlası) lekesine neden olur. Splinter hemoraji artmış kapiller frajiliteye bağlıyken subungal hiperkeratoz ve distal onikoliz distal tırnak yatağının parakeratozuna bağlıdır (2, 53). Tablo 3'te psoriatik tırnak değişiklikleri gösterilmiştir (1-4).

Tablo 2: Psoriasisdeki Tırnak Değişiklikleri

Proksimal matriks	Pitting, onikoreksis, Beau çizgileri
Orta matriks	Lökonişi
Distal matriks	Fokal onikoliz, incelmış tırnak plağı, lunula eritemi
Tırnak yatağı	Oil drop, subungal hiperkeratoz, onikoliz, splinter hemoraji
Hiponişyum	Subungal hiperkeratoz, onikoliz
Tırnak plağı	Ufalanma ve destrüksiyon
Proksimal ve lateral tırnak kıvrımları	Kütanöz psoriasis

2.1.6.6.Nadir görülen psoriasis formları

- i. **Napkin Psoriasis:** 3-6 aylık bebeklerde ilk olarak bez bölgesinde görülen kırmızı alanları birkaç gün sonra gövde ve ekstremitelerde küçük kırmızı tipik psoriasis papülleri izler. Yüzde de görülebilir. Diğer psoriasis formlarının aksine tedaviye yanıt verir ve 1 yaşından sonra ortadan kaybolma eğilimindedir (4).
- ii. **Sebopsoriasis:** Seboreik alanlara yerleşmiş yağlı skuamlı eritemli plaklardır. Başka bir bölgede psoriasis yoksa seboreik dermatitten ayırmak güçtür (50).
- iii. **Lineer psoriasis:** Çok nadirdir. En sık ekstremitelerde lokalizedir ancak gövdede dermatomal tutulum da görülebilir (4).

2.1.6.7.Psoriatik Artrit

Kütanöz psoriasis olan olguların %5-40'ında psoriatik artrit görülür. %10 hastada deri tutulumundan önce başlar. Önemli bir özelliği erozif değişiklik yapmasıdır. HLA-B27 pozitif olanlarda ve kadınlarda biraz daha sıktır. Her yaşta başlayabilir. En sık distal interfalanjeal eklemler, diğer küçük eklemler ve sakroiliak eklem tutulur. Tırnak tutulumu sıklıkla eşlik eder (54).

Moll ve Wright tarafından 5 gruba ayrılmıştır. Bunlar;

1. **Asimetrik oligoartrit:** En sık görülen tiptir. Diz ayak bileği gibi büyük eklemleri tutar.
2. **Simetrik poliartrit:** Romatoid artrit benzer. El ve ayakların küçük eklemleri, el ayak bilekleri, diz ve dirsek eklemlerini simetrik tutar.
3. **Distal interfalangeal tip:** Genellikle tırnak tutulumu da eşlik eder
4. **Spinal tip:** Olguların 1/3'ünde asimetrik oligoartrit gelişmektedir. Hastalar genellikle HLA-B27 pozitifdir. İnflamatuar barsak hastalıkları ve üveit ile ilişkilidir
5. **Arthritis Mutilans :** Nadir, ancak en ağır formudur. Eklem hasarlanmasına ve kalıcı deformiteye yol açan hızlı ilerleyen eklem inflamasyonu vardır (55).

2.1.7.HİSTOPATOLOJİ

Papuloskuamöz lezyonlar : Başlangıç lezyonunun histopatolojik özellikler tanısal değildir. Lenfosit ve makrofajlardan oluşan süperfisyal perivasküler infiltrasyon, papillalarda ödem ve kapiller dilatasyon görülür. Akut erüptif guttat psoriasiste mast hücre degranülasyonu vardır. Parakeratozsuz hafif epidermal akantoz vardır ve keratinositler şiş görünümündedir. Nötrofiller görülmez. **Aktif lezyonda** histopatolojik özellikler tanısalıdır. Kapillerin sayı ve uzunluğu artmıştır. Özellikle papilla uçlarında belirgin ödem görülür. Lenfosit, makrofaj ve nötrofillerden oluşan perivasküler infiltrat vardır. Epidermis akantotiktir, nötrofil ve

lenfositler toplanmıştır. Granüler tabaka yoktur. Parakeratoz vardır. Spongiotik püstülde nötrofil toplanması Kogoj'un spongiotik püstülü adını alırken, nötrofil artıklarının stratum korneumda parakeratotik alanlar tarafından çevrelenmesi Munro mikroabsesi adını alır. **Tam gelişmiş lezyonda** dermiste kapillerler uzamıştır ve kıvrımlıdır, dermal papilla uçlarına doğru uzarlar (Auzpitz fenomeni). Lenfosit ve makrofajlardan oluşan orta şiddette perivasküler infiltrat vardır. Rete çıkıntıları uzamıştır. Parakeratoz vardır, stratum granulozum yoktur (56).

Püstüler psoriasis : Nötrofil toplanması baskın özelliktir. Keratinositlerin arasında nötrofiller birikir. Kogoj'un spongioform püstilleri ve Munro mikraapseleri görülür (56).

2.1.8.TANI

Psoriasis tanısı klinik bulgularla kolaylıkla konur ve nadiren histopatolojik incelemeye gerek duyulur (19). Psoriasis tanısı detaylı bir sorgulama, klinik muayene, hastalığa özgü çeşitli fenomenlere bakılması ve histopatolojik inceleme ile konulabilir. Vücudun herhangi bir yerinde net sınırlı, eritemli, skuamlı plakların varlığı psoriasis düşündürmelidir. Şüpheli olgularda saçlı derinin, intergluteal kıvrımın ve tırnak muayenesinin yapılması ile karakteristik lezyonlar saptanabilir (57).

2.1.9.AYIRICI TANI

Tablo 3 : Psoriasisin Ayırıcı Tanısı

Psoriasis vulgaris	Liken simpleks kronikus (LSK), pityriasis rubra pilaris (PRP), mikozis fungoides (MF), numuler ekzema, dermatofitozlar, seboreik dermatit (seb.der.), parapsoriasis
Erüptif, guttat, punktata tip:	Pityriasis rozea, guttat parapsoriasis, numuler der., seb. der., pityriasis likenoides kronika, sifiliz 2.dönem, diskoid lupus eritematozus (DLE), pemfigus foliaceus, subakut kutanöz lupus eritematozus (SKLE), liken planus, ilaç erüpsiyonu
Anüler psoriasis:	Tinea korporis, eritema anulare sentrifugum, anüler ürtiker, eritema multiforme, anüler sarkoidoz, SKLE
Palmoplantar psoriasis:	Kronik dermatofit enf., liken planus, MF, sifiliz 2.dönem, edinsel keratodermalar, Reiter has, kronik ekzema, PRP, LSK
İnvers/fleksural psoriasis:	Seb. der., moniliazis, bakteriyel intertrigo
Saçlı deri tutulumu:	Seb. Der., tinea kapitis süperfisiyalis, PRP, pemfigus foliaceus, favus, dle, pedikülozis kapitis,
Mukozal tutulum:	DLE, moniliazis, Reiter has., lökoeritroplaki, plak müköz.
Genital bölge tutulumu:	Reiter has., LP, seb.der, napkin der., intertrigo, tinea inguinalis, Queyrat eritroplazisi, Zoon balaniti, kandida
Eritrodermik psoriasis:	İlaça bağlı eritrodermiler, pityriasis rozea, MF/Sezary sendromu, PRP, Norveç uyuzu.
Lokalize palmoplantar püstüler tip:	Püstüler bakterid, id reaksiyonu, dizhidrotik ekzema, T. pedis, kontakt dermatit, el ayak ağız hastalığı, piyoderma, Reiter Hast, akrodermatitis continua
Jeneralize püstüler tip:	Akut jeneralize ekzantematöz püstüloz, püstüler ilaç erüp., subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus.
Akrodermatitis continua	Bakteriyel, viral, monilial, sifilitik paronişi, Reiter hastalığı
Psoriatik artropati	Romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut

2.1.10.PSORİASİSE EŞLİK EDEN SİSTEMİK HASTALIKLAR

Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom ve onun komponentleri olan hipertansiyon, insülin rezistansı, tip 2 diyabet, obezite ve hiperlipidemi sıklığı artmıştır (59-62). Atrial fibrilasyon, ateroskleroz, koroner arter kalsifikasyonu, miyokardiyal infarktüs, iskemik serebrovasküler olay ve kardiyak ölüm gibi kardiyovasküler hastalıklar psoriasisli hastalarda daha fazla görülmektedir (63, 66). Özellikle şiddetli psoriasisli olan genç hastalarda MI riski artmıştır (64).

Karaciğerde yağlı infiltrasyon, periportal inflamasyon ve fokal nekroz kontrollere göre psoriasis hastalarında daha yüksek bulunmuştur. Bu durum psoriasis hastalarında obezite prevalansının artmış olması ile ilgili olabilir. Psoriasis hastalarında metotreksatın kronik kullanımı hepatik hasara neden olurken romatoid artritte kullanılan benzer dozlar hasara yol açmaz (2).

Crohn Hastalığı, ülseratif kolit ve psoriasisin sakroileit ve HLA-B27 pozitifliği ile ortak ilişkileri vardır. Romatoid artrit, Crohn hastalığı ve ülseratif kolit sıklığı psoriasisli hastalarda artmıştır (59, 62, 67).

Sigara ile hipertansiyon, periferik vasküler hastalık, inme ve miyokard enfarktüsü arasındaki ilişki iyi bilinmektedir. Birçok çalışmada psoriasisli hastalarda sigara içiminin normal popülasyondan fazla olduğu gösterilmiştir (62). Sigara içimi psoriasis gelişimi için risk faktörü olarak bulunmuştur (68-70).

Psoriasis emosyonel olarak da hastaları etkileyen bir hastalıktır. Kendi görünüşleri hakkındaki endişeler kendine güvenin azalmasına, toplumda dışlanmaya, suçluluk, utanma, boşluk hissi, cinsel problemler ve profesyonel yaşamın bozulmasına yol açabilir. Ayrıca psikolojik stres hastalığın gidişatını etkileyebilir. Stigmatizasyon tedaviye uyumsuzluğa ve psoriasisin kötüleşmesine yol açabilir (4). Psoriasisli hastalarda kendine güven azalmıştır ve depresyon da dahil olmak üzere pek çok ruhsal hastalık sıklığı artmıştır. (62). Ayrıca depresyon artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olarak bulunmuştur. Stres psoriasisteki artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir (62, 71)

Psoriasis ile artmış malinite sıklığı arasındaki ilişki net değildir. Bazı çalışmalarda sıklık artsada bazılarında ilişki bulunamamıştır (62). Özellikle şiddetli hastalığı olanlarda Hodgkin Lenfoma ve kütanöz T hücreli lenfoma sıklığında artma olduğu bildirilmiştir (4, 72). Psoriasis tedavisinde kullanılan metotreksat ve siklosporinin lenfoma sıklığını etkilemiş

olabileceği düşünülmektedir (72, 74). Yine PUVA, siklosporin ve katran tedavileri ile skuomöz hücreli karsinom riskinin arttığı gösterilmiştir (75). Melanoma riski ile PUVA tedavisi arasındaki sonuçlar çelişkilidir (62). Solid organ kanserleri ile psoriasis sıklığı arasındaki ilişkinin daha fazla araştırılmaya ihtiyacı vardır (62, 75)

2.1.11.PROGNOZ

Guttat psoriasis genellikle kendini sınırlayan bir hastalıktır ve 3-4 ay içerisinde kendiliğinden gerilerken 1/3 ile 2/3 hastada kronik plak psoriasise ilerleyebilir. Kronik plak psoriasis ise genellikle kronik bir hastalıktır ancak değişen sürelerde spontan remisyonlar görülebilir. Eritrodermik ve generalize püstüler psoriasisın prognozu daha kötü olup şiddetli ve kalıcı olma eğilimindedir (2).

2.1.12.TEDAVİ

Psoriasis tedavisinde topikal ve sistemik tedavileri kapsayan geniş bir tedavi seçeneği mevcuttur (3). Tedavi seçiminde hastanın yaşı, cinsiyeti, genel durumu, psoriasis yaygınlığı, süresi ve tipi, sosyoekonomik durum, psikişik durum ve eşlik eden hastalıklar göz önüne alınmalıdır. Uygulanacak tedavinin etkinliği, güvenilirliği, kolay uygulanabilir oluşu ve hasta uyumu son derece önemlidir (1). Tedavi yöntemleri topikal tedaviler, fototerapi ve sistemik tedavilerdir.

2.1.12.1.Topikal tedaviler

Kortikosteroidler : Hafif-orta şiddetli psoriasiste, genital bölge ve fleksural alanlar gibi diğer ajanların irritasyon yapabileceği alanlarda topikal kortikosteroidler genellikle ilk seçenektir (2, 4). Kortikosteroidler immünsüpressif, antienflamatuvar, antiproliferatif ve vasokonstriktif etki gösterirler. Krem, pomad, losyon, jel ve köpük formları vardır. Pomad formunun ve oklüzyon ile kullanımının etkinliği daha fazladır. Düzelme genelde 2-4 haftada olur. Taşiflaksi ve rebound fenomeni gelişebilir. Yan etkileri atrofi, deride incelme, stria oluşumu, telenjektazi, akneiform döküntü, rozase, kontakt dermatit ve adrenal baskılanmadır (76, 77).

Vitamin D3 Analogları: Vitamin D3 hiperkeratotik epidermiste epidermal proliferasyonu inhibe eder, normal diferansiasyonu indükler. Tedavideki etkinliği ve toksisitesinin azlığından dolayı psoriasiste ilk sıra tedavilerden biridir (2). Hiperkalsemiye dikkat edilmelidir, haftalık 100 gr tavsiye edilen dozu aşmadıkça oldukça güvenlidir. Kortikosteroidlerle kombine veya dönüşümlü kullanılarak etkinlik artırılır ve steroide bağlı yan etkiler azaltılır (4, 76, 77).

Antralin (Ditranol, Cignolin): Doğal veya sentetik olarak bulunur, krem ve pomad formları vardır. Keratinositlere antiproliferatiftir ve antiinflamatuardır (1-4). Diğer tedavilere dirençli kronik plak psoriasisde de tercih edilir. UVB tedavisi ile kombine edilerek iyi sonuçlar alınmıştır (Ingram yöntemi). İritant kontakt dermatit, giysi, cilt, saç ve tırnakları boyaması ve tedavi sonrası melanoderma gibi yan etkileri vardır (76, 77).

Topikal retinoidler: Tazarotenin epidermal proliferasyonu azalttığı ve psoriasisle ilişkili farklılaşmayı inhibe ettiği gösterilmiştir (2). % 0.05 ve %0.1'lik jelleri ve krem formları mevcut (3). Monoterapi olarak kullanıldığında hastaların çoğunda iritasyon yapar (76, 77). Kortikosteroidlerle ve UVB ile kombine edilebilir (2, 4).

Katran: Cilt hastalıklarında katran kullanımı 2000 yıl öncesine dayanmaktadır. Psoriasisde kömür katranı ve UVB tedavisini ilk kez 1925'te Goeckerman kullanmıştır (4). % 5-20 arasında konsantrasyonlarda pomad, krem formlarında kullanılır. Genellikle %2-5'lik salisilik asit ile kombine edilerek daha iyi emilmesi sağlanır (4). Kötü koku ve görünümü, alerjik reaksiyon riski, giyecekleri boyaması ve folikülit yan etkileridir (76). Gebelerde ve emzirenlerde kontrendikedir (2). Kömür katranı karsinojendir (4).

Topikal kalsinörin inhibitörleri: Takrolimus T lenfosit sinyal iletimini ve IL-2 transkripsiyonunu inhibe eder. Pimekrolimusun da etki mekanizması benzerdir. 70 hastalık bir çalışmada kronik plak psoriasisinde etkisiz bulunmuştur (4). Ancak yüz ve intertrijinöz bölgelerde etkilidir (76).

Salisilik asit: %5-10'luk formunda topikal keratolitik bir ajandır. Keratinosit adezyonunu ve stratum korneumun pH'sını azaltarak plakta yumuşama ve skuamda azalma yapar. Böylece diğer ajanların emilimini artırır. Genellikle kortikosteroidlerle ve katranla kombine kullanılır. UVB tedavisinin etkinliğini azaltır. Karaciğer veya böbrek fonksiyon bozukluğu olanlarda vücudun %20'sinden fazla bir alana uygulanırsa sistemik emilimi olur (76, 77).

Emolyenler: Tedavi periodları arasında cilt kuruluğunu engellemek için emolyenler kullanılmalıdır. Emolyenler kabuklanmayı azaltır, ağrılı fissür oluşmasını engeller ve kaşıntı kontrolünde yardımcı olabilir. En iyi banyo sonrası uygulanabilirler. %10'a kadar üre eklenmesi cildin hidrasyonunu arttırabilir (4, 76).

2.1.12.2.Foto(kemo)terapi

UVB, dbUVB ve PUVA kullanılabilir.

UVB

T hücrelerinin çoğalması ve aktivasyonunu baskılar, Langerhans hücrelerinin yapı ve fonksiyonunu etkiler, epidermal ve dermal T hücrelerinde apoptoza neden olur. UVB tedavisine hastanın minimal eritem dozunun (MED) %50'si ile tedaviye başlanmalı ve haftada 2-3 kez uygulanmalıdır. Amaç tolere edilebilir minimal eriteme ulaşmaktır. Darbant UVB (311-311nm) konvensiyonel geniş bant UVB'ye (280-320) göre daha üstündür. Retinoidler gibi sistemik tedaviler UVB fototerapisinin etkisini artırabilir. Dar bant UVB tedavisinin akut yan etkiler eritem, plaklarda bül oluşumu, deride kuruluk ve artmış herpes simpleks reaktivasyonudur. Fotohasarlanma ve deri kanseri uzun dönem yan etkileridir. Fotosensitiviteyi artıran ilaçların kullanımı açısından dikkatli olunmalıdır. Çocuklarda ve gebelerde kullanılabilir. Kseroderma pigmentozum ve sistemik lupus eritematosusu olan hastalarda dar bant UVB kontrendikedir. Deri tipi 1-2 olanlar, sarışın ve kızıl saçlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. Cilt kanseri öyküsü olan hastalarda bu tedaviden kaçınılmalıdır (78-84).

PUVA: Metoksalen (8-metoksipsoralen) ve 5-metoksipsoralenin topikal veya sistemik olarak uygulanmasını takiben deriye uzun dalga boylu UVA (320-400nm) radyasyonu uygulanmasıdır. En sık kullanılan ajan metoksalendir. Önerilen doz 0.5mg/kg' dır. İlaç karaciğerde metabolize edilir ve yaklaşık 12 saat sonra böbreklerden atılır. Bu yüzden ilaç alımından sonraki 12 saat boyunca ultraviyole ışınlarla maruziyetten sakınmak gerekir. PUVA antiproliferatif, antienflamatuvar ve immunsupresifdir. PUVA'nın diğer tedavilerle kombine edilmesi etkinliğini artırır. PUVA'nın kısa dönem yan etkileri kaşıntı, bulantı, baş ağrısı ve gecikmiş güneş yanığına benzer eritemdir. Uzun dönem yan etkileri fotohasarlanma, derinin erken yaşlanması ve deri kanseri gelişimidir. Oral metoksalenin fetus üzerindeki etkileri ve anne sütüne geçip geçmediği tam olarak bilinmediği için gebelerde ve emzirenlerde kontrendikedir. PUVA'ya kontraendikasyon oluşturan durumlar fotosensitiviteyle giden hastalıklar, melanom hikayesi veya varlığı, invaziv skuamöz hücreli karsinom varlığı, gebelik, emzirme, immünsupresyon ve psoralen bileşiklerine karşı idiosenkratik reaksiyonlardır (78, 84).

2.1.12.3.Sistemik tedaviler

Sistemik Retinoidler:

Etretinat ve onun metaboliti olan asitretin psoriasis tedavisinde kullanılan ikinci kuşak retinoiddir (85-90). Asitretinin yarılanma ömrü 50 saat iken etretinatın 120 gündür (16, 85-

87). Alkol kullanımı asitretini vücutta etretinata dönüştürür (4, 85). Retinoidlerin psoriasisteki etki mekanizması bilinmemektedir (2, 4, 16). Generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis asitretin monoterapisine en iyi yanıt veren psoriasis formudur. Guttat ve plak psoriasiste daha az etkilidir (3, 4, 78, 85-90). PUVA ve UVB ile kombine edildiğinde hem plak ve guttat psoriasisteki etkinliği artar hem de fototerapinin kümülatif dozunu azaltır (85, 87-90). Fototerapi topikal kortikosteroidler, kalsipotriol ve ditranol ile kombine edilebilir (16). Asitretin 0.25 ile 0.5 mg/kg dozda başlanır. İndüksiyondan sonra hastanın yanıtına göre 25-50 mg idame dozunda devam edilebilir (78).

Asitretinin en önemli yan etkisi teratojenitedir. Kadın hastaların 2 doğum kontrol yöntemi kullanmaları ve tedaviden sonra 3 yıl gebe kalmamaları gerekmektedir. Asitretin bazı oral kontraseptiflerle etkileşip etkisini azaltabilir.

Keilit, konjonktivit, saç dökülmesi, tırnak plağının incilmesi, kuru deri, periungual piyojenik granülom gibi mukokutanöz yan etkileri asitretin 50 mg ve üzeri dozlarında daha sık görülür. Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, trigliserid ve kolesterol düzeylerinde artış ve yüksek dansiteli lipoprotein düzeylerinde azalma, pruritus, artralji, miyalji veya parestezi ve önceden var olan kemik hastalıklarında ilerleme diğer yan etkileridir (78, 85, 87).

Metotreksat:

Psoriasiste kullanımı 1971'de FDA tarafından uygun görülmüştür (2). Metotreksat dihidrofolat reduktaz enzimini inhibe eder (2). Başlangıç dozu haftada 10-15 mg'dır. Bu doz oniki saatte bir verilen üç doza bölünebilir. Oral, intramüsküler veya intravenöz kullanılabilir (78). Haftalık maksimum doz 30 mg'a kadar çıkılabilir (78, 91). Tedavi öncesi kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, akciğer grafisi incelenmelidir (16, 91). Metotreksatın en önemli yan etkisi miyelosupresyon ve karaciğer fibrozudur. Hemogram ve karaciğer fonksiyon testleri ilk başlarda iki haftada bir sonrasında ayda bir kontrol edilmelidir (16, 78). Toplam doz 1.5 grama ulaştığında karaciğer biyopsisi yapılmalıdır (4, 16, 78, 91). Tip 3 serum kollajen düzeyinin ölçümü karaciğer fibrozu takibinde kullanılabilir (4). Bulantı, kusma, anoreksi, siroz, fotosensitivite, alopesi, oral ülserler, trombositopeni diğer yan etkileri iken pansitopeni, pnömoni, pulmoner fibrozis, psoriasis lezyonları üzerinde nekroz ve infeksiyon ise çok nadir görülebilecek diğer yan etkilerdir (16, 78, 87, 91). Tedaviye 1-5 mg/gün folik asit eklenmesi anemiye ve gastrointestinal yan etkileri azaltır (4, 16, 87). Gebelik, laktasyon, ciddi karaciğer hastalığı, alkol bağımlılığı, aktif infeksiyon, immun yetmezlik ve renal fonksiyon bozukluğunda kullanılmamalıdır. Metotreksat steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar ve sülfonamidler gibi birçok ilaçla etkileşir (4, 78).

Siklosporin: Siklosporin hücre içindeki bir enzim olan kalsinörin fosfatazı inhibe ederek başta IL-2 olmak üzere çeşitli sitokin genlerinin transkripsiyonunu azaltır. IL-2 T hücreleri için majör aktivasyon faktörüdür (2, 16, 78, 87, 92). Siklosporin mast hücrelerinden histamin salınımını azaltır, antijen sunan hücreleri, langerhans hücreleri ve dendritik hücreleri inhibe eder (87, 39). Siklosporin kütanöz psoriasis için oldukça etkilidir. Tırnak psoriasisine de etki gösterebilir (2, 4). Tavsiye edilen başlangıç dozu 2.5mg/kg/gündür (2, 16, 78, 87, 92). Bir ay sonra beklenen düzelme görülmezse 5 mg/kg/güne çıkılabilir . 6 hafta sonra hala yeterli düzelme yoksa tedavi başarısız kabul edilir ve kesilir (16). En önemli yan etkileri nefrotoksisite, hipertansiyon ve immünsupresyondur. Tremor, parestezi, hiperestezi, vertigo, kas krampları, gastrointestinal rahatsızlık, jinjival hiperplazi ve hipertrikoz da görülebilir. Kütanöz malinite riski artmıştır (2, 4, 16, 85, 87, 92). Hiperkalemi, hipomagnezemi, hiperürisemi, kolesterol ve trigiliserit düzeyinde artma metabolik yan etkileridir (2, 87). Hipertansiyon nifedipin gibi kalsiyum kanal blokerleri ile kontrol altına alınabilir (4, 78, 87). Yan etkileri doza ve tedavi süresine bağlı olduğu için siklosporin aralıklı ve yaklaşık 12 hafta süren kısa tedavi kürleri halinde verilmelidir (16, 78, 87). Anormal renal fonksiyon, kontrolsüz hipertansiyon, malignite, aktif infeksiyon, immünyetmezlik, arsenik maruziyeti, alkol veya madde kullanımı, aynı anda PUVA veya UVB tedavisi veya radyoterapi verilmesi, şiddetli kronik organ disfonksiyonu, emzirme ve gebelik durumlarında kullanılmamalıdır. Tedaviye başlanmadan önce bazal tansiyon, serum kreatinin, üre, tam kan sayımı, magnezyum, potasyum, ürik asit ve lipid profili görülmelidir. Tedavi başlangıcından sonra bu değerler ilk 3 ay boyu en azından iki haftada bir sonrasında 4-6 haftada bir kontrol edilmelidir (2, 16, 78, 87).

Fumarik asit esterleri: Psoriasisteki etki mekanizası bilinmiyor. Periferik T lenfositleri inhibe ederek epidermal keratinosit proliferasyonunu baskılayarak etki ettiği düşünülüyor (4, 78). Eşlik eden ciddi hastalığı olanlarda, kronik gastrointestinal system, kronik böbrek hastalığı olanlarda, lökositopeni veya lökosit disfonksiyonuna sebep olan kemik iliği hastalığı olanlarda, gebelerde, emzirenlerde ve malinitesi olanlarda kullanılmamalıdır. Uzun dönem veya aralıklı tedavi şeklinde kullanılabilir (78).

2.1.12.4.Biyolojik ajanlar:

Biyolojik ajanlar monoklonal antikorlar, füzyon proteinleri ve sitokinler olarak üç grupta incelenirler (93). Biyolojikler protein yapısında oldukları için mide asitinden etkilenirler ve bu nedenle de yalnızca parenteral olarak uygulanırlar (94, 95). Tedavi maliyetleri yüksek olduğu için diğer sistemik tedavilere yanıtız hastalarda kullanılmalıdırlar (96).

Alefasept: Lökosit fonksiyonu ile ilişkili antijen olan LFA-3 ile insan IgG'nin Fc bölgesini içeren bir füzyon proteindir. Bellek T hücrelerinde CD-2'ye bağlanarak T hücre aktivasyon ve proliferasyonunu inhibe eder. Orta ve şiddetli psoriasiste endikasyonu vardır. Haftalık 15 mg olacak şekilde 12 hafta boyunca intramusküler verilir. 12 hafta ara verilir. CD4 T lenfosit sayısı normal ise bir kür daha verilir. CD4 T hücre sayısı tedavi öncesi ve bu tedavi sırasında 2 haftalık aralarla kontrol edilmelidir. CD 4 hücre sayısı 250/ml'nin altında ise tedavi kesilir. (94, 95, 97, 98). Gebelik kategorisi B'dir.

Efalizumab : T hücre yüzey molekülü olan LFA-1 ile antijen sunan hücre yüzeyindeki ICAM-1 in etkileşimini bloke eder. T hücre aktivasyonunu, deriye T hücre göçünü ve sitotoksik T hücre fonksiyonunu engeller (95, 97, 98, 99). 0.7 mg/kg başlangıç dozunun ardından 1mg/kg subkutan olarak uygulanır. İlk dozlarda görülen baş ağrısı, titreme, ateş, bulantı ve miyalji üçüncü dördüncü dozda geriler. Trombositopeni, infeksiyon, malinite varlığında kontraendikedir. İlk 3 ay her ay, daha sonra 3 ayda bir olmak üzere tam kan sayımı bakılmalıdır. Gebelik kategorisi C'dir (87, 97, 95, 98).

Ustekinumab: IgG1sınıfına ait insan monoklonal antikordur. IL-12 ve IL-23'ün p40 alt ünitelerine bağlanarak hücre yüzeyinde bulunan IL-12R β 1 reseptörüyle etkileşimini bozar (100-102). Faz III plasebo kontrollü çift kör, çok merkezli bir çalışmada 1230 hastaya 0., 4., ve takiben her 12 haftada bir subkutan 45 mg, 90 mg ve plasebo olmak üzere 3 kolda uygulama yapılmış. 28. Hafta sonunda 45 mg verilen grupta %67, 90 mg verilen grupta %76, plasebo verilen grupta %4 PAŞİ 75'e ulaşılmıştır (101). Yine aynı çalışmada ustekinumab verilen grupta yaşam kalitesinde de belirgin düzelme olmuştur (102).

Etanersept, infliksimab ve adalimumab Anti-TNF- α etkinliği gösterirler.

Etanersept: İnsan TNF reseptörü ve insan IgG1 Fc kısmından oluşan rekombinant bir füzyon proteindir. Çözünür ve membrana bağlanmış TNF- α 'yı bağlar ve etkilerini önler (95, 98, 103). Kronik plak psoriasisinde ve psoriatik artropatide FDA onayı vardır. Uygulanımı ilk ay haftada 2 kez 50 mg subkutan ardından haftada bir 50 mg ile idamenin devamıdır. Psoriasisli hastalarda iyi tolere edilir. Enjeksiyon yerinde hassasiyet, baş ağrısı, üst solunum yolu infeksiyonu, grip benzeri semptomlar gibi yan etkilere sebep olabilir. Daha az olarak tüberküloz, demyelinizan hastalık, pansitopeni, konjestif kalp yetersizliği, Antinükleer antikor oluşumu bildirilmiştir. Lenfoma oluşum riskini arttırabilir. Gebelik kategorisi B'dir (95, 98, 104).

Infliksimab: TNF α ' ya bağlanan ve aktivitesini nötralize eden şimerik monoklonal antikordur. Psoriasis hastalarında 5 mg/kg yavaş infüzyon şeklinde 0, 2, 6. haftalarda ardından düzenli 8 haftalık intervaller şeklinde kullanılır (87, 95, 98, 104). İnflksimab

kullanımının en sık yan etkisi çoğunlukla hafif infüzyon reaksiyonudur. Bulantı, artralji ve halsizlik de görülebilir, ANA pozitifleşebilir. Tedavi öncesi latent tüberküloz enfeksiyonu araştırmak için PPD testi yapılmalıdır. Kronik konjestif kalp yetmezliği ve demiyelinizan hastalığı olanlarda kontrendikedir. Şimerik antikor olduğundan nötralizan antikorlar gelişebilir. Gebelik kategorisi B'dir (95, 98, 104, 105).

Adalimumab: İnsan monoklonal antikorudur. Spesifik olarak çözünmüş ve membrana bağlı TNF- α ' ya bağlanır. Doz ilk hafta 80 mg subkutan, ikinci hafta 40 mg ve devam eden haftalarda 2 haftada bir 40 mg olarak uygulanır. En sık görülen yan etkileri enjeksiyon yerinde ağrı, sinüs konjesyonu, üst solumun yolu enfeksiyonu ve artraljidir. Tedavi öncesi tüberkülin deri testi ve akciğer grafisi mutlaka değerlendirilmelidir (94, 103- 105). Tüberküloz ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi ciddi enfeksiyonlar ve maligniteler nadir olarak bildirilmiş (95, 108). Gebelik kategorisi B'dir (94, 95, 98, 103- 105)

2.2.METABOLİK SENDROM

2.2.1.TANIM

MS insülin direnci sendromu veya sendrom X olarak da bilinen, birçok metabolik ve kardiyovasküler hastalığı içinde barındıran bir sendromdur (106). Bu metabolik bozukluklar; glikoz intoleransı (Tip 2 DM, bozulmuş glikoz toleransı veya bozulmuş açlık glisemisi), insülin direnci, santral obezite, dislipidemi ve hipertansiyondur (107). Dünyada ve ülkemizde erişkinlerin yaklaşık üçte birinde bulunması, son yıllarda dramatik bir şekilde artış göstermesi, morbidite ve mortaliteye yol açması nedeniyle MS giderek büyüyen toplumsal bir sağlık sorunu haline gelmektedir (108, 109).

2.2.2.EPİDEMIYOLOJİ

MS sıklığı, ilerleyen yaş ve vücut ağırlığı artışıyla artar, aynı zamanda kullanılan kriterler ve incelenen toplumlara göre de değişkenlik gösterir. Yapılan en kapsamlı çalışmalardan biri olan ve NCEP ATP III kriterlerinin kullanıldığı National Health and Nutrition Examination Survey III'de (NHANES III) Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'de metabolik sendrom prevalansı %23,7 olarak belirlenmiştir ve 20-29 yaş grubunda %7 olan prevalans 60-69 yaş grubunda %44'e çıkmaktadır (110). Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGIR) Avrupa'da yapılan sekiz çalışmanın analizine dayanarak yayınladığı raporda, metabolik sendrom sıklığını 40-50 yaş arası erkeklerde %7 ile %36, aynı yaş grubundaki kadınlarda ise %5 ile %22 olarak belirtmişlerdir (111). Ülkemizdeki sıklığı ise erkeklerde % 28, kadınlarda

% 40'dır (109).Yaşla birlikte sıklığı artar. 20-29 yaş grubunda %6.7, 60-69 yaş arasında ise %43.5 oranında görülmektedir (112, 113).

2.2.3.ETYOLOJİ VE PATOGENEZ

MS'nin etiopatogenezini açıklayabilecek tek bir genetik, infeksiyöz veya çevresel faktör henüz tanımlanamamıştır (109). İnaktivite ve yüksek kalorili yiyeceklerle beslenme gibi çevresel faktörler, ailesel kalıtsal geçiş, ghrelin geni mutasyonları, yaşlılık, cinsiyet ve ırk, diyabet, yağlı karaciğer tanısı, safra kesesi taşı, uyku apnesi, kardiyovasküler hastalık ve polikistik over sendromu, sigara içme, düşük gelir düzeyi, postmenapozal dönem risk faktörleridir (112-117). MS patogenezinde asıl rol aldığı düşünülen faktör ise insülin direnci ve obezitedir (115). Ayrıca insülin direncinin obezite patogenezinden de sorumlu olduğu ve diğer taraftan obezitenin de insülin direnci gelişimine yol açtığı belirtilmektedir (114, 115).

2.2.4.TANI KRİTERLERİ

MS tanısı için, son on yılda birçok farklı tanı kriteri oluşturulmuştur. Bunlardan en iyi bilinenler Dünya Sağlık Örgütü (WHO, World Health Organization), Avrupa İnsülin Direnci Çalışma Grubu (EGİR, European Group For Study of Insulin Resistance), Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III, National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III) ve Amerikan Klinik Endokrinologlar Birliği (AACE, Amerikan Association of Clinical Endocrinologists) tarafından yapılan tanımlamalardır (118, 119) .

Tablo 4: Dünya Sağlık Örgütü-1999, metabolik sendrom tanı kriterleri:

Aşağıdakilerden en az biri:

- ❖ İnsülin direnci
- ❖ Bozulmuş Glikoz Toleransı
- ❖ Aşikar Diyabetes Mellitus

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- ❖ Hipertansiyon (140/90 mmHg üzeri veya ilaç kullanıyor olmak)
- ❖ Dislipidemi (TG > 150 mg/dl veya HDL erkekte <35 mg/dl, kadında <39 mg/dl)
- ❖ Abdominal Obezite (VKİ > 30 kg/m² veya bel/kalça oranı erkek te > 0,90, kadında > 0,85)
- ❖ Mikroalbuminüri (İdrar albümin atılım > 20 mcg/dk veya albümin/kreatinin oranı>30 mg/g)

1999 yılında EGIR, WHO tanımlamasında değişiklik önermiştir. EGIR, tanımlamasında “insülin direnci sendromu” terimini kullanmış ve diyabetik hastaları tanımlamanın dışında bırakmıştır. İnsülin direncinin gösterilmesi bu tanımlamada zorunlu kılınmıştır. WHO kriterlerinden farklı olarak obezitenin belirlenmesinde bel çevresi ölçümünü kullanmayı önermiştir. İnsülin rezistansı yada hiperinsülinemiye ek olarak 2 risk faktörünün eşlik etmesi insülin direnci sendromu olarak tanımlanmıştır (120).

Tablo 5: EGIR 1999 metabolik sendrom tanı kriterleri

❖ Santral obezite (Bel çevresi: erkekte 94cm ve üzeri, kadında 80cm ve üzeri)
❖ Dislipidemi (TG'in 2,0 mmol/L(177mg/dl) üzeri, HDL'nin 1mmol/L(39mg/dl) altı olması)
❖ Hipertansiyon (KB 140/90 mmHg veya üzeri veya ilaç alıyor olması)
❖ Açlık plazma glikozu (AKŞ) (110 mg/dl üzeri olması)

ATP III kriterleri WHO çalışma grubu kriterlerine uymaktadır. Fakat bundan farklı olarak insülin direnci bulunması şartı yoktur. Metabolik sendromun anahtar komponenti olarak obezite (özellikle abdominal obezite) üzerinde durulmaktadır. Ayrıca ATP III kriterlerine göre, OGTT ye gerek görülmemiş, basit bir ölçümle açlık glikozunun yüksek bulunmasının kriterlerden biri olarak Kabul edilmiştir (121).

Tablo 6: Metabolik sendrom tanı kriterleri, National cholesterol education program adult treatment panel III -2001

Aşağıdakilerden en az üçü:
❖ Abdominal Obezite (Bel çevresi: erkekte > 102 cm , kadında > 88 cm)
❖ Hipertrigliseridemi (> 150 mg/dl)
❖ Düşük HDL (erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
❖ Hipertansiyon (KB > 130/85 mmHg)
❖ Hiperglisemi (Açlık kan glikozu > 110 mg/dl)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

2008-2013 yılları arasında Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Kliniği'ne başvuran klinik bulgularla psoriasis tanısı konmuş 311 psoriasis hastasının veri kayıtları retrospektif olarak incelendi. Psoriasis hastalarının çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaşından büyük olma, plak tip psoriasis vulgarise sahip olma ve herhangi bir sistemik hastalığı olmama olarak belirlendi. Püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, palmoplantar psoriasis ve psoriatik artrit formları çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu polikliniğimize çeşitli nedenlerle gelmiş elinde biyokimya değerleri bulunan, sistemik hastalık saptanmamış yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 165 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubunun çalışmaya dahil edilme kriterleri 18 yaşından büyük olma, liken planus gibi inflamatuvar bir cilt hastalığının bulunmaması ve herhangi bir sistemik hastalığı olmama idi. Hastaların cinsiyet, yaş, bel çevresi, beden kitle indeksi, hastalık süresi, aile öyküsü, sigara ve alkol kullanım öyküsü, tansiyon, trigliserit, HDL kolesterol, açlık kan şekeri değerleri kaydedildi. Hastalık şiddeti psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanılarak belirlenmişti. PAŞİ değeri tablo 7'de gösterildiği şekilde hesaplandı. PAŞİ değeri 10'un altında olanlar hafif, 10'un üzerinde olanlar şiddetli hastalık olarak kabul edildi. Kontrol grubunun da cinsiyet, yaş, bel çevresi, beden kitle indeksi, sigara ve alkol kullanım öyküsü, tansiyon, trigliserit, HDL kolesterol, açlık kan şekeri değerleri kaydedildi.

Tablo 7: PAŞİ skoru hesaplanması

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

Açlık kan şekeri, trigliserit, HDL kolesterol gibi biyokimyasal parametrelere Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında bakıldı. Kan basıncı hastalar en az on dakika dinlendirildikten sonra oturur pozisyonda iken ölçüldü. Hastalar ve kontrol grubu NCEP ATP 3 kriterleri kullanılarak metabolik sendrom açısından değerlendirildi.

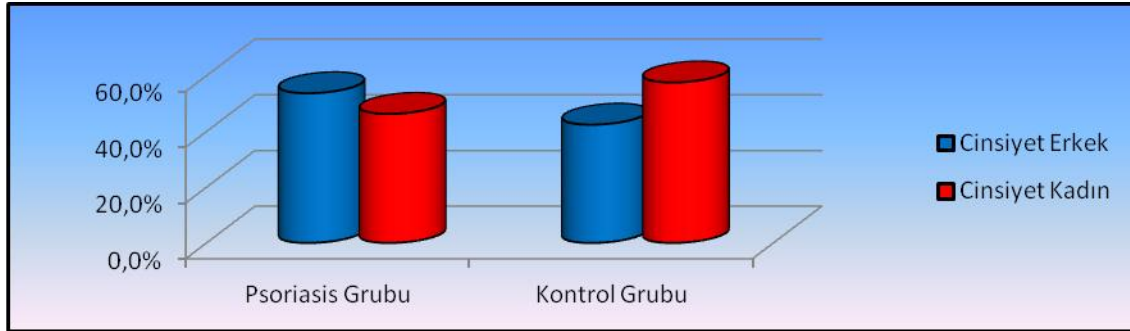
Verilerin analizinde SPSS 21.0 programı kullanıldı. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, oran ve frekans değerleri kullanıldı. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov testti ile kontrol edildi. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test ve mann-whitney u test kullanıldı. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı.



4. BULGULAR

Çalışmamıza plak tipi psoriasis vulgaris tanısı koyulan 167'si erkek 144'ü kadın toplam 311 hasta dahil edildi. Hastaların %54'ü erkek %46'sı kadın idi. 165 kişilik kontrol grubunun %42'si erkek, %58'i kadın idi (Grafik 1). Psoriasis grubunda erkek hasta oranı daha fazla iken kontrol grubunda kadın hasta oranı daha ($p < 0,05$) yüksekti (Tablo 8).

Grafik 1. Hasta ve kontrol grubunun cinsiyetlere göre dağılımı



Yaşları 18 ila 87 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 41 olarak bulundu. Kontrol grubunun yaş ortalaması 42 idi. Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalaması dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

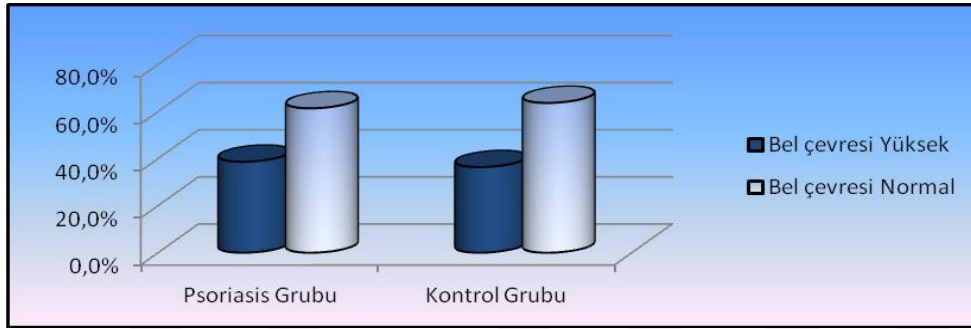
Psoriasis ve kontrol grubunda VKİ değeri anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 8).

Tablo 8: Psoriasis ve kontrol grubunun yaş, cinsiyet ve VKİ açısından dağılımı

		Psoriasis Grubu		Kontrol Grubu		P
		Ort.±s.s. / n-%		Ort.±s.s. / n-%		
Yaş		41,61	± 14,78	42,13	± 14,03	0,680
Cinsiyet	Erkek	167	53,7%	70	42,4%	0,019
	Kadın	144	46,3%	95	57,6%	
	Normal	154	61,4%	105	63,6%	
VKİ		27,13	± 5,29	26,72	± 5,39	0,651
VKİ	< 18,5	3	1,2%	10	6,1%	
	18,5-24,9	82	32,7%	44	26,7%	
	25-29,9	90	35,9%	63	38,2%	
	30-39,9	67	26,7%	46	27,9%	
	40 ≤	9	3,6%	2	1,2%	
Bağımsız örneklem t test / Mann-whitney u test / Ki-kare test						

Bel çevresi ortalaması psoriasis grubunda 93cm iken kontrol grubunda 89 cm idi. Psoriasis grubunda bel çevre ortalaması kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Grafik 2). Ancak iki grup arasında bel çevresininin yüksek bulunma oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir (Tablo 10) .

Grafik 2: Psoriasis ve kontrol grubunun bel çevresi açısından karşılaştırılması



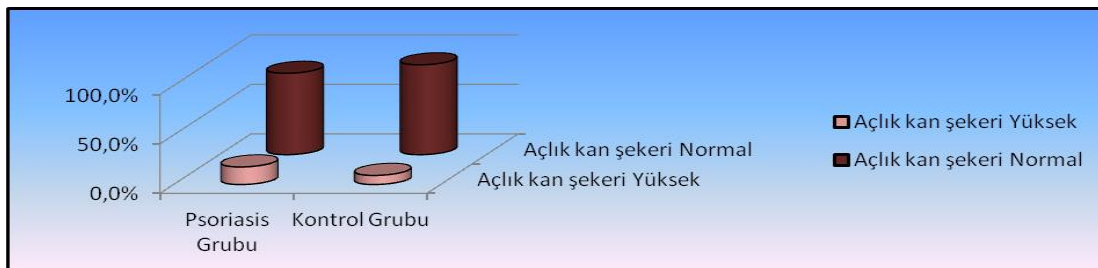
Psoriasis ve kontrol grubunda hipertansiyon sıklığı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9: Psoriasis ve kontrol grubunun hipertansiyon sıklığı açısından karşılaştırılması

		Psoriasis Grubu		Kontrol Grubu		P
		n	%	N	%	
HT	Var	42	13,5%	33	20,0%	0,064
	Yok	269	86,5%	132	80,0%	

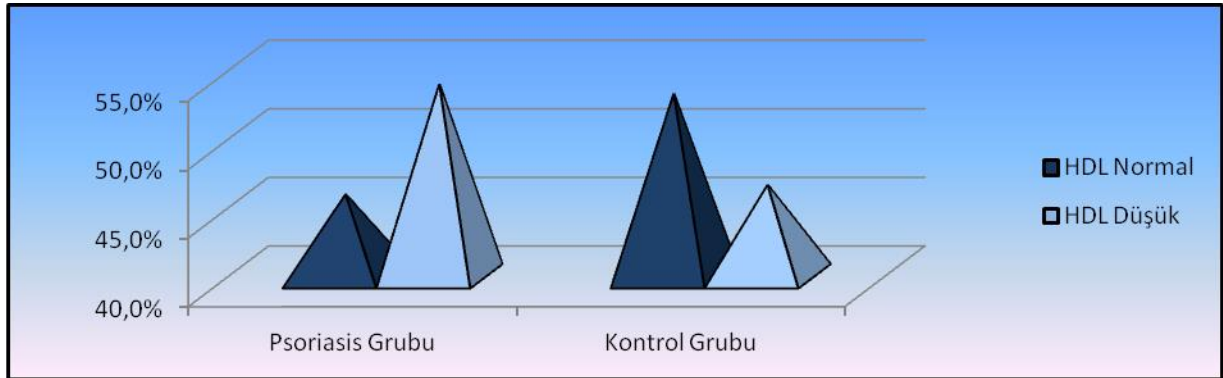
Psoriasis grubunun açlık kan şekeri ortalaması 100 mg/dl, kontrol grubunun 98 mg/dl idi. Psoriasis grubunda açlık kan şekeri değeri kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Tablo 10). Psoriasis grubunda açlık kan şekeri yüksek hasta oranı kontrol grubundan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti (Grafik 3) .

Grafik 3: Psoriasis ve kontrol grubunun açlık kan şekeri açısından karşılaştırılması



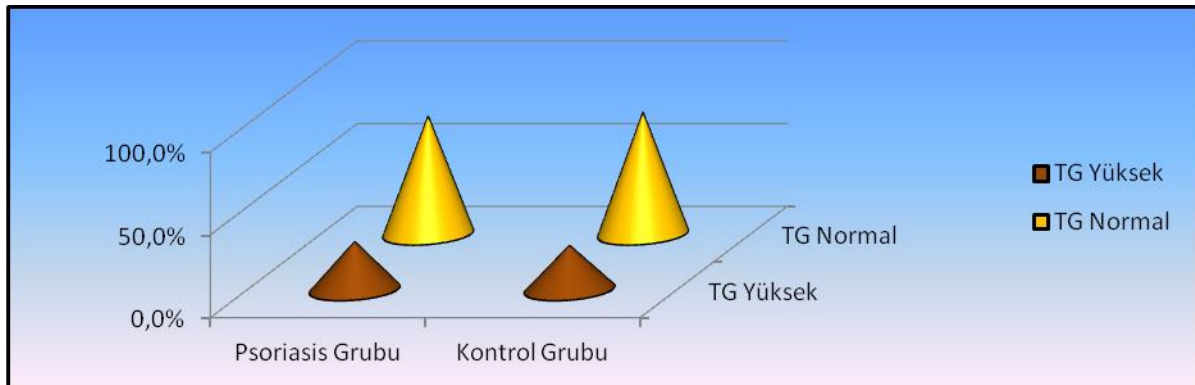
Psoriasis grubunun HDL değeri ortalaması 44, kontrol grubunun 47 idi. Psoriasis grubunda HDL değeri kontrol grubundan anlamlı ($p = 0,002$) olarak daha düşüktü (Tablo 10). İki grup arasında düşük HDL değerleri açısından anlamlı ($p = 0,12$) fark yoktu (Grafik 4).

Grafik 4: Psoriasis ve kontrol grubunun HDL kolesterol açısından karşılaştırılması



Psoriasis grubunun ortalama trigliserit değeri 132, kontrol grubunun 126 idi (Tablo 10). Psoriasis ve kontrol grubu arasında ortalama trigliserit değeri ($p= 0,152$) ve yüksek trigliserit düzeyine sahip ($p=0,6$) olanların oranları arasında fark yoktu (Grafik 5) .

Grafik 5: Psoriasis ve kontrol grubunun trigliserit değerleri açısından karşılaştırılması



Tablo 10: Psoriasis ve kontrol grubunun bel çevresi, hipertansiyon, AKŞ, HDL, TG ve metabolik sendrom açısından karşılaştırılması

		Psoriasis Grubu		Kontrol Grubu		P
		Sayı	%	Sayı	%	
Bel Çevresi	Yüksek	97	38.6	60	36.4	0.639
	Normal	154	61.4	105	63.6	
HT	Var	42	13.5	33	20	0.064
	Yok	269	86.5	132	80	
AKŞ	Yüksek	53	17.7	15	9.1	0.013
	Normal	246	82.3	149	90.9	
HDL	Düşük	168	54	77	46.7	0.127
	Normal	143	46	88	53.3	
TG	Yüksek	90	28.9	44	26.7	0.6
	Normal	221	71.1	121	73.3	
MS	Var	60	19.3	40	24.2	0.207
	Yok	251	80.7	125	75.8	

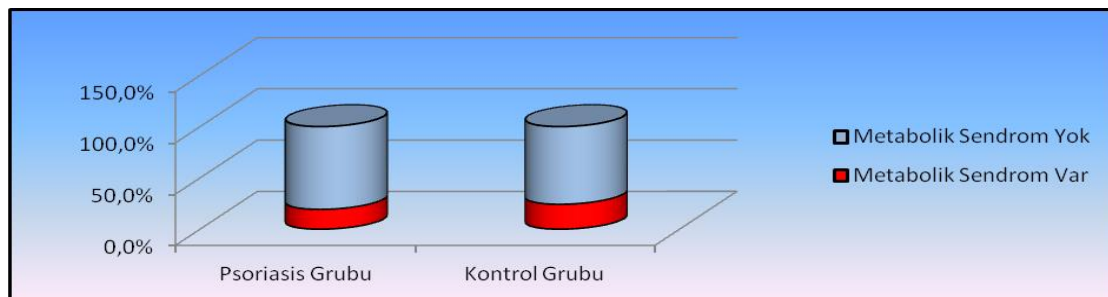
Psoriasis grubunda 60 kişide (%19), kontrol grubunda 40 kişide (% 24) metabolik sendrom tespit edildi (Tablo 11). Psoriasis ve kontrol grubunda metabolik sendrom görülme sıklığı anlamlı ($p=0,207$) farklılık göstermemiştir. (Grafik 6)

Tablo 11: Psoriasis ve kontrol grubunun metabolik sendrom sıklığı açısından karşılaştırılması

		Psoriasis Grubu		Kontrol Grubu		p
		n	%	n	%	
Metabolik Sendrom	Var	60	19,3%	40	24,2%	0,207
	Yok	251	80,7%	125	75,8%	

Ki-kare test

Grafik 6 : Psoriasis ve kontrol grubunun metabolik sendrom açısından karşılaştırılması



Psoriasis grubunda hiç sigara içmemiş hasta oranı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı daha azdı (Tablo 12).

Tablo 12: Psoriasis ve kontrol grubunun sigara kullanım durumu açısından değerlendirilmesi

		Psoriasis Grubu		Kontrol Grubu		P
		n	%	n	%	
Sigara	Hiç içmemiş	96	30,9%	110	67,9%	0,000
	İçiyor	154	49,5%	45	27,8%	
	İçip bırakmış	61	19,6%	7	4,3%	

Ki-kare test

Tüm grupta (hasta + kontrol) metabolik sendrom olan hastaların yaşı metabolik sendrom olmayan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. Metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda cinsiyet dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 13)

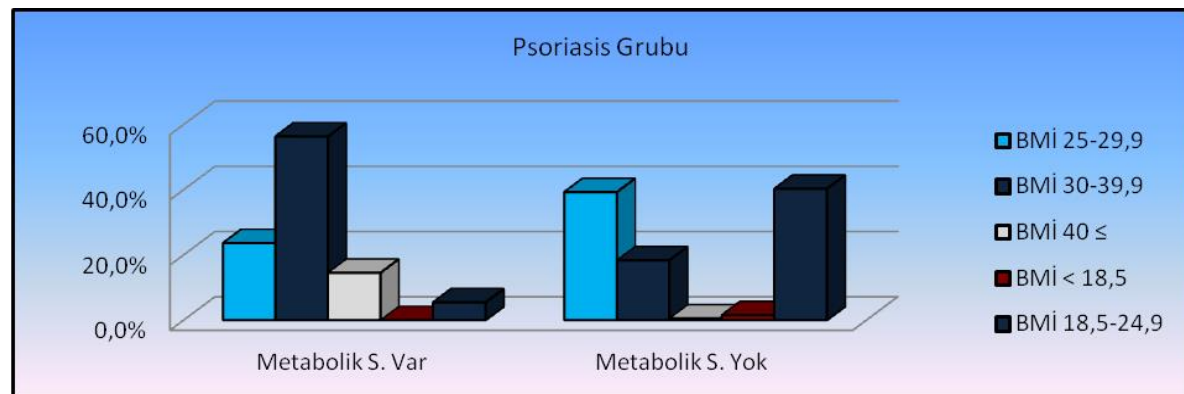
Tablo 13 : Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların yaş ve cinsiyet açısından incelenmesi

		Metabolik S. Var		Metabolik S. Yok		p
		Ort.±s.s. / n-%		Ort.±s.s. / n-%		
Yaş		50,29 ± 13,04		39,53 ± 14,05		0,000
Cinsiyet	Erkek	44	44,0%	193	51,3%	0,193
	Kadın	56	56,0%	183	48,7%	

Mann-whitney u test / Ki-kare test

Metabolik sendrom olan hastalarda VKİ değeri metabolik sendrom olmayan hastalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti. (**Grafik 7**)

Grafik 7: Metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların VKİ açısından karşılaştırılması

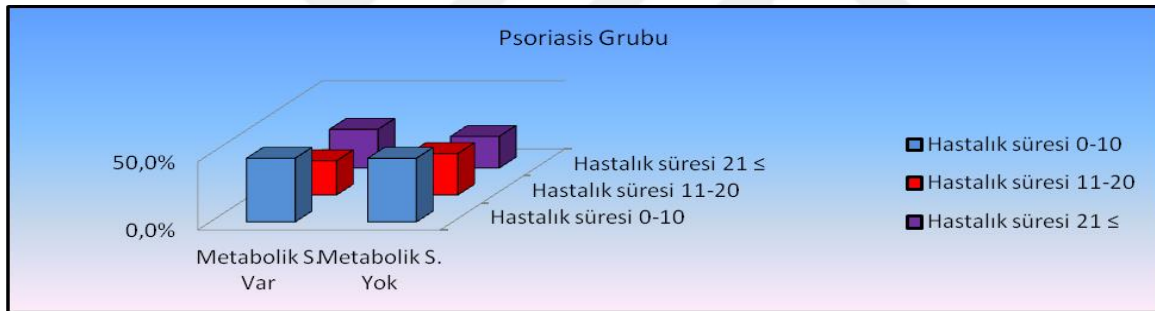


Psoriasis grubunda metabolik sendrom olan hastalar olmayanlarla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı olarak ortalama bel çevresi, trigliserit ve AKŞ değeri yüksek, ortalama HDL değeri düşüktü ($p < 0.05$). Psoriasis grubunda yüksek bel çevresi, TG ve AKŞ düzeyi ile düşük HDL kolesterol düzeyine sahip hasta oranı metabolik sendromu olan grupta olmayana kıyasla istatistiksel anlamlı fazlaydı ($p < 0.05$). Psoriasis grubunda metabolik sendrom olan hastalarda hipertansiyonu olan hasta oranı metabolik sendrom olmayan hastalardan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha yüksekti.

Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda sigara ($p=0.239$) ve alkol ($p=190$) kullanımı arasında anlamlı fark gözlenmemiştir.

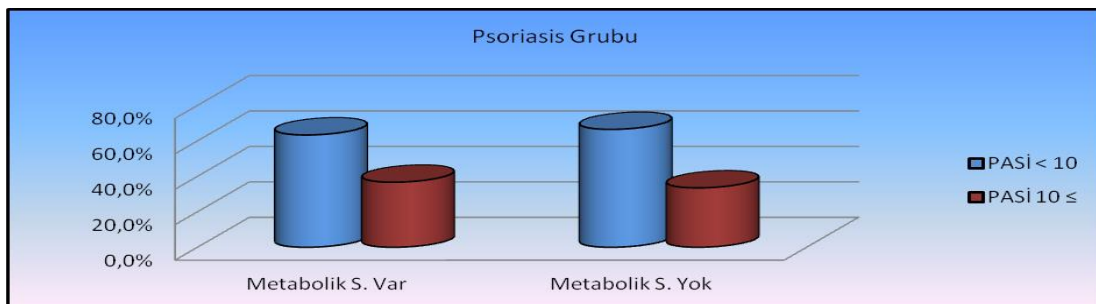
Psoriasis grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda hastalık süresi ve dağılımı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Grafik 8), (Tablo 15).

Grafik 8: Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda hastalık süresinin karşılaştırılması



Psoriasis grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda psöriasis şiddeti anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 16), (Grafik 9)

Grafik 9: Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan hastalarda psoriasis şiddetinin (PASI) karşılaştırılması



Psoriasis grubunda metabolik sendrom olan ve olmayan hastalarda aile öyküsü olma oranı anlamlı ($p>0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 14)

Tablo 14: Psoriasis grubunda metabolik sendromu olan ve olmayan hastaların hastalık süresi, psoriasis şiddeti (PASI) ve aile öyküsü açısından kıyaslanması

Psoriasis Grubu		Metabolik S. Var		Metabolik S. Yok		p
		Ort.±s.s. / n-%		Ort.±s.s. / n-%		
Hastalık süresi		15,05 ± 13,94		13,41 ± 10,07		0,988
0-10		28	46,7%	117	46,6%	
Hastalık süresi 11-20		15	25,0%	76	30,3%	0,604
21 ≤		17	28,3%	58	23,1%	
PASI		9,90 ± 6,88		9,475 ± 7,771		0,356
< 10		38	63,3%	161	66,5%	
PASI 10 ≤		22	36,7%	81	33,5%	0,640
Var		18	30,0%	71	28,4%	
Aile Öyküsü Yok		42	70,0%	179	71,6%	0,806

Mann-whitney u test / Ki-kare test

5.TARTIŞMA- SONUÇ

Psoriasis deri ve eklemleri tutan, toplumun %2-3'ünü etkileyen kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır.

Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasisli hastalarla metabolik sendrom ve bununla ilişkili olarak arteriyel hipertansiyon, hiperlipidemi, obezite, diyabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklar daha sık görüldüğü bildirilmiştir (122,123,124). Ayrıca romatoid artrit, Crohn Hastalığı, Ülseratif kolit gibi birçok inflamatuvar hastalık da psoriasisli hastalarda olanlarda daha fazla birliktelik göstermiştir (122). Bunlara ek olarak bazı yayınlarda psoriasisli hastalarda çölyak hastalığı, kolon ve rektum başta olmak üzere birçok organ malinitesi ve lenfoma sıklığında artış gözlemlendiği bildirilmiştir (124).

Bazı çalışmalarda psoriasis hastalarının psoriasisli olmayanlardan yaklaşık 5 yıl erken öldüğü, artmış mortalitenin en sık sebebinin de kardiyovasküler hastalıklar olduğu bildirilmektedir (125, 126). Epidemiyolojik kanıtlar psoriasisli kardiyovasküler risk faktörleri ve miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay, kardiyovasküler ölüm gibi kardiyovasküler olayların kötü sonuçlarıyla ilişkili olduğuna işaret etmektedir (125-129). Kardiyovasküler hastalık risk faktörleri fiziksel inaktivite, sigara, artmış vücut kitle indeksi, hipertansiyon, bozulmuş glukoz metabolizması ve yüksek serum kolesterol düzeyi gibi modifiye edilebilir faktörlerdir. Metabolik sendrom ise bu faktörlerden oluşmuş bir kümedir ve yaşam tarzı, genetik yatkınlık ve çevresel faktörlerden etkilenir (130). Psoriasis, metabolik sendrom, diyabetes mellitus ve serebrovasküler hastalıkta görülen kronik T helper tip 1 inflamasyon fenotipik olarak farklı olan bu hastalıklar arasındaki ilişkiyi kısmen açıklayabilir (126, 130, 131). Literatürde birçok çalışmada psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansının artmış olduğu bildirilmiştir (129, 135, 139, 140, 144, 145). Biz bu çalışmamızda psoriasis hastalarında metabolik sendrom birlikteliğini ve bu birlikteliğin psoriasis şiddetiyle, hastalık süresiyle, aile öyküsü ile olan ilişkisini değerlendirdik.

Langan ve arkadaşları İngiltere'de ulusal sağlık veri tabanını kullanarak toplum temelli kesitsel bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada 45-65 yaş arası 4065 psoriasis hastası ve 40650 kontrol olgusunun metabolik sendrom prevalansı ve MS'un hastalık şiddeti ile olan ilişkisine bakılmıştır. Psoriasis hastalarında %34, kontrol grubunda ise %26 oranında metabolik sendrom saptanmıştır. Yaş, cinsiyet ve takip etkisi kontrol edildikten sonra da ilişki devam etmiştir. Metabolik sendrom ile psoriasis şiddetinin seviyesi doza bağımlıymış. Psoriasis grubunda obezite, yüksek trigliserit düzeyi, hipertansiyon ve yüksek glukoz düzeyi

kontrol grubundan daha sık bulunmuştur. Obezite, yüksek trigilserit değeri ve yüksek glukoz değeri bağımsız olarak doz bağımlı şekilde psoriasis ile ilişkili bulunmuş. Çalışmanın gücü U.K popülasyonunu temsil eden geniş bir toplum temelli çalışma olmasıyken, çalışmanın kesitsel olması nedeniyle psoriasisin mi metabolik sendromun mu önce geliştiğini söyleyememesi ve bu çalışmada diyet, fiziksel inaktivite, alkol ve genetik yatkınlık gibi metabolik sendromu etkileyen faktörlerin değerlendirilmemesi çalışmanın kısıtlılığı olarak bildirilmiştir (129).

Mebazaa ve arkadaşları 164 psoriasis hastası ve 216 kontrol grubundan oluşan hastane kaynaklı vaka kontrol çalışmasında psoriasis hastalarında metabolik sendromu etkileyen temel faktörleri araştırmışlardır. Metabolik sendrom değerlendirilmesinde NCEP ATP 3 kriterleri kullanılmıştır. Metabolik sendrom sıklığı hasta grubunda kontrol grubundan yüksek bulunmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. ($p=0.095$). Yaş ve cinsiyetin etkisine multipl lojistik regresyon modelde bakıldığında metabolik sendrom prevelansı hastalarda kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p=0.03$). Metabolik sendrom prevelansı kontrol grubuyla karşılaştırıldığında sadece kadınlarda anlamlı yüksek bulunmuş ($p=0.01$). Psoriasis şiddeti metabolik sendrom prevelansını etkilememiştir. Psoriasis süresinin 10 yılı aştığı durumlarda sadece erkek hastalarda metabolik sendrom prevelansını etkilemiş ($p=0.024$). Metabolik sendrom komponentlerine ayrı ayrı bakıldığında düşük HDL kolesterol düzeyi ($p<0.001$)ve yüksek kan basıncı ($p=0.04$) hasta grubunda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur. Yüksek kan basıncı sadece erkeklerde, abdominal obezite sadece kadınlarda, düşük HDL kolesterol düzeyi ise her iki cinsiyette istatistiksel olarak anlamlı yükseklikte bulunmuştur. Bu çalışmada metabolik sendromun hem hasta hem de kontrol grubunda yüksek olması genel Tunus toplumunda son on yılda MS sıklığının artmasıyla izah edilmiştir. Düşük HDL kolesterolünün kontrol grubuyla kıyaslandığında psoriasis hastalarındaki metabolik sendromda baskın rolü olduğu sonucuna varılmıştır. Sadece HDL kolesterolünün düşük olması HDL kolesterol ve apolipoprotein A-1 genindeki değişikliklerin psoriasisle ilişkili olma olasılığıyla açıklanabilir. Psoriasisteki kronik inflamasyonu açıklayacak bir diğer hipotezin adiposit spesifik sekretuar protein olan ve güçlü anti inflamatuvar ve antiaterojenik etkileri olan adiponektinin düzeyinin azalması olabileceğini ileri sürmüşlerdir (134).

Love ve arkadaşları 20-59 yaşları arasında rasgele seçilmiş 71'i psoriasis hastası olan 2456 kişiyi metabolik sendrom açısından incelenmişlerdir. Diyabeti olanlar incelemeye alınmamıştır. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP 3 kriterleri ile koyulmuştur. Psoriasis

hastalarında metabolik sendrom prevalansı %40, kontrol grubunda %23 bulunmuştur(OR: 2.16 %95 GA, 1.02-3.77). Yaş, cinsiyet, ırk, sigara ve serum CRP düzeyleri ile kontrol edildikten sonra da psoriasis ve metabolik sendrom ilişkisi devam etmiştir. Metabolik sendrom prevalansı psoriasis grubunda kadınlarda fazla iken kontrol grubunda erkeklerde daha fazla bulunmuş. Metabolik sendrom kriterleri tek tek incelendiğinde en sık birliktelik abdominal obezite ile hipertrigliseridemi ve düşük HDL kolesterol düzeyi ile bulunmuştur. Bu çalışma ile psoriasis tanısı koyulunca metabolik birlikteliğin aranması, eğer zaten mevcutsa yaşamı tehdit eden komplikasyonların tanınması önerilmektedir. Kilo kaybının ve fiziksel aktivitenin hem metabolik sendrom hem de psoriasis tedavisine katkıda bulunacağına dikkat çekilmektedir. Santral obezite TNF-alfa ve IL-6 gibi inflamatuvar sitokinlerin anormal düzeyi ile ilişkidir ve bu faktörlerin psoriasis patogenezinde katkıda bulunduğu düşünülebilir. Psoriasis ve metabolik sendrom arasındaki yakın ilişkinin CDKAL1 ve PTPN22 gibi birçok ortak genetik lokusla açıklanabileceği belirtilmiştir (135).

Chen ve arkadaşları 77 psoriasis hastası ve 81 kontrol grubu ile yaptıkları vaka kontrol çalışmasında leptin hormonunun psoriasisdeki metabolik bozulmadaki rolüne bakmışlardır. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP 3 kriterleri ile koyulmuştur. Metabolik sendrom insidansı hasta grubunda kontrol grubundan fazla bulunmamıştır (%14.1 vs %16.3 OR: 0.84). Hipertrigliseridemi istatistiksel anlamlı olarak kontrol grubunda daha yüksek bulunmuş, düşük HDL kolesterol düzeyi psoriasis grubunda daha az bulunmakla beraber istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. VKİ ortalaması, obezite, hipertansiyon ve diyabet hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla görülmüştür. Ortalama serum leptin düzeyi hasta grubunda, kadınlarda, obezlerde ve metabolik sendrom olanlarda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Serum leptin düzeyi VKİ ile korele bulunmuş ancak yaş ile ilişkili bulunmamış. Psoriasis hiperleptinemi için bağımsız risk faktörü olarak bulunmuştur. Hiperleptinemi için diğer bağımsız risk faktörlerikadın cinsiyet ve metabolik sendrommuş. Metabolik sendromu olan psoriasis hastalarında, MS olmayanlarla kıyaslandığında serum leptin düzeyi anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0.003). Düşük adiponektin ve yüksek leptin düzeylerinin psoriasisdeki metabolik bozuklukların ve kardiyovasküler olayların patogenezinde rol alabileceği düşünülmektedir (136). Kilo kaybının serum leptin düzeyini düşürdüğü,ve insülin sensitivitesini düzelttiği böylece metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık gelişme olasılığını azaltabileceği çalışmalarda gösterilmiştir (135-138).

Gisondi ve arkadaşları hastane kaynaklı vaka kontrol çalışmasında psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansını değerlendirmişlerdir. 338 psoriasis hastası ve 334 kontrol

hastası çalışmaya alınmıştır. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP 3 kriterleri ile koyulmuştur. Metabolik sendrom prevelansı yaş ve cinsiyet ile kontrol edildikten sonra hasta grubunda kontrol grubundan fazla bulunmuştur. ($p=0.005$). Metabolik sendrom prevelansı psoriasisın şiddetinden etkilenmemiştir. Bel çevresi yüksekliği ve hipertrigliseridemi hasta grubunda anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur. HDL kolesterol düşüklüğü, hipertansiyon ve açlık kan şekeri yüksekliği açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Açlık kan şekeri ve trigliseridemi ile metabolik sendrom arasında istatistiksel anlamlı korelasyon saptanmıştır. Metabolik sendromu olan psoriasis hastaları olmayanlara kıyasla daha yaşlı, psoriasisı daha erken başlangıçlı ve daha uzun hastalık süresine sahip olan hastalarmış (139).

Sommer ve arkadaşları hastanede yatan 625 psoriasis ve 1044 kontrol hastası ile yaptıkları çalışmada DSÖ kriterlerini kullanarak metabolik sendrom prevelansına bakmışlardır. Metabolik sendrom prevelansı hasta grubunda kontrol grubundan yaklaşık 2 kat yüksek bulunmuştur. ($p<0.0001$). Hiperlipidemi, arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı ve tip 2 diyabet psoriasis grubunda anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Metabolik sendrom için risk artışının 40'lı yaşlardan sonra başladığı saptanmıştır (140).

Cohen ve arkadaşlarının ulusal veritabanı kullanarak yaptıkları retrospektif vaka kontrol çalışmasında 16851 psoriasis 48681 kontrol hastası metabolik sendrom prevelansı açısından incelenmiştir. Metabolik sendrom tanısı obeziteye ilaveten yüksek trigliserit, düşük HDL kolesterol, hipertansiyon ve diyabet tanılarından ikisinin olması ile koyulmuştur. İskemik kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon ve obezite psoriasis grubunda daha sık bulunmuş ($p<0.001$). Kontrol grubuyla kıyaslandığında psoriasis hastalarında total kolesterol ve trigliserit düzeyleri yüksek, HDL kolesterol düzeyi düşük bulunmuştur ($p<0.001$). yaş ve cinsiyet ile kontrol edildikten sonra psoriasis; metabolik sendrom, iskemik kalp hastalığı, diyabet, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi ile ilişkili bulunmuştur ($p<0.001$)(141).

Gelfand ve arkadaşları U.K'.da veri tabanı kullanarak yaptıkları retrospektif kohort çalışmasında psoriasis hastalarında mortalite riskini değerlendirmişlerdir. 133.568 hafif psoriasis hastası ile 560.358 kontrol olgusunu ve 3951 şiddetli psoriasis hastası ile 15075 kontrol olgusunu karşılaştırmışlardır. Hafif psoriasis hastaları ve kontrol grubu arasında toplam ölüm riski benzer bulunurken şiddetli psoriasis olanlarda ölüm riski daha fazla bulunmuştur. Şiddetli psoriasis olan hastalar daha erken yaşta ölmüşlerdir. Mortalitenin majör risk faktörleriyle kontrol edildikten sonra da psoriasis mortalite için risk faktörü

olmaya devam etmiştir. Şiddetli psoriasisın mortalite rölatif riski genç hastalarda daha belirgin bulunmuştur (142).

Kuzey Hindistanda yapılan hastanede yatan 118 psoriasis hastasını ve 120 kontrol olgusunu içeren bir çalışmada psoriasis hastalarında metabolik sendrom prevalansı ve bunun psoriasis şiddetiyle olan ilişkisine bakılmıştır. Metabolik sendrom tanısı NCEP ATP 3 kriterleri ile koyulmuştur. Metabolik sendrom prevalansı psoriasis grubunda kontrol grubundan fazla bulunmuştur ($p=0.025$). Psoriasis grubunda trigliseridemi, abdominal obezite ve artmış kan şekeri düzeylerinin birlikteliği kontrol grubuna kıyasla istatistiksel anlamlı korelasyon göstermiştir. HDL kolesterol ve hipertansiyon sıklığı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Psoriasis şiddeti ve süresi ile metabolik sendrom arasında ilişki bulunmamıştır. Orta şiddetli psoriasis olanlarda hipertansiyon ve abdominal obezite daha fazla bulunmuş, metabolik sendromu olanlarda psoriasis grubunda yüksek açlık kan şekeri, trigliseridemi ve hipertansiyon sıklığı kontrol grubundan fazla bulunmuştur (143).

Zindancı ve arkadaşları 115 psoriasis hastası ve 140 kontrol olgusundan oluşan çalışmalarında metabolik sendrom prevalansını araştırmışlardır. Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre metabolik sendrom prevalansını yüksek bulunmuştur ($p<0.01$). Yüksek trigliserit değerleri ve düşük HDL değeri açısından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Diyabet ve hipertansiyon ile psoriasis arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Psoriasis grubunda metabolik sendrom kadınlarda daha fazladır. Metabolik sendrom prevalansı sigara, psoriasis şiddeti ve psoriasis süresi ile korele değildi. Psoriasis hastalarında metabolik sendromu olanların hastalık başlangıç yaşı olmayanlardan anlamlı olarak daha yüksekti (144).

Mısır'da hastanede yatan 60 psoriasis hastası ve 30 kontrol olgusundan oluşan bir çalışmada NCEP ATP3 kriterleri kullanılarak metabolik sendrom prevalansı incelenmiştir. Metabolik sendrom hasta grubunda kontrol grubundan daha sık bulunmuştur ($p<0.05$). Hasta grubunda hipertrigliseridemi ve arteriyel hipertansiyon istatistiksel anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Vaka grubunda sigara içen ve alkol kullanım oranı kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur (145).

Çalışmamızda psoriasis hastalarının yaş ortalaması 41(18-87), kontrol grubunu oluşturan olguların yaş ortalaması 42(20-76) idi. İki grup arasında yaş dağılımı farklılık göstermemiştir. Hasta grubunun %54'ü erkek, %46'sı kadın iken kontrol grubunun %42'si erkek %58'i kadınlardan oluşmaktaydı. Olgu grubunda erkek hasta oranı fazla iken kontrol grubunda kadın oranımız fazlaydı ($p<0.05$). Langan ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada psoriasis

grubunda çalışmamıza benzer şekilde erkek hasta oranı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı fazla idi (129). Love ve arkadaşlarının çalışmasında psoriasisli hastaların yaş ortalaması 42 idi ve hastaların %46'sı erkekti. Hasta grubunun yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı yüksekti (135). Chen ve arkadaşlarını ise vaka ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından fark bulamamışlardı (136). Gisondi ve arkadaşlarının da vaka ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet dağılımı arasında farklılık bulunmamıştır (139). Benzer şekilde, Sommer ve arkadaşlarının ise hasta-kontrol gruplarında yaş ortalaması 54.4 ve 58.5 olarak bulunmuş, iki grup arasında yaş ve cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (140). Zindancı ve arkadaşlarının çalışmasında hastaların %44.3'ü kadın ve grubun yaş ortalaması 45.4(19-79) iken kontrol grubunun ise %50'si erkek ve yaş ortalaması da 43.4 (19-70) bulunmuştur (144).

Bizim çalışmamızda psoriasis ve kontrol grubunun vücut kitle indeksi arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Pek çok çalışmada psoriasis hastalarının daha fazla oranda fazla kilolu ($VKİ > 25 \text{ kg/m}^2$) veya obez ($VKİ > 30$) olduğu gösterilmiştir (146, 147, 148). Kumar ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada vücut kitle indeksi ve psoriasis arasında kuvvetli ilişki bulunmuş, vücut kitle indeksindeki her birim artışla psoriasis birlikteliği artmıştır (149). Wolk ve arkadaşları da 373 psoriasis hastası ve eşleştirildiği sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada VKİ'ndeki her artışla psoriasis riskinin arttığını bulmuşlardır (150). Setty ve arkadaşlarının yaptıkları obezitenin psoriasis gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu çalışmada gösterilmiştir (151).

Biz çalışmamızda psoriasis grubunun bel çevresi ortalamasını 93cm kontrol grubunun ise 89cm olarak bulduk. Psoriasis grubunun bel çevresi ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak iki grup arasında yüksek bel çevresi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında metabolik sendroma en sık abdominal obezitenin eşlik ettiği saptanmıştır (135). Gisondi ve arkadaşları da İtalya'da hastane kaynaklı çalışmalarında bel çevresi yüksekliğinin hasta grubunda kontrol grubundan fazla bulmuşlardır (139). Zindancı ve arkadaşları ise psoriasis hastalarında bel çevresini daha düşük bulmuşlardır (144).

Hipertansiyon varlığı açısından incelendiğinde bizim çalışmamızda psoriasis ve kontrol grubu arasında hipertansiyon sıklığı açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu. Benzer olarak Gisondi ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada da hipertansiyon sıklığı psoriasis ve kontrol grubunda farklılık göstermemiştir (139). Buna karşılık pek çok çalışmada psoriasis grubu ile

kontrol grubu kıyaslandığında psoriasis grubunda hipertansiyon sıklığı kontrol grubundan fazla bulunmuştur (129, 134-136, 140, 141, 153, 154).

Çalışmamızda açlık kan şekeri ortalaması psoriasis grubunda kontrol grubundan istatistiksel anlamlı yüksekti. Azfar ve arkadaşları psoriasisin tip2 diyabet için risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (152). Bizim çalışmamızla benzer olarak Shapiro ve arkadaşları, Cohen ve arkadaşları ve Arnesto ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda psoriasisli hastalarda diyabet sıklığının kontrol grubundan fazla olduğunu bildirmişlerdir (154-156). Psoriasisli olan kadınlar, psoriasisli olmayanlarla karşılaştırıldığında gelecekte diyabet ortaya çıkma riskinin %63 arttığı saptanmıştır (153). Benzer şekilde pek çok araştırmada da psoriasisli hastalarda diyabet riskinin arttığı gösterilmiştir (129, 136, 140, 141). Gisondi ve arkadaşlarının 338 psoriasis hastası ve 334 kontrol olgusundan oluşan hastane kaynaklı çalışmalarında vaka ve kontrol grubu arasında açlık kan şekeri düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (139).

Çalışmamızda psoriasis grubunda düşük HDL kolesterol değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. HDL kolesterol kardiyovasküler hastalıklardan koruyan majör koruyucu faktördür. Bizim çalışmamıza benzer olarak Reynoso-von Drateln ve arkadaşları yaptıkları çalışmada psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre düşük HDL düzeyi bulmuşlardır. Trigliserit düzeyi dahil diğer lipid profilinde anlamlı fark bulunmamıştır (157). Chen ve arkadaşlarının çalışmalarında HDL düzeyi psoriasis hastalarında kontrol grubundan düşük bulunmuş, ancak bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (136). Love ve arkadaşları ve Cohen ve arkadaşları psoriasis hastalarında istatistiksel anlamlı düşük HDL düzeyi saptarken Gisondi ve arkadaşları iki grup arasında düşük HDL düzeyleri açısından fark bulmamıştır (135, 139, 141).

Bizim çalışmamızda trigliserit değerleri açısından psoriasis ve kontrol grubu arasında fark bulunmadı. Gisondi ve arkadaşları, Cohen ve arkadaşları, Reynoso-von Drateln ve arkadaşları, Farshchian ve arkadaşları ve Mallbris ve arkadaşları çalışmalarında bizim sonucumuza benzer şekilde psoriasis ve kontrol grubu trigliserit düzeyleri arasında fark bulunmamıştır (139, 141, 157-159). Bazı çalışmalarda psoriasis grubunda trigliserit düzeyi kontrol grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur (160). Langan ve arkadaşları ise psoriasis ile hipertrigliseridemi arasında doz bağımlı bir ilişki tespit etmişlerdir (129).

Bizim çalışmamızda metabolik sendrom varlığı psoriasis ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık göstermemiştir. Chen ve arkadaşlarının Tayvan'da yaptıkları çalışmada bizim

çalışmamızla benzer olarak psoriasis hastalarında metabolik sıklığı artmamış olarak bulunmuştur (136). Mebazaa ve arkadaşları Tunus'da yaptıkları çalışmada hasta grubunda metabolik sendrom sıklığını fazla bulmuşlardır ancak sonuç istatistiksel anlamlı bulunmamıştır (134). Japonya'da yapılan bir çalışmada psoriasisli hastalarda kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmayan psoriasis sıklığı artışı saptanmıştır (161). Buna karşılık pek çok çalışmada psoriasis hastalarıyla kontrol grubu karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında MS sıklığında artma tespit edilmiştir (129, 135, 139, 140, 144, 145). Psoriasisteki proinflatuar durumun metabolik sendrom için temel itici güç olabileceği düşünülmektedir. Psoriasiste TNF- alfa, IL-1 ve IL-6 gibi Th1 inflammatuar sitokinlerin artmış olmasının insülin sinyalizasyonu, lipid metabolizması, adipogenez, inflamasyonla indüklenen insülin direnci üzerinde pek çok etkileri olabileceği düşünülmektedir (126, 130-133). Psoriasisteki sistemik inflamasyon TNF-alfa, adiponektin, leptin ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi birçok adipokinle ilişkilendirilmiştir. Bu adipokinler adipoz dokuda üretilmektedir. Özellikle TNF-alfa hem psoriasiste hem de MS'da esas rolü oynamaktadır. Son çalışmalarda adipoz dokunun glukoz, lipid ve insülin metabolizması, vasküler tonus, koagülasyon ve inflamasyon gibi vücut fonksiyonlarının düzenlenmesine katkıda bulunan bir endokrin organ olarak görev yaptığı belirtilmektedir (162). Boehncke ve arkadaşları psoriatik marş prosesini gündeme getirmiştir. Buna göre psoriasis insülin rezistansına sebep olmakta, insülin rezistansı da endotel hücre disfonksiyonuna sonuç olarak ateroskleroz, miyokard enfarktüsü ve inmeye neden olmaktadır (163). Çalışmalar anti-TNF tedavisinin anti-proaterojenik etkiye, LDL ve TG düzeyinde düşmeye yol açtığını göstermiştir (164). Yine dört haftalık etanersept tedavisi ile metabolik sendromdaki inflammatuar (CRP) ve protrombotik (fibrinojen) faktör düzeylerinin anlamlı ölçüde azaldığı gösterilmiştir (165). Jacobsson ve arkadaşları romatoid artritte anti-TNF tedavisi ile kardiyovasküler hastalıkların belirgin derecede baskılandığını bildirmiştir (166). Bu çalışmalar psoriasiste anti-TNF tedavi ile kardiyovasküler hastalıkların engellenebileceğini ileri sürmektedir (162). Strober ve arkadaşları obez veya MS'lu psoriatik hastalarda anti- TNF-alfa tedavi seçeneklerinin kullanılmasını şiddetle önermektedir (167).

Bizim çalışmamızda psoriasis grubunda hiç sigara içmemiş hasta oranı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı daha azdı. Benzer olarak Zindancı ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada psoriasis hastalarında sigara içme oranı kontrol grubundan istatistiksel anlamlı daha fazlaydı (144). Malhotra ve arkadaşları, Sommer ve arkadaşları ve Gisondi ve arkadaşlarının

yaptıkları çalışmalarda da psoriasis grubunda sigara içenler kontrol grubundan daha fazlaydı ($p<0.05$) (145).

Biz tüm grupta (hasta + kontrol) MS olan hastaların yaş ortalamasını MS olmayan hastalardan daha yüksek bulduk. Langan ve arkadaşları ise MS sıklığını genç psoriasis hastalarında daha fazla bulmuşlardır (129). Sommer ve arkadaşları ve Gisondi ve arkadaşları ise psoriasisli hastalarda MS riskinde artmanın 40lı yaşlarda başladığını ve bundan sonra hayat boyu devam ettiğini ifade etmişlerdir (139, 140). Cohen ve arkadaşlarına göre psoriasisli hastalarda hipertansiyon, diyabet ve obezite ilişkisi genç yaşlarda daha belirgin iken iskemik kalp hastalığı ilişkisi ise 35 yaşından sonra istatistiksel anlamlılık göstermekteydi (141). Hindistanda hastanede yapılan vaka kontrol çalışmasında MS 40 yaşından sonra anlamlı derecede fazlaydı (143). Zindancı ve arkadaşlarının çalışmasında MS prevalansı 40-49 yaş arasındaki hastalarda 5 kat, 60 yaşın üzerindeki hastalarda 6 kat artış göstermişti (144).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grubu birlikte değerlendirildiğinde MS olan ve olmayan hastalar da cinsiyet dağılımı farklılık göstermemiştir. Langan ve arkadaşları MS sıklığını kadınlarda erkeklerden fazla bulmuşlardır (129). Mebazaa ve arkadaşları kontrol grubuyla karşılaştırdığında MS sıklığını sadece kadınlarda yüksek bulmuşlardır (134). Love ve arkadaşları MS sıklığını hasta grubunda kadınlarda erkeklerden fazla bulurken kontrol grubunda ise erkeklerde daha fazla bulmuşlardır (135). Gisondi ve arkadaşları kadın ve erkeklerde MS sıklığını farklı bulmamışlardır (140). Cohen ve arkadaşları psoriasisli hastalarda kadın ve erkeklerde hipertansiyon, diyabet ve obezite sıklığında fark bulmamışken iskemik kalp hastalık sıklığını erkeklerde daha fazla bulmuşlardır (141). Zindancı ve arkadaşları yaptıkları çalışmada MS prevalansını kadınlarda daha fazla bulmuşlardır (144).

Biz çalışmamızda psoriasis hastalarında MS olan ve olmayan hastalarda sigara ve alkol kullanımını açısından istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Sommer ve arkadaşları kadın ve erkek psoriasis hastalarında sigara ve alkol kullanımını kontrol grubundan fazla bulmuşlardır (139). Gisondi ve arkadaşları ise psoriasis hastalarının daha fazla sigara kullandığını, ancak MS'ü olan ve olmayan psoriatik hastalar kıyaslandığında sigara kullanımının fark oluşturmadığını tespit etmişlerdir (140). Zindancı ve arkadaşları da psoriasis hastalarında sigara içme oranını kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı fazla bulmuşlar, ancak MS sıklığı sigara ile ilişkili bulunmamıştır (144). Mısır'da yapılan bir çalışmada ise psoriasis hastaları kontrol

grubuyla kıyaslandığında istatistiksel anlamlı daha fazla oranda sigara ve alkol kullanmaktaydı (145).

Çalışmamızdaki psoriasis hastaları hastalık süresi açısından incelendiğinde MS olan ve olmayan grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Mebazaa ve arkadaşları hastalık süresi 10 yıldan fazla olan erkek psoriasis hastalarında MS sıklığının arttığını göstermiştir (134). Sommer ve arkadaşlarının çalışmasında hastalık süresi ile DM, HT ve koroner hastalık arasındaki ilişki net bir şekilde ortaya konmamıştır (139). Hindistan’da yapılan bir çalışmada ise bizim çalışmamıza benzer olarak hastalık süresi ile MS varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanamamıştır (143). Malbris ve arkadaşları hastalığın başlangıcında total kolesterol ve HDL değerinin kontrol grubundan yüksek olduğunu göstererek lipid anormalliklerinin kısa süreli hastalıkta da gelişebileceğini ileri sürmüşlerdir (158). Gisondi ve arkadaşları hastalık süresi ile PAŞİ skoru arasında direk korelasyon bulmuşlar, MS olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında ise MS olan hastaların daha uzun süreli hastalığa sahip olan kişiler olduğu saptanmıştır (141).

Çalışmamızda MS olan ve olmayan psoriasis hastalarını karşılaştırdığımızda PAŞİ skorları istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir. Benzer olarak Mebazaa ve arkadaşları, Gisondi ve arkadaşları, Madanagobalane ve arkadaşları ve Zindancı ve arkadaşları da psoriasis şiddeti ile metabolik sendrom sıklığı arasında ilişki gösterememiştir (134, 140, 143, 144). Langan ve arkadaşlarının çalışmasında hafif hastalığı olanlarda %32, orta şiddetli hastalığı olanlarda %36 ve şiddetli tutulumu olanlarda ise %40 oranda MS birlikteliği saptanmıştır (129). Sommer ve arkadaşları şiddetli hastalığı olanlarda DM, HT ve koroner arter hastalığı birlikteliğinin daha olası olduğunu göstermişlerdir (139).

Psoriasis hastalarını aile öyküsü açısından incelediğimizde MS olan ve olmayan hastalar arasında istatistiksel farklılık bulamadık.

Biz bu çalışmada psoriasis hastalarında metabolik sendrom birlikteliğini ve bu birlikteliğin psoriasis şiddeti, hastalık süresi, sigara ve alkol kullanımı ve aile öyküsü ile olan ilişkisini değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda psoriasis ve kontrol grubunda metabolik sendrom sıklığı açısından farklılık bulamadık. Psoriasis hastalarında psoriasis şiddetinin, hastalık süresinin, alkol ve sigara kullanımının ve aile öyküsünün MS sıklığı ile ilişkili olmadığını saptadık. Literatürde psoriasisde metabolik sendrom sıklığını artmış bulan çalışmalar (129, 135, 139, 140, 144, 145) yanısıra bizim çalışmamıza benzer olarak psoriasis ve kontrol grubu arasında metabolik sendrom sıklığı açısından fark bulmayan çalışmalar da bulunmaktadır

(134, 136, 161). Metabolik sendrom komponentleri tek tek incelediğimizde psoriasis grubunda yüksek açlık kan şekeri düzeyi ve düşük HDL düzeyi kontrol grubundan istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulundu. Hasta ve kontrol grubu arasında yüksek bel çevresi değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmasa da psoriasisli hastalarda bel çevresi ortalaması kontrol olgularından anlamlı olarak daha yüksekti. Ülkemizdeki metabolik sendrom sıklığı erkeklerde % 28, kadınlarda % 40 olarak bildirilmektedir (109). Çalışmamızda kontrol grubunda kadın hasta oranının fazla olması kontrol grubunun MS prevelansının daha yüksek saptanmasına yol açmış olabilir. Ayrıca bizim hem hasta (%19.3) hem kontrol (%24.2) grubumuzda bu oranlar daha düşük bulunmuştur. Psoriasis hastalarında metabolik sendrom ve komponentleri, miyokard enfarktüsü, inme gibi kardiyovasküler hastalıklar ve bunlara bağlı mortalite ve morbiditenin farkına varılmasıyla hasta ve hekimlerin bilinçlenmesi hasta grubundaki daha düşük MS prevelansına katkıda bulunmuş olabilir. Psoriasisli yüksek MS sıklığı bildiren çalışmalar yönünden bakılırsa bu çalışmaların birçoğu kesitseldir, bu nedenle psoriasisli mi metabolik sendromun mu önce geliştiğine karar vermek güçtür (129, 130, 135, 141). Ayrıca çoğunda diyet, fiziksel aktivite, alkol, genetik yatkınlık gibi metabolik sendrom sıklığını etkileyecek faktörlerin değerlendirilmemesi sonuçları etkilemiş olabilir (129, 141). Bazı çalışmalar ise çoğunluğu hastanede yatan hastalarda yapılmıştır, bu da daha şiddetli hastaların değerlendirilmesine neden olmaktadır (130, 134, 140, 143, 145).

Sonuç olarak, çalışmamızda psoriasis ve MS arasında ilişki saptanmamıştır. Ancak psoriasisli hastalarda MS bileşenlerinden AKŞ düzeyi, HDL düzeyi ve bel çevresi ortalamalarında kontrol grubuna göre saptanan farklılıklar bu hastalarda MS eğilimi olabileceğini düşündürmüştür. Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler hastalık eğiliminin arttığını gösteren çalışmaları da dikkate alarak psoriasisli hastaların MS ve bileşenleri açısından takip edilmesinin uygun olacağı kanaatine varılmıştır. Ayrıca psoriasis ile metabolik sendrom arasındaki ilişkinin net olarak anlaşılabilmesi için daha fazla prospektif çalışma gerekmektedir.

6. KAYNAKLAR

1. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. Dermatoloji'de. Eds. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. 3. Baskı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri,2008; 745-756.
2. Bolognia J L, Jorizzo J L, Rapini P R.(2008): Psoriasis. Van de Kerkhof P C M, Schalkwijk J N: Dermatology Mosby,Elseiver second edition pp.115-134.
3. Christophers E. psoriasis-epidemiology and clinical spectrum. Clinical and Experimental Dermatology 2001;26:314-320
4. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine'de. Eds. Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6. Baskı. New York, McGraw-Hill, 2003; 407-427.
5. Coimbra S, Oliveira H, Figueiredo A,et all. Psoriasis: Epidemiology, Clinical and Histological Features, Triggering Factors, Assessment of Severity and Psychosocial Aspects, Psoriasis - A Systemic Disease, Dr. Jose O' Daly (Ed.), ISBN: 978-953-51-0281-6
6. Levine D, Gottlieb A. Evaluation and Management of Psoriasis : An Internist's Guide. Med Clin N Am. 2009; 93: 1291–1303.
7. Michael M.J., Denis S, Ronald B. V., Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. J Am Acad Dermatol 2007;57:1-27.
8. Sanchez-Regana M, Umbert P. Diagnosis and Management of Nail Psoriasis. Actas Dermosifiliogr. 2008;99:34-43
9. Joel M. G., Dafna D. G., Philip J. M., Nana S. et all. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. J Am Acad Dermatol 2005;53:573-7.
10. Amit G, and Dafna G, Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. J Am Acad Dermatol 2010;63:733-48.
11. Kundakçı N, Türsen Ü, Babiker MOA, Gürgey E. The evaluation of the sociodemografic and clinical features of Turkish psoriyasis patients. Int J Dermatol.2002;41:220-224.

12. Buwcock AM, Barker JN. Genetics of psoriasis: The potential impacts on new therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49:51-56
13. Levine D, Gottlieb A. Evaluation and Management of Psoriasis : An Internist's Guide. *Med Clin N Am.* 2009; 93: 1291–1303
14. Griffiths C E M, Barker J N W N (2007): pathogenesis and clinical feature of psoriasis *The Lancet*, 370,263-71.
15. Elder JT, Nair RP, Henseler T, Jenisch S, Stuart P, Chian N, Christophers E, Voorhess JJ. The genetics of psoriasis 2001: the odyssey continues. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1447-54
16. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. *Dermatology*. 2. Baskl. Berlin, Springer-Verlag, 2000; 585-607.
17. Traub M, Marshall K , (2007): Psoriasis-pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment *Alternative Medicine Review*,12(4),319-30.
18. Fry L, Baker B S, (2007): Triggering psoriasis: the role of infections and medications *Clinics in Dermatology*.,25, 606–615.
19. Lebwhol M. Psoriasis. *Lancet* 2003; 361: 1197-1204.
20. Yang Y.W., Chen C.S., Chen Y.H., Lin H.C., Psoriasis and pregnancy outcomes: A nationwide population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:71-7.
21. Horn E.J., Chambers C.D., Menter A, Kimball A.B. Pregnancy outcomes in psoriasis: Why do we know so little?. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:e5-8.
22. Voorhess JJ. Pathophysiology of psoriasis. *Annu Rev Med.* 1977;28:467-73
23. Schon MP, Boehncke WH. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2005;352:1899-912
24. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl. 2):ii30-6
25. Bowcock AM, Cookson WO. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis. *Hum Mol Genet.* 2004; 13 Spec No 1:R43-55
26. Bos JD, De Rie MA, Teunissen MB, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate

- immunity. *Br J Dermatol*. 2005; 152:1098-107
27. Nickoloff BJ, Kunkel SL, Burdick M, Strieter RM. Severe combined immunodeficiency mouse and human psoriatic skin chimeras. Validation of a new animal model. *Am J Pathol*. 1995; 146:580-8
28. Baker BS et al: Epidermal T lymphocytes and HLA-DR expression in psoriasis. *Br J Dermatol* 1984; 110(5):555-564
29. Baker BS et al: Epidermal T lymphocytes and dendritic cells in chronic plaque psoriasis: The effects of PUVA treatment. *Clin Exp Immunol* 1985; 61(3):526- 534
30. Austin LM et al: Intraepidermal lymphocytes in psoriatic lesions are activated GMP-17(TIA- 1)+CD8+CD3+ CTLs as determined by phenotypic analysis. *J Cutan Pathol* 1998; 25(2):79-88
31. Paukkonen K, Naukkarinen A, Horsmanheimo M: The development of manifest psoriatic lesions is linked with the invasion of CD8 + T cells and CD11c +macrophages into the epidermis. *Arch Dermatol Res* 1992; 284(7):375-379
32. Clark RA et al: The vast majority of CLA+ T cells are resident in normal skin. *J Immunol* 2006; 176(7):4431-4439
33. Uyemura K et al: The cytokine network in lesional and lesion-free psoriatic skin is characterized by a T-helper type 1 cell-mediated response. *J Invest Dermatol* 1993; 101(5):701-705
34. Austin LM et al: The majority of epidermal T cells in psoriasis vulgaris lesions can produce type 1 cytokines, interferon-gamma, interleukin- 2, and tumor necrosis factor-alpha, defining TC1 (cytotoxic T lymphocyte) and TH1 effector populations: A type 1 differentiation bias is also measured in circulating blood T cells in psoriatic patients. *J Invest Dermatol* 1999; 113(5):752-759
35. Zaba LC et al: Amelioration of epidermal hyperplasia by TNF inhibition is associated with reduced Th17 responses. *J Exp Med* 2007; 204(13):3183- 3194
36. Eyerich S et al: Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest* 2009; 119(12):3573-3585

37. Peternel S, Kastelan M: Immunopathogenesis of psoriasis: Focus on natural killer T cells. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(10):1123-1127
38. Bonish B et al: Overexpression of CD1d by keratinocytes in psoriasis and CD1d-dependent IFN-gamma production by NK-T cells. *J Immunol* 2000; 165(7):4076-4085
39. Nickoloff BJ et al: Characterization of a T cell line bearing natural killer receptors and capable of creating psoriasis in a SCID mouse model system. *J Dermatol Sci* 2000; 24(3):212-225
40. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J: Psoriasis. *N Engl J Med* 2009; 361(5):496-509
41. Krueger JG, Bowcock A: Psoriasis pathophysiology: Current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64(Suppl. 2):ii30-ii36
42. Lin A et al: Mast cells and neutrophils are major sources of IL-17 in psoriasis. *J Immunol* 2011; 187(1):490-500
43. Stratis A et al: Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116(8):2094-2104
44. Grone A: Keratinocytes and cytokines. *Vet Immunol Immunopathol* 2002; 88(1-2):1-12
45. Mansbridge JN, Knapp AM, Strefling AM: Evidence for an alternative pathway of keratinocyte maturation in psoriasis from an antigen found in psoriatic but not normal epidermis. *J Invest Dermatol* 1984; 83(4):296-301
46. Detmar M et al: Overexpression of vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor and its receptors in psoriasis. *J Exp Med* 1994; 180:1141-1146
47. Saiag P et al: Psoriatic fibroblasts induce hyperproliferation of normal keratinocytes in a skin equivalent model in vitro. *Science* 1985; 230(4726):669- 672
48. Zheng Y, Danilenko DM, Valdez P, et al. Interleukin-22, a Th 17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Nature* 2007; 445:648-51
49. Kryczek I et al: Induction of memory IL-17+ T cell trafficking and expansion by IFN gamma: Mechanism and pathological relevance. *J Immunol* 2008; 181:4733-4741
50. Naldi L, Gambini D, (2007): The clinical spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*,

25, 510–518

51. Traub M, Marshall K , (2007): Psoriasis-pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment *Alternative Medicine Review*,12(4),319-30.
52. Oumeish OY, Parish JL. Impetigo herpetiformis. *Clin Dermatol* 2006; 24:101-4.
53. Del Rosso JQ et al: Dermatologic diseases of the nail unit. In: *Nails: Therapy, Diagnosis, Surgery*, edited by RK Scher, CR Daniel. Philadelphia, W.B. Saunders, 1997, pp. 172-182
54. Garg A, Gladman D. Recognizing psoriatic arthritis in the dermatology clinic. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:733-48
55. Mease P, Goffe BS. Diagnosis and treatment of psoriatic arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:1-19
56. Murphy M et al. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in Dermatology*. 2007; 25, 524–528
57. SN Cohen et al. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clinical and Experimental Dermatology* 2012; 37 (Suppl. 1), 13–18
58. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:62-7.
59. Naldi L, Mercuri R. S. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy*, 2010; 23: 114–118
60. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147–151
61. Tseng H.W. , Lin H.S., Lam H.C. Co-morbidities in psoriasis: a hospital-based case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; 10.1111/jdv.12028
62. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, Gordon K, Horn EJ, Korman NJ, Korver G, Krueger GG, Strober BE, Lebwohl MG. National Psoriasis Foundation clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad*

63. Lee S, Jashin J. W. A Review of the Epidemiology of Cardiovascular Comorbidities in Psoriasis. *Curr Derm Rep* 2012; 1:14–22 DOI 10.1007/s13671-011-0005-3
64. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296:1735–1741.
65. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;159:895–902.
66. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Sollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke W-H. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156:272–276.
67. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, Allen M, Smith R, Burden AD, et al. Psoriasis is associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn's disease. *J Med Genet* 2008; 45: 114–116.
68. Naldi L, Parazzini F, Brevi A, Peserico A, Veller Fornasa C, Grosso G, et al. Family history, smoking habits, alcohol consumption and risk of psoriasis. *Br J Dermatol* 1992;127:212-7.
69. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J. Smoking, alcohol and life events related to psoriasis among women. *Br J Dermatol* 1994;130:473-7.
70. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Smoking and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Am J Med* 2007;120:953-9.
71. Frasere-Smith N, Lesperance F. Recent evidence linking coronary heart disease and depression. *Can J Psychiatry* 2006;51:730-7.
72. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:2194-201.
73. Kamel OW. Lymphomas during long-term methotrexate therapy. *Arch Dermatol* 1997;133:903-4.
74. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume JC, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: A 5 y cohort study. *J*

Invest Dermatol 2003;120:211-6

75. Boffetta P, Gridley G, Lindelof B. Cancer risk in a population based cohort of patients hospitalized for psoriasis in Sweden. J Invest Dermatol 2001;117:1531-7
76. Menter et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. J Am Acad Dermatol 2009;60:643-59
77. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. J Am Acad Dermatol 2001;45:487-98
78. Naldi L, Griffiths CEM. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. Br J Dermatol 2005; 152: 597-615.
79. Deng H, Yan CL, Hu Y ve ark. Photochemotherapy inhibits angiogenesis and induces apoptosis of endothelial cells in vitro. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004; 20: 191-199.
80. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. J Am Acad Dermatol 2003; 49 (Suppl. 2): 78-86.
81. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. Clin Exp Dermatol 2001; 26: 343-350.
82. Sigmundsdottir H, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. The effects of ultraviolet B treatment on the expression of adhesion molecules by circulating T lymphocytes in psoriasis. Br J Dermatol 2003; 148: 996-1000.
83. Piskin G, Koomen CW, Picavet D ve ark. Ultraviolet-B irradiation decreases IFN γ and increases IL-4 expression in psoriatic lesional skin in situ and in cultured dermal T cells derived from these lesions. Exp Dermatol 2003; 12: 172-180.
84. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH et al, (2004): An update and guide narrowband ultraviolet B phototherapy. British Photodermatology Group Workshop Report. Br J Dermatol, 151, 283-97
85. Lebwohl M, Ali S. (2001): Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. J Am Acad Dermatology, 45, 649-60
86. Peter C M, Van de Kerkhof, (2006): Update on retinoid therapy of psoriasis in: an update

on the use of retinoids in dermatology, 19,252-63

87. Menter A, Griffiths C E M. (2007): Current and future management of psoriasis. *The Lancet*,370,272-84
88. Lebwohl M, Drake L, Menter A, Koo J, Gottlieb A B, Zanolli M, Young M, McClelland P, (2001) Consensus conference: Acitretin in combination with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatology*,45,544-53
89. Ermertcan AT, Öztürkcan S. Psoriasis tedavisinde yenilikler. *Dermatose* 2004; 3: 64- 71.
90. Lebwhol M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 416-430.
91. Cather J, Menter A. Novel therapies for psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3: 159- 173.
92. Ho VC. The use of ciclosporin in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol* 2004; 150: 1-10.
93. De Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 341-349.
94. Nickoloff B, Stevens S. What have we learned in dermatology from the biologic therapies? *J Am Acad Dermatol* 2006;54:143-51
95. Aktan Ş. Biyolojik Ajanlar. *Dermatoloji* (Eds. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL). Üçüncü baskı. İkinci cilt. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevleri. 2008;2241-2250
96. Stery W, Barker J, Boehncke WH, Bos JD. Chimenti S, Christophers E, De La Brassinne M, Ferrandiz C, Griffiths C, Katsambas A, Kragballe K, Lynde C, Menter A, Ortonne JP, Papp K, Prinz J, Rzany B, Bonnevig J, Saurat JH, Stahle M, Stengel FM, Van De Kerkhoff P, Voorhees J. Biological therapies in the systemic management of psoriasis. International Consensus Conference. *Br J Dermatol*. 2004;151:3-17
97. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, Voorhees A S V, Leonardi C L, Gordon K B, Lebwohl M, Koo J Y M, Elmetts C A, Korman N J, Beutner K R, Bhushan R, (2008): Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis *J Am Acad Dermatol*,58,826-50

98. Jallen JP. Immunomodulators. *Dermatology* (Eds. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP).wolume two. Second edition. Spain. Mosby Elsevier. 2008; 1973-1990
99. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *Br J Dermatol* 2005; 152: 861-867
100. Quatresooz P, Hermanns-Le T, Pierard GE, Humbert P, Delvenne P, Pierard-Franchimont C. Ustekinumab in Psoriasis Immunopathology with Emphasis on the Th17-IL23 Axis: A Primer *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2012 Article ID 147413
101. Papp K A, Langley R G, Lebwohl M, Krueger G G, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu M-C, Wang Y, Li S, Dooley L T, (2008): 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). *Lancet*. 17,371(9625),1675-84
102. Langley RG, Feldman SR, Han C, Schenkel B, Szapary P, Hsu MC, Ortonne JP, Gordon KB, Kimball AB. Ustekinumab significantly improves symptoms of anxiety, depression, and skin-related quality of life in patients with moderate-to-severe psoriasis: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:457-65
103. Stebbins WG, Lebwohl MG. Biologics in combination with nonbiologics: efficacy and safety. *Dermatologic Therapy* 2004; 17: 432-440.
104. Baker B, Fry L. Immunotargeting: A Biological Approach To The Treatment Of Psoriasis. *Drug Discovery Today Therapeutic Strategies* 2007;11:1–7.
105. Gisondi P, Girolomoni G, (2007): Biologic therapies in psoriasis: A new therapeutic approach *Autoimmunity Reviews*,6, 515–519.
106. Erol, Ç (editör). *Klinik Kardiyoloji*. Ankara MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı; 2004: 20-5.
107. Fulop T, Tessier D, Carpentier A. The metabolic syndrome. *Pathologie Biologie*, 2006;54:375-86,
108. Andreassi MG. Metabolic syndrome, diabetes and atherosclerosis: influence of gene

- environment interaction. Mutat Res 2009; 667(1-2): 35-43.
109. Metabolik sendrom kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, 2009.
110. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2002;287:356-9.
111. Balkau B, Charles MA, Drivsholm T, Borch-Johnsen K, Wareham N, Yudkin JS, et al. European Group For The Study Of Insulin Resistance (EGIR). Frequency of the WHO metabolic syndrome in European cohorts and an alternative definition of an insulin resistance syndrome. Diabetes Metab. 2002; 28:364-76.
112. Gupta A, Gupta V. Metabolic syndrome: what are the risks for humans? Biosci Trends 2010; 4(5): 204-12.
113. Kozan O, Oğuz A, Abacı A. et al. Prevalence of the metabolic syndrome among Turkish adults. Eur J Clin Nutr 2007; 61: 548-53.
114. Gören B, Fen T. Metabolik sendrom. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008; 28: 686-96.
115. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A consensus statement from the International Diabetes Federation. Diabet Med 2006; 23(5): 469-80.
116. Balcı MK. Metabolik sendrom (insülin rezistans sendromu). Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 2008; S102-S106.
117. Steinle NI, Pollin TI, Connell JR, et al. Variants in the ghrelin gene are associated with metabolic syndrome in the old order Amish. J Clin Endocrinol Metab 2005; 4: 72-83.
118. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC Jr, Spertus JA, Costa F; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation 2005; 112(17): 2735-52
119. Gedik O. İnsülin Direnci Sendromu. 6. Ulusal İç Hastalıkları Kongresi. Eylül 2004 Antalya. Konferans Kitabı: 46.

120. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999;16(5): 442-3
121. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97
122. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I and Radtke M. Co-morbidity and Age-related Prevalence of Psoriasis: Analysis of Health Insurance Data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 147–151
123. Tseng HW, Lin HS, Lam HC. Co-morbidities in psoriasis: a hospital-based case-control study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2012; DOI: 10.1111/jdv.12028
124. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatologic Therapy*, Vol. 23, 2010, 114–118
125. Abubara K, Azfar RS, Shin DB et al. Cause- specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the U.K. *Br J Dermatol* 2010;163: 586-92
126. Gelfand J, Neimann A, Shin D et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006; 296:1735–41
127. Gelfand J, Dommasch E, Shin D et al. The risk of stroke in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009; 129:2411–8
128. Mehta N, Azfar R, Shin D et al. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010a; 31:1000–6
129. SM Langan et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. *Journal of Investigative Dermatology* 2012;132, 556–562
130. Mallbris et al. Metabolic Disorders in Patients with Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Current Rheumatology Reports* 2006; 8:355–363

131. Mehta NN, McGillicuddy FC, Anderson PD et al. Experimental endotoxemia induces adipose inflammation and insulin resistance in humans. *Diabetes*. 2010b; 59:172–81
132. Shah R, Lu Y, Hinkle CC et al. Gene profiling of human adipose tissue during evoked inflammation in vivo. *Diabetes*. 2009; 58:2211–9
133. Azfar R, Gelfand J. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008; 20:416–22
134. Mebazaa A et al. Metabolic syndrome in Tunisian psoriatic patients: prevalence and determinants. *JEADV* 2011; 25: 705–709
135. Love TJ et al. Prevalence of the Metabolic Syndrome in Psoriasis: Results From the National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2006. *Arch Dermatol*. 2011 April ; 147(4): 419–424.
136. Chen YJ, Wu CY, Shen JL, Chu SY, Chen CK, Chang YT, et al. Psoriasis independently associated with hyperleptinemia contributing to metabolic syndrome. *Arch Dermatol* 2008;144: 1571-5.
137. Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM. Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. *Obes Surg*. 2005;15(5):692-699.
138. Hamminga EA, van der Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses*. 2006;67(4): 768-773.
139. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*. 2007; 157:68–73.
140. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res*. 2006; 298:321–8.
141. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between Psoriasis and the Metabolic Syndrome A Cross-Sectional Study. *Dermatology* 2008;216:152–155

142. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, Kurd SK, Shin DB, Wang X, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol*. 2007; 143:1493–9.
143. Madanagobalane S, Anandan S. Prevalence of Metabolic Syndrome In South Indian Patients with Psoriasis Vulgaris and the Relation Between Disease Severity and Metabolic Syndrome: A Hospital-Based Case-Control Study. *Indian J Dermatol*. 2012 Sep-Oct; 57(5): 353–357.
144. Zindancı I, Albayrak O, Kavala M, Kocaturk E, Can B, Sudogan S, Koc M. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis. *The ScientificWorld Journal* Volume 2012, Article ID 312463, 5 pages
145. Malhotra SK, Dhaliwal GS, Puri KJPS, Gambhir ML, Mahajan M. An insight into relationship between psoriasis and metabolic syndrome. *Egyptian Dermatology Online Journal* Vol. 7 No 2:5, December 2011
146. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005; 141: 1527–1534.
147. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 61–67.
148. Huerta C, Rivero E, Rodri'guez LA. Incidence and risk factors for psoriasis in the general population. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1559–1565.
149. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi AA. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *JEADV* 2012; 10.1111/jdv.12001
150. Wolk K, Mallbris L, Larsson P, Rosenblad A, Vingard E, Stahle M. Excessive body weight and smoking associates with a high risk of onset of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2009; 89: 492–497.
151. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, waist circumference, weight change, and the risk of psoriasis in women: Nurses' Health Study II. *Arch Int Med* 2007; 167: 1670–1675
152. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel BA, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased Risk of Diabetes Mellitus and Likelihood of Receiving Diabetes Mellitus Treatment in Patients

With Psoriasis. Arch Dermatol. 2012;148(9):995-1000

153. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the Risk of Diabetes and Hypertension A Prospective Study of US Female Nurses. Arch Dermatol. 2009;145(4):379-382
154. Armesto S, Santos-Juanes J, Galache-Osuna C, Martinez-Camblor P. Psoriasis and type 2 diabetes risk among psoriatic patients in a Spanish population. Australasian Journal of Dermatology 2012; 53, 128–130
155. Shapiro et. al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: A case-control study. J Am Acad Dermatol 2007;56:629-34
156. Cohen et al. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. JEADV 2008; 22, 585–589
157. Reynoso-von Drateln et el. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. J Am Acad Dermatol 2003;48:882-5
158. Mallbris et al. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. J Am Acad Dermatol 2006;54:614-21.
159. Farshchian et al. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. JEADV 2007; 10.1111
160. J. Dreier et al. Psoriasis and Dyslipidaemia: A Population-based Study. Acta Derm Venereol 2008; 88: 561–565
161. Takahashi H, Takahashi I, Honma M, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Prevalence of metabolic syndrome in Japanese psoriasis patients. J Dermatol Sci 2010; 57: 132–146.
162. Hakahashi T, Iizuka H. Psoriasis and metabolic syndrome. Journal of Dermatology 2012; 39: 212–218
163. 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: 303–307.
164. Cauza E, Cauza K, Hanusch-Enserer U et al. Intravenous anti-TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDH-cholesterol levels in psoriasis

with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 1004–1007.

165. Bernstein LE, Berry J, Kim S et al. Effect of etanercept in patients with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2006; 166: 902–908.
166. Jacobsson LT, Turesson C, Gunnarsson A et al. Treatment with tumor necrosis factor blockers is associated with a lower incidence of first cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2005; 32: 1213–1218.
167. Strober B, Berger E, Cather J et al. A series of critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis: a Delphi consensus approach. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: S1 S46.

