



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL
SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ

ORTA - ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA, TNF ALFA
İNHİBİTÖRLERİ VE METOTREKSAT TEDAVİLERİNİN İNSULİN
DİRENCİNE ETKİLERİ

Dr. Damla Demir

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2018



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL SAĞLIK
UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**ORTA - ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA, TNF ALFA
İNHİBİTÖRLERİ VE METOTREKSAT TEDAVİLERİNİN İNSULİN
DİRENCİNE ETKİLERİ**

Dr. Damla Demir

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlknur Kıvanç Altunay

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL-2018



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince değerli bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tez çalışmamda desteğini esirgemeyen hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. İlknur Kıvanç Altunay'a,

Bilgi ve tecrübelerini sınırsız paylaşmasının yanında, her zaman bir arkadaş yakınlığında olan uzmanlarıma;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım ve gurur duyduğum, beraber çalışma fırsatı bulmayı şans olarak gördüğüm sevgili asistan arkadaşlarıma;

Aynı kliniği paylaştığım hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Tüm eğitim hayatım boyunca her zaman yanımda olan ve her türlü desteklerini benden esirgemeyen eşime ve aileme;

Saygı ve sonsuz şükranlarımı sunarım

Dr. Damla Demir

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. PSORİASİS.....	2
2.1.1. TANIM.....	2
2.1.2. TARİHÇE.....	2
2.1.3. EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ.....	2
2.1.4. ETİYOLOJİ.....	3
2.1.5. KLİNİK.....	4
2.1.6 HİSTOPATOLOJİ.....	5
2.1.7. LABORATUAR.....	5
2.1.8. TANI VE AYIRICI TANI.....	5
2.1.9. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ	6
2.1.10. TEDAVİ.....	7
2.1.10.1 YEREL TEDAVİ.....	6

2.1.10.2 FOTO(KEMO)TERAPİ.....	6
2.1.10.3. SİSTEMİK TEDAVİ.....	7
2.1.11. KOMORBİDİTELER	7
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	12
3.1. OLGULAR	12
3.2 ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ.....	13
3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	14
4. BULGULAR.....	15
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇLAR	28
7. KAYNAKLAR.....	29
8. EKLER.....	37
EK-1. HASTA TAKİP FORMU.....	39
EK-2. ÖZGEÇMİŞ.....	41
EK-3. TEZ KONUSU ONAY FORMU.....	43

TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların eşlik eden sosyodemografik ve hastalık özellikleri.....	15
Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen PAŞİ skorları.....	18
Tablo 3. Tedavi öncesi-sonrası biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi....	19



ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Tedavi grupları arasında hastaların cinsiyet dağılımları.....	16
Şekil 2. Tedavi gruplarının VKİ oranları.....	17
Şekil 3. Tedavi gruplarının bel çevresi oranları.....	18
Şekil 4. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası glukoz ortalamaları.....	20
Şekil 5. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası CRP ortalamaları.....	21



KISALTMALAR

CRP	: C reaktif protein
DNA	: Deoksiribonükleik asit
DM	: Diyabetes mellitus
İD	: İnsulin direnci
İFN-gama	: İnterferon-gama
İL	: İnterlökin
IFN- γ	: İnterferon- γ
HLA	: İnsan doku uygunluk antijenleri
HOMA-IR	: Homeostatik Değerlendirme Modeli- İnsulin Direnci
HT	: Hipertansiyon
ME	: Myokard enfarktüs
MS	: Metabolik sendrom
PUVA	: Psoralen ve Ultraviyole A
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
QUICKI	: Kantitatif İnsulin Duyarlılık İndeksi
RA	: Romatoid artrit
Th1	: T-helper 1
TNF alfa	: Tümör nekroz faktör alfa
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
UVA	: Ultraviyole A
UVB	: Ultraviyole B

ORTA - ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA, TNF ALFA İNHİBİTÖRLERİ VE METOTREKSAT TEDAVİLERİNİN İNSULİN DİRENCİNE ETKİLERİ

ÖZET

Amaç: Psoriasis; genetik ve çevresel komponentler ile ilişkili kronik sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik inflamasyon; erken dönemde endotelyal disfonksiyon, insulin direnci ve ateroskleroz gelişimine neden olurken, uzun dönemde kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom gibi komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur. Literatürde erken dönemde başlanan tedaviler ile kronik inflamasyonun azaldığı, deride iyileşme olurken endotelyal disfonksiyon ve insulin direnci gelişiminin de engellendiği gösterilmiştir. Bizim bu çalışmadaki amacımız; orta veya şiddetli plak tip psoriasis hastalarında kullanılan TNF alfa inhibitörleri (Adalimumab/Etanercept) ve metotreksat tedavilerinin, insulin direncine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi (S.B.Ü) Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne Aralık 2016-Aralık 2017 tarihleri arasında başvurmuş, 18-65 yaş aralığında, orta veya şiddetli plak tip psoriasis tanısı almış çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan ve çalışmayı kabul eden 32 hasta dahil edildi. Hastalık şiddeti; Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ile hesaplandı. Hastalardan, tedavi başlangıcında ve tedavinin onikinci haftasında açlık kan glukozu ve insulin düzeyleri istendi. İnsulin direnç indeks (HOMA-IR) seviyeleri; (serum glukozu/18 x insulin)/22,5 formülüne göre tedavi başlangıcında ve tedavinin onikinci haftasında hesaplandı ve gruplar arası değerler karşılaştırıldı. İstatistiksel analiz; Student t testi, Mann Whitney U testi ve Ki kare analizi kullanılarak yapıldı.

Bulgular: Çalışmamıza 32 hasta (19 erkek, 13 kadın) dahil edildi. 15 hastaya TNF alfa inhibitörü, 17 hastaya metotreksat tedavisi başlandı. Metotreksat tedavisi başlanan hastaların yaş ortalaması $33,8 \pm 10,5$, vücut kitle indeksi (VKİ) $23,4 \pm 2,9$, bel çevresi $85,6 \pm 11,6$ saptandı. TNF alfa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların yaş ortalaması $34,0 \pm 11,1$, vücut kitle indeksi (VKİ) $25,4 \pm 3,6$, bel çevresi $94,9 \pm 11,4$ saptandı. Metotreksat tedavisi alan hastaların başlangıç PAŞİ

ortalamları $15,4 \pm 7,4$ iken 12 haftalık tedavi sonrası $2,6 \pm 2,4$ saptandı. TNF alfa inhibitörü tedavisi alan hastaların başlangıç PAŞİ ortalamları $15,4 \pm 7,4$ iken 12 haftalık tedavi sonrası $2,0 \pm 2,2$ saptandı. Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ ortalamlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,200$ $p=0,391$). Tedavi ile her iki grupta PAŞİ düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (her ikisi için $p<0,001$). Tedavi gruplarının; tedavi öncesi ve sonrası istenen insulin düzeyi, lipid profili (trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol) ve Trigliserid/HDL kolesterol oranı gibi biyokimyasal parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Metotreksat ve TNF alfa inhibitörleri başlanan iki hasta grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası hesaplanan HOMA-IR düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptanmadı ancak TNF alfa inhibitörü tedavisi alan hasta grubunda HOMA-IR düzeyinin tedavi öncesi $3,21 \pm 3,29$ iken tedavi sonrasında $3,01 \pm 2,58$ 'e düştüğü saptandı.

Sonuçlar: Psoriasis hastalarında kullanılan metotreksat ve TNF alfa inhibitörleri ile PAŞİ'de gerileme saptanırken, her iki tedavinin insulin direncine etkileri karşılaştırıldığında, tedaviler arasında fark saptanmadı. Bu da sistemik inflamasyonun derideki göstergesi olan psoriasis iyileşirken diğer komorbid internal bozukluk olan insülin direncinin etkilenmediğini gösterir. Bunun iki nedeni olabilir: Derideki lezyonların gerilemesini sağlayan tedavi dozu ve süresi, insülin direncinin düzelmesi için yeterli değildir ya da örneklem istatistiksel olarak yeterli değildir. Bu nedenle daha büyük örneklem sayılarla geniş kesitli araştırmalara gerek vardır.

Anahtar sözcükler: psoriasis, insulin, insulin direnci indeksi (HOMA-IR)

ABSTRACT

Objective: Psoriasis; is a chronic systemic inflammatory disease associated with genetic and environmental components. Chronic inflammation; leads to the development of endothelial dysfunction, insulin resistance and atherosclerosis in the early stages, while causing complications such as cardiovascular diseases and metabolic syndrome in the long term. In the literature, it has been shown that chronic inflammation is reduced, endothelial dysfunction and insulin resistance development are prevented with early treatment. Our purpose in this study is to compare the effects of TNF-alpha inhibitors (Adalimumab / Etanercept) and methotrexate treatments on insulin resistance in moderate or severe plaque psoriasis patients.

Material and Method: Thirty-two patients were accepted in the study among those who referred to the Dermatology outpatient clinic of University of Health Sciences, Sisli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital between December 2016 and December 2017, aged 18 or above and diagnosed with moderate or severe plaque psoriasis, met the inclusion criteria and volunteered to participate in the study. Disease severity was evaluated with the Psoriasis Area and Severity Index (PASI). Fasting glucose and insulin levels were assessed at the baseline and at 12 weeks after treatment. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) levels were calculated according to $(\text{serum glucose}/18 \times \text{insulin})/22,5$ formula at baseline and at 12 weeks after treatment and an inter-group evaluation was conducted. Statistical analyses were made by Student t test, Mann-Whitney U test and Chi-Square analysis.

Results: Our study included 32 patients (19 male, 13 female). The mean age of the patients was $33,9 \pm 10,6$ and the mean body mass index (BMI) was $24,3 \pm 3,3$. The mean PASI was 13.6 ± 6.8 at baseline, and the mean duration of disease was 135.6 ± 68.7 months. There was no statistically significant difference in PASI between treatment groups before and after treatment ($p = 0,200$ $p = 0,391$). The decrease in PASI levels with treatment was statistically significant in both groups ($p < 0.001$ for both). There was no statistically significant difference in the biochemical parameters such as insulin level, lipid profile (triglyceride, HDL cholesterol, LDL cholesterol) and Triglyceride / HDL cholesterol ratio before and after treatment between treatment groups. There was no statistically significant decrease in the HOMA-IR levels measured before and after treatment between the two groups of patients with methotrexate and TNF alpha inhibitors, but the

HOMA-IR levels in the group receiving TNF alpha inhibitor treatment was $3,21 \pm 3,29$ before treatment and decreased to $3,01 \pm 2,58$ after treatment.

Conclusion: During the methotrexate and TNF alpha inhibitor treatment in psoriasis improvement in PASI scores was observed. However, no difference was found between the effects of the two treatments on insulin resistance. This finding leads the comment that, while the indicator of inflammation in the skin improves by the treatment insulin resistance, the associated internal comorbidity isn't affected by the treatment. This may be due to two reasons: the duration and duration of treatment that regress the underlying lesions is not sufficient to improve insulin resistance, or the sample is not statistically sufficient. For this reason, large-scale studies with larger sample numbers are needed.

Anahtar sözcükler: psoriasis, insulin, Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis; toplumda %1-3 oranında görülen, farklı komorbiditelerin eşlik ettiği kronik, sistemik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır (1). Etiyopatogenezi net olarak bilinmemekle birlikte bilinmeyen bir antijene yanıt olarak başladığı ve bununda aktive T hücreler, makrofajlar, langerhans hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerden sitokin salınımına neden olarak inflamatuvar sürecin oluştuğu düşünülmektedir. Geçmişte deriye sınırlı hastalık olarak kabul edilen psoriasis, artık sistemik bir enflamasyonun parçası olarak tanımlanmakta ve immün aracılı kronik inflamatuvar hastalıklar (IMID) grubu içinde incelenmektedir (2). Bu hastalarda ortaya çıkan kronik inflamasyon; oksidatif stres ile birlikte kardiyovasküler hastalık oluşum riskini arttıran dislipidemi, endotelial disfonksiyon, insulin direnci (İD) ve ateroskleroz gelişimine neden olmaktadır. Bu süreç psoriatik yürüyüş olarak tanımlanmıştır (3).

İnsulin direnci; endojen veya ekzojen nedenlere bağlı insuline normal biyolojik yanıtın bozulması veya ortamda insulin miktarının fazla bulunması nedeniyle ortaya çıkan, birçok organ sistemini etkileyerek metabolik defektlere yol açan hücresel bir bozukluktur. Psoriasis ve İD arasındaki ilişki ise hastalık patogenezinde ana rol oynayan tümör nekroz faktör alfa (TNF alfa), Interlökin 6 (IL-6) gibi proinflamatuvar sitokinlerin kronik salınımı olarak açıklanmaktadır. TNF alfa; adipoz dokuda sitokin üretimini düzenleyen ana mediatördür ve psoriasis hastalarında artmış TNF alfa düzeyleri, adipoz dokudan leptin, resistin gibi inflamatuvar adipokinlerin seviyesini arttırırken, adiponektin gibi antiinflamatuvar adipokin seviyelerinde azalmaya neden olur. Bu sitokinlerdeki dengesizlik dokularda İD gelişimine ve dolayısıyla uzun dönemde de metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık gelişim riskine neden olur (4-8).

Çalışmamızın amacı; psoriasis hastalarında sık görülen İD'nin sık kullandığımız metotreksat ile mi yoksa TNF alfa inhibitörleri ile mi daha fazla azaltılabileceğini araştırmaktır.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. PSORİASİS

1.1.1. TANIM

Psoriasis, keskin sınırlı eritemli plak veya papüller üzerinde yerleşmiş, sedefi-beyaz skuamlarla karakterize, epidermal proliferasyon artışı ile seyreden, tırnakları ve eklemleri de tutabilen, kronik, inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Lezyonlar sıklıkla saçlı deri, diz, dirsek, sakral bölge ve eklemlerin ekstansör yüzlerinde simetrik olarak yerleşmektedir (9-13). Her iki cinsi eşit sıklıkta etkileyen ve doğumdan itibaren her yaşta görülebilen hastalık, genellikle genç erişkin dönemde başlar, alevlenme ve remisyonlarla kronik bir seyir izler (13).

1.1.2. TARİHÇE

Psoriasis ilk defa Hippocrates (M.Ö. 460-377) ve Celsus (M.Ö. 25-M.S. 45) tarafından bildirilmiş; Robert Willan, 1798’de psoriazisin klasik klinik tanımlamasını yapmıştır. Ferdinand von Hebra, 1841’de hastalığın ayrıntılarını ortaya koyarak “psoriazis” adını kullanan ilk kişi olmuştur (14,15).

1.1.3. EPİDEMİYOLOJİ VE PATOGENEZ

Etyopatogenezi tam olarak bilinmemekle birlikte, kalıtsal bir predispozisyon ve yaşamın herhangi bir zamanında ortaya çıkan tetikleyici faktörlerle ilişkili olduğu düşünülmektedir (16).

Psoriasisin bir otoimmün hastalık mı, yoksa T-helper 1 (Th1) immün disfonksiyonu mu olduğu konusu tartışmalıdır. Fiziksel travma, inflamasyon, bakteri, virüs veya kortikosteroidlerin ani kesilmesi gibi tetikleyici faktörlere cevaben T hücreleri aktive olmakta, TNF alfa ve dentritik hücreler uyarılmaktadır. Psoriasisteki lenfositik infiltrat predominantı CD4 ve CD8 T hücrelerden oluşmaktadır. Lökosit adherensini arttıran adhezyon molekülleri psoriatik lezyonlarda oldukça artmıştır. Psoriatik plaklarda İFN-gama (interferon-gama), İL-2 (interlökin) ve İL-12 gibi Th1 sitokinlerin artmış olmasından dolayı, psoriasis Th1 dominant bir hastalık olarak kabul edilmektedir (17).

Psoriasisin görülme sıklığı ırksal, coğrafik ve çevresel faktörlere bağlı olarak değişir (18). Türkiye’de yapılan bir çalışmada psoriasis insidansı %1,3 olarak bildirilmiştir (9). Genellikle

soğuk kuzey ülkelerinde tropikal bölgelere göre daha sıktır. Avrupa, Kuzey Amerika ve Avusturalya'da yapılan çalışmalar beyaz ırkın diğer ırklara göre daha çok etkilendiğini göstermiştir. Zenciler ve sarı ırkta daha nadir görülmektedir (19,20). Psoriasis insidansı çeşitli ülkeler ve ırklar arasında %0.5-%4.6 arasında değişmektedir (14).

Hastalık hayatın herhangi bir döneminde başlamakla birlikte. iki döneminde pik yapar. Birinci pik ortalama 22,5 yaşında görülürken, ikinci pikin başlangıcı ortalama 55 yaş olarak saptanmıştır (21). Kadın ve erkeklerdeki prevalansı eşittir. Çocuklardaki başlangıç yaşı ortalaması 8,1'dir. Çocuklarda en sık görülen psoriasis tipi guttat psoriasis ve streptokokal infeksiyonlar ile ilişkilidir. Altta yatan infeksiyonun tedavisi sırasında lezyonlar tam olarak iyileşebilir (22). Psoriasis hastalarının yaklaşık 1/3'ünde 1-50 yıl arasında değişen spontan remisyonlar gözlenebilir (16).

1.1.4. ETYOLOJİ

Etyolojisi tam olarak aydınlatılamamasına karşın, genetik yatkınlığı olan bireylerde endojen ve ekzojen tetikleyici faktörlerin de eklenmesiyle hastalığın ortaya çıktığı düşünülmektedir (16,23). Aile bireylerinde psoriasis hikâyesi bulunmayan kişilerde psoriasis gelişme riski %1-2 iken, ebeveynlerden birinde psoriasis varsa bu oran %14, ikisinde de varsa %41'nin üzerine çıkabilmektedir. Monozigot ikizlerde %70, dizigot ikizlerde %30 oranında görülür (22).

Psoriasis ve insan doku uygunluk antijenleri (HLA) arasındaki ilişki ilk defa 1972'de saptanmıştır. Çeşitli psoriatik toplumlarda HLA antijenleri çalışılmış ve HLAA2, -B13, -B17, -B27, -B39, -B57, -Bw57, -Cw2, -Cw6, -Cw7, -DR4, -DR7 yüksek oranlarda belirlenmiştir (16,24). Bunlardan en yüksek relatif riski, %70 oranıyla HLA-Cw6'nın taşıdığı bildirilmektedir (25-27).

Çalışmalarda %33'e varan aile öyküsü pozitifliği saptanması, monozigot ikizlerde %60-70 gibi yüksek bir oranda görülmesi kalıtımın rolünü göstermektedir (28). Psoriasisın genetik temelini inceleyen çalışmalar, hastalığın oluşumunda tek bir genin değil, birden çok sayıda genin rolü olduğunu işaret etmektedir. Farklı kromozomlarda yer alan dokuz adet psoriasis duyarlılık geni (PSORS 1-9) tanımlanmıştır (29,30).

Psoriasisın ortaya çıkışında veya alevlenmesinde fiziksel, kimyasal ve ruhsal travmalar, infeksiyonlar (beta hemolitik streptokok, stafilokok, kandida, insan immün yetmezlik virüsü,

human papilloma virüsü, hepatit C virüsü infeksiyonları, vb), stres, ilaçlar (beta blokerler, lityum, anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, antimalaryaller, nonsteroid antiinflatuvar ilaçlar, kortikosteroidler, vb), iklim, sigara, alkol ve diyet gibi birçok faktör tetikleyici olarak rol oynamaktadır. Son yıllarda bunlara, obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipoproteinemi ve koroner kalp hastalığı gibi komorbiditeler de eklenmiştir (31-33).

1.1.5. KLİNİK

Psoriasis lezyonları; sıklıkla sedefi-beyaz parlak skuamlı keskin sınırlı, eritemli papül/makülopapül/plaklar ile karakterizedir (22,34). Genellikle 2-3 mm çapında eritemli, skuamlı makülopapüller şeklinde başlar. Merkezden çevreye doğru genişleyerek büyüyen lezyonlar, zamanla geniş, üzeri kalın ve yapışık skuamla kaplı plaklar halini alır. Çocuklarda başlangıç genellikle gövde, saçlı deri ve ekstremitelerde nokta veya damla şeklinde olup, uzun süre bu şekilde kalır. Yetişkinlerde ise plak oluşturma eğilimi daha fazladır, genellikle diz, dirsek, sakrum ve saçlı deriden başlar (33,35). Hastaların yaklaşık %80'inde kaşıntı, yanma gibi semptomlar eşlik etmektedir ve semptomlar şiddetli psoriasis olgularında daha belirgindir.

Psoriasis klinik olarak nonpüstüler ve püstüler psoriasis olmak üzere iki grupta sınıflandırılabilir. Nonpüstüler grupta, psoriasis vulgaris (plak tip psoriasis), guttat psoriasis, küçük plak psoriasis, invers psoriasis, eritrodermik psoriasis yer alır. Püstüler psoriasisin birçok klinik varyantı vardır: generalize püstüler psoriasis (von Zumbusch tipi), annüler püstüler psoriasis, impetigo herpetiformis ve lokalize püstüler psoriasisin iki varyantı; Barber'in palmoplantar püstülozu ve Hallopeau'nun akrodermatitis kontinuasıdır (16,22).

1.1.6. HİSTOPATOLOJİ

Psoriasis histopatolojisi klinik tipe, lokalizasyona, lezyonun erken veya tam gelişmiş olmasına göre farklı özellikler gösterir. Tipik psoriasis lezyonlarının histopatolojik bulguları parakeratoz, akantoz, granüler tabakanın incilmesi veya kaybı, dermal papillalarda uzama ve ödem, elongate reteler, kıvrımlı ve dilate kapillerler, Kogoj'un spongiform mikropüstülleri, Munro mikroabseleri, polimorfonükleer hücrelerin fokal ekzositozu olarak özetlenebilir (16,36).

1.1.7. LABORATUVAR

Psoriasis tanısında özel bir laboratuvar yöntemi olmayıp, lezyonları yaygın olan hastalarda, hızlanmış epitel proliferasyonun sonucu nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olarak

hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris, jeneralize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasisde serum albumininin azalmasına bağlı olarak negatif nitrojen dengesi gözlenebilir. Hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak, artmış sedimantasyon hızı ve C reaktif protein düzeyleri tespit edilebilir (22).

1.1.8. TANI VE AYIRICI TANI

Tanı klinik görünüm ve histolojik incelemeyle konur. Ayırıcı tanıda lezyonların yerleşimi önemlidir. Gövde ve ekstremitelerde yerleşiminde; liken planus, seboreik dermatit, nummuler dermatit, mikozis fungoides, pitiriazis rozea, sifiliz, parapsoriasis, pitiriasis rubra pilaris ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Saçlı deri lezyonlarında; seboreik dermatit, kontakt dermatit, pemfigus foliaceus, çocuklarda tinea kapitis süperfisyalis ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Tırnak tutulumu; olan olgularda onikomikoz, liken planus, egzamalar ile ayırıcı tanı yapılmalıdır. Flexural psoriasisde; intertrigo, seboreik dermatit, kontakt dermatit, inguinal bölgede ise tinea inguinalis ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (16,22). Palmoplantar psoriasisde; mantar enfeksiyonları, kontakt dermatit, sifiliz ikinci dönemin psoriasiform papülleri, keratodermalar ve Reiter hastalığı, mikozis fungoides, pitiriasis rubra pilaris ayırıcı tanıda düşünülmelidir (22,37). Generalize püstüler psoriasisde ayırıcı tanısında; püstüler ilaç erupsiyonu, subkorneal püstüler dermatoz, pemfigus foliaceus, psoriatik artropatinin ayırıcı tanısında ise; romatoid artrit, ankilozan spondilit, Reiter hastalığı, gut düşünülmelidir (16,22,37).

1.1.9. KLİNİK SEYİR VE PROGNOZ

Psoriasis, alevlenme ve remisyon dönemleri ile yıllarca seyreder. Erken başlangıç ve aile öyküsü olan olgular tedaviye daha dirençlidir. Eritrodermik, püstüler ve artropatik formlar mortalite riski taşırlar (16,22).

1.1.10. TEDAVİ

Psoriasisde hiçbir tedavi ajanı ile kür elde edilemediği için tedavinin hedefi, remisyon sağlayabilmek ve hastalığın, hastanın yaşam kalitesi üzerindeki olumsuz etkilerini ortadan kaldırabilmektir (16,38). Uygulanan tedavilerde, DNA sentezini inhibe ederek mitozu baskılamak, epidermal hiperproliferasyonu normale döndürmek ve antiinflamatuvar etki sağlamak amaçlanır. Hastalığın immünopatogenezinin son yıllarda giderek daha iyi anlaşılmasına paralel olarak, tedaviler T hücrelerine ve T hücre kaynaklı sitokinlere odaklanmaya başlamıştır

(16). Tedavi yöntemleri; yerel tedaviler, foto(kemo)terapi ve sistemik tedaviler olarak üç başlıkta incelenebilir.

1.1.10.1. YEREL TEDAVİ

Vücut yüzeyinin %10'undan daha azının tutulduğu hafif ve orta şiddetli psoriasis tedavisinin temelini yerel tedaviler oluşturmaktadır. Şiddetli psoriasis hastalarında ise yerel ilaçlar, sistemik tedavilerle kombine olarak kullanılabilmekte ve bu tedavilerin etkinliğini artırabilmektedir. Psoriasisın yerel tedavisinde, antiproliferatif ve keratolitik etki sağlamak amacıyla kortikosteroidler, vitamin D analogları, retinoidler, kalsinörin inhibitörleri, antralin, katran, salisilik asit ve çeşitli nemlendiriciler kullanılmaktadır (39-42).

1.1.10.2. FOTO(KEMO) TERAPİ

Günümüzde yerel tedavilerle kontrol altına alınamayan, vücut yüzey alanının %5'inden fazlasının tutulduğu psoriasis olgularında, sistemik tedavilerden önce, keratinosit farklılaşmasını düzenleyici etkisi nedeniyle fototerapinin kullanılması kabul görmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan ultraviyole (UV) fraksiyonları arasında ultraviyole B (UVB, 290-320 nm), dar bant UVB (311 nm) ve ultraviyole A (UVA, 320-400 nm) bulunur. Psoralen ve UVA'nın bir arada kullanıldığı Psoralen+UVA (PUVA) tedavisi de diğer bir seçenektir (39,43,44).

1.1.10.3. SİSTEMİK TEDAVİ

Orta ya da şiddetli psoriasis vulgarisde, artropatik, eritrodermik ve püstüler psoriasisli olgularda sistemik tedavi tercih edilmektedir. Psoriasiste kullanılan sistemik tedavi ajanları arasında retinoidler, metotreksat, siklosporin A, mikofenolat mofetil, hidroksiüre sayılabilir. Şiddetli artropatik psoriasis ve eritrodermik psoriasiste kortikosteroidler; bunlara dirençli olgularda ise etanersept, infliksimab, adalimumab ve ustekinumab gibi biyolojik ajanlar tercih edilir (39).

1.1.11. KOMORBİDİTELER

Psoriasisteki komorbiditelerle ilgili çeşitli sınıflamalar mevcuttur. Basit olarak; klasik, kronik sistemik enflamasyonla ilişkili, yaşam tarzı ve tedavi ile ilgili olarak sınıflanabileceği gibi, medikal komorbiditeler, psikiyatrik/ psikolojik komorbiditeler ve komorbiditelere katkı yapan durumlar şeklinde de sınıflanabilmektedir (45,46).

Psoriatik artrit: Eklem destrüksiyonu ile giden enflamatuvar seronegatif spondiloartropati olarak tanımlanır. Psoriasisli hastalarda sıklığı %7-42'dir (47). Distal interfalangeal eklem tutulumu, asimetrik oligoartrit, simetrik poliartrit, daktilit, entezit spondilartrit ve artrit mütillans şeklinde görülebilir. Erken tanı ve tedavi eroziv artropati ve kalıcı eklem hasarını önleyeceğinden, psoriasisli hastalar mutlaka bu açıdan taranmalı, psoriatik artrit gelişimi açısından gözlenmelidir (45,48). Muayene sırasında, eklem ağrısı, sertlik, şişme, hassasiyet ve enflamatuvar ağrıyı gösteren; bel ağrısı ve bel tutukluğu, sabah tutukluğunun eşlik ettiği eklem ağrısı özellikle sorgulanmalıdır.

Obezite: Vücudun gereksiniminden fazla enerji içeren gıda alımı nedeniyle yağ dokusu oranında artış olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artması olarak tanımlanan klinik bir bulgudur. Psoriasis ve obezite arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur. Psoriasis hastalığının negatif psikososyal etkilerine sekonder sigara ve alkol kullanımının artması, yaşam kalitesinde düşme, yeme alışkanlıklarının değişmesi obeziteye neden olurken; obezitenin ortaya çıkardığı kronik pro-inflamatuvar durum, artmış yağ dokusu ve kilo artışı da psoriasis riskinde artışa neden olur (49-51).

İnsulin direnci: Endojen veya ekzojen insuline karşı ortaya çıkan biyolojik yanıtsızlıktır (52). Genetik faktörler, obezite, kullanılan ilaçlar, fiziksel aktivite kısıtlılığı ve yaşın ilerlemesi İD nedenleri arasındadır. İD; hipertansiyon, ateroskleroz, tip 2 diabetes mellitus, metabolik sendrom gibi hastalıkların gelişimine neden olarak kardiyovasküler hastalıklar ve inme riskini arttırmaktadır. Psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla daha sık İD mevcuttur ve şiddetli psoriasis hastalarında görülme sıklığı daha fazladır (7,8). Bu durumun psoriasis hastalarında görülen kronik inflamasyoma bağlı olduğu düşünülmektedir (8). Ayrıca psoriasis ve İD'nin benzer inflamatuvar yolları paylaştığı da bildirilmiştir. İD'yi göstermek için altın standart olarak kullanılan yöntem öglisemik klemp testidir ancak pahalı ve zahmetli bir test olması nedeniyle tercih edilmez (53). Bu nedenle en sık kullanılan yöntem HOMA-IR'dır. HOMA-IR; $(\text{serum glukozu}/18 \times \text{insulin})/22,5$ formülüne göre hesaplanır. Normal bireylerde HOMA-IR değeri 2.7'den düşük olarak bildirilmektedir. 2.7'nin üzeri ise değişik derecelerde İD yansıtır (54). Ayrıca İnsulin, C-peptid, glukoz, trigliserid, trigliserid/ HDL-Kolesterol oranı da İD'ni gösteren parametreler arasındadır. İnsulin: 109 pmol/dl, trigliserid: 130 mg/dl, Trigliserid/HDL-Kolesterol oranı 3 eşik değeri olarak kabul edilmiştir. Bu testlerin spesivite ve sensivite %70-85 arasındadır ve klinik pratikte sık kullanılan basit ve güvenilir testlerdir (55).

Metabolik sendrom (MS): Birçok epidemiyolojik çalışma da MS ve psoriasis ilişkisi gösterilmiş ve psoriasis hastalarında MS prevalansında anlamlı artış bildirilmiştir (56,57). Psoriasis; TNF alfa, IL-6, IL-1, IL-17, IL-22, IL-23, vasküler endotelial büyüme faktörü ve interferon- γ (IFN- γ) gibi proinflamatuvar sitokinlerin aşırı üretimi ile seyreden T hücre bağımlı inflamatuvar bir hastalıktır (58-60). Bu inflamatuvar sitokinlerin artışı sistemik insulin direnci, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres artışı, angiogenez ve hiperkoagülabileiteye dolayısıyla MS ve kardiyovasküler hastalık gelişimine de zemin hazırlar (61-63). Ayrıca psoriasis ve MS hastalarında abdominal visceral yağ dokusunda artış bildirilmiştir. Aktive makrofajlar ve T lenfositler tarafından infiltre edilmiş abdominal visceral yağ dokusundan esterleşmemiş yağ asitleri, çeşitli adipokinlerin ve TNF alfa, IL-6, resistin, leptin, vasküler endotelial büyüme faktörü ve prokoagülan faktörler gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımına neden olmaktadır (64). Ek olarak; psoriasisle yatkınlık gen lokusları olan, PSORS2, PSORS3 ve PSORS4'ün MS, tip 2 diyabet, familial hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklarına yatkınlık oluşturan gen lokuslarıyla bağlantılı olduğu düşünülmektedir (65). Sonuç olarak; psoriasisde ortaya çıkan inflamatuvar süreç, dokularda oluşan İD, artmış oksidatif stres, endotelial fonksiyon bozukluğu, hastaların obeziteye yatkınlığı gibi faktörlere bağlı olarak bu hastalarda MS gelişme riski bu hastalarda daha sık görülmektedir.

Dislipidemi: Psoriasisle aracılık eden IL-1, IL-6 ve TNF alfa, lipoprotein içeriklerinde değişikliğe yol açarlar, lipolizi artırır ve hepatik de novo yağ asidi sentezini uyarırlar (66). Yapılan çalışmalarda psoriasis şiddeti arttıkça dislipidemi prevalansında da artış bildirilmiştir (67).

Diabetes mellitus (DM): Psoriasis hastalarında DM prevalansında artma tespit edilmiştir. Bu ilişki şiddetli psoriasis hastalarında daha belirgindir (68).

Hipertansiyon (HT): Psoriasis hastalarında herhangi bir risk faktörü olmaksızın HT prevalansı yüksek bulunmuş, hastalık şiddeti ile HT prevalansında artma gözlenmiştir (69). Patofizyolojide, psoriasisdeki kronik inflamatuvar süreç, yağ dokusundan üretilen anjiyotensin 2, oksidatif stres, endotelin-1, renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeylerinde artma etkilidir.

Aterosklerotik hastalık: Psoriasis yaş, cinsiyet ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler, serebrovasküler ve periferik vasküler hastalığı da içeren aterosklerotik vasküler hastalık gelişiminde artmış risk oluşturmaktadır. Etiyopatogeneizde en önemli teori; psöriatik

marş fenomenidir. Psoriasis hastalarındaki sistemik enflamasyonun, İD yol açması ile nitrik oksit miktarındaki azalma ve adezyon moleküllerindeki artış sonucu endotelial disfonksiyon ve enflamatuvar hücrelerin artışı ile ateroskleroz, koroner arter hastalıkları ve myokard enfarktüsü (ME) gibi komorbiditeler ortaya çıkmaktadır (70). TNF alfa inhibitörleri kullanan hastalarda topikal/oral ajanlar veya fototerapi tedavisi alan hastalara göre ME riskinde %55 oranında azalma gözlenmiştir. TNF alfa inhibitörlerinin endotel fonksiyonunu düzelttiği ve CRP ve sedim düzeylerini düşürdüğü bu yolla ME önlenmesinde etkili olduğu düşünülmektedir (71).

Malignensi: Psoriasis ve kanser bağlantısı ile yapılan çalışma sonuçları çelişkilidir. 40,987 psoriasis hastasının incelendiği bir çalışmada, kanser riski normal popülasyona göre daha yüksek olarak gözlenmiştir (114/10,000 psoriasis hastasında, 95/10,000 genel popülasyon). Özellikle pankreas, lenfematopoietik kanserler/lenfoma/non-melanom deri kanseri olmak üzere kolorektal, mesane, böbrek kanseri insidansında da artma gözlenmiştir. Psoriasisın oluşturduğu kronik inflamatuvar durum, immünoşüpresif, immünomodülatör, fototerapi tedavileri, alkol ve sigara alışkanlığının artmış olmasının maligniteleri tetiklediği düşünülmektedir (72,73).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) : Aşırı bir alkol tüketimi olmaksızın hepatositlerde trigliseridin aşırı birikmesi olarak tanımlanır. Psoriasisli hastalarda obeziteden bağımsız olarak artmış bir NAYKH riski söz konusudur. Psoriasis hastalarındaki NAYKH; MS, tip 2 DM ve dislipidemi ve psöriatik artrit ile korele bulunmuştur (74,75). Eşlik eden MS veya komponentleri olanlarda ve karaciğer fonksiyon testleri iki kattan fazla yükselenlerde NAYKH'den şüphelenilmeli, uzman görüşü alınmalıdır.

İnflamatuvar barsak hastalığı (İBH) : Psoriasislerde, CH ve ülseratif kolit (ÜK) prevalansı belirgin olarak fazladır (76). Psoriasis, CH ve ÜK için yatkınlık geni 6p21 gen lokusunda bulunur. Bu alanda İBH gen lokusu IBD3 ve psoriasis ile ilgili PSORS1 lokusu da yer alır. Th17 hücreleri, IL-23 ve IL-12B reseptör genleri de psoriasis, ÜK ve CH ile bağlantılı olarak tespit edilmiştir (77-79).

Otoimmün hastalıklar: Genel popülasyona göre otoimmün hastalıkların görülme sıklığı artmış olarak gözlenmiştir. 25,341 hastadan oluşan retrospektif bir çalışmada, RA ile en fazla risk gözlenirken bunu sırasıyla, alopesi areata, çölyak hastalığı, sistemik skleroz, Sjögren sendromu, Crohn hastalığı (CH), vitiligo ve diğer hastalıklar takip etmiştir (80).

Eretil disfonksiyon: Psoriasis hastalarında seksüel/eretil disfonksiyon prevalansında artma gözlenmektedir (81). Eretil disfonksiyonun, pelvik ateroskleroz nedeniyle olduğu düşünöldüğünden, kardiyovasküler hastalıkların erken bir habercisi olabilmektedir.

Psikososyal komorbiditeler: Psoriasisi olan bireylerde anksiyete/depresyon başta olmak üzere, stres (psoriasis başlangıcı/alevlenmesinde), özgüven eksikliği/kendini suçlu ve değersiz hissetme, utanma/damgalanma hissi, sosyal izolasyon, hastalıkla ilgili bilgi eksikliği ve yanlış algı, cinsel sorunlar ve intihar düşüncesi sıklığında artma ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilediğı görölmektedir (82,83). Psoriasisteki IL-1, TNF alfa ve interferon-γ gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin nöromodölatör olarak hareket edip depresif hastalıklara aracılık ettiğı düşünölmektedir (84).

Alkol kullanımı : Psoriasis; kişinin dış göröntüsünü, psikososyal durumunu, kişisel ilişkilerini ve günlük aktivitelerini etkilediğinden bu hastalarda alkol kullanımına yatkınlık ortaya çıkabilmektedir. Aşırı alkol kullananlarda da psoriasis prevalansı artmış olarak tespit edilmiştir. NURSES' Health Study çalışmasında (82 binden fazla kadın üzerinde yapılmıştır) haftada ≥ 2 alkol tüketen kadınlarda psoriasis gelişme oranı daha yüksek olarak tespit edilmiştir (85-86).

Sigara: Psoriasis hastalarında sigara içme insidansı ve prevalansında artma saptanmıştır. Psoriasis riski, eski ve aktif içicilerde hiç içmeyenlere göre daha fazla olarak tespit edilmiş. Sigara alışkanlığı özellikle püstöler psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (85). Nikotin dendritik hücrelerin fonksiyonel kapasitesini değıştirerek ve Th1 sitokinleri indükleyerek psoriasis etiyopatogenezinde rol oynadığı bildirilmiştir (87).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışması için, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan 21.02.2017 tarihinde, 755 sayılı etik onay ve Helsinki bildirgesine uygun olarak çalışmaya katılan tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

2.1. OLGULAR

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji polikliniğine Aralık 2016 – Ocak 2018 tarihleri arasında başvuran orta veya şiddetli plak tip psoriasis tanısı almış, 18-65 yaş aralığında, en az üç ay sistemik tedavi ve 2 hafta topikal tedavi almamış olan ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan hastalar çalışmaya kabul edilmiştir. Hastalardan tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında; açlık kan glukozu ve açlık insulin düzeyi istenerek insulin direncini gösteren HOMA-IR düzeyi hesaplanmıştır. TNF alfa inhibitörü veya metotreksat tedavisinin HOMA-IR düzeyi üzerindeki etkileri karşılaştırılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- PAŞİ >10 veya PAŞİ <10, dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) >10 olan orta veya şiddetli plak tip psoriasis hastaları
- TNF alfa veya metotreksat tedavisi başlanması endikasyonu bulunması
- Son 3 ay içinde herhangi bir tedavi almamış olmaları
- 18-65 yaş aralığındaki hastalar
- İD'ne neden olabilecek sistemik veya endokrinolojik hastalığın bulunmaması
- Çalışmaya katılmaya gönüllü olmak.

Çalışma dışı tutulma kriterleri:

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeme
- TNF alfa inhibitörü (Adalimumab/Etanercept) veya metotreksat tedavisi başlanması kontrendike olan hastalar
- İD'ne neden olabilecek metabolik veya endokrinolojik hastalık tanısı almış olmak

- Hamile veya emziren hastalar
- Herhangi bir malign hastalık tanısı almış olmak

Araştırmada örnekleme oluşturan bireyler ile ilgili bilgi toplamak amacıyla araştırmacı tarafından hazırlanan ve cinsiyet, yaş, alışkanlıklar gibi sosyodemografik bilgilerini içeren sorular ile birlikte hastalığın süresi, başlama yaşı ve süresi, tedavi öyküsü, eşlik eden sistemik, dermatolojik hastalıkları sorgulayan bir “Kişisel Bilgi Formu” kullanıldı. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) kullanıldı.

Hastalar başlanacak olan tedaviye göre metotreksat tedavisi alanlar ve TNF-alfa inhibitör tedavisi alanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalardan tedaviye başlamadan önce ve tedavinin 12. Haftasında açlık kan glukozu, açlık insulin düzeyi, açlık lipid profili (total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol, VLDL kolesterol) ve C Reaktif protein (CRP) gösteren venöz kan örnekleri istendi. Venöz kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrasında saat 09:00-11:00 arasında alındı. Hastanemiz biyokimya laboratuvarında değerlendirildi. Tedavinin 12. Haftasında tedaviye yanıt olarak PAŞİ değerlendirilirken; açlık kan glukozu ve açlık kan insulin düzeyi kullanılarak HOMA-IR değeri hesaplandı. HOMA-IR düzeyi 2,7'nin üzerinde olan hastalarda insulin direncinin eşlik ettiği kabul edildi.

İstatistiksel değerlendirmede İD gösteren parametreler ile hastalık özellikleri karşılaştırıldı. Tedavi seçimine göre iki gruba ayrılan hastalarda; 3 aylık tedavi sonrası İD'nin hangi yönde etkilendiğine bakıldı. PAŞİ skorlarındaki azalma ile HOMA-IR düzeylerindeki azalma arasında korelasyon değerlendirildi.

2.2. ARAŞTIRMANIN HİPOTEZLERİ

1. Psoriasis; sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. MS; sistemik inflamasyonun ana göstergelerinden, psoriasisin ise başlıca komorbidetelerinden biridir. Psoriasisin tedavisi için kullandığımız sistemik ajanlar sistemik inflamasyonu azaltarak veya ortadan kaldırarak etki ediyorsa psoriasis iyileşirken diğer komorbid durumların da düzelmesini bekleyebiliriz.
2. MS psoriasise eşlik eden en önemli bozukluklardan biridir ve insülin direnci de MS'un belli başlı kriteridir. Metotreksat ve biyolojik ajanların etkilerinin antiinflamatuvar

olduğu düşünülür. Metoteksat konvansiyonel, biyolojik ajanlar ise yeni kuşak ilaçlardır. Yeni kuşak biyolojik ajanların daha hedefe yönelik tedaviler olması dolayısıyla İD'ni daha etkili düzelteceğı düşünölmektedir.

2.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minumum, maksimum olarak verildi. Sayısal değişkenin bağımsız iki grup karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t Test ile normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi ile yapıldı. Bağımlı grupta sayısal değişkenlerin farkları normal dağılım koşulunu sağladığında Paired t test, normal dağılım koşulunu sağlanmadığında Wilcoxon testi ile analiz edildi. Kategorik değişkenin gruplar arasındaki oranları Ki Kare Analizi ile karşılaştırıldı. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simölasyonu uygulandı. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p<0,05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza 32 hasta(19 erkek, 13 kadın) dahil edildi. Metotreksat tedavisi başlanan 17 hasta (7 hasta erkek, 10 hasta kadın), TNF alfa inhibitörleri başlanan 14 hasta (12 hasta erkek, 2 hasta kadın) çalışmaya dahil edildi (Şekil 1). Metotreksat tedavisi başlanan hastaların yaş ortalaması $33,8\pm10,5$, kilo ortalaması $65,2\pm12,1$ vücut kitle indeksi (VKİ) $23,4\pm2,9$, bel çevresi $85,6\pm11,6$ saptandı. TNF alfa inhibitörü tedavisi başlanan hastaların yaş ortalaması $34,0\pm11,1$, vücut kitle indeksi (VKİ) $25,4\pm3,6$, bel çevresi $94,9\pm11,4$ saptandı.

Tedavi başlangıç PAŞİ ortalamaları $13,6\pm6,8$ hastalık süresi $148\pm 59,8$ aydı. Metotreksat tedavisi alan hastaların başlangıç PAŞİ ortalamaları $15,4\pm7,4$ iken 12 haftalık tedavi sonrası $2,6\pm2,4$ saptandı. TNF alfa inhibitörü tedavisi alan hastaların başlangıç PAŞİ ortalamaları $15,4\pm7,4$ iken 12 haftalık tedavi sonrası $2,0\pm2,2$ saptandı.

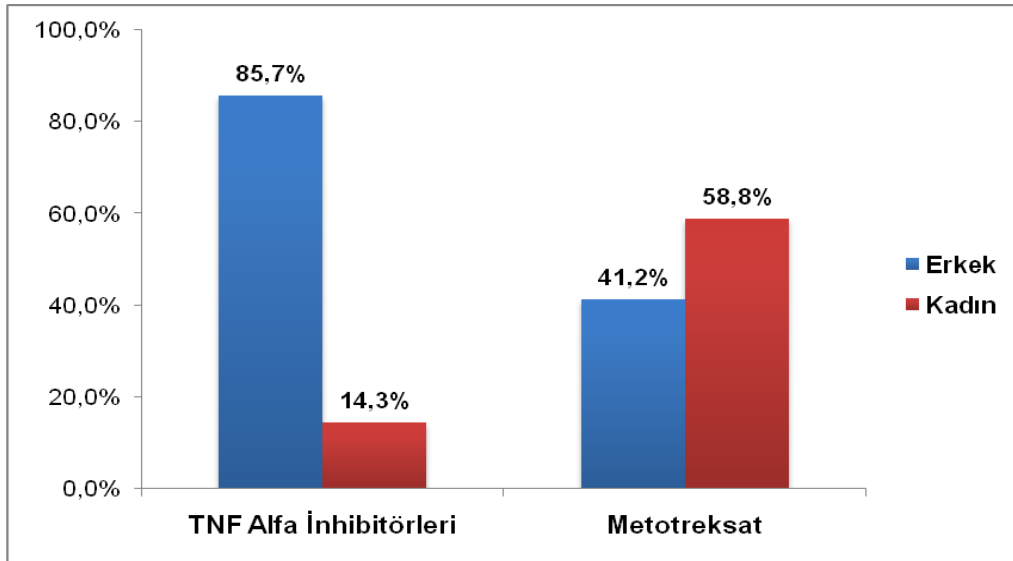
Metotreksat kullanan hastaların ikisinde, TNF alfa inhibitörü kullanan hastaların dördünde psoriatik artrit tanısı mevcuttu. 19 hastada ise tırnak tutulumu eşlik etmekteydi. Tırnak tutulumunun eşlik ettiği hastaların 17'sinde pitting, 4'ünde onikoliz, 3'ünde salmon lekesi, 3'ünde onikoliz, 2'sinde sarımsı yağlanma mevcuttu. Hastaların genel ve hastalık özellikleri tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1. Hastaların eşlik eden sosyodemografik ve hastalık özellikleri

		Tedavi		
		TNF Alfa İnhibitör	Metotreksat	p
Yaş	Ort.±SD (Min-Maks)	34,0±11,1 (21-56)	33,8±10,5 (18-53)	0,964
Cinsiyet n(%)	Erkek	12 (85,7)	7 (41,2)	0,011
	Kadın	3 (14,3)	10 (58,8)	
Kilo	Ort.±SD (Min-Maks)	78,9±9,9 (58-98)	65,2±12,1 (40-82)	0,002
Boy	Ort.±SD (Min-Maks)	176,6±8,3 (160-187)	167,7±9,0 (157-186)	0,010
VKİ	Ort.±SD (Min-Maks)	25,4±3,6 (20,3-33,8)	23,4±2,9 (19,5-29,8)	0,103
Bel çevresi	Ort.±SD (M,n-Maks)	94,9±11,4 (70-112)	85,6±11,6 (65-103)	0,034
Sigara n (%)	Var	6 (42,9)	8 (47,1)	0,815
	Yok	8 (57,1)	9 (52,9)	
Alkol	Var	1 (7,1)	2 (11,8)	0,848
	Sosyal	3 (21,4)	2 (11,8)	

Hayır	10 (71,4)	13 (76,5)	
Sistemik hastalık n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Düzenli ilaç kullanımı n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
Tırnak n (%)	10 (71,4)	9 (52,9)	0,293
Onikoliz	2 (14,3)	2 (11,8)	1,000
Pitting	8 (57,1)	9 (52,9)	1,000
Salmonpatch	3 (21,4)	0 (0,0)	0,081
Subungualhiperkeratoz	1 (7,1)	2 (11,8)	1,000
Sarımsıyağlanma	0 (0,0)	2 (11,8)	0,488
Eklemler n (%)	4 (28,6)	2 (11,8)	0,370
Hastalık süresi Ort.±SD (Min-Maks)	140,9±70,8 (60-264)	115,8±65,7 (24-240)	0,264

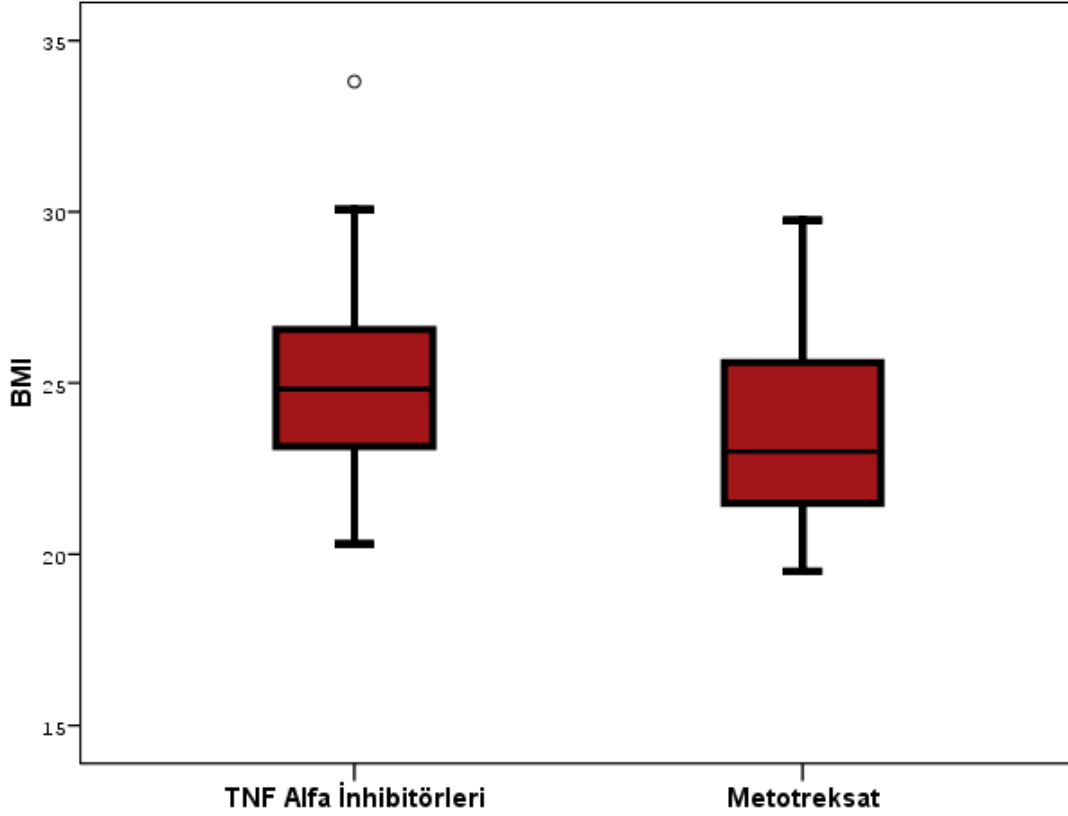
İki tedavi grubu arasında; cinsiyet(P= 0,011), kilo(P= 0,002), boy(P=0,010) ve bel çevresi(P=0,034) açısından istatistiksel fark vardı. Metotreksat başlanan hastalarda kadın oranı fazla iken, TNF alfa inhibitörü başlanan hastalarda erkek oranı fazlaydı (Şekil 1).



Şekil 1. Tedavi grupları arasında hastaların cinsiyet dağılımları

Metotreksat başlanan hastaların kilo ortalaması (65,2±12,1), TNF alfa inhibitörü başlanan hastaların kilo ortalamasından (78,9±9,9) düşük saptandı. Metotreksat başlanan hastaların boy

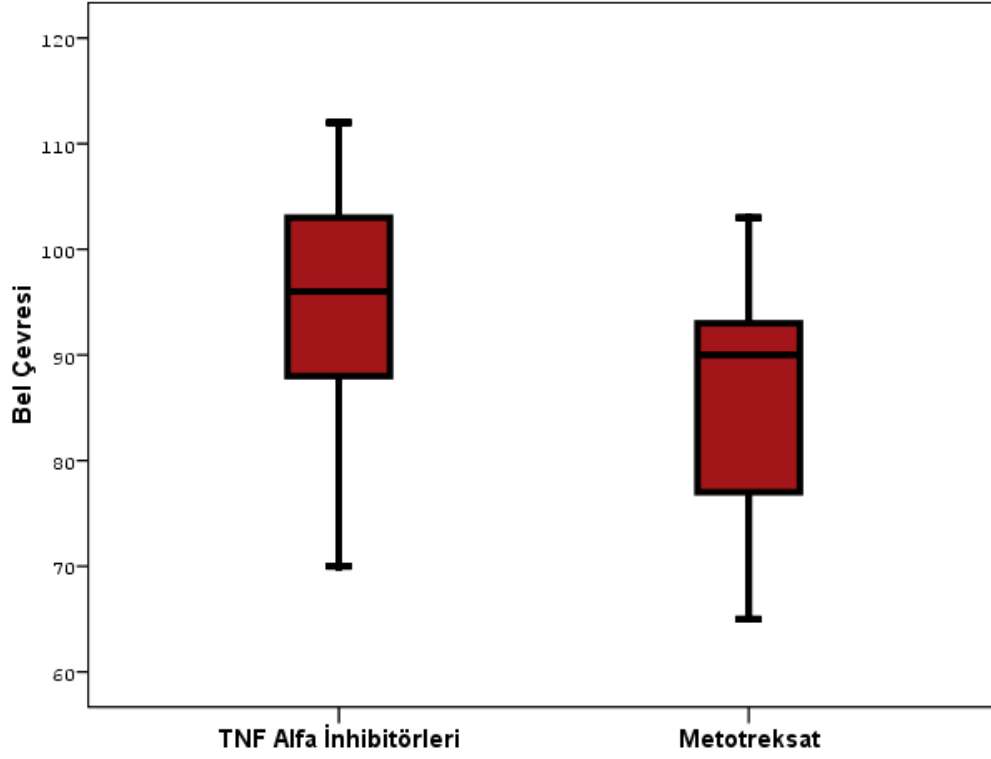
ortalaması ($167,7 \pm 9,0$), TNF inhibitörü başlanan hastaların boy ortalamasından ($176,6 \pm 8,3$) düşük olarak saptandı. Ancak her iki tedavi grubunda da VKİ ortalamasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı ($P= 0,103$) (Şekil 2).



Şekil 2.

Tedavi grupları arasında hastaların VKİ oranları

Metotreksat başlanan hastaların bel çevresi ortalaması ($85,6 \pm 11,6$), TNF alfa inhibitörü başlanan hastaların bel çevresi ortalamasından ($94,9 \pm 11,4$) düşük saptandı.



Şekil 3. Tedavi grupları arasında hastaların bel çevresi oranları

Tablo 2. Tedavi öncesi ve sonrası değerlendirilen PAŞİ skorları

		Tedavi				
		TNF Alfa İnhibitör		Metotreksat		
		Ort.±SD	Median	Ort.± SD	Median	p
PASI	Tedavi öncesi	15,4±7,4	15,5	15,4±7,4	11,7	0,200
	Tedavi sonrası	2,0±2,2	1,6	2,6±2,4	1,8	0,391
	p	<0,001		<0,001		

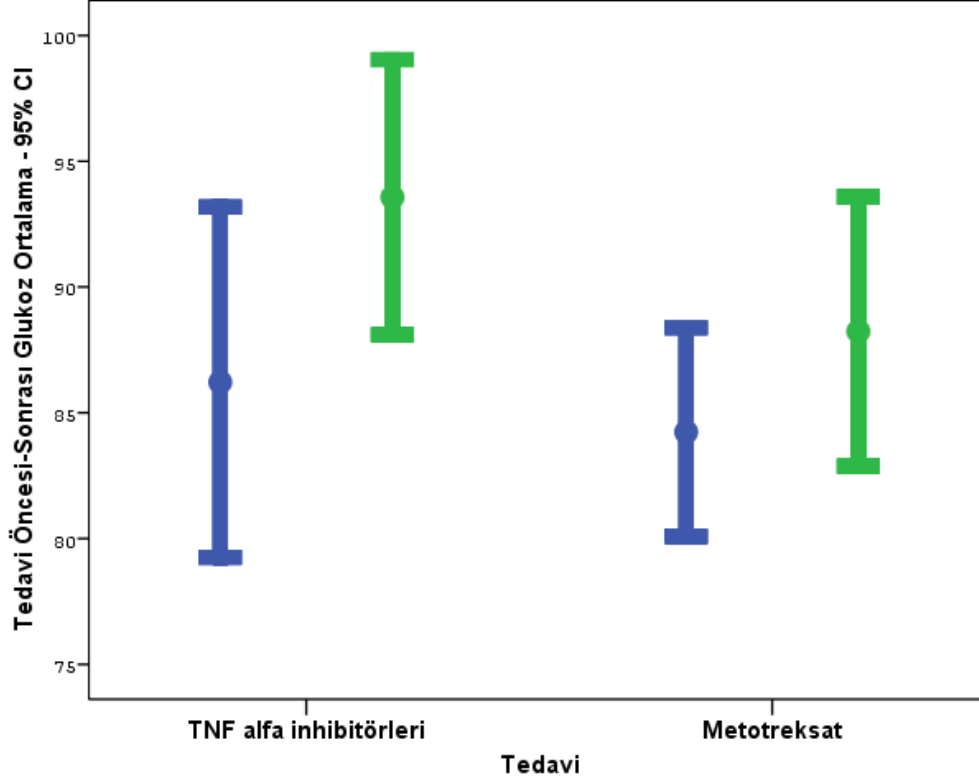
Tedavi gruplarının tedavi öncesi ve sonrası PAŞİ ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,200$ $p=0,391$). Tedavi ile her iki grupta PAŞİ düzeylerindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlıydı (her ikisi için $p<0,001$).

Tablo 3. Tedavi öncesi ve sonrası biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi

		TNF Alfa İnhibitör		Metotreksat		
		Ort.±SD	Median	Ort.± SD	Median	p
Glukoz	Tedavi öncesi	86,2±12,1	84,5	84,2±8,1	84,0	0,811
	Tedavi sonrası	93,6±9,5	92,0	88,2±10,4	84,0	0,150
	p	0,012		0,088		
İnsulin	Tedavi öncesi	12,0±6,8	10,1	7,8±3,4	7,8	0,062
	Tedavi sonrası	12,6±9,4	10,3	9,0±6,6	6,6	0,108
	p	0,683		0,906		
Glukoz/insulin	Tedavi öncesi	8,3±4,3	7,3	20,4±33,0	11,0	0,015
	Tedavi sonrası	11,6±11,0	9,1	13,1±6,4	11,9	0,112
	p	0,140		0,687		
HDL/Kolesterol	Tedavi öncesi	48,7±10,5	48,0	52,2±11,1	54,0	0,368
	Tedavi sonrası	50,7±10,0	51,9	48,3±9,7	47,0	0,493
	p	0,450		0,070		
LDL/Kolesterol	Tedavi öncesi	110,6±22,5	114,7	118,7±40,6	105,4	0,513
	Tedavi sonrası	119,9±27,3	123,2	118,3±34,3	106,1	0,893
	p	0,281		0,957		
Trigliserid	Tedavi öncesi	126,4±67,8	114,0	117,7±49,7	106,0	0,953
	Tedavi sonrası	136,3±67,9	115,7	115,2±54,5	110,5	0,487
	p	0,925		0,492		
TG/HDL	Tedavi öncesi	2,73±1,66	2,23	2,42±1,41	2,02	0,500
	Tedavi sonrası	2,95±2,09	2,33	2,56±1,67	2,40	0,552
	p	0,778		0,266		
CRP	Tedavi öncesi	5,84±3,91	3,85	3,25±1,25	3,30	0,023
	Tedavi sonrası	3,10±2,00	3,20	2,64±1,69	3,00	0,424
	p	0,001		0,075		
HOMA-IR	Tedavi öncesi	3,21±3,29	1,78	1,67±0,82	1,43	0,177
	Tedavi sonrası	3,01±2,58	2,47	1,92±1,78	1,51	0,088
	p	0,925		0,831		

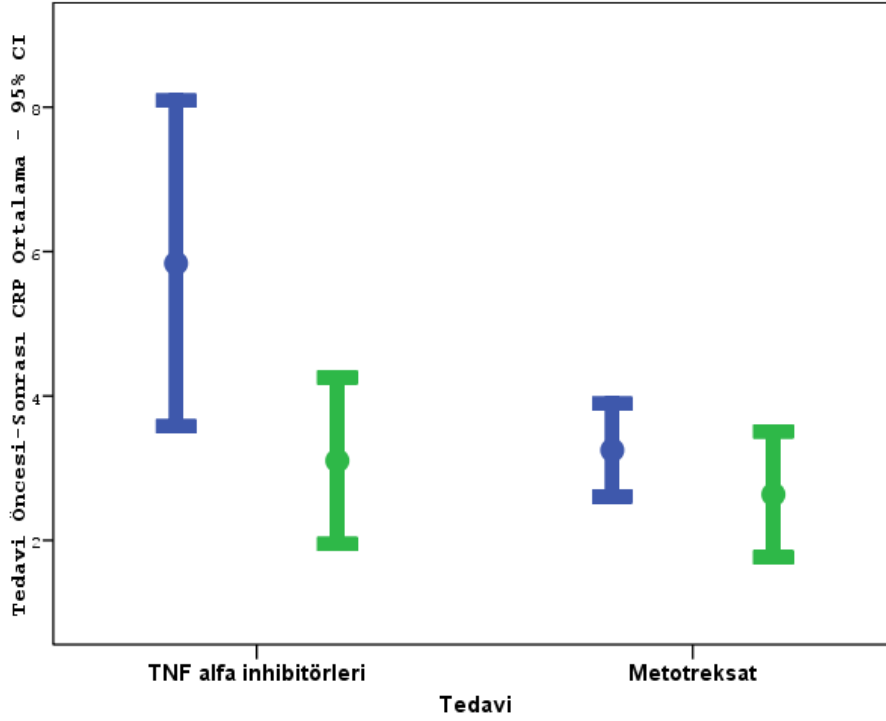
Tedavi gruplarının; tedavi öncesi ve sonrası istenen insulin düzeyi, lipid profili (trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol) ve Trigliserid/HDL kolesterol oranı gibi biyokimyasal parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. TNF alfa İnhibitörleri alanların tedavi sonrası glukoz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptandı (p=0,012) (Şekil3).

Metotreksat alanların tedavi sonrası glukoz düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanmadı ($p=0,088$). TNF alfa inhibitörleri alanların tedavi öncesi Glukoz/insulin ortalaması Metotreksat alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p=0,015$). Tedavi gruplarında tedavi sonrası Glukoz/insulin ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,122$).



Şekil 4. Tedavi öncesi ve sonrası Glukoz ortalamaları

TNF Alfa İnhibitörleri alanların tedavi sonrası C Reaktif protein (CRP) düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptandı ($p=0,001$). Metotreksat alanların tedavi sonrası CRP düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptanmadı ($p=0,075$) (Şekil 4).



Şekil 5. Tedavi öncesi ve sonrası CRP ortalamaları

Metotreksat ve TNF alfa inhibitörleri başlanan iki hasta grubu arasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası hesaplanan HOMA-IR düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptanmadı. Ancak TNF inhibitörü tedavisi alan hasta grubunda HOMA-IR düzeyi tedavi öncesi $3,21 \pm 3,29$ iken tedavi sonrasında $3,01 \pm 2,58$ düştüğü saptandı.

Her iki tedavi grubunda, tedavi öncesi ve sonrasında istenen serum insulin, glukoz/insulin ve HOMA-IR gibi insulin direncini gösteren değerler ile PAŞİ ve CRP arasında korelasyon saptanmadı.

4. TARTIŞMA

Psoriasis; immün aracılı mekanizmalarla gelişen, fiziksel, psikososyal ve kardiyovasküler komorbiditelere yol açan, kronik inflamatuvar bir deri hastalığıdır. Sıklıkla yaşamın iki döneminde pik yapar. Birinci pik; ortalama 22,5 yaşında görülürken, ikinci pikin başlangıç yaşı ortalama 55 olarak bildirilmiştir (21). Atakan ve arkadaşları tarafından yapılan 4062 psoriasis hastasının dahil edildiği çok merkezli çalışmada hastaların yaş aralığının % 29,7 16-25, %22,7 25-36, %17,9 >45, %15,6 <15, %14,1 36-45 olarak saptanmış ve yaş ortalamaları $30,2 \pm 15.0$ yıl ve %52.3'ünün erkek, %47,7'sinin kadın olduğu bildirilmiştir (88). Bizim  alışmamızda da hastaların yaş ortalamaları $33,9 \pm 10,6$ yıl olarak saptandı. Çalışmamıza dahil edilen 32 hastanın; 19'u erkek, 13'  kadın olarak saptandı. Tedavi grupları arasında metotreksat tedavisi alan hastalarda kadın oranının fazla olduğu, TNF alfa inhibitörü alan hastalarda ise erkek oranının daha fazla olduğu saptandı. Tedavi gruplarındaki kadın erkek oranlarının farklı olması grupların randomize seçiminden kaynaklanmaktadır.

Psoriasis patogeneğinde en önemli rol oynayan hücreler; T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositlerdir (9). Bu hücrelerin endojen veya ekzojen tetikleyici faktörler ile uyarımı immün sistem aktivasyonunu başlatır. Bu proinflamatuvar mediyatörlerin sistemik dolaşıma geçmesiyle de İD, endotelial disfonksiyon, oksidatif stres, anjiogenez, hiperkoagülasyon ve uzun dönemde de kardiyovasküler hasar ortaya çıkar. Ayrıca psoriasis hastalarında sigara ve alkol kullanımının artması, yaşam kalitesindeki düşüş ile birlikte sedanter yaşamın tercih edilmesi, obezitenin eşlik etmesi de komorbiditelerin gelişimine katkıda bulunur.

Obezite ve psoriasis arasında çift yönlü bir ilişki bulunmaktadır. Obezitenin ortaya çıkardığı kronik pro-inflamatuvar durum, artmış yağ dokusu ve kilo artışı da psoriasis riskinde artışa neden olur. Viseral yağlanma arttıkça TNF alfa, IL-6 ve plasminojen aktivator inhibitor tip1 (PAI-1) düzeyleri artmaktadır (89). Bu sitokinlerin benzer şekilde psoriasis hastalarında da yüksek olduğu saptanmıştır. Duarte ve arkadaşlarının Brezilya'da yaptıkları ve 296 psoriasisli hastanın dahil edildiği çalışmada; psoriasis hastalarında obezite sıklığını toplumdan daha yüksek oranda olduğu ve hastalık şiddetinin obezite ile ilişkili olduğu saptanmıştır(49). Zhang ve arkadaşlarının  in popülasyonunda obezitenin psoriasis üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada obezite ile psoriasis şiddeti ilişkili bulunmuştur (90). Naldi ve arkadaşlarının 2368 hasta ile

yaptığı çalışma da ise hafif artmış VKİ ile PAŞİ artışının paralellik gösterdiğini gözlemlemişler ve klinik olarak obez olan kişilerde bu riskin 2 kat arttığını saptamışlardır (91). Bardazzi ve arkadaşlarının biyolojik tedavi alan hastalardaki obezite ve psoriasis ilişkisini araştırmak için yaptıkları çalışmada (33 biyolojik ajan kullanan hasta) psoriasisli hastalarda obeziteyi yüksek oranda bulmuşlar, VKİ 30'dan büyük olan hastalarda PAŞİ'yi yüksek bulmuşlardır (92). Atakan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada VKİ $26,8 \pm 5,1$ saptamışlardır. Bizim çalışmamızda ise hastaların VKİ ortalaması $24,3 \pm 3,3$ (min-max 19,5-33,8), bel çevresi ölçümü ise $89,8 \pm 12,3$ (min-max 65-112) olarak saptandı. Çalışmamızda sağlıklı kontrol grubunun bulunmaması nedeniyle psoriasisli hastalar ile genel sağlıklı popülasyon arasında obezite açısından karşılaştırma yapılamadı. Ancak metotreksat ve TNF alfa inhibitörü tedavisi başlanan hastalar kendi aralarında karşılaştırıldığında VKİ ortalamasında istatistiksel açıdan fark bulunmamasına rağmen bel çevresi TNF alfa inhibitörü başlanan hastalarda daha yüksek saptandı. Bu da ikinci basamak tedavi ihtiyacı bulunan hastalarda bel çevresinin ve dolayısıyla obezitenin de daha fazla görüldüğü şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca psoriasis hastalarında obeziteyi değerlendirmede bel çevresi ölçümünün VKİ hesaplamasına göre daha duyarlı bir ölçüm olduğunu gösterebilir.

Psoriasis hastalarında oluşan kronik inflamatuvar süreç ve artmış sitokin düzeyleri; visceral yağ dokusunda proinflamatuvar adipokinlerin salınımını artırır, insulin reseptörü olan tirozin kinazın aktivitesini azaltır ve iskelet kasında glukoz-insulin aracılı yolağı inhibe ederek dokularda İD gelişmesine katkıda bulunur. Visceral yağ dokusu, hormon, sitokinler ve polipeptidler salgılayarak, endokrin bir organ gibi davranıp dislipidemi, hemostatik bozukluklar, İD, MS gelişimi gibi birçok hastalığa zemin hazırlayabilmektedir (93,94). Visceral yağ dokusundan salgılanan proinflamatuvar adipokinler; TNF alfa, IL-6, leptin, resistin, retinol bağlayıcı protein 4, lipocalin 2, IL-18, angiopoietin benzeri protein 2, CC kemokin ligand 2, CXC kemokin ligand 5 ve nikotinamid fosforiboziltransferaz iken, antiinflamatuvar özelliğe sahip adipokin adiponektindir (95-97). Yapılan çalışmalarda İD gelişimine neden proinflamatuvar adipokinlerin psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla yüksek seviyelerde olduğu ve hastalık aktivitesi ile de pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmektedir (98-100). Ayrıca sistemik tedaviler ile de proinflamatuvar adipokin seviyelerinin azaldığı, antiinflamatuvar adipokin seviyelerinin ise arttığı saptanmıştır (99). Çoban ve ark tarafından yapılan çalışmada 12 hafta metotreksat tedavisi alan 35 psoriasis hastasında tedavi sonrası leptin ve omentin seviyelerinde gerileme olduğunu saptanmıştır. Pina ve ark tarafından yapılan bir çalışmada 6 ay TNF alfa

inhibitör tedavisi alan 29 psoriasis hastasında tedavi sonrası retinol bağlayıcı protein 4 düzeyinde azalma olduğunu bildirilmiştir (101).

Ayrıca literatürde psoriasis hastalarında İD gösteren; serum insulin, glukoz/insulin oranı, HOMA-IR, TG/HDL kolesterol oranı gibi parametrelerde de artış bildirilmiştir. Uysal ve arkadaşları tarafından yapılan 58 psoriasis hastasının 30 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmada, serum insulin ve HOMA-IR düzeylerinin psoriasis hastalarında daha yüksek olduğu ve bu değerlerin PAŞİ ve CRP artışı ile de pozitif korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Bu çalışmanın sonucunda serum insulin ve HOMA-IR düzeylerinin hastalık aktivitesini değerlendirmek için kullanılabileceği vurgulanmıştır (102). Dhara ve arkadaşları tarafından yapılan 40 psoriasis, 46 kontrol grubunun dahil edildiği bir çalışmada da benzer şekilde psoriasis hastalarında serum insulin ve HOMA-IR düzeylerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (103).

Ek olarak, Miroslav ve ark tarafından yapılan çalışmada 66 psoriasis hastası ve 40 sağlıklı kontrol grubu alınmış ve psoriasis hastalarında açlık insulin seviyeleri, HOMA-IR ve pankreas beta hücrelerinden insulin sekresyonu değerlendirmek için kullanılan HOMA beta hücre indeksleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek saptanmıştır (104). Rajabba ve ark tarafından yapılan, 60 hafif ve orta şiddetli psoriasis hastasını 60 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada psoriasis hastalarının serum insulin ve HOMA-IR seviyelerini kontrol grubuna oranla yüksek saptanmıştır. Ayrıca serum inflamatuvar adipokinler, insulin seviyeleri ve HOMA-IR düzeylerinin de hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (105).

Tobin ve ark'nın VKİ, bel çevresi ve HOMA-IR değerlerinin PAŞİ skorları ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada 103 psoriasis hastasında PAŞİ'nin açlık insulin ve HOMA-IR düzeyleri ile ilişkili olduğu ve psoriasis de inflamasyon şiddeti arttıkça İD'nin de kötüleşebileceği vurgulanmıştır (106). Tüm bu çalışmalar değerlendirildiğinde; psoriasis hastalarında İD'nin sık görülen bir komorbidite olduğu ve hastalık sürecini de olumsuz yönde etkilediği düşünülebilir. Gelecekte İD'ni gösteren parametreler; hekimler tarafından hastalık şiddetini ve prognozunu değerlendirmek amacıyla kullanılabilir.

Sistemik tedavilerden antiinflamatuvar etkinliği olan metotreksat ve TNF alfa inhibitörlerinin İD gelişimi ve dolayısıyla uzun dönemde MS, kardiyovasküler hastalıklar gibi komorbiditeleri azaltabileceği ile ilgili çalışmalar bulunmaktadır. 2014 yılında Costa ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 210 psoriatik artriti bulunan hastalarda metotreksat

ve TNF alfa inhibitörlerinin MS komponentlerine etkileri araştırılmış. 24 haftalık tedavi sonrası TNF alfa inhibitörü alan hastalarda bel çevresi, serum trigliserid ve glukoz düzeyinde azalmanın, HDL kolesterol düzeyinde ise artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Bu nedenle de TNF alfa inhibitörlerinin MS gelişimini azaltmada daha etkili olduğu bildirilmiştir (107). Roubille ve arkadaşları tarafından yayınlanan romatoid artrit, psoriasis, psoriatik artrit gibi immün aracılı inflamatuvar hastalıkların dahil edildiği bir metaanalizde metotreksat, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, kortikosteroidler ve TNF alfa inhibitörlerinin kardiyovasküler komorbiditelere etkisi incelenmiştir. Bu hastalarda TNF alfa inhibitörlerinin ve metotreksatın ME, inme ve majör kardiyak hastalıkları azalttığı bildirilmiştir. Ancak iki tedavi arasında farklılık saptanmamıştır (108).

Puig ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 255 psoriasis hastasında etanersept tedavisinin kardiyometabolik faktörlere etkisi değerlendirilmiştir. Oniki hafta etanersept tedavisi alan hastaların tedavi sonrası serum glukoz, total kolesterol, trigliserid, HDL kolesterol ve LDL kolesterol seviyelerinde farklılık saptanmamıştır (109). Bizim çalışmamızda da 12 hafta metotreksat ve TNF alfa inhibitörü tedavisi alan psoriasis hastaları değerlendirildi. Tedavi gruplarının; tedavi öncesi ve sonrası serum trigliserid, HDL kolesterol, LDL kolesterol düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Psoriasis hastalarında antiinflamatuvar etkili bir ajan olan metotreksatın İD azalttığı bildirilmiştir. Rajabba ve ark tarafından yapılan 60 kronik plak tip psoriasis hastası ve 60 kontrol grubunun dahil edildiği çalışmada metotreksat ve topikal katran tedavilerinin adipokin seviyeleri ve İD üzerine olan etkileri karşılaştırılmıştır. Psoriasis hastalarında kontrol grubuna kıyasla serum insulin seviyeleri ve HOMA-IR düzeylerinin daha yüksek, insulin duyarlılığını gösteren QUICKI' nin ise daha düşük düzeyde olduğu ve psoriasis şiddetinin insulin seviyeleri ve HOMA-IR düzeyi ile pozitif korelasyon gösterdiği bildirilmiştir. 12 haftalık tedavi sonrası ise katran ve metotreksat tedavileri karşılaştırıldığında, metotreksat ile tedavi edilen hastalarda proinflamatuvar adipokin, serum insulin ve HOMA-IR düzeylerinde daha fazla düşüş olduğu saptanmıştır (105). Literatürde metotreksatın psoriasisli hastalarda primer hastalığın tedavisinin yanında kronik inflamasyonu azaltarak vasküler hastalık gelişim insidansını da azalttığı ve folik asit ile kombinasyona edildiğinde homosistein düzeylerini de azaltarak vasküloprotektif etkinin artacağı bildirilmiştir (110). Bizim çalışmamızda 12 hafta metotreksat tedavisi alan 17 hastanın tedavi sonrası insulin direncini gösteren serum insulini, glukoz/insulin oranı ve HOMA-IR düzeylerinde değişiklik saptanmadı.

Psoriasis ve İD gelişimi patogeneğinde önemli rol oynayan TNF alfa'yı inhibe ederek etki gösteren TNF alfa inhibitörlerinin de İD gelişimini azalttığı ile ilgili çalışmalar yayınlanmıştır. Kofoed ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında TNF alfa inhibitörlerinin İD ve insulin duyarlılığı üzerine olan etkisi değerlendirilmiştir. Oniki hafta etanersept tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası serum glukoz, insulin ve HOMA-IR düzeylerinde azalma saptanmıştır (111). Pina ve arkadaşları tarafından 29 psoriasis hastası ile yapılan çalışmada, 6 ay adalimumab tedavisi alan hastalarda tedavi sonrası serum glukoz ve insulin seviyeleri, glukoz/insulin oranları ve HOMA-IR düzeyinde azalma, insulin duyarlılığını gösteren QUICKI'de ise artış tespit edilmiştir. Tedavi sonrası lipid profilinde değişiklik saptanmamıştır (101). Bizim çalışmamızda ise TNF alfa inhibitörleri başlanan 15 psoriasis hastasında tedavi öncesi ve tedavi sonrası hesaplanan PAŞİ skoru ve CRP düzeyinde gerileme saptanmasına rağmen HOMA-IR düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı gerileme saptanmadı. Ancak HOMA-IR düzeyi tedavi öncesi $3,21 \pm 3,29$ iken tedavi sonrasında $3,01 \pm 2,58$ düştüğü saptandı. PAŞİ ve CRP düzeylerinde gerileme olmasına rağmen HOMA-IR düzeyinde azalmanın olmaması; psoriatik plakların gerilemesini sağlayan tedavi dozu ve süresinin İD'nin gerilemesini sağlayan tedavi dozu ve süresi ile aynı olmamasından kaynaklanıyor olabilir.

Metotreksat ile TNF alfa inhibitörleri karşılaştırıldığında ise her iki tedavi grubunun hastalık süresi ve hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmadı. Her iki tedavi grubunda PAŞİ skorlarındaki gerileme istatistiksel olarak anlamlıydı. Ancak her iki grupta PAŞİ skorlarında gerileme izlenirken, inflamasyonun göstergesi olan CRP düzeyindeki azalma sadece TNF alfa inhibitörü alan hastalarda saptandı. HOMA-IR düzeylerinde ise her iki tedavi arasında farklılık saptanmadı. Bununla birlikte TNF alfa inhibitörü alan hastalarda HOMA-IR düzeyi tedavi öncesi $3,21 \pm 3,29$ iken tedavi sonrasında $3,01 \pm 2,58$ düştüğü izlenirken, metotreksat tedavisi alan hastalarda HOMA-IR düzeyi tedavi öncesi $1,67 \pm 0,82$ iken tedavi sonrası $1,92 \pm 1,78$ saptandı. TNF alfa inhibitörü alan hastalarda psoriatik lezyonlarda ve inflamasyon göstergesi olan CRP de azalmanın olmasıyla birlikte HOMA-IR düzeyinde istatistiksel olarak farklılık saptanmaması örneklem sayısının küçük olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre; psoriasis hastalarında kullanılan metotreksat ve TNF alfa inhibitörleri ile PAŞİ'de gerileme saptanırken, her iki tedavinin insulin direncine etkileri arasında fark bulunmamıştır. Bu da sistemik inflamasyonun derideki göstergesi olan psoriasisin iyileşirken diğer komorbid internal bozukluk olan insülin direncinin etkilenmediğini göstermektedir. Bunun

iki nedeni olabilir: Derideki lezyonların gerilemesini sağlayan tedavi dozu ve süresi, insülin direncinin düzelmesi için yeterli değildir ya da örneklem istatistiksel olarak yeterli değildir. Bu nedenle daha büyük örneklem sayılarla geniş kesitli araştırmalara gerek vardır.



SONUÇLAR

1. Psoriasis hastalarında konvansiyonel bir tedavi olan metotreksat ve ikinci basamakta kullanılan TNF alfa inhibitörlerinin insulın direncine etkisi karşılaştırıldığında, her iki tedavi arasında anlamlı fark yoktur.
2. Bunun iki nedeni olabilir: Derideki lezyonların gerilemesini sağlayan tedavi dozu ve süresi, insülin direncinin düzelmesi için yeterli değildir ya da örneklem istatistiksel olarak yeterli değildir.
3. Sonuçların doğrulanabilmesi için örneklem sayısı geniş olan ve takip süresi uzun olan çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

5. KAYNAKLAR

1. Grozdev I, Korman N, Tsankov N: Psoriasis as a systemic disease. Clin Dermatol 2014;32:343-50.
2. Boehncke WH, Boehncke S: More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. Swiss Med Wkly 2014;144:w13968.
3. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. Exp Dermatol 2011;20:303-7.
4. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. Exp Dermatol 2011; 20: 81–87.
5. Bastard JP, Maachi M, Lagathu C et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. Eur Cytokine Netw 2006; 17: 4–12.
6. Groeneveld MP, Huang-Doran I, Semple RK. Adiponectin and leptin in human severe insulin resistance - diagnostic utility and biological insights. Biochimie 2012; 94: 2172–2179.
7. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT et al. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. Int J Dermatol 2010; 49: 642–646.
8. Boehncke S, Thaci D, Beschmann H et al. Psoriasis patients show signs of insulin resistance. Br J Dermatol 2007; 157: 1249–1251.
9. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. Lancet. 2007;21:263-271.
10. Kundakcı N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Int J Dermatol. 2002;41:220-4.
11. Türsen Ü. Psoriasis etyolojisi. Dermatose. 2007;6:195-214.
12. Görgülü A, Akgün N. Psoriasis familyal yansımalar. T Klin Dermatol. 1998;8:81-3.
13. Dinçer N. Psoriasis vulgaris hastalarında 25-hidroksivitamin D3 düzeyi: olgu-kontrol çalışması (tez). Edirne: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2015.
14. Güneş AT, Altiner D. Psoriasis tarihçesi ve epidemiyolojisi. T Klin Dermatol. 2005;13:14.
15. Bieber T. Other types of dermatitis. In: Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC, Landthaler M (Eds.). Dermatology. 3rd ed. Italy: Springer-Werlag; 2009;30:427-31.
16. Gülekon A. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). Dermatoloji. (3. baskı). İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri 2008;745-60.
17. Traub M, Marshall K. Psoriasis-pathophysiology, conventional, and alternative approaches to treatment. Alternative Medicine. 2007;12:319-30.
18. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: Epidemiology. Clin Dermatol. 2007;25:535–46.

19. James WD, Berger TG, Elston DM. Andrew's Diseases of Skin Clinical Dermatology; 10th ed. Canada, Saunders Elsevier 2006;193-202.
20. Raychaudhuri SP, Farber EM. The prevalence of psoriasis in the world. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001;15:16-7.
21. Barker JN. Genetic aspects of psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2001;26:321-25.
22. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ (eds). *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, (7th ed). Vol.1, New York, McGraw Hill, 2008:169-94.
23. Erkek E. Psoriazis etyopatogenezi. *T Klin Dermatol Özel Sayı.* 2008;1:1-14.
24. De Jong EM. The course of psoriasis. *Clin Dermatol.* 1997;15:687-92.
25. Bonifati C, Ameglio F. Cytokines in psoriasis, *Int J Dermatol.* 1999;38:241-51.
26. Ali M, Whitehead M. Clearance of chronic psoriasis after eradication therapy for *Helicobacter pylori* infection. *JEADV.* 2008;22:753-4.
27. Gudjonsson JE, Johnston A, Sigmundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. *Clin Exp Immunol.* 2004;135:1-8.
28. Chang YT, Chou CT, Yu CW, Lin MW, Shiao YM, Chen CH. Cytokine gene polymorphisms in Chinese patients with psoriasis. *Br J Dermatol.* 2007;156:899-905.
29. Smith CH, Barker JNWN. Psoriasis and its management. *BMJ* 2006;333:380-4.
30. Ergun T. Psoriasis etyopatogenezi. *Türkderm* 2008;42:8-22.
31. Blok S, Vissers WH, van Duijnhoven M, van de Kerkhof PC, Aggravation of psoriasis by infections. *Eur J Dermatol.* 2004;14:259-61.
32. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol.* 2007;25:606-15.
33. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2000;25:107-10.
34. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruption, Pustular Dermatitis, and Erythroderma. In: James WD, Berger TG, Elston DM (Eds). *Andrews' Diseases of the Skin Clinical Dermatology*. 10th ed. Canada: Elsevier Inc; 2006:191-205.
35. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroglu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji cilt 1, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri;* 2008:21-2.
36. Erkin G. Psoriazisde tanı koydurucu dermatopatolojik bulgular. *T Klin J Dermatol-Special Topics* 2008;1:21-23.
37. Akkaya BV, Ceyhan M. Psoriazisde tanı ve ayırıcı tanı. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;13:62-7.

38. Iversen L, Dauden E, Segaert S, Freeman K, Magina S, Rigopoulos D, Thaci D. Reformulations of well-known active ingredients in the topical treatment of psoriasis vulgaris can improve clinical outcomes for patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017 Nisan;17.
39. Akyol M, Alper S, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E, Onsun N, Özarmağan G, Şentürk N, Yaylı S. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Türkderm*. 2016;50:1-1.
40. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
41. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.
42. Ruzicka T, Assmann T, Lebwohl M. Potential future dermatological indications for tacrolimus ointment. *Eur J Dermatol* 2003;13:331-42.
43. Zanolli M. Phototherapy treatment of psoriasis today. *J Am Acad Dermatol* 2003;49:78-86.
44. Cantürk MT, Aydın F. Psoriyazis tedavisinde fototerapi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:80-3.
45. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV: Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol* 2015;90:9-20.
46. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al: Guidelines of care for the management of psoriasis and Psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:826-50.
47. Boehncke WH, Qureshi A, Merola JF, et al: Diagnosing and treating psoriatic arthritis: an update. *Br J Dermatol* 2014;170:772-86.
48. Radtke MA, Reich K, Blome C, Rustenbach S, Augustin M: Prevalence and clinical features of psoriatic arthritis and joint complaints in 2009 patients with psoriasis: results of a German national survey. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:683-91.
49. Duarte GV, Oliveira Mde F, Cardoso TM, et al: Association between obesity measured by different Parameters and severity of psoriasis. *Int J Dermatol* 2013;52:177-81.
50. Carrascosa JM, Rocamora V, Fernandez-Torres RM, et al: Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:31-44.
51. Ni C, Chiu MW: Psoriasis and comorbidities: links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2014;7:119-32.
52. Insulin resistance. <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/insulin+resistance>.
53. Buchanan TA, Watanabe RM, Xiang AH. Limitations in surrogate measures of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4874-6.

54. McLaughlin T, Abbasi F, Cheal K, et al. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med* 2003;139:802-9.
55. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, et al. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003;26:3320-5.
56. Singh S, Young P, Armstrong AW. Relationship between psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:663-677.
57. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68:654-662.
58. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, et al. Interleukin 17A: Toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71: 141-150.
59. Luan L, Han S, Wang H, et al. Down-regulation of the Th1, Th17, and Th22 pathways due to anti-TNF- α treatment in psoriasis. *Int Immunopharmacol.* 2015;29:278-284.
60. Canavese M, Altruda F, Ruzicka T, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in the pathogenesis of psoriasis—a possible target for novel therapies? *J Dermatol Sci.* 2010;58:171-176.
61. Arican O, Aral M, Sasmaz S, et al. Serum levels of TNF- α , IFN- γ , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, and IL-18 in patients with active psoriasis and correlation with disease severity. *Mediat Inflamm.* 2005;2005:273-279.
62. Frieder J, Ryan C. Psoriasis and cardiovascular disorders. *G Ital Dermatol Venereol.* 2016;151:678-693.
63. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32:343-350.
64. Wolk K, Sabat R. Adipokines in psoriasis: an important link between skin inflammation and metabolic alterations. *Rev Endocr Metab Disord.* 2016;17:305-317.
65. Aurangabadkar SJ: Comorbidities in psoriasis. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013;79:10-7.
66. Bacchetti T, Campanati A, Ferretti G, Simonetti O, Liberati G, Offidani AM: Oxidative stress and psoriasis: the effect of antitumour necrosis factor- α inhibitor treatment. *Br J Dermatol* 2013;168:984-9.
67. Ma C, Harskamp CT, Armstrong EJ, Armstrong AW: The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol* 2013;168:486-95.
68. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ: Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149:84-91.
69. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ: The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens* 2013;31:433-42.
70. Boehncke WH, Boehncke S, Tobin AM, Kirby B. The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol* 2011;20:303-7.

71. Wu JJ, Poon KY: Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:650-1.
72. Kimball AB, Schenfeld J, Accortt NA, Anthony MS, Rothman KJ, Pariser D: Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the U.S.A.: 2005-09. *Br J Dermatol* 2014;170:366-73.
73. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR: Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol* 2009;129:2604-12.
74. Gisondi P, Targher G, Zoppini G, Girolomoni G: Non-alcoholic fatty liverdisease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:758-64.
75. Miele L, Vallone S, Cefalo C, et al: Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol* 2009;51:778-86.
76. Cohen AD, Dreiherr J, Birkenfeld S: Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:561-5.
77. Aslanidis S, Pырpasopoulou A, Douma S, Triantafyllou A: Tumor necrosis factor- α antagonist-induced psoriasis: yet another paradox in medicine. *Clin Rheumatol* 2008;27:377-80.
78. Wolf N, Quaranta M, Prescott NJ, et al: Psoriasis associated with pleiotropic susceptibility loci identified in type II diabetes and Crohn disease. *J Med Genet* 2008;45:114-6.
79. Cargill M, Schrodi SJ, Chang M, et al: A large-scale genetic association study confirms IL12B and leads to the identification of IL23R as psoriasis-risk genes. *Am J Hum Genet* 2007;80:273-90.
80. Wu JJ, Nguyen TU, Poon KY, Herrinton LJ: The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol* 2012;67:924-30.
81. Goulding JM, Price CL, Defty CL, Hulangamuwa CS, Bader E, Ahmed I: Erectile dysfunction in patients with psoriasis: increased prevalence, an unmet need, and a chance to intervene. *Br J Dermatol* 2011;164:103-9.
82. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ: Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol* 2004;45:155-9.
83. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ: Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:512-8.
84. Machado-Pinto J, Diniz Mdos S, Bavoso NC: Psoriasis: new comorbidities. *An Bras Dermatol* 2016;91:8-14.
85. Higgins E: Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2000;25:107-10.
86. Poikolainen K, Reunala T, Karvonen J, Lauharanta J, Kärkkäinen P: Alcohol intake: a risk factor for psoriasis in young and middle aged men? *BMJ* 1990;300:780-3.

87. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al: Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-7.
88. Atakan N, Yazıcı A.C, Özarmağan G, İnalöz H.S, Gurer M.A, Sabuncu İ, Kiremitçi Ü, Alper S, Aytekin S, Arıcan Ö, Polat M, Doğan S, Aldinç. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *Journal of Dermatology* 2016; 43: 298–304.
89. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U: Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol* 2011;20:81-7.
90. Zhang C, Zhu KJ, Zheng HF, et al: The effect of overweight and obesity on psoriasis patients in Chinese Han population: a hospital based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:87-91.
91. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al: Cigarette smoking, BMI, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case –control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-7.
92. Bardazzi F, Balestri R, Baldi E, et al: Correlation between BMI and PASI in patients affected by moderate to severe psoriasis undergoing biological therapy. *Dermatologic Therapy* 2010;23:14-9.
93. Gürer MA, Gökalp H: Psoriasis ve obezite. *Türkderm* 2012;46:3-6.
94. Mehta S, Farmer JA: Obesity and inflammation: A new look at an old problem. *Curr Atheroscler Rep* 2007;9:134-8.
95. Puig L: Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011;25:1007-11.
96. Furuhashi M, Fucho R, Görgün ZC, et al: Adipocyte/macrophage fatty acid binding proteins contribute to metabolic deterioration through actions in both macrophages and adipocytes in mice. *J Clin Invest* 2008;118:2640- 50.
97. Fernandez-Real JM, Lopez-Bermejo A, Casamitjana R, Ricart W: Novel interactions of adiponectin with the endocrine system and inflammatory parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2714-8.
98. Coimbra S, Oliveira H, Reis F et al. Circulating adipokine levels in Portuguese patients with psoriasis vulgaris according to body mass index, severity and therapy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1386–1394.
99. Kawashima K, Torii K, Furuhashi T et al. Phototherapy reduces serum resistin levels in psoriasis patients. *Photodermatol photoimmunol Photomed* 2011; 27: 152–155.
100. Johnston A, Arnadottir S, Gudjonsson JE et al. Obesity in psoriasis: leptin and resistin as mediators of cutaneous inflammation. *Br J Dermatol* 2008; 159: 342–350.
101. T. Pina, S. Armesto, R. Lopez-Mejias, F. Genre, B. Ubilla, M.A. Gonzalez-Lopez, M.C. Gonzalez-Vela, A. Corrales, R. Blanco, M.T. Garcia-Unzueta, J.L. Hernandez, J. Llorca, M.A. Gonzalez-Gay. Anti-TNF- α therapy reduces retinol binding protein 4 serum level in non-diabetic patients with psoriasis: a 6-month prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; doi:10.1111/jdv.13005.

102. Uysal S, Yılmaz FM, Karatoprak T, Artüz F, Cumbul NU. The levels of serum pentraxin3, CRP, fetuin-A and insulin in patients with psoriasis. *Eur Med Pharmacol Sci.* 2014; 18: 3453-3458.
103. Dhara S, Dasgupta A, Rout J.K, Banerjee U, Dasgupta S, Ghosh A. Clinico- Biochemical Correlation Between Psoriasis and Insulin Resistance. *Ind J Clin Biochem* (Jan-Mar 2015) 30(1):99–
104. Miroslav Z, Zecevic R.D, Hajdukovic Z, Mijuskovic M, Djuric P, Jovic Z, Grdinic A, Petrovic M, Terzic B, Pejovic J, Sekulovic L.K. Psoriasis is the independent factor for early atherosclerosis: A prospective study of cardiometabolic risk profile. *Vojnosanit Pregl* 2016; 73:1094-1101.
105. Rajappa M, Rathika S, Munisamy M, Chandrashekar L, Thappa D.M. Effect of Treatment with methotrexate and coal tar on adipokine levels and indices of insulin resistance and sensitivity in patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015. Doi: 10.1111/jdv.12451.
106. Costa L, Caso F, Atteno M, Puente A.D, Darda M.A, Caso P, Ortolan A, Fiocco U, Ramonda R, Punzi L, Scarpa R. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. *Clin Rheumatol* 2014;33:833-839.
107. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gilliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2015;74:480–489.
108. Puig L, Strohal R, Fuiman J, Pedersen R, Szumski A, Koenig A.S, Robertson D, Drexel H. Cardiometabolic biomarkers in chronic plaque psoriasis before and after etanercept treatment. *J Dermatolog Treat* 2014; 25:470-481.
109. Prodanovich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, Kirsner RS. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:262-267.

EK-1

HASTA TAKİP FORMU

**ORTA - ŞİDDETLİ PLAK TİP PSORİASİS HASTALARINDA, TNF ALFA
İNHİBİTÖRLERİ VE METOTREKSAT TEDAVİLERİNİN İNSULİN DİRENCİNE
ETKİLERİ**

HASTA NO:

CİNSİYET- YAŞ:

ALİŞKANLIKLAR: SİGARA:

ALKOL:

BMI:

KİLO:

BOY:

BEL ÇEVRESİ:

TANI (KLİNİK-HİSTOPATOLOJİK):

HASTALIK SÜRESİ:

PASI:

PSORIATİK ARTRİT: VAR

YOK

TIRNAK TUTULUM: VAR

YOK

DAHA ÖNCE ALMIŞ OLDUĞU TEDAVİLER:

EK SİSTEMİK HASTALIKLAR: (malignite, KVS, enfeksiyon...)

DÜZENLİ KULLANDIĞI İLAÇLAR:

SOYGEÇMİŞ: (ailede psoriasis, ca ... öyküsü)

Skor	0	1	2	3	4	5	6
Eritem							
İnfiltrasyon	0	1	2	3	4	-	-
Deskuamasyon		Hafif	Orta	Şiddetli	Çok şiddetli		
Alan %	0	1-9	10-29	30-49	50-69	70-89	90-100

Baş:

0.1(E+S+I)A

Kol:

0.2(E+S+I)A

Gövde:

0.3(E+S+I)A

Bacak:

0.4(E+S+I)A

TETKİKLER:

GLUKOZ:

İNSÜLİN:

T. KOLESTEROL:

LDL KOL:

HDL KOL:

TG:

ÜRE:

KREATİNİN:

ÜRİK ASİT:

CRP:

ALT:

AST:

TFT:

TSH:

T4:

T3:

TAM KAN SAYIMI:

METABOLİK SENDROM KRİTER:

- Abdominal obezite: (E>94 CM, K>80 CM)
- AKŞ>100 mg/dl veya tip 2 dm tanısı
- KB>130/85 mmhg veya ilaç tedavisi altında HT
- TG>150 mg/dl veya ilaç tedavisi altında hiperlipidemi
- HDL Kol E <40 mg/dl K< 50 mg /dl

EK-2 ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Damla Demir

Doğum yeri ve tarihi : 23.12.1988- Balıkesir

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Evli

İletişim adresi ve telefonu: Acıbadem mahallesi, Çeçen sokak, Alyap sitesi, C blok,
Daire:7 ÜSKÜDAR/İSTANBUL. 0507 624 1767

Yabancı dili

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

1994-2002: Mehmetçik İlköğretim Okulu- Balıkesir

2002-2006: Yalova Anadolu Öğretmen Lisesi- Yalova

2006-2013: Bülent Ecevit Üniversitesi, Tıp Fakültesi- Zonguldak

2014-2018: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi hastalıklar Kliniği

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

2013-2018: Asistan doktor

IV- Mesleki Deneyimi

09.2013-12.2013: Tokat Yeşilyurt Devlet Hastanesi- Pratisyen doktor

01.2014- 2018: Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şişli Hamidiye Etfal Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi, Deri ve Zührevi hastalıklar Kliniği- Asistan doktor

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

Deri ve Zührevi hastalıklar derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Dermatoskopi

Psoriasis

Posterler

Yaygın kutanöz bulgularla prezente olan bir sarkoidoz olgusu: olgu sunumu

Anüler lezyonlarda ayırıcı tanı: atipik pitiriyazis rozealı - bir olgu sunumu

Diskoid lupus eritematozusun metotreksat ve topikal takrolimus ile başarılı tedavisi: bir olgu sunumu

Ailesel sarkoidoz: iki olgu sunumu

Atopik dermatitli bir bebekte Kaposi'nin variselliform erüpsiyonu

Ailesel morfea: olgu sunumu

Periorbital ekimoz (rakun belirtisi): sistemik amiloidoz tanısı konulan bir olgu sunumu

Streptokok enfeksiyonuna bağlı elin nötrofilik dermatozu: bir olgu sunumu

VII- Bilimsel Etkinlikleri

Dermatoskopi kursu

Dermatopatoloji kursu

Alerji kursu

Lenfoma kursu

Mezoterapi kursu

Botulinum toksin uygulamaları

XXII.Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu 2015

XXVI. Ulusal Dermatoloji Kongresi

XXIII. Prof. Dr. Lütfü Tat Sempozyumu 2017

IDEA Congress 2018



EK-3 TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 01/12/2017-E.18650



T.C SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 48865165-020

Konu : Dr. Damla DEMİR'in Tez Onayı Hk.

İSTANBUL ŞİŞLİ HAMİDİYE ETFAL S.U.A.M.

Hastanenizde Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniğinde uzmanlık öğrencisi olan Dr. Damla DEMİR'in tez konusu eleştirilen yönlerin giderilmesi şartı ile uygun bulunmuş olup tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. Onay formu ve 2 (iki) adet hakem değerlendirme formu ekte sunulmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

e-imzalıdır

Prof.

Dr. Ali

İhsan

TAŞÇI

Dekan V.

Adres:Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye

Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40

Elektronik Ağ:<http://sbu.edu.tr>

Bilgi için: Şeyda DELİKGÖZ

Unvanı: Veri Hazırlama ve Kontrol İşletmeni

Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıştır

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Adı Soyadı	Damla Demir
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Deri ve Zührevi Hastalıkları
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu,
Akademik Kurulumuzda
değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Fatih Göktaş

Akademik Kurul Karar Tarihi:	28.11.2017
Karar No:	4
Tez Konusu:	() Uygundur. (X) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur () Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. () Uygun değildir.

Ek:

1- Tez konusu onay formu

2- Tez konusu hakem değerlendirme formu

TEZ KONUSU ONAY FORMU

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	Damla Demir
Telefon:	0507 624 1767
E-Posta:	damlagul88@hotmail.com
Uzmanlık Dalı:	Deri ve zührevi hastalıklar
Eğitim Kurumu:	Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal EAH
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	03.01.2014
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	03.05.2018
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	İlknur Kıvanç Altunay
Telefon:	0532 262 9608
E-Posta:	ialtunay@gmail.com

1-Tez Başlığı/Konusu: Kronik plak tip psoriasis hastalarında TNF alfa inhibitörleri ve Metotreksat tedavilerinin insülin dirençlerine etkilerinin karşılaştırılması
2-Araştırma sorusu: Psoriasis komorbiditeleri sıkolan bir hastalıktır. Metabolik sendrom ve bu sendromun komponentlerinden olan insülin direnci sık karşılaştığımız bir komorbiditedir. Sorumuz şudur: Sık kullandığımız tedavilerden metotreksat mı yoksa TNF alfa inhibitörleri mi insülin direncini daha etkili düzeltmektedir?
3-Araştırmanın amacı: Amacımız; İnflamatuar bir hastalık olan psoriasis hastalarında TNF alfa inhibitörleri ve metotreksat tedavilerinin insülin direncine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu: Kronik plak tip psoriasis tanısı alan hastalar
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri: • Çalışmamıza Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, 18-65 yaş aralığında , sigara içmeyen, beden kitle indeksi normal sınırlarda olan, en az 2 hafta topikal tedavi veya 3 ay sistemik herhangi bir tedavi almayan, herhangi bir sistemik veya endokrinolojik hastalığı bulunmayan ve sistemik tedavi olarak TNF alfa inhibitörleri veya Metotreksat başlanma endikasyonu olan psoriasis hastaları

dahil edilecektir.

- 18 yaşından küçük, gebe veya emziren, PKOS, tiroid hastalığı, Diyabetes mellitus gibi herhangi bir endokrinolojik hastalığı, malignitesi veya kronik sistemik hastalığı olan, psoriasis hastalığı için tedavi almakta olan, OKS veya herhangi bir hormon ilacı kullanan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmeyecektir.

6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:

Laboratuar tetkikleri: Glukoz ve insülin düzeyleri

İnsülin rezistansı index (HOMA-IR) seviyeleri : (serum glukozu/18 x insülin)/22,5

7-Araştırmanın türü ve tasarımı:

Tek merkezli, prospektif çalışma

Hedeflenen örneklem büyüklüğü: 70

Çalışma süresi: 6 ay

Çalışmamıza Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran, 18-65 yaş aralığında , sigara içmeyen, beden kitle indeksi normal sınırlarda olan, en az 2 hafta topikal tedavi veya 3 ay sistemik herhangi bir tedavi almayan, herhangi bir sistemik veya endokrinolojik hastalığı bulunmayan ve sistemik tedavi olarak TNF alfa inhibitörleri veya Metotreksat başlanma endikasyonu olan psoriasis hastaları dahil edilecektir. Hastaların yaş, cinsiyet gibi sosyodemografik özellikleri kaydedilecek ve boy, kilo, bel çevresi, kalça çevresi, ek sistemik hastalık, ilaç kullanımı, sigara alışkanlığı, hastalık süresi gibi özellikleri sorgulanacaktır. Deri muayeneleri yapılacak. Hastalık şiddeti hastanın vücut alanının tutulum yüzdesi ve lezyonların eritem, skuam, infiltrasyon gibi özellikleri puanlanarak Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) ile hesaplanacaktır. Psoriasis alan şiddet indeksi orta ve şiddetli olan ve sistemik tedavi olarak TNF alfa inhibitörleri veya metotreksat başlanma endikasyonu bulunan hastalar çalışmaya dahil edilecek. Bu tedavilerin başlanması için gerekli olan tetkikler tedavi kılavuzlarına uygun olarak istenecek. (Böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri,lipid profili, hemogram ve C reaktif protein başta olmak üzere) Ayrıca tüm hastalardan 12 saatlik açlık sonrası glukoz ve insülin seviyelerinin değerlendirilmesi için tedavi öncesi ve tedavinin 12. Haftası olmak üzere 2 defa venöz kan örneği alınacak. İnsülin rezistansı index (HOMA-IR) seviyeleri (serum glukozu/18 x insülin)/22,5 formülüne göre hesaplanacak. Elde edilen verilerde, Psoriasis hastalarında endike olan TNF alfa inhibitörleri ve Metotreksat tedavilerinin insülin direncine olan etkileri karşılaştırılacak ve istatistiksel anlamlılığı değerlendirilecektir.

8- Araştırma hipotezi:

Psoriasis; inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Kronik inflamasyon; entodelyal

disfonksiyon, insülin direnci, ateroskleroza neden olmaktadır. Bu da uzun dönemde koroner arter hastalığı, miyokardiyal enfarktüs, inme gibi kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur. Erken dönemde başlanan tedavi ile ortaya çıkabilecek insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların önlenebileceğini düşünmekteyiz. Metotreksat geleneksel ve görece ucuz bir tedavi iken TNF alfa blokerleri yeni ve pahalı tedavilerdir. Yeni tedavilerin hastalık üzerine daha etkili dolayısıyla komorbiditelere ve insülin direncine de daha etkili olması beklenmektedir.

9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi: 70 Plak tip psöriazis hastası
Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır. İstatistiksel analiz için SPSS 15.0 for Windows programı kullanılacaktır.

10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:
Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca olarak verilecek. Bağımsız grupta sayısal değişkenlerin karşılaştırmaları normal dağılım koşulu sağlandığında Student t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi yapılacak. Gruplarda oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapılacak. Koşulların sağlanamadığı durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulanacak.. İstatistiksel alfa anlamlılık seviyesi $p < 0,05$ olarak kabul edilecek.

11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:
Psoriasis genetik ve çevresel komponentler ile ilişkili deri, saç, tırnak ve eklemleri tutan, aktivasyon ve remisyon periyodları ile karakterize kompleks kronik inflamatuvar sistemik hastalıktır. Bu hastalarda kronik inflamasyon; endotelial disfonksiyon, insülin direnci, ateroskleroza neden olmaktadır. Bu da uzun dönemde koroner arter hastalığı, miyokardiyal enfarktüs, inme gibi kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarının ortaya çıkmasına neden olur . Psoriasis, endotelial disfonksiyon ve insülin direnci arasındaki ilişkinin açıklaması; psoriasis tetikleyen IL1, IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve Tnf alfanın devamlı salınımından kaynaklanan kronik inflamasyonun varlığıdır. Çalışmalarda psoriasis hastalarında kullanılan sistemik tedavi ve biyolojik ajan tedavilerinin kullanımı ile oluşabilecek komorbiditelerin azaltılabileceği vurgulanmıştır. Literatürde Metotreksat ve TNF alfa inhibitörlerinin kronik inflamasyonu, dolayısıyla da insülin direncini gösteren parametreleri azalttığı bildirilmiştir. Ancak hangi tedavinin insülin direncini daha fazla azalttığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma da ; İnflamatuvar bir hastalık olan psoriasis hastalarında TNF alfa inhibitörleri ve metotreksat tedavilerinin insülin direncine olan etkilerinin araştırılması ve sekonder ortaya çıkabilecek komorbiditelerin erken dönemde saptanması hedeflenmiştir.

12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:

Tez danışmanı

Kontrol edilmiştir ve uygundur.

İmza

Sakarya Üniversitesi
Sağlık Bilimleri Fakültesi
Şişli Hamidiye Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Prof. Dr. İbrahim K. Altunay
Deri ve Zührevi Hastalıklar
A.B.D. Eğitim / İdari Soruml.
Dip. No: 28998 / 36680

**Form bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

**Tez konusu onay formu tez danışmanı ve istatistik uzmanından danışmanlık alınarak uzmanlık öğrencisi tarafından doldurulduktan sonra eğitim kurumun yönetiminden uygunluk alınır. Daha sonra form anabilim dalı tez konusu değerlendirme editörüne gönderilir. Editör formu tez konusu değerlendirme hakemlerine gönderir. Hakemlerin ve editör düzeltme isteği durumunda uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına iade, olumlu görüşü durumunda onay için anabilim dalı başkanlığına gönderir. Anabilim dalı akademik kurulu görüşünü gerekçeleriyle beraber oluşturur ve Dekanlığa gönderir. Dekanlık sonucu uzmanlık öğrencisi ve tez danışmanına bildirir. (Kuruluş aşamasında form EBYS ile Dekanlığa gönderilmelidir.)*

3. madde: Araştırmanın amacı ya da amaçları yazıldıktan sonra, amacın tanımlama, karşılaştırma, ilişkilendirme, uyum belirlemek gibi nitelermelerini belirtir.

4. madde: Araştırma materyalleri ve popülasyon tarif edilmelidir. Hastalığın tanımı, hastaların ve kontrollerin özellikleri, deney hayvanları kullanılacaksa nitelikleri tanımlanmalıdır. Bu maddede ayrıca araştırma materyallerinin nereden sağlanacağı (gönüllü hastalar veya sağlıklı insanlar, arşiv verileri, deney ortamı vb) yazılmalıdır.

6. madde: Sağ kalım, komplikasyon, laboratuvar bulgusu, hastanın geri bildirimleri veya bulguları gibi değişkenler yazılmalıdır.

7. madde: Araştırmanın türü belirtilip tasarımı yazılmalıdır. Örneğin deneysel hayvan çalışması, ilaç çalışması, deneysel ilaç dışı çalışma, randomizasyon olup olmadığı ve niteliği, kontrolü olup olmadığı, retrospektif veya prospektifliği, kesitsel, khort çalışma gibi tasarım tam olarak yazılmalıdır.

9. madde: Örneklem sayısının belirleme yöntemi ve nasıl belirlendiği yazılmalıdır.

TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	Tez başlığı tezin konusunu ve amacını yansıtmaktadır
2-Araştırma sorusu:	Açık ve net bulunmuştur.
3-Araştırmanın amacı:	Psöriasis tedavisinin farklı bir yönünü araştırmayı amaçlamıştır. Uygun bulunmuştur
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Yeterli ve uygundur
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Uygundur
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Uygundur
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Amaca uygun tasarlanmıştır
8- Araştırma hipotezi:	Uygun ve orjinaldir
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Uygun ve yeterlidir
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Uygundur
11-Araştırmanın orijinalliği ve bilime katkısının açıklaması:	Çalışmada belirtilen tedavi modalitelerinin insülin direncini azalttığı ayrı ayrı bildirilmişken, bu yöntemlerin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle sonuc literatüre katkı sağlayacaktır..
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Çalışma bu tedavi yöntemlerinin etkinlik ve costeffektif özelliklerinin gözden geçirilmesini sağlayacaktır. Çalışmanın sonucu erken tedavi edilen hastalarda komorbiditelerin de azaltılması açısından katkı sağlayacağından değerli bulunmuştur
Hakemin kararı	(...xxxx.....) Tez konusu uygundur. (.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI: KURUMU:	Hakem 1

TARİH:	23.11.2017
--------	------------



****Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.***

*****Lütfen değerlendirmelerinizi açıklayınız.***



TEZ KONUSU HAKEM DEĞERLENDİRME FORMU

	DEĞERLENDİRME
1-Tez Başlığı/Konusu:	Kronik plak tip psoriasis hastalarında TNF alfa inhibitörleri ve Metotreksat tedavilerinin insülin dirençlerine etkilerinin karşılaştırılması
2-Araştırma sorusu:	Psöriaziste metotreksat mı yoksa TNF alfa inhibitörleri mi insülin direncini daha fazla düzeltmektedir?
3-Araştırmanın amacı:	İnflamatuar bir hastalık olan psoriasis hastalarında TNF alfa inhibitörleri ve tedavilerinin insülin direncine olan etkilerinin karşılaştırılmasıdır.
4-Araştırma materyalleri, popülasyonu:	Kronik plak tip psoriasis tanısı alan hastalar
5-Dahil etme ve hariç tutma kriterleri:	Dahil etme: 18-65 yaş aralığında , sigara içmeyen, beden kitle indeksi normal olan, en az 2 hafta topikal tedavi veya 3 ay sistemik herhangi bir tedavi almamış, herhangi bir sistemik veya endokrinolojik hastalığı bulunmayan ve sistemik TNF alfa inhibitörleri veya Metotreksat başlanma endikasyonu olan psoriasis hastaları. Dahil etmeme: 18 yaşından küçük, gebe veya emziren, PKOS, tiroid hastalığı, diyabet mellitus gibi herhangi bir endokrinolojik hastalığı, malignitesi veya kronik hastalığı olan, psöriazis hastalığı için tedavi almakta olan, OKS veya herhangi bir ilaç kullanan ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışmaya dahil edilmez.
6-Araştırmanın birincil sonuç değişkenleri:	Laboratuvar tetkikleri: Glukoz ve insülin düzeyleri insülin rezistansı index (HOMA-IR) seviyeleri : (serum glukozu/18 x insülin)/22,5
7-Araştırmanın türü ve tasarımı:	Tek merkezli, prospektif çalışma
8- Araştırma hipotezi:	Psöriazis; inflammatuar sistemik bir hastalıktır. Kronik inflamasyon; endokrin disfonksiyon, insülin direnci, ateroskleroza neden olmaktadır. Bu da uzun vadede koroner arter hastalığı, miyokardiyal enfarktüs, inme gibi kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Erken dönemde başlanarak insülin direnci, ortaya çıkabilecek insülin direnci, metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalıkların önlenebileceğini düşünmekteyiz. Metotreksat geleneksel ve görece ucuz bir ilaçtır. TNF alfa blokerleri yeni ve pahalı tedavilerdir. Yeni tedavilerin hastalık üzerindeki etkisi dolayısıyla komorbiditelere ve insülin direncine de daha etkili olması beklenebilir.
9-Örneklem sayısı ve belirleme yöntemi:	Hedeflenen örneklem büyüklüğü: 70 Örneklem büyüklüğü G*Power Version 3.1.6 programı ile hesaplanmıştır.
10-Araştırmada kullanılacak istatistik yöntemler:	Tanımlayıcı istatistikler; kategorik değişkenler için sayı ve yüzde, sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, minimum, maksimum, ortanca olarak verilecek. Gruplar arası karşılaştırmalar için t test, normal dağılım koşulu sağlandığında t test, normal dağılım koşulu sağlanmadığında Mann Whitney U testi yapılacaktır. Oranların karşılaştırılması Ki Kare Analizi ile yapılacaktır. Koşulların sağlanmadığında durumlarda Monte Carlo simülasyonu uygulanacaktır. . . istatistiksel alfa anlam

11-Araştırmanın orijinallliği ve bilime katkısının açıklaması:	Psoriasis genetik ve çevresel komponentler ile ilişkili deri, saç, tırnak ve eklemlerle ilişkili bir hastalıktır. Bu hastalarda kronik inflamasyon; endotelial disfonksiyon, insülin direnci, ateroskleroza neden olmaktadır. Bu da uzun dönemde koroner arter hastalığına, miyokardiyal enfarktüs, inme gibi kardiyovasküler hastalık komplikasyonlarına neden olur. Psoriasis, endotelial disfonksiyon ve insülin direnci ile ilişkili bir hastalıktır. Psoriasis ile ilişkili inflamatuvar sitokinlerin salınımının devamı salınımından kaynaklanan kronik inflamasyonun varlığıdır.
	psoriasis hastalarında kullanılan sistemik tedavi ve biyolojik ajan tedavilerinin ile oluşabilecek komorbiditelerin azaltılabileceği vurgulanmıştır. Literatürde TNF alfa inhibitörlerinin kronik inflamasyonu, dolayısıyla da insülin direnci parametreleri azalttığı bildirilmiştir. Ancak hangi tedavinin insülin direncini azalttığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışma da; inflamatuvar biyomarkörlerin psoriasis hastalarında TNF alfa inhibitörleri ve metotreksat tedavilerinin insülin direnci üzerindeki etkilerinin araştırılması ve sekonder ortaya çıkabilecek komorbiditelerin önlenmesi için değerlendirilmesi hedeflenmiştir.
12-Açıklamak istediğiniz diğer konular:	Çalışma konusunu orijinal bulmakla birlikte araştırmacıya birkaç önerim olacaktır: 1. Dahil etme kriterlerine beden-kitle indeksi normalliğini eklemek doğru olacaktır; insülin direnci olasılığını bias yaratarak düşürmüş olursunuz anormale bir grup yaratmalısınız 2. Tüm sistemik hastaları dışlamak da güçlük yaratabilir; örneğin hipertansiyon dışlama kriteri midir? İnsülin direncini etkileyebilecek sistemik hastalar listelenmeli ve onlar dışlama kriteri olmalıdır (ve ilaçlar da dahil) 3. Hastaların topikal steroid almamasına da dikkat edilmeli (çalışma öncesi süresince) 4. Çalışmada araştırılacak gruplar net olarak ayrılıp, örneklem büyüklükleri olarak verilmemiştir. Örneğin kontrol grubu alınacak mı? Sağlıklı kontrol grubu artmış mıdır sorusunun cevabı da verilmeli 5. 6 aylık bir süre bu prospektif çalışma için çok azdır 6.
Hakemin kararı	(.....) Tez konusu uygundur. (.....√.....) Tez konusu açıklanan eksiklikler giderilmesi şartı ile uygundur. Tekrar değerlendirilmeye gerek yoktur. (.....) Açıklanan eksiklikler giderildikten sonra tez konusu tekrar değerlendirilmelidir. (.....) Tez konusu uygun değildir. Yeni tez konusu önerisi gönderilmelidir.
HAKEM ADI SOYADI:	Hakem 2
KURUMU:	
TARİH:	24.11.2017

**Bilgisayar ortamında doldurulmalıdır.*

***Lütfen değerlendir*