



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM
BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ DERİ VE
ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ**

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM SORTİLİN DÜZEYİNİN
HASTALIK ŞİDDETİ VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Gamze TAŞ AYGAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2020



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ ANKARA DIŞKAPI YILDIRIM
BEYAZIT SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ DERİ VE
ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ**

**PSORİASİS HASTALARINDA SERUM SORTİLİN DÜZEYİNİN
HASTALIK şİDDETİ VE SUBKLİNİK ATEROSKLEROZ İLE
İLİŞKİSİ**

Dr. Gamze TAŞ AYGAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Bengü ÇEVİRGEN CEMİL

ANKARA 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini her fırsatta bizimle paylaşmaktan çekinmeyen, hastaya olan yaklaşımı, merhameti ve hiçbir zaman eksilmeyen öğrenme ve öğretme isteği ile bana daima örnek olan değerli hocam kliniğimiz eğitim ve idari sorumlusu Sayın Doç. Dr. Müzeyyen Gönül'e,

Tezimin her aşamasında sonsuz desteği ve sabrı ile benden emeğini ve bilgisini esirgemeyen, asistanlık sürecim boyunca birlikte severek çalıştığım tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Bengü Çevirgen Cemil'e,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve mesleki deneyimlerini bizimle paylaşan, yardımlarını esirgemeyen kliniğimizin değerli hocaları ve uzmanları Sayın Prof. Dr. Ülker Gül, Doç. Dr. Selda Pelin Kartal, Doç. Dr. Filiz Canpolat, Doç. Dr. Hatice Ataş, Uzm. Dr. Damla Atacan, Uzm. Dr. Havva Kaya Akış, Uzm. Dr. Bilgen Gençler'e,

Her biriyle çalışmaktan büyük keyif aldığım ve güzel anılar biriktirdiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Kliniğimizin tüm hemşirelerine, personellerine ve sekreterlerine,

Tezimin istatistik aşamasında büyük yardımları olan, ilgisini ve desteğinin esirgemeyen Dr. Hatice Aygar'a,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan, hayatım boyunca sevgi, şefkat ve desteklerini esirgemeyen, her zaman arkamda büyük bir güç olarak hissettiğim anneme, babama ve kardeşime,

Hayatı paylaştığım, her daim bana yol gösteren, bizi her şeyden önde tutan, sevgisi ve desteğiyle hep yanımda olan sevgili eşim İsmail'e

Ve hayatımıza güneş gibi doğan, göz aydınlığım, biricik oğlum, cennet kuşum Ahmet Tuğrul'a

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Gamze Taş Aygar

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT.....	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSORİASİS	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etyoloji	3
2.1.5. Patogenez	4
2.1.6. Klinik	6
2.1.7. Ayırıcı Tanı.....	8
2.1.8. Histopatoloji	8
2.1.9. Tanı	8
2.1.10. Hastalık Şiddeti.....	9
2.1.11. Komorbid Hastalıklar	9
2.1.12. Tedavi	17
2.2. SORTİLİN	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1 LABORATUVAR METODLARI	24
3.1.1. Biyokimyasal İnceleme.....	24
3.1.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının (KİMK) ve Femoral İntima-Media Kalınlığının (FİMK) Ölçümü	25
3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	25
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA	34

6. SONUÇ.....	41
7. KAYNAKLAR.....	42
EKLER.....	54
EK 1 :AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU	54
EK 2: PSORİASİS VULGARİS HASTA VERİ FORMU	57
EK-3: ETİK KURUL KARARI.....	58
ÖZGEÇMİŞ	60



SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	: Açlık kan şekeri
BDGF	: Beyin ilişkili büyüme faktörü
CD271	: Düşük afiniteli p75NT reseptörü
CRH	: Kortikotropin salgılatıcı hormon
DbUVB	: Dar band Ultraviyole B
DH	: Dendritik hücreler
DM	: Diyabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
ELİSA	: Enzyme-linked immune-sorbent assay
FİMK	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HLA	: Human lökosit antijen
HOMA-IR	: Homeostasis model assessment of insulin resistance- İnsulin Direnci
ICAM	: İntersellüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon gama
IL	: İnterlökin
IRS-1	: İnsülin reseptörü substratı 1
KAH	: Koroner arter hastalığı
KİMK	: Karotis intima media kalınlığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LDL-R	: Düşük dansiteli lipoprotein reseptörü
MDH	: Myeloid dendritik hücre
MHC	: Major histokompatibilite kompleks
MI	: Miyokard infarktüsü
MS	: Metabolik sendrom
NASH	: Nonalkolik steatohepatit
NAYKH	: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NGF	: Sinir büyüme faktörü
NGF	: Sinir büyüme faktörü

PDF Eraser Free

NK	Doğal öldürücü
NO	Nitrit oksit
NT	Nörotropin
NTR-1	Nörotensin reseptör-1
NTR-2	Nörotensin reseptör-2
NTR-3	Nörotensin reseptör-3
oksHDL	OksideHDL
oksLDL	Okside LDL
OML	Okside modifiye lipoproteinler
p75NTR	Düşük afiniteli nörotropin reseptörü
PAI-1	Plazminojen aktivasyon inhibitörü-1
PAŞİ	Psoriasis alan şiddet indeksi
PCSK9	Proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9
PDH	Plazmositoit dendritik hücre
PSORS	Psoriasis susceptibility gene
RA	Romatoid Artrit
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TG	Trigliserit
Th	Yardımcı T hücre
TNF	Tümör nekrozis faktör
Trk	Tropomiyozin reseptör kinaz (yüksek afiniteli nörotropin reseptörü)
VCAM	Vasküler adezyon molekülü
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok düşük dansiteli lipoprotein

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Psoriasise eşlik eden hastalıklar	10
Tablo 2. Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	12
Tablo 3. Çalışmaya dahil etme kriterleri	23
Tablo 4. Çalışmadan hariç tutma kriterleri.....	23
Tablo 5. Çalışma gruplarını oluşturan bireylerin cinsiyete göre dağılımı.....	26
Tablo 6. Çalışma grubunun sigara içme, alkol tüketimi, vücut kitle indeksi ve abdominal obezite açısından karşılaştırılması	27
Tablo 7. Çalışma grubunun insülin direnci, lipid profili, bel çevresi ve vücut kitle indeksinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	28
Tablo 8. Çalışma grubunda sortilin düzeylerinin dağılımı ve karşılaştırılması.....	29
Tablo 9. Çalışma grubunun intima media kalınlıklarının ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırılması.....	29
Tablo 10. Çalışma grubunun intima media kalınlık ortalamaları ile sortilin seviyesinin korelasyon katsayıları.....	30
Tablo 11. Çalışma grubunun insülin direnci, lipid profili, bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile sortilin düzeylerinin korelasyon kat sayıları	31
Tablo 12. Hasta grubunun sortilin düzeyi, karotis ve femoral intima media kalınlıkları ile hastalık süresi ve psoriasis alan şiddet indeksi korelasyon katsayıları	31
Tablo 13. Hasta grubunun insülin direnci, lipid profili, bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile sortilin düzeylerinin korelasyon kat sayıları	32
Tablo 14. Hasta grubunun sortilin düzeyi, karotis ve femoral intima media kalınlıklarının tırnak tutulumu, sigara içimi ve alkol tüketimine göre karşılaştırılması	33

Psoriasis Hastalarında Serum Sortilin Düzeyinin Hastalık Şiddeti Ve Subklinik Ateroskleroz İle İlişkisi

ÖZET

Amaç

Psoriasis genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamatuvar süreç, psoriatik komorbiditelerin gelişiminden sorumludur. Psoriasisin, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir. Sortilin ateroskleroz, VLDL sekresyonu, makrofajlara LDL alımı ve köpük hücre oluşumu, inflamatuvar sitokin salgısı ve hepatik steatoz ile ilişkili bir proteindir. Tip 2 DM, kardiyovasküler sistem hastalıklarında ve metabolik sendromda serum sortilin düzeyinin ateroskleroz şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Psoriatik epitelde de sortilin miktarı artmış olarak gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda serum sortilin düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkisini ve bu durumun subklinik ateroskleroza göstermek için kullanılabilişliğini değerlendirmek istedik. Psoriasis hastalarında serum sortilin düzeyinin değerlendirildiği ilk çalışma olması nedeniyle de orijinal bir çalışmadır.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza Dermatoloji polikliniğine başvuran ve son üç ay içinde psoriasis için herhangi bir sistemik tedavi almamış 33 psoriasis hastası ve 33 sağlıklı gönüllü dahil edildi. Her iki grubun bel çevresi ve vücut kitle indeksi kayıt edildi; HOMA-IR, serum lipit ve sortilin düzeyleri ölçüldü. Karotis ve femoral intima-media kalınlıkları (KİMK-FİMK) USG ile ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen psoriasis hastalarının demografik özellikleri, psoriasisin şiddeti (PAŞİ), başlangıç yaşı ve toplam süresi ile tırnak tutulumu varlığı gibi bulgular kaydedildi.

Bulgular

Ortalama serum sortilin seviyesi hasta grubunda 6.20 ± 3.11 ng/mL, kontrol grubunda 7.82 ± 4.97 ng/mL olarak bulundu. Her iki grupta serum sortilin seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p = 0.729$). Serum sortilin seviyeleri ile hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p =$

0.597). Hastaların sağ ve sol KİMK değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p=0.012$, $p=0.020$). FİMK değerleri açısından her iki grup arasında anlamlı fark yoktu. hastalarda serum sortilin düzeyi ile sağ KİMK arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p= 0.031$).

Sonuç

Psoriasis hastalarında serum sortilin düzeyi ile PAŞİ değeri arasında ilişki bulunamamıştır. Hasta ve kontrol grubu arasında da sortilin seviyeleri açısından anlamlı fark yoktur. Ancak, hasta grubumuzda sortilin seviyesi ile sağ KİMK arasında pozitif ilişkinin saptanması sortilin subklinik aterosklerozun göstergesi olabileceğini doğrulamıştır. Komorbid durumları ortaya çıkmış psoriasis hastalarında serum sortilin düzeyinin değerlendirildiği yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: psoriasis, sortilin, ateroskleroz

Evaluation Of The Level Of Serum Sortilin And Its Relationship Between Disease Severity And Subclinic Atherosclerosis In Psoriasis Patients

ABSTRACT

Aim

Psoriasis is a systemic inflammatory disease that occurs with the effect of environmental triggers in individuals with genetic predisposition. The inflammatory process is responsible for the development of psoriatic comorbidities. It is suggested that psoriasis is an independent risk factor for atherosclerosis and cardiovascular diseases. Sortilin is a protein associated with atherosclerosis, VLDL-C secretion, LDL-C uptake into macrophages and foam cell formation, inflammatory cytokine secretion, and hepatic steatosis. There are studies showing that serum sortilin level is associated with atherosclerosis severity in type 2 DM, cardiovascular system diseases and metabolic syndrome. In psoriatic epithelium, the amount of sortilin is shown to be increased. In our study, we wanted to evaluate the relation of serum sortilin level with disease severity and the usability of this condition to show subclinical atherosclerosis. It is an original study because it is the first study to evaluate the level of serum sortilin in psoriasis patients.

Materials and Methods

33 psoriasis patients and 33 healthy volunteers who applied to the Dermatology outpatient clinic and did not receive any systemic treatment for psoriasis in the past three months were included to our study. Waist circumference and body mass index of both groups were recorded; HOMA-IR, serum lipid and sortilin levels were measured. Carotid and femoral intima-media thicknesses (CIMT-FIMT) were measured by USG. Demographic characteristics, the severity of psoriasis (PASI), age of onset, total duration and presence of nail involvement of patients included in the study were recorded.

Results

The mean serum sortilin level was 6.20 ± 3.11 ng / mL in the patient group and 7.82 ± 4.97 ng / mL in the control group. There was no statistically significant

difference between serum sortilin levels in both groups ($p = 0.729$). There was no statistically significant relationship between serum levels of sortilin and disease severity ($p = 0.597$). The right and left CIMT values of the patients were significantly higher than the control group ($p = 0.012$, $p = 0.020$). There was no significant difference between the two groups in terms of FIMT values. There was a statistically significant relationship between serum sortilin level and right CIMT in patients ($p = 0.031$).

Conclusion

In psoriasis patients, no relation was found between serum sortilin level and PASI value. There is no significant difference between the patient and control groups in terms of sortilin levels. However, the positive correlation between the level of sortilin and the right CIMT in our patient group confirmed that sortilin may be an indicator of subclinical atherosclerosis. There is a need for new studies evaluating the level of serum sortilin in patients with psoriasis who have comorbid conditions.

Keywords: psoriasis, sortilin, atherosclerosis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkan; öncelikli olarak deri ve eklemleri tutan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1). İnflamatuvar süreç, kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dahil, psoriatik komorbiditelerin gelişiminden sorumludur. Psoriasisın, ateroskleroz ve KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ileri sürülmektedir (2).

Nörotropinler (NT) büyüme faktörü ailesindendir; sinir büyüme faktörü (NGF), beyin ilişkili büyüme faktörü (BDGF), nörotropin-3 ve nörotropin-4/5 olmak üzere bilinen 4 tipi vardır (3). Psoriasis, atopik dermatit, alerjik astım, numüler dermatit, keratokonjonktivit ve erken saç dökülmesi gibi inflamatuvar hastalıklarda, strese yanıt olarak serum ve plazma NT seviyelerinin arttığı gösterilmiştir NT'ler bu nedenle, inflamatuvar hastalıklarda gözlenen strese bağlı kötüleşmenin etkeni olabilir (4,5). Bütün NT'ler etkilerini 2 reseptör grubu üzerinden gösterirler: 1- Yüksek afiniteli tropomiyozin reseptör kinaz (Trk), 2- Düşük afiniteli p75^{NT} reseptörü (CD271) (6). NGF ve reseptörü Trk mitojen etki gösterirken, NGF'in immatür hali olan pro-NGF koreseptörü sortilin ile birlikte p75^{NTR} reseptörüne bağlanır ve hücreleri apoptoza yönlendirir. Normal şartlarda epidermal homeostazisin sağlanması için Trk ve p75^{NTR} reseptörleri denge halindedir. Psoriatik epitelde düşük p75^{NTR} ekspresyonu ve artmış NGF ve Trk ekspresyonu, keratinosit proliferasyonunun artmasına ve apoptozun azalmasına neden olur. Psoriatik epitelde sortilin miktarının arttığı gösterilmiştir (3,7).

Sortilin makrofajlarda düşük dansiteli lipoprotein (LDL) reseptörü görevi görür ve köpük hücre formasyonunun oluşmasında görevlidir (8). Bu da ateroskleroz plağının oluşmasında önemlidir. Sortilin ayrıca; Tip 2 diyabetes mellitus (DM) (insülin direnci yoluyla), arteriyel duvar iltihabı, kalsifikasyon ve lipoprotein metabolizmasındaki bozukluk yoluyla da ateroskleroza yol açarak vasküler ve metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynar (9). Literatürde Tip 2 DM, kardiyovasküler sistem hastalıklarında ve metabolik sendromda (MS) serum sortilin düzeyinin ateroskleroz şiddetiyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır (8,9).

Psoriasisli hastalarda yaşam süresi KVVH'lere bağlı olarak 4-5 yıl kısalmaktadır. Subklinik koroner aterosklerozun tespiti; psoriasisli hastalarda koroner arter hastalığı (KAH) gelişme riskini azaltır (10).

Bu çalışmada, sortilin psoriasiste sık görülen komorbid durumlar olan DM, hipertansiyon, obezite, MS gibi parametrelerden etkilenen bir protein olduğu için; psoriasisin belirtilen sistemik komplikasyonları klinik olarak henüz oluşmamış hasta grubunu seçtik. Hem sortilin düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkisini; hem de psoriasis hastalarında önemli komorbid durum ortaya çıkaran ve yaşam süresinin kısalmasına neden olan aterosklerozun değerlendirilmesinde sortilinin bir belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır. Hastalık şiddeti psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanılarak belirlenmiş, serum sortilin düzeyi, karotis ve femoral arter intima-media kalınlığı ölçülerek karşılaştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1. Tanım

Psoriasis, keskin sınırlı eritemi olan papül ve plaklar üzerine yerleşmiş sedef renkli skuamlarla karakterize; öncelikli tutulum yerleri ekstremiteler ve saçlı deri olan, tırnaklar ve eklemleri tutabilen; kronik, tekrarlayıcı, inflamatuvar bir hastalıktır (11).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis eski çağlardan bu yana bilinen deri hastalıklarındandır. “Psora” terimi Yunanca’da kaşıntılı ve skuamlı deri hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Hastalığa ait ilk bilgiler Hipokrat'a (MÖ 416-377) ait olup; Celsus (MÖ 25-MS 45) ise psoriasisin kliniğini ilk tanımlayanıdır. Psoriasis günümüzde tanımlandığı şeklinde ilk kez tarifleyen ve hastalığı “psoriasis” terimiyle adlandıran isim ise Ferdinand von Hebra (1841) olmuştur (12).

2.1.3. Epidemiyoloji

Batı toplumlarında psoriasis prevalansı %2-4 arasında değişmektedir. Dünya genelinde 125 milyondan fazla psoriasis hastası olduğu ve ülkemizde de bu sayının 1 milyon kadar olduğu düşünülmektedir(13).

Dünya üzerindeki 76 çalışmanın değerlendirildiği bir derlemede erişkinlerde psoriasis sıklığı %0.51-%11.43; çocuklardaki sıklığı ise %0-%1.37 arasında bulunmuştur (14). İklim, güneş maruziyeti gibi çevresel faktörler, coğrafik faktörler(enlem) ve etnik köken hastalığın ülkelerdeki dağılımında ve görülme oranlarında etkilidir (15). Psoriasis her yaşta başlayabilir, ancak sıklıkla 15-30 yaş arası başlar. Kadınlar ve erkeklerde benzer oranlarda görülür (16) .

2.1.4. Etyoloji

Psoriasis genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır (11).

2.1.4.1. Genetik faktörler: Yapılan çalışmalarda ailesinde psoriasis hastalığı olanlarda psoriasis gelişme riskinin topluma göre artmış olduğu ve bu riskin monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlere göre daha fazla olduğu gösterilmiştir. Psoriasisle ilişkili 60'ın üzerinde duyarlılık bölgesi saptanmış fakat ilgili genlerin ancak bir kısmı tanımlanabilmiştir (17). Farklı kromozomlarda yer alan 13 adet psoriasis yatkınlık geni [psoriasis susceptibility gene (PSORS 1-13)] tanımlanmıştır (18,19). 6p 21.3 bölgesinde yerleşen PSORS 1 geni major sorumlu genidir. Vakaların yaklaşık %35-50'sinden sorumlu olup major histokompatibilite kompleks (MHC) sınıf 1 genlerinin kodlandığı bölgedir ve human lökosit antijen (HLA)-Cw6'yı kodlamaktadır (20).

HLA-Cw6 sıklığı beyazlarda Asya kökenlilerden daha fazladır ve erken başlangıçlı olan Tip 1 psoriasis ile ilişkilidir. Bu hastalarda stres, obezite ve streptokokal faranjit daha sık görülür. Bu alel fenotipik olarak da guttat psoriasis ve psoriatik artrit ile ilişkilidir (21). Tip 1 psoriasisli olgular erken başlangıçlıdır, HLA-Cw6, B13, B17 ve DR7 antijenleriyle kuvvetli ilişkilidir ve genellikle ailevi olgulardır. Tip 2 psoriasis ise geç başlangıç, HLA antijenleri ile zayıf ilişki ve sporadik vakalar görülür (22). HLA- B13, B17, B39, B57, Cw6, Cw7, DR4 ve DR7 gibi MHC klas 1 ve 2 antijenleri psoriasis patogeneziyle ilişkili bulunmuştur (23).

2.1.4.2. Çevresel tetikleyiciler: Psoriasis endojen ve ekzojen tetikleyiciler nedeniyle oluşabilir. Travmalar (radyasyon, dermabrazyon, cerrahi girişimler, intradermal veya subkutan enjeksiyonlar, dövme, aşı, böcek ısırığı, toksik ajan maruziyeti, kronik irritan dermatitler ve psoriasis tedavisinde kullanılan bazı topikal ajanlar, yanık, morbiliform ilaç erüpsiyonları, viral ekzantemler), güneş ışığı, enfeksiyonlar (streptokoklar özellikle guttat psoriasis), ilaçlar (beta blokerler, lityum, antimalaryeller ve interferon ile kuvvetli ilişki vardır), alkol, sigara, endokrin (hipokalsemi ile generalize püstüler psoriasis ve impetigo herpetiformis arasında bağlantı vardır), metabolik faktörler ve psikojenik faktörler hastalığı başlatabilir (24).

2.1.5. Patogenez

Psoriasis lezyonları doğal ve adaptif immün sistem ile kutanöz hücreler arasındaki bozulmuş iletişim sonucu oluşur (25). İnflamasyonda ana sorumlu hücreler dendritik hücreler (DH) ve T hücreleridir. Doğal öldürücü (NK) hücreler,

makrofajlar, nötrofiller, keratinositler, endotelial hücreler ve kutanöz sinir sistemi de patogeneizde görevlidir (26,27).

Hastalığı tetikleyen olaylar sonucu keratinositler aktive olarak doğal ve adaptif immün sistem hücrelerini harekete geçirir. DH'ler antijen sunan hücrelerdir ve hastalığın başlangıç aşamasında önemli role sahiptir. Keratinosit aktivasyonu sonucu ortaya çıkan antijenler dermal plazmositoit dendritik hücre (PDH)'ler tarafından fagosit edilir. Başlangıçta immatür olan PDH'lerin içerisinde antijen işlenir ve işlenen anjiten hücre içerisinde bulunan MHC peptitleri ile birleşerek hücre yüzeyine geçer. Bu süreç, başlangıçta immatür olan PDH'nin olgunlaşmasını sağlar, olgunlaşan PDH'nin migrasyon yeteneği artar ve bölgesel lenf noduna göç eder. PDH'nin aktivasyonu, psoriatik plağın gelişiminin başlatılmasında anahtardır (28).

Lenf noduna göç eden DH'ler yüzeyindeki antijeni naif T lenfositlere sunar. Sonuçta T hücre matürasyonu, aktivasyonu ve proliferasyonuna yol açarlar. Aktif T hücrelerinden salınan interferon gama (IFN)-y ve tümör nekrozis faktör (TNF)-a gibi sitokinler nötrofillerin ve diğer immün efektör hücrelerin, inflamasyon alanına toplanmasını sağlarlar. TNF-a'nın bir diğer görevi de keratinositlerden VEGF üretimini uyarmasıdır. VEGF endotel hücre proliferasyonunu, intersellüler adezyon molekülünün (ICAM) ve vasküler adezyon molekülünün (VCAM) ekspresyonunu uyarır ve sonuçta aktif T hücrelerinin inflamasyon alanına toplanmasına neden olur (29,30).

Aktive PDH'ler; IFN-a, TNF-a, interlökin (IL)-1 ve IL-6 salarak inflamatuvar myeloid dendritik hücre (MDH)'leri uyarır. İnflamatuvar MDH'lerden IL-12 ve IL-23 salınır. IL-12 yardımcı T hücre (Th)-1 yönünde farklılaşmayı sağlarken, IL-23 Th-17/22 yönünde farklılaşmayı sağlar. Bu hücreler de psoriatik sitokinler olan IL-17, IFN-y, Tümör nekrozis faktör (TNF)-a ve IL-22'yi salarlar. Bu sitokinler de etkilerini keratinosit proliferasyonunu artırarak gösterirler (27,31,32).

Orta ve şiddetli psoriasislilerde bu sitokinlerin yalnızca deride değil serumda da yükseldiği gösterilmiştir. Bu sitokinlerin sistemik olarak artması kronik subklinik inflamasyonu ve komorbid hastalıkların gelişim mekanizmalarını açıklayabilir (31,32).

2.1.6. Klinik

Psoriasis tanısı genellikle tipik lezyonlar nedeniyle klinik olarak konulur. Psoriasis lezyonları keskin sınırlı eritemi olan, üzeri gümüş rengi/ beyaz skuamalar ile kaplı papül ve plaklardır. Genellikle kaşıntılı, bazen de ağrılıdır (16).

2.1.6.1. Kronik plak psoriasis: En sık rastlanan psoriasis tipi olup hastaların %80-90'ı bu gruptadır, lezyonlar hastalığın tipik görünümü olan eritemli zeminde beyazımsı skuamalar ile karakterizedir. Tutulum bölgeleri genellikle diz, dirsek, lumbosakral bölge, intergluteal bölge ve saçlı deridir (16,33).

2.1.6.2. Guttat psoriasis: B grubu streptokokların etken olduğu farenjit ya da perianal enfeksiyon gibi akut bir enfeksiyonun ardından tipik olarak aniden ortaya çıkan; gözyaşı benzeri şekilleri olan, boyutları 2-10 mm arasında değişen psoriatik lezyonlarla karakterizedir. İyi prognozludur ve çabuk geriler (34,35). HLA-Cw6 ile en ilişkili tiptir (21).

2.1.6.3. Eritrodermik psoriasis: Psoriasisli hastaların %1-2,25'inde görülen nadir ve ölümcül olabilen bir türdür. Eritrodermi hastaların vücut yüzey alanının %75'ten fazlasının eritem ve skuamla kaplı olmasıdır. Ateş, halsizlik, titreme, taşikardi, dehidratasyon, lenfadenopati, artralji, miyalji, uykusuzluk, ishal, kabızlık, yüksek debili kalp yetmezliği ve kaşeksi eşlik edebilir. Birçok hastalık eritrodermiye sebep olabilir ancak en sık sebebi psoriasisdir (36,37).

2.1.6.4. Püstüler psoriasis: Psoriasisin nadir ve şiddetli bir formu olup; eritemli ve ödemli deri üzerinde yaygın steril püstüllerle karakterizedir. lezyonlar ağrılıdır. Steril püstüller, epidermisteki yoğun nötrofil birikiminin klinik yansımasıdır. Psoriasis tipi olmasına rağmen fenotip, tedavi yanıtı ve genetik alt yapı açısından klasik psoriasisten farklıdır (36,38). Jeneralize Püstüler Psoriasis, Palmopantar Püstülozis, Akrodermatitis Continua Hallopeau majör alt tipleridir. Bazı yayınlarda anüler püstüler psoriasis ve anti-TNF ilişkili paradoksal psoriasisin püstüler varyantı da bu gruba sokulmaktadır (39).

2.1.6.5. Özel tutulum bölgeleri

a. Saçlı deri psoriasis: Psoriasisli hastaların %80'inde saçlı deri tutulumu görülür. Psoriasisin klasik eritemli skuamli plakları lokalize plaklar şeklinde görülebileceği gibi bazı hastalarda tüm saçlı deri tutulur ve lezyonlar saç çizgisini aşabilir. Seboreik dermatitle karışabilir, bazen de seboreik dermatitle beraber bulunur ve sebopsoriasis olarak adlandırılır (40,41).

b. Fleksural (inverse) psoriasis: İntertriginöz psoriasis olarak da bilinir. Özellikle aksiller, anogenital ve meme altında keskin sınırlı, parlak, eritematöz plaklar olarak görülür, skuam genellikle olmaz. Olguların çoğunda vücudun herhangi bir bölgesinde klasik psoriasis plakları bulunur. Etkilenen bölgelerde sürtünme ve nemden dolayı kolay kimyasal ve mekanik iritasyon görülebilir (41,42).

c. Oral mukoza psoriasis: Oral mukoza tutulumu psoriasisde nadir olarak görülür. Psoriasisle spesifik olarak bilinen gri plaklar, anüler lezyonlar ve diffüz eritem ve ödem ağız boşluğunun her yerini tutabilir; ancak en sık dil, yanak ve diş eti mukozasında görülür. Non spesifik lezyonlar olan coğrafya dili ve fissürlü dil psoriasisle kuvvetle ilişkilidir ancak patognomik değildir (43,44).

d. Tırnak psoriasis: Psoriasisli hastalarda tırnak tutulumu tanı anında %50 oranında görülür. Psoriasisli hastaların %80-90 'ında hayatlarının bir döneminde tırnak tutulumu olabilir. Psoriatik artritli olan hastalarda tırnak tutulum oranı ise %80'dir. Tırnakta tutulan anatomik bölgeye göre klinik bulgular değişir. Matriks tutulumunda pitting, lökonişi, benekli lanula, gevrek tırnaklar; tırnak yatağı tutulumunda ise yağ lekesi(salmon lekesi), renk değişikliği, onikolizis, hiperkeratoz ve splinter hemorajiler görülür (25,45,46).

e. Psoriatik artrit: Psoriasisli hastalarda eklem tutulumu %5-48 oranında görülür. Psoriasisli hastaların %15 inde psoriatik artrit var olduğu ancak tanı konulamadığı düşünülmektedir. Genellikle 30-40 yaşında başlar 50 yaşında pik yapar (47,48). Psoriatik artrit tanımlanmış 5 tipi vardır: asimetrik oligoartiküler tip (<4 eklem tutulumu), poliartiküler tip (>5 eklemde tutulum), distal interfalangeal eklem tutulumu, artrit mütillans ve aksiyel tip. Simetrik poliartrit tipi en sık görülen tiptir. Bunu azalan sıklıkta aksiyel tip, asimetrik oligoartiküler tip, distal

interfalangeal tip ve artrit mtilans takip eder. Artrit mtilans kemik rezorpsiyonuna ve teloskopik parmağa neden olabilen en kötü klinik tiptir (49-51).

2.1.7. Ayırıcı Tanı

Hastalığın morfoloji ve yayılım özelliklerine göre ayırıcı tanıda birçok hastalık düşünülebilir. Liken simpleks kronikus, tinea capitis, tinea corporis, seboreik dermatit, numuler dermatit, kronik dermatit, liken planus, hipertrofik liken planus, pityriasis rosea, pityriasis rubra pilaris, sifiliz ikinci devir, kutanöz lenfoma, diskoid lupus eritematozus ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken bazı hastalıklardır (41,52).

2.1.8. Histopatoloji

Tam gelişmiş bir psoriasis plağında epidermiste akantoz, hiperkeratoz, retelerde düzenli uzama, rete uçlarında bulboz genişleme ve bazı retelerde birleşme görülür. Dermal papillalarda da uzama olur. Bu papillalar içerisindeki damarlarda dilatasyon ve uzama meydana gelir. Dermal papillalar üzerindeki epidermis inceler. Parakeratoz ve hipogranüloz görülür. Nötrofiller stratum korneumda birikir ve parakeratozla çevrilerek Munro mikroapselerini oluşturur. Nötrofillerin spinöz tabakada birikimi ise Kogoj'un spongiform püstülleri olarak bilinir (53,54).

2.1.9. Tanı

Psoriasis tanısı için belirlenmiş bir kriter yoktur. Lezyonların tipik görünümü, yayılım yerleri ve çeşitli fenomenler ile tanı klinik olarak konulabilir. Atipik yerleşim olduğunda ve klinik bulguların tanıyı tam olarak göstermediği durumlarda histopatolojik bulgular tanıda yardımcıdır (54,55).

Fizik muayenede saptanan bazı bulgular psoriasis tanısı konulmasında yardımcıdır. Kaşıma izlerine uygun şekilde lineer psoriasis lezyonlarının görülmesi Koebner fenomeni olarak bilinir. Psoriatik lezyonun künt bir cisimle kazınmasıyla parakeratoza bağlı olarak skuamlar kuru beyaz lameller halinde dökülmesi mum lekeli fenomenidir. Kazıma işlemine hiç skuam kalmayınca kadar devam edildiğinde epidermin dermal papillalar üzerindeki son tabakası nemli, yapışık bir tabaka halinde kaldırılabilir ve bu duruma son zar fenomeni adı verilir. Papillomatozis ve kapiller dilatasyonun neden olduğu noktasal kanama odaklarının saptanması da Auspitz belirtisi olarak bilinir. Son olarak da iyileşmekte olan

psoriasis lezyonlarının çevresinde görülen hipopigmente zon Woronoff halkasıdır. Bu bulguların hepsi psoriasis tanısının konulmasında yardımcı klinik işaretlerdir (35,56,57).

2.1.10. Hastalık Şiddeti

Psoriasis ataklar ve remisyonlarla seyreden multisistemik bir hastalıktır. Bu nedenle hastalığın şiddetinin belirlemek için kullanılan kesin bir laboratuvar testi yoktur. Hastalığın şiddetini belirlemek ve tedaviye yanıtının takibinde kullanılmak üzere birçok şiddet ölçeği geliştirilmiştir ancak hiç biri hastalığın şiddetini tam anlamıyla belirleyebilecek bir ölçüde değildir (58). Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) skorum sistemi hafif hastalığı değerlendirmede ve el, ayak, tırnaklar, yüz ve genital bölge gibi yaşam kalitesini etkileyen önemli bölge tutulumlarını değerlendirmede yeterli olmasa da; geliştirilmiş ölçekler arasında en kapsamlı olan ve en çok kabul görendir (59). PAŞİ, dört vücut bölgesindeki (baş [b], gövde [g], üst ekstremité [u], alt ekstremité [a]), eritem (E), indürasyon (İ) ve deskuamasyon (D) derecesinin belirlenmesi ile hesaplanır. Şiddet değerlendirmesinde ise dört nokta skalası kullanılır (0= semptom yok, 1= hafif semptom var, 2= orta düzeyde semptom var, 3= belirgin semptom var, 4= çok belirgin semptom var). Alan(A) değerlendirilmesi yapılırken ise tutulan alan yüzdeleri dikkate alınır (0= %0, 1= %10'dan az, 2= %10-29, 3= %30-49, 4= %50-69, 5= %70-89, 6= %90-100).

PAŞİ hesaplanırken şu formül kullanılır: $0.1*(Eb+İb+Db)*Ab+ 0.2*(Eu.+İu.+Du.)*Au+ 0.3*(Eg+İg+Dg)*Ag+ 0.4*(Ea.+İa+Da)*Aa$ (58).

PAŞİ'de teorik olarak 0-72 arasında bir değer elde edilir, sadece PAŞİ'ye bakılarak değerlendirme yapılacak olursa PAŞİ <10 hafif hastalık, PAŞİ >10 orta-şiddetli hastalık olarak değerlendirilir (60).

2.1.11. Komorbid Hastalıklar

Psoriasis immun aracılı, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalık sadece deri ve eklem bulgularıyla ortaya çıkıyor gibi görünse de son yıllarda yapılan çalışmalarda birçok önemli sistemik hastalığın psoriasisle ilişkili olduğu gösterilmiştir (61,62). Psoriasisle ilişkili komorbid hastalıkları klasik sık görülen hastalıklar, kronik/sistemik deri inflamasyonu sonucu oluşan hastalıklar, bozulmuş

yaşam kalitesiyle ilgili hastalıklar ve tedaviyle ilişkili hastalıklar olarak 4 gruba ayırabiliriz (63,64) .

Tablo 1. Psoriasise eşlik eden hastalıklar (64,65)

Klasik sık görülen hastalıklar

- Psoriatik artrit
- Crohn hastalığı
- Psikolojik ve psikiyatrik hastalıklar
- Üveit

Kronik/sistemik deri inflamasyonu sonucu oluşan hastalıklar

- MS ve komponentleri
- KVH
- Ateroskleroz
- Non-alkolik yağlı karaciğer(NAYKH)
- Lenfomalar
- Uyku apnesi
- Kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, pulmoner hipertansiyon
- Osteoporoz
- Parkinson hastalığı
- Çölyak hastalığı
- Erektile disfonksiyon
- Migren
- Dermatolojik hastalıklar(rozasea, akne, seboreik dermatit)

Bozulmuş yaşam kalitesiyle ilgili hastalıklar

- Sigara alışkanlığı
- Alkolizm
- Anksiyete
- İntihar eğilimi

Tedaviyle ilişkili hastalıklar

- Dislipidemi
- Hipertansiyon(HT)
- Nefrotoksisite
- Hepatotoksisite
- Deri kanserleri
- Enfeksiyonlar

2.1.11.1. Psoriatik artrit: Psoriasislilerin %5-48 inde psoriatik artrit olduğu tespit edilmiştir ancak gerçek oranın belirtilenden daha fazla olduğu düşünülmektedir (48). Genellikle 30-50 yaş arasında ortaya çıkar. Eklemlerde, tendonlarda ve ligamentlerde ağrı, kızarıklık, şişlik ve 30 dakikadan uzun süren sabah tutukluğu ile seyreder. Artritlilerin %20'sinde inflamasyona bağlı destrüksiyonlar oluşur ve bu durum da yaşam kalitesini ileri düzeyde etkiler (64). Artrit, %10 olguda ilk belirtidir, %15 olguda deri tutulumu ile birlikte başlar, %75 olguda deri tutulumundan sonra görülür (66). Psoriasislilerde tırnak tutulumu %50 oranında görülürken bu oran psoriatik artritlilerde %80'dir (45).

2.1.11.2. Crohn hastalığı: Psoriasis hastalarında Crohn hastalığı gelişme riski normal popülasyona göre 2,9 kat artmışken, Crohn hastalığı olanlarda Psoriasis riski 7 kat artmıştır (64). Bu birlikteliğin olası nedenleri ortak genetik anormallikler, immün fonksiyon bozukluğu, sistemik inflamasyon ve barsak mikrobiyotasındaki düzensizliklerdir (67).

2.1.11.3. Psikolojik ve psikiyatrik hastalıklar: Anksiyete bozukluğu, yeme bozuklukları, depresif bozukluklar, bipolar bozukluk, kişilik bozuklukları, şizofreni ve diğer psikotik bozukluklar, aleksitimi, seksual bozukluklar, uyku bozuklukları, somatoform bozukluklar, madde bağımlılığı ve intihar girişimleri psoriasisle birlikte görülebilen psikiyatrik bozukluklardır (68).

2.1.11.4. Üveit: Daha önceki yıllarda üveit gelişme riskinin sadece psoriatik artritli hastalarda arttığı düşünülürken artık hem psoriasis hem de psoriatik artritli hastalarda üveit gelişme riskinin normal popülasyona göre arttığı gösterilmiştir(69). Psoriatik artritli hastalarda üveit gelişme riski daha fazladır. Üveitin tüm şekilleri görülebilir. Anterior üveit (%58.8) daha sık görülür (pan üveit %35.3, posterior üveit %5.9) (70).

2.1.11.5. Metabolik sendrom: Metabolik sendrom santral obezite, aterojenik dislipidemi, hipertansiyon ve glukoz intoleransını içinde barındıran hastalıklar topluluğudur (71). MS, kalp damar hastalıklarının, DM ve inmenin güçlü bir göstergesidir ve kardiyovasküler mortalite riskini önemli ölçüde artırır (71,72). Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği Metabolik Sendrom Çalışma Grubu

2005 yılında MS için kendi tanı kriterlerini belirlemiştir ve ülkemizde MS tanısında bu kriterler kullanılmaktadır (Tablo 2) (73).

Tablo 2.Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (2005)

Aşağıdakilerden en az biri

- DM veya
- Bozulmuş glukoz toleransı veya
- İnsülin direnci Aşağıdakilerden en az ikisi
- Hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 , diyastolik kan basıncı >85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)
- Dislipidemi (trigliserid(TG) düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl)
- Abdominal obezite (Vücut Kitle İndeksi (VKİ) > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm)

Psoriasis kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyon kaskadının başlaması insülin direncini tetikler bu da endotelial disfonksiyon ve ateroskleroza sebep olur. Koroner arterler, karotis ve serebral arterlerdeki ateroskleroz inme ve miyokard infarktüsü (MI) ile sonuçlanır (74). Son yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında MS sıklığının normal popülasyona göre 2 kat fazla olduğu gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında %71 oranında MS görülürken bu oran normal popülasyonda %37'dir (75). Aynı zamanda psoriasis olmayan MS'li hastaların 8 yıllık takibi sonrası elde edilen verilere göre; MS komponentleri arttıkça psoriasis gelişme riski normal topluma göre artmaktadır. Bu bileşenlerden psoriasis gelişme riskini en fazla artıran ise obezitedir (76). Yapılan çalışmalarda sadece şiddetli psoriasis olanlarda değil hafif hastalığı olanlarda da MS gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (72). Sosyal izolasyon, zayıf beslenme alışkanlıkları, depresyon, artan alkol tüketimi, fiziksel aktivitenin azalması gibi çeşitli mekanizmalar da psoriatik hastalarda obeziteye neden olabilir (77).

Dislipidemi psoriasis hastalarında sık görülen, plazma lipid düzeylerindeki anormallikleri ve bunların kompozisyonunu kapsayan MS'nin komponenti olan bir bozukluktur. Tipik olarak LDL, VLDL, TG yüksekliği ve HDL düşüklüğü ile karakterizedir. Lipidlerin kanda taşınabilmeleri için, apolipoproteinlerle birleşerek lipoproteinleri oluşturmaları gereklidir. Dört tip lipoprotein partikülü vardır. Şilomikronlar ve VLDL TG açısından zengin lipoproteinlerken; LDL ve HDL kolesterolden zengin lipoproteinlerdir (78,79). Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda dislipidemi prevalansının daha yüksek olduğu ve hastalarda hiperkolesterolemi riskinin arttığı bulunmuştur. Ek olarak, hastalığın HDL seviyesindeki düşüklük ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) seviyesindeki artış ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (80). LDL, ateroskleroz ve serebrovasküler olaylarla ilişkili temel lipoproteindir. Okside LDL(oksLDL) en aterojenik formudur. Düşük HDL düzeyleri, kardiyovasküler riskin bağımsız ve belirgin bir göstergesidir. HDL'deki artış kardiyovasküler olay riskini azaltır. Ters kolesterol transportu ile kandaki kolesterolün %20-30'unu karaciğere taşıyarak ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu özellik gösterirler. Aynı zamanda LDL oksidasyonunu inhibe ederek, makrofajların arteriyel duvara yapışmalarını azaltırlar (78). Dislipidemi tedavisinde kullanılan statinlerin, hiperlipidemisi olan hastalarda, başta MI olmak üzere, KAH'yi önlemede etkili oldukları kanıtlanmıştır. Ayrıca, statinlerin lipid seviyesini düşüren özelliklerine ek olarak, psoriasis de dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalıkta yararlı antiinflamatuvar aktiviteye sahip oldukları sonucuna varılmıştır (81).

Metabolik sendromun altta yatan patofizyolojisi için en yaygın olarak kabul edilen hipotez insülin direncidir. Normal insülin seviyelerine azaltılmış cevap verme, Tip 2 DM'nin gelişiminde bariz bir öncüdür. Sürecin başlarında, beta hücreleri öglisemiye korumak için artan miktarda insülin salgırlar. Sonunda dekompanasyon sonucu Tip 2 DM oluşur (82). Psoriasis patogenezinin temelinde yer alan Th-1 ve Th-17 hücrelerinden salınan sitokinler sistemik inflamasyonu teşvik eder. Bu hücrelerden salınan sitokinlerden olan TNF-a ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler; santral obezite, hipertansiyon ve insülin direnci ile ilişkili olan hipotalamo-hipofizer eksenini uyarır. Bu nedenle psoriasis; obezite, DM, tromboz ve aterosklerozu kötüleştirir. Aynı şekilde, IL-6, TNF-a, plazminojen aktivasyon inhibitörü (PAI-1) ve bazı adipokinler (leptin ve resistin) gibi inflamatuvar moleküllerin üretilmesi

pro-inflamatuar durumu indükleyerek psoriasisın başlamasında ve şiddetlenmesinde rol oynar (64,83).

2.1.11.6. Kardiyovasküler hastalıklar: Psoriasis KVH için bağımsız risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda psoriasisın MI, inme, KAH, serebrovasküler hastalıklar, periferik damar hastalıkları ve kardiyovasküler mortalite riskini artırdığı bulunmuştur. Psoriasise bağlı risk hastalık şiddeti ile artarken, yaşla azalmaktadır. Psoriasis tek başına ateroskleroz için bir risk faktörü olmakla birlikte, psoriasisli hastalarda sık görülen sigara kullanımı, MS, yüksek VKİ, alkol tüketimi ve aterojenik lipoprotein profili KVH riskini artırabilir (84). Genç yaşlarda artmış risk geleneksel risk faktörlerine atfedilebilecek riskten daha fazladır. Bu hastalarda geleneksel risk faktörleri de eklendiğinde ateroskleroz erken yaşlarda ortaya çıkmaktadır (10). Yapılan çalışmalarla psoriasis ve KVH'nin ortak patogenetik mekanizmaları gösterilmiştir. İmmünolojik yol, inflammatuar sitokinler, lokal ve sistemik inflammatuar süreç iki hastalığın ortak patogenetik yollarıdır (63). Ateroskleroz Th-lhücreleri ile lokal proinflammatuar sitokinler tarafından yönetilen inflammatuar bir süreçtir(61,84). Sistemik Lupus Eritematosus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) gibi Th-1 aracılı sistemik inflammatuar hastalıklarda olduğu gibi psoriasiste de Th-1 sitokin yanıtı aterosklerozun oluşumu ve progresyonunda rol alır. Bu hastalıkların hepsinde KVH riski artmıştır (71,85). Psoriasisli hastalarda KVH'a bağlı olarak yaşam süresi 4-5 yıl kısalmaktadır, erken yaşta MI'ya bağlı ölümler sık görülmektedir (10).

2.1.11.7. Ateroskleroz: Ateroskleroz, MI ve inmenin gelişmesinden önceki ana patolojik değişikliktir. Psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere kıyasla arteriyel sertliğin arttığı ve arteriyel sertlik ile psoriasis hastalığı süresi arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (86). Psoriasis hastalarındaki vasküler riskin oluşmasında, inflamasyonun etkisiyle oluşan okside modifiye lipoproteinler(OML) görev almaktadır. Aterosklerozu başlatmak için ilk önce küçük LDL partikülleri tunika intimada birikir. Bu LDL partikülleri daha sonra inflamasyonun etkisiyle oksLDL haline dönüşür. Bu oksLDL molekülleri makrofajların içine girerek köpük hücre formasyonunu oluşturur. OksLDL ayrıca endotelial hücre aktivasyonunda, düz kas hücre göçünde ve proliferasyonunda önemli bir rol oynamakla birlikte ve akut

koroner sendromların yanı sıra subklinik aterosklerozun da bir göstergesidir. Aynı zamanda, ateroskleroz için koruyucu olan HDL, inflamatuvar durumlarda ve özellikle psoriasis hastalarında daha az koruyucu olan oksideHDL'ye (oksHDL) dönüşebilir (87,88).

Endotel hücre disfonksiyonu nitrit oksit(NO) ve prostasiklin gibi vazodilatör faktörler ile endotelin-1 ve anjiyotensin-II gibi vazokonstriktif faktörler arasındaki dengesizlikler sonucu da oluşabilir. Endotelin-1 seviyeleri psoriasisle anlamlı olarak yükselmiştir ve endotelinin keratinositler tarafından üretildiği gösterilmiştir. Bu denge değiştiğinde, endoteli aterojenik bir ortama yönlendirir. Bu, lökositlerin yuvarlanması, düz kas büyümesi, bozulmuş pıhtılaşma, vasküler inflamasyon, ateroskleroz ve tromboz ile sonuçlanacaktır (74).

Psoriasis hastalarında MS'nin bir komponenti olarak insülin direnci oluşur. İnsülin reseptörü substratı 1 (IRS-1) insülin reseptörlerinin azaldığını gösteren, yağ hücrelerinde glikoz alımı ve endotel hücrelerinde NO üretimi gibi insülinin metabolik etkilerinde aracı olan ana proteinlerden biridir. Düşük hücresel IRS-1, insüline dirençli olan, yüksek proinsülin ve insülin seviyelerine sahip olan bireyleri tanımlar ve artan karotis intima media kalınlığı olarak ölçülen erken aterosklerozu gösterir. Bu veriler, hiperglisemi gibi ortak stresörlerin oksidatif strese neden olduğu ve yağ hücrelerinde ve endotel hücrelerinde IRS-1'in azalmasına neden olarak insülin direnci ve endotel hücre fonksiyon bozukluğuna yol açtığını göstermektedir (74,89).

Endotel fonksiyonu ve karotis intima-media kalınlığı subklinik aterosklerozun önemli bir göstergesidir. Karotis intima-media kalınlığı ile PAŞİ skoru birçok çalışmada ilişkili bulunmuştur. Subklinik koroner aterosklerozun erken saptanması ve ilk koruyucu önlemlerin alınması psoriasis hastalarında KAH riskini en aza indirebilir. Yapılan bir çalışmada insülin direnci, bu hastalarda diğer klasik KVV risk faktörlerine kıyasla, subklinik aterosklerozun daha etkili bir belirleyicisi idi ve yaş da anlamlı bir belirleyiciydi. Femoral aterosklerotik plakların prevalansı psoriasisli hastalarda yaş, cinsiyet ve VKİ uyumlu kontrollere göre anlamlı derecede yüksekti ve hastalarda femoral aterosklerotik plak sıklığı; karotit plaklara göre iki kat daha yüksekti (10,62).

2.1.11.8. Non- alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı: Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, alkol tüketimi öyküsü olmayan kişilerde çoğunlukla obezite ve insülin direnci sonucu ortaya çıkan; hepatositlerde aşırı TG birikimi olarak tanımlanan metabolik bir hastalıktır. NAYKH, MS'nin hepatik ifadesi olarak kabul edilir ve ayrıca Tip 2 DM ve dislipidemi ile de ilişkilidir. Karaciğer hastalığının histolojik spektrumu, tek başına yağlı değişiklikten nonalkolik steatohepatit (NASH), siroz ve karaciğer yetmezliğine kadar değişebilir. Hepatosellüler karsinoma da ilerleyebilir. Yağlı karaciğer, geri dönüşüm olasılığı olan ve göreceli olarak benign bir hastalık iken; steatohepatit, NAYKH' nin şiddetli şekli olarak kabul edilir (43,90,91).

Psoriasis hastalığı karaciğer hastalığının hafif formları olarak kabul edilen kronik hepatit, alkolik karaciğer hastalığı ve NAYKH ile ilişkilidir. Psoriasisli hastalarda NAYKH riski normal popülasyona göre 2 kat artmıştır. Ayrıca psoriatik artritli hastalarda da risk fazladır. Psoriasisli hastalarda hastalığın klinik şiddetini gösteren vücut yüzey alanı tutulum oranı, PAŞİ ve doktorun global değerlendirmesi skorunun yüksekliği ile NAYKH'nin şiddeti koreledir (43,92-94). Psoriatik deride lenfositler ve keratinositler tarafından sentezlenen IL-6, IL-17 ve TNF-a gibi bazı proinflamatuvar sitokinler; NAYKH'nin ortak bir özelliği olan sistemik insülin direncine katkıda bulunabilir. Esterleşmemiş yağ asitleri, hormonlar(anjiotensinojen) ve proinflamatuvar adipokinlerin (TNF-a, IL-6, visfatin, leptin ve resistin) artışı insülin direncini artırırken; adiponektin üretiminin azalması ile de insülin direnci artar (43,79,90). NAYKH olanlarda, psoriasis tedavisi amacıyla metotreksat kullanımı sonucu hepatotoksisite ve hepatik fibrozis gelişme riski normal popülasyona göre fazladır. Yine tedavi amacıyla kullanılan asitretin ve siklosporin ise hiperlipidemiye neden olarak NAYKH'nin ilerlemesine neden olur (95).

2.1.11.9. Diğer hastalıklar: Uyku apnesi, kronik obstruktif akciğer hastalığı, astım, lenfomalar, osteoporoz, parkinson hastalığı, çölyak hastalığı, erektil disfonksiyon, migren, pulmoner hipertansiyon gibi sistemik hastalıklarla rozasea, akne, seboreik dermatit gibi dermatolojik hastalıkların psoriasisle birlikte görülme sıklıkları artmıştır. Psoriasislilerde bozulmuş yaşam kalitesine bağlı olarak sigara ve alkol bağımlılığı, anksiyete ve intihar eğilimi sık görülür (Tablo 1) (64,65).

2.1.12. Tedavi

2.1.12.1. Topikal tedaviler: Psoriasisli hastaların %70'inde hastalık sınırlı yayılım gösterdiği için topikal tedavilerle kontrol altına alınabilmektedir. Sınırlı tutulum olduğu durumlarda topikal tedaviler ilk seçenektir. Ve yine sistemik tedavi alan hastalarda destek tedavisi olarak ve dirençli lezyonlarda da uygulanabilirler. Nemlendiriciler, keratolitikler, topikal kortikosteroidler, kalsipotriol, retinoidler, karsinörin inhibitörleri, katran ve antralin topikal tedavide kullanılan ajanlardır (96).

2.1.12.2. Fototerapi: Dar band Ultraviyole B (DbUVB), psoriasiste en çok kullanılan fototerapi yöntemidir. PUVA fototerapisi (Psoralen + Ultraviyole A) ise daha az sıklıkta kullanılmaktadır. DbUVB gebelerde, emzirenlerde ve çocuklarda ilk basamakta tercih edilebilecek güvenli bir tedavidir. Ancak kanser riskini artırması nedeniyle yaşam boyu toplam alınan DbUVB seans sayısı 350'yi, PUVA seans sayısı 200'ü aşmamalıdır (97-99).

2.1.12.3. Sistemik tedavi: Retinoidler: A vitamini (retinol) gibi biyolojik etki gösteren doğal ya da sentetik bileşiklerdir. Etretinat, asitretin ve izotretinoin oral retinoidlerdir. Ülkemizde psoriasis tedavisinde retinoidler arasından asitretin sıklıkla kullanılır (100).

Metotreksat: Dihidrofolat redüktazı ve timidilat redüktazı bloke ederek deoksiribonükleik asidin (DNA) sentezini inhibe eden bir antimetabolittir. Aynı zamanda lenfositlerde apoptoza yol açar. Antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle psoriasis tedavisinde kullanılır. Psoriatik artrit tedavisinde de etkili bir ajandır (28,95). Düşük doz metotreksat tedavisinin hastalarda KVH riskini azalttığı gösterilmiştir. Yine metotreksatın psoriasisli hastalarda serobrovasküler hastalık riskini azalttığı gösterilirken, bu etki retinoidlerde gösterilememiştir (62,101).

Siklosporin: Psoriasiste oldukça hızlı etkinlik gösteren, oral yolla kullanılan bir kalsinörin inhibitörüdür. IL-2 seviyelerini azaltarak T lenfositlerin aktivasyonunu önler. Dolaylı yoldan da keratinosit proliferasyonunu engellediği düşünülmektedir (28). KVH gelişimi üzerine olumlu ya da olumsuz etkisi gösterilememiştir (62).

2.1.12.4. Biyolojik tedaviler: Psoriasis patogenezi aydınlatıldıkça,

patogenezde yer alan spesifik sitokinleri hedefleyen biyolojik tedaviler de geliştirilmektedir. Bunlar arasında TNF-a'yı hedefleyen etanersept, adalimumab, infliksimab ve sertolizumab; IL-12 ve IL-23'ü hedefleyen ustekinumab; IL-17A'yı hedefleyen sekukinumab, ixekizumab ülkemizde psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlardır (28). TNF- a inhibitörleri ile tedavinin KVH riskini metotreksat tedavisine göre daha fazla oranda azalttığı gösterilmiştir. Uzun dönem tedavide bu risk daha da azalmaktadır. Ancak bu tedavilerin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olan kilo alımı ve VKI'de artışa sebep olabileceğinden hastalarda kilo kontrolü yapılması önemlidir. Ustekinumabın KVH riskini artırmadığı gösterilmiştir. Bazı yayınlarda riski azattığı gösterilirken, açlık kan şekeri (AKŞ) ve TG düzeylerini artırması nedeniyle uzun dönem etkilerini gösteren çalışmalara ihtiyaç vardır. Anti IL-17 tedavilerinin kısa vadede KVH riskini artırmadığı gösterilmiştir ancak, KVH risk üzerindeki uzun dönem etkilerini göstermek için çalışmalara ihtiyaç vardır (62,102).

2.2. SORTİLİN

Nörotensin başlıca santral sinir sisteminde nörotransmitter ve nöromodulator olarak görev yapan; gastrointestinal mukoza ve kardiyovasküler sistem gibi periferik organlarda da çeşitli görevleri olan bir peptittir. Ön hipofizden hormon salgılanmasını düzenler ve beyinde güçlü hipotermik ve analjezik etkileri vardır. Periferik dokularda ise sindirim sisteminin ve kardiyovasküler sistemin parakrin ve endokrin modulatorüdür ve çeşitli hücrelerde büyüme faktörü olarak da görev yapar (103,104). Deride ise kortikotropin salgılatıcı hormon (CRH) gibi strese bağımlı olarak salgılanır. Psoriasisli hastalarda serum nörotensin düzeylerinin arttığı, lezyonlu deride nörotensin ve nörotensin reseptör (NTR) -1 gen ekspresyonlarının kontrollere göre azaldığı gösterilmiştir. Mast hücrelerindeki reseptörlerine (NTR-1) bağlanıp vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) salınımını artırarak psoriasis patogenezinde de rol oynadıkları düşünülmektedir (105). Nörotensinlerin deride NTR-3 reseptörü yani sortilin üzerinden etkilerini gösteren bir çalışma yoktur

Büyüme faktörü ailesinden olan nörotropinler (NT)'in ise NGF, BDGF, NT-3 ve NT-4/5 olmak üzere bilinen 4 tipi vardır ve ilk olarak santral sinir sisteminde

tespit edilmişlerdir (3). Bütün NT'ler etkilerini 2 reseptör grubu üzerinden gösterirler: 1- Yüksek afiniteli Trk, 2- düşük afiniteli p75NTR reseptörü (CD271) (6). NGF ve reseptörü Trk mitojen etki gösterirken; aksine NGF'in immatür hali olan pro-NGF koreseptörü sortilin ile birlikte p75NTR reseptörüne bağlanır ve hücreleri apoptoza yönlendirir. Normal şartlarda epidermal homeostazisin sağlanması için Trk ve p75NTR reseptörleri denge halindedir (3). Psoriatik deride düşük p75NTR ekspresyonu ve artmış NGF ve Trk ekspresyonu, keratinosit proliferasyonunun artmasına ve apoptozun azalmasına neden olur. Psoriatik epitelde sortilin miktarının arttığı gösterilmiştir. NGF ve reseptörü Trk sağlıklı epidermiste yalnız bazal tabakada gösterilmişken; psoriatik deride tüm tabakalarda fazla miktarda tespit edilmiştir (7,106). Psoriasise ek olarak atopik dermatit, alerjik astım, numüler dermatit, keratokonjonktivit ve erken saç dökülmesi gibi deri ve epitelyal organlarla ilişkili inflamatuvar hastalıklarda, serum ve plazma NT seviyelerinin arttığı ve stres yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (4). Bu nedenle, inflamatuvar hastalıklarda gözlenen strese bağlı kötüleşmenin etkenlerinden biri de NT'ler olabilir (5).

Sortilin 13. kromozomda yer alan SORTİ geni tarafından kodlanan, 95 kDa ağırlığında bir proteindir ve hem nörotensinin reseptörü (NTR-3) hem de pro NGF'ün koreseptörüdür (8). Sortilin ilk olarak beyin dokusunda tanımlanmıştır. Merkezi sinir sisteminde, özellikle hipokampus, dentat girus ve serebral kortekste bulunur. Ayrıca spinal kord, iskelet kası, testis, kalp, karaciğer, tiroit bezi, adipoz doku, plasenta, pankreas, prostat, ince bağırsaklar ve immun sistemde de gösterilmiştir. Deride ise melanositlerde ve keratinositlerde bulunduğu ortaya çıkmıştır. Sortilin, pro-sortilin olarak üretilir, golgi aparatında bir proprotein- konvertaz olan furin aracılığı ile aktif sortiline dönüştürülür ve reseptör, ko-reseptör ve protein ayırma proteini gibi fonksiyonlarıyla plazmada ve/veya lizozomlarda görev alır. Sortilin nörotensin reseptörü olarak bilinmesine rağmen; lipoprotein lipaz, pro-NGF ve pro-BDNF için de reseptör olduğu gösterilmiştir ve üretildiği bölgeye, bağlandığı alıcılara ve salındığı hücre dışı ortama bağlı olarak farklı işlevler gerçekleştirir (107-112).

Yapılan genom çalışmalarında sortilinin de kodlandığı bölge olan 1p13.3 lokusundaki tek nükleotid polimorfizmlerinin LDL düzeyi, KAH, MI, aort

anevrizması ve hepatik steatoz riski ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu gösterilmiştir (107). Ateroskleroz, VLDL sekresyonu, makrofajlara LDL alımı ve köpük hücre oluşumu, inflamatuvar sitokin salgısı ve hepatik steatoz ile de ilişkilidir (113).

İnsan ve fare modelli çalışmalarda sortilinin dolaşımdaki kolesterol miktarını azaltan koruyucu bir protein olduğu gösterilmiştir (9). Sortilin hepatositlerdeki ApoB100 reseptörüne bağlanarak VLDL'nin dolaşımdan temizlenmesini kolaylaştırır ve LDL'nin hepatositlere LDL reseptöründen (LDL-R) bağımsız bir mekanizmayla alınmasını sağlar. Bu da sortilinin aterosklerotik lezyon oluşumunda temel rol oynayan LDL'nin serum seviyesinin düşmesine neden olur (8). Aynı zamanda, trans-golgi-network'te sortilin; proprotein konvertaz subtilisin/kexin tip 9 (PCSK9) ve yeni üretilen VLDL parçacıkları ile etkileşime girer, LDL'nin öncüsü olan VLDL'nin artan çıktısı veya LDL reseptörlerinin proteolitik bozulmasına neden olan dolaşımdaki PCSK9 seviyelerini yükselterek plazma LDL'sini artırır. Sortilinin lipoprotein mekanizmasındaki bu karmaşık görevi ateroskleroz üzerindeki etkilerini hepatik lipoprotein mekanizmasından bağımsız mekanizmalarla gerçekleştirdiğini düşündürmektedir (114).

Sortilin adipositlerde ve miyositlerde insülin duyarlı taşıyıcı olan Glut-4'ün translokasyonunu bozarak insülin direnci ve Tip 2 DM gelişimine de neden olur (9). Sortilinin Tip 2 DM, dislipidemi, ateroskleroz ve vasküler kasifikasyon üzerindeki bütün bu etkileri KVH riskindeki artıştan sorumludur.

Sortilin hücre içi sitokin trafiğinde de rol oynar ve aktive plateletlerde ekspresyonu artmıştır. Sortilin LDL için bir membran reseptörü olarak işlev görür ve LDL'nin makrofajlara alınmasında ve köpük hücre oluşumunda rol oynar. Sortilin proinflamatuvar sitokinler olan IL-6 ve IFN- γ için yüksek afiniteli bir reseptördür. Sortilin içermeyen makrofajlar ve Th1 hücrelerinde (her ikisi de aterosklerotik plak oluşumuna aracılık eder) IL-6 ve IFN- γ salgılanması azalır, ancak diğer sitokinlerin düzeylerinde değişiklik saptanmamıştır. İnflamatuvar süreç üzerine etkisini IL-6 ve IFN- γ düzeylerini artırarak yapar. Düz kas hücresinde plak stabilitesini bozan mikrokalsifikasyonu desteklediği de gösterilmiştir. Böylece sortilin aterosklerotik plak oluşumu ve ilerlemesi sırasındaki hem inflamatuvar hem de non-inflamatuvar mekanizmalarda rol oynar (8,9,115).

Psoriatik epitelde sortilin miktarının arttığı gösterilmiştir. Ancak psoriasisli hastalarda sortilinin serum düzeyini gösteren şimdiye kadar yapılmış bir çalışma yoktur. Biz de çalışmamızda serum sortilin düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkisini ve bu durumun subklinik ateroskleroza göstermek için kullanılıp kullanılamayacağını araştırmayı amaçladık.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Ankara ili Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Dermatoloji polikliniklerine Ekim 2019 - Ocak 2020 tarihleri arasında başvuran, sistemik tedavi almayan, klinik veya histopatolojik olarak tanı almış, klinik ve demografik özellikleri araştırma kriterlerine (Tablo 3-4) uygun 33 psoriasisli hasta dahil edildi. Püstüler psoriasis, eritrodermik psoriasis, psoriatik artrit gibi diğer psoriasis formları çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu olarak da psoriasis veya sistemik hastalığı olmayan, diğer yönlerden sağlıklı, benign melanositik lezyon, verrü, lipom ya da kist olarak değerlendirilmiş lezyonları bulunan 33 sağlıklı birey alındı. Araştırmanın etik kurul onayı 70/06 karar numarası ile Sağlık Bilimleri Üniversitesi Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Etik Kurulundan alındı ve araştırma Bilimsel Çalışmaları Destekleme Kurulu tarafından 74/4 karar numarası ile desteklendi. Hastalara ve sağlıklı kontrollere yapılacak işlemler hakkında bilgi verilerek yazılı onamları alındı. Tüm katılımcılarda 18-65 yaş arasında olma, bilgilendirme formunu okuyup anlama ve formu imzalayarak katılmaya gönüllü olma şartı arandı. Hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların, hastalık süresi ve almış oldukları ilaç tedavileri sorgulandı, psoriasis tipi belirlendi. Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddetini değerlendirmek amacıyla psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) kullanıldı.

Kilo ölçümü maksimum 160 kg kapasiteli baskül kullanılarak, boy ölçümü santimetre birimli stadiyometre ile ayakkabısız olarak dik pozisyonda iken yapılmıştır. $VKİ = \text{Ağırlık (kg)} / \text{Boy (m}^2\text{)}$ formülüyle hesaplandı. VKİ hesaplamasına göre; $VKİ > 30 \text{ kg/ m}^2$ olanlar obez olarak değerlendirilmiş ve çalışmaya alınmamıştır. Bel çevresi ölçümleri de kaburgaların alt kenarı ve iliak krestin üst sınırı arasındaki çizginin orta noktasından yatay düzlemde, mezura yardımı ile mezuranın rahat cildi sıkmayacak şekilde kullanılmasına dikkat edilerek yapılmıştır. MS değerlendirilmesi Tablo 2 de belirtilen Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubunun önerdiği, MS tanı kriterlerine göre yapıldı. Hastaları dışlama kriterleri değerlendirilirken hastaların beyanları dikkate alındı. Abdominal obezite değerlendirilmesi ise yine Tablo 2 „de belirtilen abdominal

obezite tanımına uygun olarak yapıldı (VKİ > 30 kg/m² veya bel çevresi: erkeklerde > 94 cm, kadınlarda > 80 cm). İnsülin direnci değerlendirilmesinde Homeostatik Değerlendirme Modeli- İnsülin Direnci (HOMA-IR) indeksi kullanıldı. HOMA-IR hesaplamasında; $HOMA-IR = \frac{Açlık\ Glukoz(mmol/l) \times Açlık\ İnsülin(mU/l)}{22.5}$ formülü kullanıldı. HOMA-IR değeri > 2.5 olanlarda insülin direnci pozitif olarak değerlendirildi. Hasta ve kontrol grubundaki her bireyin sağ ve sol karotis ile sağ ve sol femoral intima media kalınlığı ölçüldü. Tüm katılımcıların çalışmaya alınmadan önce mevcut bilgilendirilmiş gönüllü olur formu ile onayları alındı.

Tablo 3. Çalışmaya dahil etme kriterleri

Çalışmaya dahil etme:

18 yaş üzeri

Klinik veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış olmak

Sistemik tedavi almıyor olmak

Tablo 4. Çalışmadan hariç tutma kriterleri

Hariç Tutma:

Son 3 ay içinde sistemik psoriasis tedavisi almış olmak

DM

Arteriyel hipertansiyon MS

VKİ'si 30 üzeri olmak

Statin tedavisi alan hiperlipidemi hastaları

Sistemik steroid tedavisi alanlar, son 3 ay içerisinde almış olanlar

İnflamatuvar hastalığı olanlar

Aktif malignite/malign hastalık öyküsü olma

Kronik böbrek hastalığı

Kronik karaciğer hastalığı

Aktif enfeksiyon

Kardiyak hastalık ve stent öyküsü

Çalışmamızın temel amacı psoriasiste önemli bir mortalite ve morbidite sebebi olan aterosklerozun subklinik fazda belirlenmesinde, sortilinin bir belirteç olarak kullanılabilirliğini değerlendirmektir. Hasta ve kontrol grubunda subklinik aterosklerozu değerlendirmek için KİMK ve FİMK değerleri kullanılmıştır. Her iki grupta da serum lipit profilinin, abdominal obezitenin ve insülin direncinin serum sortilin ile KİMK ve FİMK değerleri üzerine etkisi değerlendirilmiş olup; bulgular gruplar arasında karşılaştırılmıştır. Buna ek olarak psoriasisteki sistemik inflamasyonun süresi ve PAŞİ ile belirtilen şiddetinin ateroskleroz üzerine etkisi de değerlendirilmiş ve literatürle kıyaslanarak tartışılmıştır.

3.1. LABORATUVAR METODLARI

3.1.1. Biyokimyasal İnceleme

Tüm katılımcılardan, en az 12 saatlik gece açlığını takiben periferik venöz kan örnekleri alınarak; AKŞ, HOMA-IR, LDL, VLDL, HDL, Total Kolesterol, TG gibi biyokimyasal parametrelerine bakıldı. Mevcut parametreler hastanemiz biyokimya laboratuvarında rutin tekniklerle çalışıldı.

Serum sortilin düzeyleri bakılmak üzere alınan kan en geç 2 saat içerisinde biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Örnekler 20 dakika süreyle 1000 devirde santrifüj edildi, serum örnekleri ayrı ependorflara konuldu ve analiz gününe kadar -20° C’de saklandı. Human Sortilin Elisa Kiti (Sunred Bio marka) kullanılarak sandviç ELİSA (enzyme-linked immune-sorbent assay) yöntemiyle, Ankara Dışkapı Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Laboratuvarları’nda ölçülmüştür. Analiz gününde üretici firma talimatları doğrultusunda çıkarılan serum örnekleri oda sıcaklığında (18-25°) 30 dakika bekletildi ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya Kliniği’nde çalışıldı. Analizde Human Sortilin seviyeleri, serum örneklerinde "sandwich- ELISA" (Sandwich-ELISA, Sunred Bio, Catalog Number: 201-12-4967, Shanghai, China) kiti ile ölçüldü.

3.1.2. Karotis İntima-Media Kalınlığının (KİMK) ve Femoral İntima-Media Kalınlığının (FİMK) Ölçümü

Görüntüler Radyoloji kliniği poliklinik USG ünitesinde bulunan yüksek çözünürlüğe sahip 12 MHz lineer dizimli transdüser (LA523) kullanan Esaote MyLab60 platformu (Esaote Medikal Sistemleri, İtalya) Ultrasonografi cihazı kullanılarak elde edilmiştir. KİMK ve FİMK ölçümleri için öncelikle hastalar supin pozisyonuna getirilmiştir. Ölçümler 45° baş yüksekliği ve incelenecek karotis sistemine göre başın sol ya da sağa 30° rotasyonunda, yatar pozisyonda yapılmıştır. İntima-media kalınlığı ölçümleri B mod incelemelerinde longitudinal planda elde edilmiş olup, ölçümler damarın posterior duvarından, lümen-intima ve media-adventisya arayüzleri tespit edilerek, bilgisayar destekli otomatik bir program kullanılarak yapılmıştır. Ana korotit arter ölçümleri distal 10 mm'lik segmentinden, ana femoral arter ölçümleri bifurkasyonun 1-2 cm proksimalinden aynı uzman radyolog tarafından yapılmıştır. Duvardaki 1.5 mm'yi geçen fokal kalınlaşma plak olarak değerlendirilmiştir. Ölçüm noktalarında plakların var olması durumunda KİMK-FİMK ölçümü komşu normal alanlardan yapılmıştır. Prob frekansları ve gri skala optimizasyon gibi diğer görüntüleme parametrelerinin her hasta için aynı olmasına dikkat edilmiştir.

3.2. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktararak çalışmamız için uygun paket programlar kullanılarak gerekli istatistiksel analizler yapıldı (Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versiyon 15.0). Çalışmada istatistiksel anlamlılık değeri olarak $p < 0.05$ kabul edildi. Tanımlayıcı verilerin değerlendirilmesinde sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma değerleri kullanıldı. Verilerin normal dağılımı uygunlukları test edilerek sonra gruplar arası karşılaştırmalarda uygun olan testler kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya 33 hasta ve 33 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 66 birey dahil edildi. Hasta grubu 15 (%45.5) kadın ve 18 (%54.4) erkek, kontrol grubu 15 (%45.5) kadın, 18 (%54.4) erkekten oluşmaktaydı. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. Çalışma gruplarını oluşturan bireylerin cinsiyete göre dağılımı Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Çalışma gruplarını oluşturan bireylerin cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Gruplar		Toplam n(%)	İstatistiki analiz p
	Hasta n(%)	Kontrol n(%)		
Kadın	15(45.5)	15(45.5)	30 (45.5)	1.000
Erkek	18(54.4)	18(54.4)	36 (54.4)	
Toplam	33(50.0)	33(50.0)	66(100.0)	

Ki-kare testi

Çalışma grubunu oluşturan bireylerin yaşları 18-61 arasındaydı ve ortalama 36.75 ± 12.81 ’di. Hasta grubundaki bireylerin yaşları 18-61 arasında değişmekte olup ortalama 37.55 ± 13.41 ; kontrol grubundakilerin yaşları ise 18-57 arasında değişmekte olup ortalama 35.97 ± 12.35 ’tü. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark yoktu ($p=0.603$).

Hasta grubundaki kadın bireylerin yaş ortalaması 33.07 ± 12.80 , erkeklerin yaş ortalaması ise 41.28 ± 13.09 idi. Hasta grubundaki kadınlar ve erkekler arasında yaş açısından fark bulunmadı ($p=0.079$).

Kadınlarda hastalık süresi 0.25-45.0 yıl arasında değişiyordu ve ortalaması 16.22 ± 13.71 yıl, ortancası 12.0 yıl idi. Erkeklerde ise hastalık süresi 0.50-44.0 yıl arasında değişmekteydi ve ortalaması 13.19 ± 11.46 yıl, ortancası 11.0 yıl idi. Hastalık süresi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.556$).

Hastaların 31 (%93.9)'inde hastalık 40 yaş öncesi başlangıç gösteriyordu. Hastalık süresi 14 (%42.4) hastada < 10 yıl, 10 (%30.3) hastada 10-20 yıl, 9 (%27.3) hastada 20 yıldan daha uzun olarak bulundu. Hastaların 15 (%45.4)'inin tırnak tutulumu vardı.

Hasta grubundaki bireylerin PAŞİ değerleri 5.0-21.6 arasında değişmekte olup ortalama 9.12 ± 4.20 idi.

Hasta ve kontrol grubu arasında sigara içme, alkol tüketimi, VKİ ve abdominal obezite açısından fark saptanmadı. Çalışma grubunun sigara içme, alkol tüketimi, VKİ ve abdominal obezite açısından karşılaştırılması Tablo 6 „da verilmiştir.

Tablo 6. Çalışma grubunun sigara içme, alkol tüketimi, vücut kitle indeksi ve abdominal obezite açısından karşılaştırılması

	Gruplar		Toplam n(%)	İstatistiki analiz p
	Hasta n(%)	Kontrol n(%)		
Sigara içme				
Var	21(63.6)	14(42.4)	35(53.1)	0.139
Yok	12(36.4)	19(57.6)	31(46.9)	
Alkol tüketimi				
Var	4(12.1)	4(12.1)	8(12.1)	0.646*
Yok	29(87.9)	29(87.9)	58(87.9)	
VKİ				
Normal kilolu	18(54.5)	17(51.5)	35(53.1)	1.000
Hafif kilolu	15(45.5)	16(48.5)	31(46.9)	
Abdominal obezite				
Var	13(39.4)	8(24.2)	21(21.8)	0.290
Yok	20(60.6)	25(75.8)	45(68.2)	

Ki-kare, *:Fisher Kesin testi

Hasta grubundaki bireylerin 3 (%9.1)'ünde, kontrol grubundaki bireylerin ise 4 (%12.1)'ünde insülin direnci vardı. Çalışma grubundaki bireylerden insülin direnci olan bireylerin sortilin seviyesi daha yüksekti ($0 < 0.05$). Hasta grubundaki bireylerden insülin direnci olan bireylerin sortilin seviyesi daha yüksekti ($p=0.045$). Kontrol grubunda insülin direnci ile sortilin seviyesi arasında ilişki saptanmadı ($p=0.348$).

Hasta ve kontrol grubunda LDL, HDL, VLDL, kolesterol, TG düzeyi, HOMA-IR, bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı fark saptanmadı. Çalışma grubunun insülin direnci, lipit profili, bel çevresi ve VKİ'nin dağılımı ve karşılaştırılması Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Çalışma grubunun insülin direnci, lipit profili, bel çevresi ve vücut kitle indeksinin dağılımı ve karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		p
	Ort±SS	Min.-Maks.	Ort±SS	Min.-Maks.	
LDL	118.88±31.76	70.0-202.0	106.03±32.89	52.0-172.0	0.111 ^a
HDL	48.74±15.31	27.0-95.0	49.78±14.39	25.0-85.0	0.776 ^a
VLDL	22.81±12.66	8.40-60.0	26.29±16.06	7.60-81.60	0.445 ^b
Kolesterol	177.85±34.19	129.0-249.0	169.64±35.73	114.0-243.0	0.344 ^a
TG	114.03±63.29	42.0-300.0	131.45±80.32	38.0-408.0	0.445 ^b
HOMA-IR	4.27±15.76	0.24-92.0	1.72±0.68	0.63-3.11	0.401 ^b
Bel çevresi	86.24±11.20	60.0-107.0	83.48±9.04	69.0-103.0	0.275 ^a
VKİ	24.53±3.08	20.0-29.74	24.28±2.80	19.16-29.76	0.934 ^b

a: Student T Test, b: Mann-Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grubu arasında serum sortilin değerleri açısından anlamlı fark yoktu ($p>0.05$). Çalışma grubunda sortilin düzeylerinin dağılımı ve karşılaştırılması Tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8. Çalışma grubunda sortilin düzeylerinin dağılımı ve karşılaştırılması

	Hasta		Kontrol		P
	Ort±SS	Min.-Maks.	Ort±SS	Min.-Maks.	
Serum Sortilin (mg/dl)	6.20±3.11	3.52-15.22	7.82±4.97	3.18-16.88	0.729

Mann-Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grubunda sağ ve sol FIMK açısından anlamlı fark yokken ($p>0.05$), sağ ve sol KIMK açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Hasta grubunun sağ ve sol KIMK Teri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti. Çalışma grubunun intima media kalınlıklarının ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırılması Tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Çalışma grubunun intima media kalınlıklarının ortalamalarının dağılımı ve karşılaştırılması

İntima-media kalınlıkları ortalaması	Hasta		Kontrol		P
	Ortalama±SS	Ortanca (Min-maks)	Ortalama±SS	Ortanca (Min-maks)	
Sağ femoral	0.664±0.275	0.557 (0.322-1.500)	0.521±0.116	0.539 (0.319-0.769)	0.064
Sol femoral	0.652±0.272	0.611 (0.325-1.300)	0.571±0.142	0.562 (0.347-0.934)	0.573
Sağ karotis	0.697±0.263	0.587 (0.382-1.520)	0.550±0.115	0.542 (0.403-0.891)	0.012
Sol karotis	0.690±0.232	0.626 (0.408-1.400)	0.565±0.115	0.566 (0.386-0.798)	0.020

Mann-Whitney U Testi

Hasta ve kontrol grubunda serum sortilin düzeyi ile sağ - sol FİMK ve sol KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Hasta grubunda sağ KİMK ile sortilin düzeyi arasında anlamlı ilişki saptanmıştır ($p=0.031$). Çalışma grubunun intima media kalınlık ortalamaları ile sortilin seviyesinin korelasyon katsayıları Tablo 10’da verilmiştir.

Tablo 10. Çalışma grubunun intima media kalınlık ortalamaları ile sortilin seviyesinin korelasyon katsayıları

İntima media kalınlıkları ortalaması	Sortilin	
	Hasta	Kontrol
	r_p	r_p
Sağ femoral	0.280;0.114	-0.256, 0.150
Sol femoral	0.278;0.118	-0.142; 0.432
Sağ karotis	0.377; 0.031	-0.359; 0.055
Sol karotis	0.182; 0.310	-149; 0.408

Spearman korelasyon

Çalışma grubunda lipit profili, bel çevresi ve VKİ ile sortilin düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, insülin direnci ile sortilin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı. Çalışma grubunun insülin direnci, lipit profili, bel çevresi ve VKİ ile sortilin düzeylerinin korelasyon kat sayıları Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11. Çalışma grubunun insülin direnci, lipit profili, bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile sortilin düzeylerinin korelasyon kat sayıları

Çalışma grubu	Sortilin
n=66	
	r;p
LDL	-0.120;0.339
HDL	0.101;0.420
VLDL	-0.064;0.612
Kolesterol	-0.135;0.278
TG	-0.064;0.612
HOMA-IR	0.246;0.046
Bel çevresi	-0.073;0.558
VKI	0.166;0.183

Spearman korelasyon

Hasta grubunda serum sortilin düzeyi ile KIMK, FİMK, hastalık süresi ve PAŞİ değeri açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta grubunun sortilin düzeyi, karotis ve femoral intima media kalınlıkları ile hastalık süresi ve PAŞİ korelasyon katsayıları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Hasta grubunun sortilin düzeyi, karotis ve femoral intima media kalınlıkları ile hastalık süresi ve psoriasis alan şiddet indeksi korelasyon katsayıları

	Sortilin	Karotis	Femoral
Hasta grubu	r;p	r;p	r;p
Hastalık süresi	0.278;0.117	0.089;0.622	0.113;0.532
PAŞİ	0.097;0.597	0.161;0.365	0.77;0.671

Spearman korelasyon

Hasta grubunda serum sortilin düzeyi ile LDL, HDL, VLDL, kolesterol, TG, HOMA-IR, bel çevresi ve VKİ açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta grubunun

insülin direnci, lipit profili, bel çevresi ve VKİ ile sortilin düzeylerinin korelasyon kat sayıları Tablo 13’de verilmiştir.

Tablo 13. Hasta grubunun insülin direnci, lipit profili, bel çevresi ve vücut kitle indeksi ile sortilin düzeylerinin korelasyon kat sayıları

Hasta grubu	Sortilin
	r_p
LDL	-0.120;0.505
HDL	-0.147;0.416
VLDL	0.253;0.156
Kolesterol	0.168;0.349
TG	0.253;0.156
HOMA-IR	0.219;0.222
Bel çevresi	0.086;0.634
VKİ	0.066;0.714

Spearman korelasyon

Hasta grubunda serum sortilin düzeyi, KİMK ve FİMK ile tırnak tutulumu ve sigara içicisi olma açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Alkol tüketimi ile sortilin ve KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmazken; FİMK arasında anlamlı ilişki mevcuttu. Kontrol grubunda sortilin düzeyi, KİMK ve FİMK’in sigara içimi ve alkol tüketimi ile ilişkisi saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubunun sortilin düzeyi, KİMK ve FİMK’in tırnak tutulumu, sigara içimi ve alkol tüketimine göre karşılaştırılması Tablo 14’te verilmiştir.

Tablo 14. Hasta grubunun sortilin düzeyi, karotis ve femoral intima media kalınlıklarının tırnak tutulumu, sigara içimi ve alkol tüketimine göre karşılaştırılması

	Sortilin Ortanca (min-maks)	P	Karotis Ortanca (min-maks)	P	Femoral Ortanca (min-maks)	P
Tırnak tutulumu						
Var n=15	5.04(3.99-15.22)	0.290	0.63(0.49-1.35)	0.190	0.66(0.39-1.40)	0.789
Yok n=18	4.61(3.52-14.75)		0.60(0.41-1.16)		0.55(0.34-1.0)	
Sigara						
Var n=21	4.73(3.36-15.77)	0.291	0.61(0.41-1.35)	0.141	0.66(0.34-1.40)	0.122
Yok n=12	4.94(3.18-16.88)		0.55(0.41-0.93)		0.55(0.34-1.0)	
Alkol						
Var n=4	5.63(3.36-15.77)	0.270	0.68(0.55-1.22)	0.122	0.71(0.44-1.40)	0.041
Yok n=29	4.71(3.18-16.88)		0.56(0.41-1.35)		0.53(0.34-1.20)	

Mann-Whitney U Testi

5. TARTIŞMA

Psoriasis batı toplumlarında %2-4 sıklığında görülen; genetik olarak yatkın bireylerde çevresel tetikleyicilerin etkisiyle ortaya çıkan; öncelikli olarak deri ve eklemleri tutan sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (1,13). Sistemik inflamasyon kaskadının devreye girmesiyle; ateroskleroz, MS, obezite, dislipidemi, DM, hipertansiyon ve KVH gibi hastalıklar da eşlik edebilmekte ve psoriasisin sistemik bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Ateroskleroz ve KVH için psoriasisin bağımsız bir risk faktörü olduğu artık bugün kesin olarak kabul görmüştür (2,116).

Psoriasis, kadınları ve erkekleri aşağı yukarı eşit olarak etkilemektedir (16). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da erkek / kadın oranı 1.2 idi. Hastalık, hastaların %75'inde 40 yaş, %30-50'sinde ise 20 yaş öncesinde başlangıç göstermektedir (117,118). Bizim çalışmamızda ise 40 yaş öncesi başlangıç gösteren hastaların oranı %93,9'du. Bu oran dışlama kriterimiz olan komorbid hastalıkların ileri yaş psoriasis hastalarında daha fazla görülmesi nedeniyle, bu hastaların çalışma dışı bırakılmış olmasından kaynaklanabilir. Tırnak tutulum oranı %10-80 arasında değişmekle birlikte, hastanın yaşam boyu izlemesi halinde bu oran %90'a ulaşmaktadır (25). Çalışmamızda 15 hastada (%45.4), tırnak tutulumu saptandı. Bu oran yapılmış diğer çalışmalardaki oranlarla benzerdi (45,118).

Ateroskleroz, periferik arter hastalığı, KAH ve serebrovasküler olaylarla klinik bulgu veren bir bozukluktur. Önemli mortalite ve morbidite nedeni olan bu patolojilere bağlı olarak kronik sistemik ve inflamatuvar hastalığı olanlarda yaşam süresi kısalabilmektedir (86). Bu durum araştırmacıları kronik inflamatuvar hastalıklarda aterosklerozun erken tespit edilmesi yönünde çalışmalar yapmaya yönlendirmiştir. Kolay ulaşılabilir olması, düşük maliyeti ve non-invaziv olması nedeniyle subklinik ateroskleroz değerlendirilmesinde karotis ultrasonu sıklıkla tercih edilmektedir. KİMK'deki artış inme riski ve KAH sıklığında artma gibi kardiyovasküler sonuçlarla ilişkilidir (119).

Literatürde psoriasisli hastaları kontrol grubu ile karşılaştıran, hastalarda PAŞİ değeri ve hastalık süresi ile KİMK ilişkisini araştıran birçok çalışma vardır. Çalışmaların çoğunda; hasta grubunda sadece KİMK değeri kontrol grubuna göre

anlamli olarak yuiksek bulunurken bir kisiminda ise hem KIMK hem de FIMK hasta grubunda daha yuiksek bulunmuş ve KIMK'in ateroskleroza goştermede daha sensitif olduğu belirtilmiştir (120-122). Bazı alışmalarda PAşI, hastalık sũresi ve KIMK arasında anlamlı ilişki saptanmışken, bazılarında ilişki bulunamamıştır. (123-126). Psoriasis hastalarında yapılmış başka iki çalışmada ise femoral ve karotit arter aterosklerotik plak prevalansı karşılaştırılmış ve hastalarda femoral arter plak prevalansı, karotit arter plak prevalansından anlamlı olarak yuiksek bulunmuştur. Aynı zamanda hasta ve kontrol grubu arasında karotit arter plak prevalansı açısından fark saptanmazken; femoral arter plak prevalansının kontrol grubuna gũre anlamlı olarak daha yuiksek olduğu goşterilmiştir. Araştırmacılar femoral arterdeki ateroskleroza karotit artere gũre daha ũnce oluştuğunu savunmuşlardır (10,127). Biz de subklinik ateroskleroza değerlendirmek amacıyla hasta ve kontrol grubunda KIMK ve FIMK ũlũmleri yaptık. Bizim alışmamızda ise çoğu literatũrle uyumlu olarak hasta grubunun sağ (p= 0.012) ve sol KIMK (p= 0.020) değerleri kontrol grubundan anlamlı olarak yuiksekti. Ancak sağ ve sol FIMK değerleri açısından iki grup arasında anlamlı fark yoktu. Bu da diğer hastalıklarla benzer şekilde psoriasislilerde de karotit arterdeki kalınlaşmanın, femoral arterdeki kalınlaşmadan daha ũnce oluştuğunu goşterir (120-122). Psoriasislilerde yapılmış karotit ve femoral arterdeki ateroskleroza değerlendirildiği çalışmalarda intima-media kalınlığı yerine plak prevelansı alındığı için o çalışmalarla benzer sonuçlara ulaşamamış olabiliriz. Hastalarımızda KIMK değerleri ile PAşI değerleri ve hastalık sũresi arasında korelasyon saptanmadı (p>0.05). Psoriasis dinamik bir hastalık olduğundan muayene esnasında saptanan PAşI kronik inflamasyonu tam anlamıyla goştermiyor olabilir. Hastalığın sũresi, daha ũnceden sistemik tedaviler almış olmak, hastalığın bu zamana kadarki seyri sırasında PAşI değerinin hangi değerlerde seyrettiği kronik inflamasyonun şiddetini belirlemek açısından daha değerlidir. Ancak bizim çalışmamıza kliniğimize yeni başvuran hastalar dahil edildiğinden, hastalıklarının şimdiye kadar nasıl seyrettiği hakkında elimizde gũvenli veriler yoktur. Bu nedenle bu bilgiler KIMK ve FIMK değerlerini karşılaştırmak amacıyla kullanılamamıştır.

Sortilin hũcre dışı vezikũllerin paketlenmesi ve iletilmesinde gũrevli bir proteindir ve sitokinler, lipitler ve enzimler için ũnemli bir reseptũr gũrevi gũrerek çok farklı işlevler gerçekleştirir. şimdiye kadar yapılmış in vivo çalışmalar arteriyel

duvar iltihabı, ateroskleroz, düzensiz lipoprotein metabolizması, Tip 2 DM dahil vasküler ve metabolik bozuklukların patogeneğinde sortilinin önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. VLDL sekresyonu, makrofajlara LDL alımı ve köpük hücre oluşumu, inflamatuvar sitokin salgısı ve hepatik steatoz ile de ilişkilidir (8,9,113).

Sortilinin lipoprotein mekanizmasında karmaşık bir görevi vardır. Bazı yayınlarda serum lipidlerini artırdığı gösterilmişken bazılarında da bulgular tam tersi yöndedir (8,9). Sortilinin ateroskleroz üzerindeki etkilerinin hepatik lipoprotein mekanizmasından bağımsız mekanizmalarla gerçekleştiği düşünülmektedir (114). Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunda serum sortilin düzeyi ile LDL, HDL, VLDL, kolesterol ve TG açısından anlamlı ilişki saptanmadı. Literatürdeki bulgular ve bizim çalışmamızdaki bulgular da sortilinin lipid mekanizması üzerinde tam olarak anlaşılamamış etkisini kanıtlar yöndedir.

Sortilin köpük hücre oluşumunu sağlamanın yanı sıra damar duvarı kalsifikasyonunun oluşmasında da rol oynar. Bunu kalsifiye hücre dışı veziküllerin oluşumunu ve kalsifikasyonda görevli olan non-spesifik alkalen fosfatazin hücre dışı veziküllere alınmasını kolaylaştırarak yapar. Bu nedenle, vasküler sortilin inhibisyonu vasküler kalsifikasyonu azaltabilir (128,129).

Literatürdeki çalışmaların çoğu sortilin ekspresyonunu moleküler düzeyde açıklamaya odaklanmış ve son yirmi yılda, sortilin deregölasyonunun birçok hastalığın patofizyolojisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Ancak sortilinin serum düzeyi ile ilgili yapılmış çalışma miktarı çok azdır. Yapılan moleküler çalışmalarda nörodejeneratif bozukluklar (Alzheimer ve Parkinson hastalıkları), depresyon, Tip 2 DM, obezite, kanser (meme, kolon, prostat, akciğer kanseri, melanom ve kronik lenfositik lösemi) ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler patolojilerde rolü olabileceği bildirilmiştir (130-132). Ancak kardiyovasküler riske katkıda bulunan dolaşımdaki sortilinin kaynağı henüz iyi anlaşılamamıştır. İlk olarak, sortilinin hücre dışı veziküllere paketlenip serbest bırakılabileceği gösterilerek dolaşımdaki sortiline de katkıda bulunduğu gösterilmiştir (9,129,133). Kardiyovasküler riski olan hastalarda dolaşımdaki sortilin düzeylerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bilinen KAH'si olan ve olmayan DM'li hastaların kontrol grubuyla karşılaştırıldığı bir çalışmada; sortilin düzeyinin DM'lilerde normal popülasyona göre anlamlı olarak yüksek olduğu, KAH eşlik eden DM'lilerde ise bu seviyenin çok daha yüksek olduğu gösterilmiş, KAH'yi göstermede sortilin seviyesinin bağımsız bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (134). Biscetti ve arkadaşlarının 154 Tip 2 DM tanılı hastada yaptığı bir çalışmada da, Tip 2 DM'si olan hastalarda periferik arter hastalığı olanlarla olmayanların sortilin düzeyleri karşılaştırılmış ve periferik arter hastalığı olanlarda serum sortilin düzeyi olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek saptanmış olup; hastalık şiddetiyle de korele olarak bulunmuştur (8). Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 171 kardiyovasküler risk faktörü olan hasta değerlendirilmiş; artmış serum sortilin konsantrasyonunun karotis kalsifikasyonu ve karotis plaklarının şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak, kısa süreli takipte başlangıç serum sortilin düzeyleri ile iskemik inme arasında ilişki saptanmamıştır (135). Goettsch ve arkadaşlarının yaptığı kapsamlı bir çalışmada 60 yaşının üzerinde olan 730 erkek çalışmaya alınmıştır. Çalışma başlangıcında serum sortilin değerleri ile birlikte abdominal aort kalsifikasyonu değerlendirilmiş, sonrasında hastalar 7,9 yıl boyunca takip edilmiş ve 76 kişide majör advers serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylar meydana geldiği saptanmıştır. Yaşlı erkeklerde yüksek serum sortilin düzeyi saptananlarda artmış majör advers serebrovasküler ve kardiyovasküler olaylar daha fazla görülmüştür. Bu sonuç da sortilin serebrovasküler ve kardiyovasküler olay riskiyle ilişkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (136). Bu çalışmaların aksine Demir ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise MS'si olan ve olmayan Tip 2 DM'li hastalar kontrol grubuyla karşılaştırılmış ve Tip 2 DM'li hastaların serum sortilin düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde düşük bulunmuş, Tip 2 DM'li hastalar arasında da MS'si olanlarla olmayanlar arasında serum sortilin düzeyi açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Araştırmacılar sortilin düzeyi düşük olanlarda Tip 2 DM riskinin daha fazla olduğu sonucuna varmışlardır (137). Japon araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada ise statin grubu antihiperlipidemiklerin 8 ay süresince kullanımı sonrasında KAH olan 90 hastada serum sortilin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı (12 ± 27) azalma gösterilmiştir (138). Statin tedavisinin sortilin fonksiyonu üzerindeki etkisini, sortilin ve sortilinle ilgili ligandların lizozomal yıkımını artırarak yaptığı düşünülmektedir. SORT-1 lokusu LDL reseptör

aktivitesi üzerinde etkilidir. Aynı zamanda statinin LDL kolesterol metabolizması üzerindeki etkisinin SORT-1 lokusundaki genetik farklılıklarla ilişkili olduğu bildirilmiştir (139,140). Statin grubu antihiperlipidemiklerin aynı zamanda aterosklerotik plak stabilizasyonu yaptığı da bilinmektedir. Ancak mekanizması tam olarak aydınlatılamamıştır. Sortilin de düz kas hücresi üzerinde vasküler kalsifikasyonu artırdığı gösterilmiştir. Statinlerin bu etkilerinin sortilin üzerinden olabileceği düşünülse de statin ve sortilin arteriyel mikrokalsifikasyon üzerindeki ilişkilerinin değerlendirilmesi için ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sağlıklı deride hücre proliferasyonu ile apoptoz denge halindedir. Sortilin koreseptörü pro-NGF ile birlikte p75NTR reseptörüne bağlanır ve hücreleri apoptoza yönlendirerek bu mekanizmada rol alır. Psoriatik deride p75NTR ekspresyonu azalmıştır bu da keratinosit proliferasyonunun artmasına ve apoptozun azalmasına neden olur. Aynı zamanda psoriatik epitelde sortilin miktarının da arttığı tespit edilmiştir (3,7).

Psoriasis hastalarında serum sortilin düzeyinin araştırıldığı şimdiye kadar yapılmış bir çalışma yoktur. Çalışmamızda psoriasis hastalarında serum sortilin düzeyi kontrol grubuyla karşılaştırıldı ve iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p=0.749$). Bu bulgular ile sortilin kesin olarak patogeneizde rol almadığını söylemek mümkün olmayabilir. Örneklem grubunun küçüklüğü, hastaların PAŞİ değeri ortalamasının (9.12 ± 4.20) orta-şiddetli psoriasis ($PAŞİ > 10$) tanımının altında kalması gibi nedenlerle fark bulunamamış olabileceği gibi sortilin psoriasisde sadece dokuda etkinlik gösteriyor da olabilir.

Çalışmamızda hasta grubunda serum sortilin düzeyi ile sağ KİMK arasında anlamlı olarak pozitif korelasyon saptandı ($p=0.031$). Anatomik pozisyon nedeniyle sol karotit arterde kalınlaşmanın sağ karotit artere göre daha önce olması beklenir. Çünkü sol karotit arter direkt aortik arkta ayrılır. Ancak ilginç bir şekilde yapılan bir çalışmada sol karotit arterdeki kalınlaşmanın TG, LDL ve açlık kan şekeri gibi biyokimyasal parametrelerle ilişkili olduğu gösterilirken, sağ karotit arterdeki kalınlaşmanın ise hemodinamik etkenlerle bağlantılı olduğu gösterilmiştir (141). İran'da yapılan başka bir çalışmada da yaş, cinsiyet, hiperlipidemilerin sağ KİMK'nin bağımsız prediktörleri olduğu, sadece hiperlipideminin sol KİMK'in

bağımsız prediktörü olduğu gösterilmiştir (142). Epifanio ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise sağ KİMK'in HOMA-IR ile korele olduğu gösterilmiştir ve yazarlar sağ KİMK'in biyokimyasal parametrelerden daha çok etkilendiğini savunmuşlardır (143). Biz de çalışmamızda hasta grubunda biyokimyasal bir parametre olan sortilin düzeyi ile sağ KİMK arasında korelasyon saptadık. Bu durum da sortilinin, hastalığın daha sistemik inflamasyona ait klinik bulguları ortaya çıkmadan önce sağ karotit arterdeki kalınlaşmayı göstermek için kullanılabileceğini gösterir.

Hasta grubunda tırnak tutulumunun olması ve sigara içiciliği ile hem serum sortilin düzeyi hem de KİMK / FİMK değerleri karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü. Hastalarda alkol tüketimi ile serum sortilin ve KİMK düzeyi arasında ilişki saptanmazken; FİMK ile arasında anlamlı pozitif bir ilişki tespit edildi ($p=0.041$). Alkol tüketenlerde FİMK değeri daha yüksekti. Alkol kullanımının ateroskleroz üzerine etkileri üzerine çelişkili yayınlar mevcuttur. Alkol ve femoral arter aterosklerozu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada orta düzeyde alkol içenlerde hiç içmeyenlere göre femoral arter aterosklerozunun daha az görüldüğü gösterilmiştir (144). Alkolün ateroskleroz üzerinde koruyucu etkileri olduğu düşünülürken son yıllarda, alkol kullanımının ateroskleroz üzerine koruyucu bir etkisi olmadığını gösterildiği yayın sayısı artmaktadır (145-148). Bizim çalışmamızda da alkol tüketen hastalarda femoral ateroskleroz daha fazla oranda görülmesi alkol kullanımının ateroskleroza karşı koruyucu olmadığını gösterebilir. Ancak alkol tüketen hasta sayısının az olması ($n=4$, %12.1) nedeniyle gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hasta grubunda serum sortilin düzeyi ile HOMA-IR, bel çevresi ve VKİ açısından da anlamlı ilişki saptanmadı. Hasta grubunda insülin direnci ile ilişki saptanmaması bizim hasta grubumuzda insülin direnci bulunan hasta sayısının az olmasına bağlı olabilir ($n=3$, %9.1). Çünkü hasta ve kontrol grubu bir arada ele alındığında sortilin düzeyi ile insülin direnci arasında anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0.046$). Literatürde insülin direnci ile sortilin arasında pozitif ve negatif yönde ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (9,108,134,137). Çalışmaların çoğunda bu ilişki pozitif yöndedir. Bizim çalışmamız da bu yönüyle literatürle uyumludur. Bel çevresi ve VKİ ile ilişki saptanmaması ise VKİ'si >30

olan hastaların çalışmaya dahil edilmemesine bağlı olabilir.

Çalışmamızda, sortilin DM, hipertansiyon, obezite ve MS komorbid durumlardan etkilenen bir protein olduğu için belirtilen sistemik komplikasyonları klinik olarak henüz oluşmamış psoriasisli hasta grubunu seçtik ve sortilin seviyesinin subklinik aterosklerozun göstergesi olup olamayacağını değerlendirdik. Literatürde serum sortilin düzeyi ile subklinik aterosklerozun değerlendirildiği başka bir çalışmanın olmaması nedeniyle çalışmamız orjinal bir çalışma özelliği taşımaktadır ve sortilin seviyesi ile sağ KİMK arasında pozitif ilişkinin saptanması sortilinin subklinik aterosklerozun göstergesi olabileceğini doğrulamıştır. Ayrıca sortilin insülin direnci açısından da bir gösterge olabilir. Çalışmamızda ek olarak psoriasis varlığı ve şiddetiyle serum sortilinin korelasyonu olup olmadığına da bakılmış ve herhangi bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir.

Komorbiditesi olan ve olmayan hasta gruplarının dahil edildiği daha geniş hasta serileri ile yapılacak olan çalışmalar psoriasisli hastalarda ateroskleroz gelişme riski açısından sortilinin rolünü daha iyi değerlendirmeye olanak sağlayacaktır. Sortilini hedef alabilen statin gibi ilaçlar psoriasis hastalarında ateroskleroz gelişimini önlemeye yönelik yeni tedavi tercihleri olabilecektir.

6. SONUÇ

- Literatürde bildiğimiz kadarıyla psoriasisde subklinik aterosklerozun göstergesi olarak sortilin düzeylerinin değerlendirildiği bir çalışma olmaması nedeniyle çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışmadır.
- Psoriasis hastalarının 15'i kadın ve 18'i erkekti, kontrol grubunun 15'i kadın, 18'i erkekti. Hasta ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=1.000$).
- Hasta ve kontrol grubu arasında yaş ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.603$).
- Hastalık süresi açısından cinsiyetler arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.556$).
- Hasta ve kontrol grubu arasında serum sortilin seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.729$).
- Hasta grubunun sağ ($p=0.012$) ve sol KİMK ($p=0.020$) değeri kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti.
- Sağ ($p=0.064$) ve sol ($p=0.573$) FİMK değerleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark yoktu.
- Hasta grubunda serum sortilin düzeyi ile sol KİMK, sağ-sol FİMK, hastalık süresi ve PAŞİ değeri açısından anlamlı ilişki saptanmadı.
- Hasta grubunda serum sortilin seviyesi ile sağ KİMK değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon vardı ($p=0.031$). Sortilin seviyesi ile sağ KİMK arasında pozitif ilişkinin saptanması sortilin subklinik aterosklerozun göstergesi olabileceğini doğrulamıştır.
- Hasta ve kontrol grubu arasında LDL, HDL, VLDL, kolesterol, TG düzeyi, HOMA-IR, bel çevresi ve VKİ arasında anlamlı fark saptanmadı.
- Çalışma grubunda lipit profili, bel çevresi ve VKİ ile sortilin düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken, insülin direnci ile sortilin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ($r=0.377$, $p=0.046$).
- Çalışmaya dahil edilen psoriasisli vaka sayısının artırılması, eşlik eden komorbid hastalıkları olan psoriasisli hastalarının dahil edilmesi sonuçların hipotezimizi destekler nitelikte çıkmasını sağlayabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: Implications for disease management. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2012;26(SUPPL. 2):3—11.
2. Awad SM, Attallah DA, Salama RH, Mahran AM, Abu El-Hamed E. Serum levels of psoriasin (S100A7) and koebnerisin (S100A15) as potential markers of atherosclerosis in patients with psoriasis. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(3):262-7.
3. Truzzi F, Marconi A, Pincelli C. Neurotrophins in healthy and diseased skin. *Dermatoendocrinol.* 2011;3(1):32—6.
4. Peters EMJ, Raap U, Welker P, Tanaka A, Matsuda H, Pavlovic-Masnicosa S, et al. Neurotrophins act as neuroendocrine regulators of skin homeostasis in health and disease. *Horm Metab Res.* 2007;39(2):110-24.
5. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5(1):23-29.
6. Pincelli C. p75 Neurotrophin Receptor in the Skin: Beyond Its Neurotrophic Function. *Front Med.* 2017;4(March):1-8.
7. Truzzi F, Marconi A, Atzei P, Panza MC, Lotti R, Dallaglio K, et al. P75 neurotrophin receptor mediates apoptosis in transit-amplifying cells and its overexpression restores cell death in psoriatic keratinocytes. *Cell Death Differ.* 2011;18(6):948-58.
8. Biscetti F, Bonadia N, Santini F, et al. Sortilin levels are associated with peripheral arterial disease in type 2 diabetic subjects. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):5.
9. Goettsch C, Kjolby M, Aikawa E. Sortilin and Its Multiple Roles in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38(1):19-25.
10. Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, et al. Subclinical atherosclerosis in psoriasis. Usefulness of femoral artery ultrasound for the diagnosis, and analysis of its relationship with insulin resistance. *PLoS One.* 2019;14(2):e0211808.
11. Burfield L, Burden A. Psoriasis 1. *J R Coll Physician Edinb.* 2013;43:334-9.
12. Güre MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, *Epidemiyoloji. Türkderm* 2008; 42(2): 15-7.
13. Yaylı S, Baykal Selçuk L. Psöriyazis: *Epidemiyoloji.* Alpsoy E, editör. Psöriyazis. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. p.1-5.
14. Michalek IM, Loring B, John SM. A systematic review of worldwide epidemiology of

- psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(2):205-12.
15. Jacobson CC, Kumar S, Kimball AB. Latitude and psoriasis prevalence. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(4):870-3.
 16. Weigle N, McBane S. Psoriasis. *Am Fam Physician*. 2013;87(9):626-33.
 17. Valdimarsson H. The genetic basis of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):563-7.
 18. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):1-11.
 19. Chandra A, Senapati S, Roy S, Chatterjee G, Chatterjee R. Epigenome-wide DNA methylation regulates cardinal pathological features of psoriasis. *Clin Epigenetics*. 2018;10(1):108.
 20. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64(2):313-23.
 21. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol*. 2018;178(4):854-62.
 22. Szczerkowska-Dobosz A. Human leukocyte antigens as psoriasis inheritance and susceptibility markers. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2005;53(5):428-33.
 23. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest*. 2004;113(12):1664-75.
 24. Van De Kerkhof PC. Psoriasis. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatology*. 1st ed. Edinburgh MC 2003; 125-49.
 25. Chapman A, El Miedany Y. Psoriasis. *Comorbidity Rheum Dis*. 2017;81-124.
 26. Elder JT, Bruce AT, Gudjonsson JE, et al. Molecular dissection of psoriasis: integrating genetics and biology. *J Invest Dermatol*. 2010;130(5):1213-26.
 27. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, et al. Advances in Understanding the Immunological Pathways in Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):739.
 28. Rendon A, Schakel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1-28.
 29. Benhadou F, Mintoff Di, Del Marmol V. Psoriasis: Keratinocytes or Immune Cells - Which Is the Trigger? *Dermatology*. 2019;235(2):91-100.
 30. De Rie MA, Goedkoop AY, Bos JD. Overview of psoriasis. *Dermatol Ther*. 2004;17(5):341- 9.
 31. Kim J, Krueger JG. The immunopathogenesis of psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):13-23.

32. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? [published online ahead of print, 2019 Jun 21]. *Br J Dermatol*. 2019;10.
33. Tüzün Y, Güner MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur V (2008). *Dermatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 3. Baskı, s: 745-55.
34. Pfingstler LF, Maroon M, Mowad C. Guttate psoriasis outcomes. *Cutis*. 2016;97(2):140-4.
35. Brandon A, Mufti A, Gary Sibbald R. Diagnosis and management of cutaneous psoriasis: A review. *Adv Ski Wound Care*. 2019;32(2):58-69.
36. Khatri A, Eckert D, Oberoi R, et al. Pharmacokinetics of Risankizumab in Asian Healthy Subjects and Patients With Moderate to Severe Plaque Psoriasis, Generalized Pustular Psoriasis, and Erythrodermic Psoriasis. *J Clin Pharmacol*. 2019;59(12):1656-68.
37. Singh RK, Lee KM, Ucmak D, Brodsky M, Atanelov Z, Farahnik B, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2016;6:93-104.
38. Navarini AA, Burden AD, Capon F, Mrowietz U, Puig L, Köks S, et al. European consensus statement on phenotypes of pustular psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2017;31(11):1792-9.
39. Weisenseel P, Wilsmann-Theis D, Kahl C, Reich K, Mössner R. Pustulöse Psoriasis [Pustular psoriasis]. *Hautarzt*. 2016;67(6):445-53.
40. Wang TS, Tsai TF. Managing Scalp Psoriasis: An Evidence-Based Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(1):17-43.
41. Ayala F. Clinical presentation of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59(SUPPL. 1):40-5.
42. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Wu JJ. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review [published online ahead of print, 2019 May 31]. *J Dermatolog Treat*. 2019;1-8.
43. Pietrzak D, Pietrzak A, Krasowska D, Borzyski A, Franciszkiewicz-Pietrzak K, Polkowska-Pruszyńska B, et al. Digestive system in psoriasis: an update. *Arch Dermatol Res*. 2017;309(9):679-93.
44. Romeo U, Richetta A, Rocchetti F, Macaluso L, Ciolfi C, Gaimari G, Caputo M, Tenore G, Brandi M, Palaia G, Polimeni A. Oral features in patients with psoriasis: an observational study. *Minerva Stomatol*. 2018 Feb;67(1):12-9.
45. Schons KR, Knob CF, Murussi N, Beber AA, Neumaier W, Monticelo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014;89(2):312-7.

46. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2003;49(2):206-12.
47. Caso F, Tasso M, Chimenti MS, et al. Late-Onset and Elderly Psoriatic Arthritis: Clinical Aspects and Management. *Drugs Aging.* 2019;36(10):909-25.
48. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):343-50.
49. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis [published correction appears in *N Engl J Med.* 2017 May 25;376(21):2097]. *N Engl J Med.* 2017;376(10):957-70.
50. Belasco J, Wei N. Psoriatic Arthritis: What is Happening at the Joint?. *Rheumatol Ther.* 2019;6(3):305-15.
51. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1073-113.
52. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983-94.
53. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol.* 2007;25(6):524-8.
54. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13(4-5):490-5.
55. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyaziste tanı ve ayıncı tanı. *Türkiye Klinikleri J İnt Med Sci* 2005; 1(13): 62-7.
56. 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 2008:169-9.
57. Gürer MA, Serveroğlu S, Sungur O, Aksungur LA (eds). *Dermatoloji.* (3. baskı). İstanbul NTK 2008; 745-60.
58. Yalçın B. Psöriyazis Şiddet Ölçekleri. Alpsoy E, editör. *Psöriyazis.* Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018.p.20-9.
59. Robinson A, Kardos M, Kimball AB. Physician Global Assessment (PGA) and Psoriasis Area and Severity Index (PASI): why do both? A systematic analysis of randomized controlled trials of biologic agents for moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66(3):369-75.

60. Bülbül Başkan E. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Türkderm* 2016;50:4-6.
61. Xu T, Zhang YH. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: Meta-analysis of cohort studies. *Br J Dermatol.* 2012;167(6):1345-50.
62. Hu SC, Lan CE. Psoriasis and Cardiovascular Comorbidities: Focusing on Severe Vascular Events, Cardiovascular Risk Factors and Implications for Treatment. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):2211. Published 2017 Oct 21.
63. Puig-Sanz L. La psoriasis, una enfermedad sistémica? [Psoriasis, a systemic disease?]. *Actas Dermosifiliogr.* 2007;98(6) :3 96-402.
64. Oliveira Mde F, Rocha Bde O, Duarte GV. Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *An Bras Dermatol.* 2015;90(1):9-20.
65. Arnone M, Denise M, Takahashi F, Vicente A, Carvalho E De, Bernardo M, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology . 2019;94:76-107.
66. Tüzün Y. Derinin Yapısı ve Gelişmesi. Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL. *Dermatoloji*, 3. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008: 21-2.
67. Fu Y, Lee CH, Chi CC. Association of Psoriasis with Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatology.* 2018;154(12):1417-27.
68. Ferreira BIRC, Da Costa Abreu JLP, Dos Reis JPG, Da Costa Figueiredo AM. Psoriasis and associated psychiatric disorders: A systematic review on etiopathogenesis and clinical correlation. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2016;9(6):36-43.
69. Chi CC, Tung TH, Wang J, Lin YS, Chen YF, Hsu TK, et al. Risk of uveitis among people with psoriasis: A nationwide cohort study. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(5):415-22.
70. Yang P, Zheng M, Zhang L, Du L, Zhou Q, Cai T, et al. Uveitis in Chinese Patients with Psoriasis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2017;25(6):855-65.
71. Milcic D, Vesic S, Marinkovic J, Jankovic J, Jankovic S, Milinkovic M, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):46-51.
72. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):68-73.
73. Arslan, M., Atmaca, A., Ayvaz, G., Başkal, N., Beyhan, Z., Bolu, E., Can, S., Çorakçı, A.,

- Dağdelen, S., Güvener, K., Aslı, D., Demirel, N., Erbaş, T., Gürsoy, A., Güllü, S., Dağcı, Ş., Ayhan, I., Mustafa, K., Mustafa, K., Nedret, Ş., Füsün, T., Neslihan, M. (2009). Metabolik Sendrom Klavuzu.: [http://www.turkendokrin.org/fies/pdf/metabolik_sendrom.pdf]Erişim Tarihi: 25.08.19.
74. 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(4):303-7.
75. Jadhav N, Nadkarni N, Patil S. A study on the association of psoriasis with metabolic disorders. *J Assoc Physicians India*. 2019;67(May):52-4.
76. Kim HN, Han K, Park YG LJ. Metabolic syndrome is associated with an increased risk of psoriasis: A nationwide population-based study. *Metabolism*. 2019;4(99):19-24.
77. Miao C, Li J, Li Y, Zhang X. Obesity and dyslipidemia in patients with psoriasis: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31):e16323.
78. Mergen H. Lipoprotein metabolism disorders and their treatment. *Türkiye Aile Hekim Derg*. 2010;14(1):38-45.
79. Ni C, Chiu MW. Psoriasis and comorbidities: Links and risks. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2014;7:119-32.
80. Santos-Juanes J, Coto-Segura P, Fernandez-Vega I, Armesto S, Martnez-Camblor P. Psoriasis vulgaris with or without arthritis and independent of disease severity or duration is a risk factor for hypercholesterolemia. *Dermatology*. 2015;230(2):170-6.
81. Rajpara AN, Goldner R GA. Psoriasis: can statins play a dual role? *Dermatol Online J*. 2010;16(2):2.
82. McCracken E, Monaghan M, Sreenivasan S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018;36(1):14-20.
83. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: A population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132(3 PART 1):556-62.
84. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: An inception cohort study with a nested case- control analysis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1048-56.
85. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2340-6.

86. Choi BG, Kim MJ, Yang HS, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Assessment of arterial stiffness in Korean patients with psoriasis by cardio-ankle vascular index. *Angiology*. 2017;68(7):608-13.
87. Ridker PM, Everett BM, Thuren T, MacFadyen JG, Chang WH, Ballantyne C, et al. Antiinflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1119-31.
88. Asha K, Singal A, Sharma SB, Arora VK AA. Dyslipidaemia & oxidative stress in patients of psoriasis: Emerging cardiovascular risk factors. *Indian J Med Res*. 2017;146:708-13.
89. Fang N, Jiang M, Fan Y. Association Between Psoriasis and Subclinical Atherosclerosis: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(20):e3576.
90. McCullough AJ. Pathophysiology of nonalcoholic steatohepatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2006;40(SUPPL. 1):17-29.
91. Han J, Wang Y, Yuan Z, Liu L, Zhao M, Guan Q, et al. Nonalcoholic fatty liver disease represents a greater metabolic burden in patients with atherosclerosis: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(11):e14896.
92. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and Comorbid Diseases Part I. *Epidermology*. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377-90.
93. 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(4):778-86.
94. Romero-Perez D, Belinchon-Romero I, Bellot P, Frances R, Marco F, Ramos-Rincon JM. Nonalcoholic fatty liver disease puts patients with psoriasis at greater cardiovascular risk. *Australas J Dermatol*. 2019;60(4):e304-e310.
95. Mikhaylov D, Hashim PW, Nektalova T, Goldenberg G. Systemic Psoriasis Therapies and Comorbid Disease in Patients with Psoriasis: A Review of Potential Risks and Benefits. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2019;12(6):46-54.
96. Adışen E. Kronik Plak Psöriyazis Tedavisi. Alpsoy E, editor. *Psöriyazis*. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2018. 30-40 p.
97. Akyol M. Türkiye Psoriasis Tedavi Klavuzu. Koç E, editor. Vol. 50, *Turkderm- Arch Turk Dermatol Venerology*. 2016. 15-9 p.
98. Piskin G, Tursen U, Sylva-Steenland RM, Bos JD TM. Clinical improvement in chronic plaque-type psoriasis lesions after narrow-band UVB therapy is accompanied by a decrease in

- the expression of IFN-gamma inducers - IL-12, IL-18 and IL-23. *Exp Dermatol*. 2004;13(12):764-72.
99. Racz E, Prens EP. Phototherapy of psoriasis, a chronic inflammatory skin disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017;996:287-94.
100. Subedi S, Yu Q, Chen Z, Shi Y. Management of pediatric psoriasis with acitretin: A review. *Dermatol Ther*. 2018;31(1):1-6.
101. 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 [published correction appears in *J Am Acad Dermatol*. 2005 Apr;52(4):670. Prodanowich, Srdjan [corrected to Prodanovich, Srdjan]]. *J Am Acad Dermatol*. 2005;52(2):262-7.
102. Wu JJ, Guerin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):81-90.
103. Vincent JP, Mazella J, Kitabgi P. Neurotensin and neurotensin receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 1999;20(7):302-9.
104. Osadchii OE. Emerging role of neurotensin in regulation of the cardiovascular system. *Eur J Pharmacol*. 2015;762:184-92.
105. Vasiadi M, Therianou A, Alysandratos KD, Katsarou-Katsari A, Petrakopoulou T, Theoharides A, et al. Serum neurotensin (NT) is increased in psoriasis and NT induces vascular endothelial growth factor release from human mast cells. *Br J Dermatol*. 2012;166(6):1349-52.
106. Pincelli C. Nerve growth factor and keratinocytes: a role in psoriasis. *Eur J Dermatol*. 2000;10(2):85-90.
107. Mortensen MB, Kjolby M, Bentzon JF. Sortilin and atherosclerosis. *Oncotarget*. 2015;6(23):19352-53.
108. Blondeau N, Beraud-Dufour S, Lebrun P, Hivelin C, Coppola T. Sortilin in glucose homeostasis: From accessory protein to key player? *Front Pharmacol*. 2019;9(JAN):1-7.
109. Mazella J, Borsotto M, Heurteaux C. The involvement of sortilin/NTSR3 in depression as the progenitor of spadin and its role in the membrane expression of TREK-1. *Front Pharmacol*. 2019;9(JAN):1-6.
110. Mazella J, Borsotto M, Heurteaux C. Editorial: Sortilin and Sortilin Partners in Physiology and Pathologies. *Front Pharmacol*. 2019;10:791.

111. Kiss M, Dallos A, Kormos B, Santha P, Dobozy A, Husz S, et al. Sortilin is expressed in cultured human keratinocytes and is regulated by cutaneous neuropeptides. *J Invest Dermatol.* 2010;130(11):2553-60.
112. Moura LI, Cruz MT, Carvalho E. The effect of neurotensin in human keratinocytes - implication on impaired wound healing in diabetes. *Exp Biol Med.* 2014;239(1):6-12.
113. Hagita S, Rogers MA, Pham T, Wen JR, Mlynarchik AK, Aikawa M, et al. Transcriptional control of intestinal cholesterol absorption, adipose energy expenditure and lipid handling by Sortilin. *Sci Rep.* 2018;8(1):1-13.
114. Schmidt V, Willnow TE. Protein sorting gone wrong--VPS10P domain receptors in cardiovascular and metabolic diseases. *Atherosclerosis.* 2016;245:194-9.
115. Mortensen MB, Kjolby M, Gunnarsen S, Larsen J V, Palmfeldt J, Falk E, et al. Targeting sortilin in immune cells reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis. *J Clin Invest.* 2014;124(12):5317-22.
116. Garda-Rodriguez S, Arias-Santiago S, Perandres-Lopez R, Orgaz-Molina J, Castellote L, Buend^a-Eisman A, et al. Decreased plasma levels of clusterin in patients with psoriasis. *Actas Dermosifiliogr.* 2013 ;104(6):497-503.
117. Van de Kerkhof P, Nestle F. Psoriasis. In: Bologna J, Schaffer J, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 4th ed. California: Elsevier Ltd; 2018. p.138-60.
118. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. *Pediatr Drugs.* 2015;17(5):373-84.
119. Fusaro MFGS, Zanini JLSS, Silva IN. Increased carotid intima-media thickness in Brazilian adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8(1):1-8.
120. Nezami N, Ghabili K, Shokouhi-Gogani B, et al. The Relationship between Carotid and Femoral Artery Intima-Media Thickness and Histopathologic Grade of Atherosclerosis in Patients with Chronic Kidney Disease. *Nephron.* 2018;139(2):159-69.
121. Godoi ET, Brandt CT, Lacerda HR, et al. Intima-Media Thickness in the Carotid and Femoral Arteries for Detection of Arteriosclerosis in Human Immunodeficiency Virus-Positive Individuals. *Arq Bras Cardiol.* 2017;108(1):3-11.
122. Altin C, Sade LE, Gezmis E, Yilmaz M, Ozen N, Muderrisoglu H. Assessment of epicardial adipose tissue and carotid/femoral intima media thickness in insulin resistance. *J Cardiol.* 2017;69(6):843-50.

123. Banska-Kisiel K, Haberka M, Bergler-Czop B, Brzezinska-Wcislo L, Okopien B, G[^]sior Z. Carotid intima-media thickness in patients with mild or moderate psoriasis. *Postep Dermatologii i Alergol.* 2016;33(4):286-9.
124. Antonucci VA, Tengattini V, Balestri R, Patrizi A, Filippini M, Bardazzi F. Intima-media thickness in an Italian psoriatic population: Correlation with lipidic serum levels, PASI and BMI. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014;28(4):512-5.
125. Kim SY, Yang HS, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Evaluation of the Beta Stiffness Index and Carotid Intima-Media Thickness in Asian Patients with Psoriasis. *Angiology.* 2015;66(9):889-95.
126. Robati RM, Partovi-Kia M, Sadat-Amini H, Haghighatkah HR, Younespour S, Toossi P. Serum osteopontin level and common carotid artery intima-media wall thickness in psoriasis. *Int J Dermatol.* 2016;55(5):e262-e267.
127. Gonzalez-Cantero A, Gonzalez-Cantero J, Sanchez-Moya AI, et al. Femoral artery ultrasound for improving the detection of atherosclerosis in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(3):784-6.
128. Patel KM, Strong A, Tohyama J, Jin X, Morales CR, Billheimer J, Millar J, Kruth H, Rader DJ. Macrophage sortilin promotes LDL uptake, foam cell formation, and atherosclerosis. *Circ Res.* 2015;116:789-96.
129. Goettsch C, Hutcheson JD, Aikawa M, Iwata H, Pham T, Nykjaer A, et al. Sortilin mediates vascular calcification via its recruitment into extracellular vesicles. *J Clin Invest.* 2016;126(4):1323-36.
130. Talbot H, Saada S, Naves T, Gallet PF, Fauchais AL, Jauberteau MO. Regulatory roles of sortilin and sorla in immune-related processes. *Front Pharmacol.* 2019;9(JAN):1-14.
131. Farahi L, Ghaemimanesh F, Milani S, Razavi SM, Akhondi MM, Rabbani H. Sortilin as a novel diagnostic and therapeutic biomarker in chronic lymphocytic leukemia. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2019;11(4):270-6.
132. Yang CR, Zhang XY, Liu Y, Du JY, Liang R, Yu M, et al. Antidepressant Drugs Correct the Imbalance Between proBDNF/p75NTR/Sortilin and Mature BDNF/TrkB in the Brain of Mice with Chronic Stress. *Neurotox Res.* 2020;37(1):171-82.
133. Wilson CM, Naves T, Vincent F, Melloni B, Bonnaud F, Lalloue' F, et al. Sortilin mediates the release and transfer of exosomes in concert with two tyrosine kinase receptors. *J Cell Sci.* 2014;127(18):3983-97.

134. Oh TJ, Ahn CH, Kim BR, Kim KM, Moon JH, Lim S, et al. Circulating sortilin level as a potential biomarker for coronary atherosclerosis and diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2017;16(1):1-7.
135. Huang S, Yu X, Wang H, Zheng J. Elevated serum sortilin is related to carotid plaque concomitant with calcification [published online ahead of print, 2020 Feb 20]. *Biomark Med*. 2020;10.2217/bmm-2019-0472.
136. Goettsch C, Iwata H, Hutcheson JD, O'Donnell CJ, Chapurlat R, Cook NR, et al. Serum sortilin associates with aortic calcification and cardiovascular risk in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2017;37(5):1005-11.
137. Demir İ, Yildirim Akan O, Guler A, Bozkaya G, Aslanipour B, Calan M. Relation of Decreased Circulating Sortilin Levels With Unfavorable Metabolic Profiles in Subjects With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Med Sci*. 2020;359(1):8-16.
138. Nozue T, Hattori H, Ogawa K, Kujiraoka T, Iwasaki T, Michishita I. Effects of statin therapy on plasma proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 and sortilin levels in statin-naïve patients with coronary artery disease. *J Atheroscler Thromb*. 2016;23(7):848-56.
139. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:5068.
140. Lu X, Meima ME, Nelson JK, et al. Identification of the (Pro)renin Receptor as a Novel Regulator of Low-Density Lipoprotein Metabolism. *Circ Res*. 2016;118(2):222-9.
141. Luo X, Yang Y, Cao T, Li Z. Differences in left and right carotid intima-media thickness and the associated risk factors. *Clin Radiol*. 2011;66(5):393-8.
142. Azarkhish K, Mahmoudi K, Mohammadifar M, Ghajarzadeh M. Mean right and left carotid intima-media thickness measures in cases with/without coronary artery disease. *Acta Med Iran*. 2014;52(12):884-8.
143. Epifanio M, Baldisserotto M, Sarria EE, Lazaretti A, Mattiello R. Ultrasound evaluation of carotid intima-media thickness in children. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(11):1141—7.
144. Moreno-Franco B, Perez-Esteban A, Civeira F, et al. Association between alcohol consumption and subclinical femoral atherosclerosis in smoking and non-smoking men: the AWHs study [published online ahead of print, 2020 Feb 15]. *Addiction*. 2020;10.1111/add.15012.
145. Huang Y, Li Y, Zheng S, Yang X, Wang T, Zeng J. Moderate alcohol consumption and atherosclerosis: Meta-analysis of effects on lipids and inflammation. *Wien Klin Wochenschr*.

2017;129(21-22):835-43.

146. Malkki H. Stroke: alcohol consumption does not seem to protect against stroke. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(11):611.
147. Jones SB, Loehr L, Avery CL, et al. Midlife Alcohol Consumption and the Risk of Stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 2015;46(11):3124-30.
148. Lazo M, Chen Y, McEvoy JW, et al. Alcohol Consumption and Cardiac Biomarkers: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Clin Chem*. 2016;62(9):1202-10.



EKLER

EK 1 :AYDINLATILMIŞ ONAM VE GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Sedef(psoriais) hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi ”Psoriasis Hastalarında Serum Sortilin Düzeyinin Hastalık Şiddeti ve Subklinik Ateroskleroz ile İlişkisi”dir.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni; bu çalışmada hem sortilin düzeyinin hastalık şiddeti ile ilişkisi değerlendirilecek; hem de psoriasis hastalarında önemli komorbid durum ortaya çıkaran ve yaşam süresinin kısalmasına neden olan aterosklerozun değerlendirilmesinde sortilin bir belirteç olarak kullanılabilirliği değerlendirilecektir. Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Dermatoloji-Biyokimya-Radyoloji Kliniklerinin ortak katılımı ile gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılımınız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Dr. Gamze Taş Aygar veya onun görevlendireceği bir hekim tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. Yine izniniz doğrultusunda bu çalışmayı yapabilmek için kolunuzdan 10-20 ml (1-2 tüp) kadar kan almamız gerekmektedir. Alınan kanda sortilin LDL, TG, HDL, kolesterol, HOMA-IR gibi maddelerin miktarı ölçülecektir. Ayrıca femoral ve karotit arter USG si yapılacaktır.

Kan alınması sırasında oluşabilecek riskler: 1-) İğne batmasına bağlı olarak az bir acı duyabilirsiniz. 2-) Az bir ihtimal de olsa iğne batması sonrasında kanamanın uzaması veya enfeksiyon riski vardır.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir. Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz.

Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Dr. Gamze Taş Aygar tarafından Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Dermatoloji Kliniği'nde tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim) Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Gamze Taş Aygar'ı 03125962000 (iş) veya telefonlardan ve Dışkapı Yıldırım Beyazıt E.A.H Dermatoloji Kliniği adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel

İmza

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel.

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel.

İmza

EK 2: PSORİASİS VULGARİS HASTA VERİ FORMU

İŞLEM NO:

TARİH:

YAŞI:

CİNSİYET:

BOY:

VKİ:

KİLO:

BEL ÇEVRESİ:

HASTALIK SÜRESİ:

ŞİMDİYE KADAR KULLANDIĞI SİSTEMİK TEDAVİLER(SÜRESİ):

BİLİNER HASTALIKLARI:

SÜREKLİ KULLANILAN İLAÇLAR:

PAŞI:

TIRNAK TUTULUMU: var/yok

(pitting, onikoliz, subungal keratoz, yağ lekesi, lökonişi, splinter hemoraji, beau çizgisi, benekli lanula)

SİGARA: (Paket/yıl)

ALKOL:

LDL:

TRİGLİSERİT:

HDL:

KOLESTEROL:

HOMA-IR:

KAROTİT ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI:

FEMORAL ARTER İNTİMA-MEDİA KALINLIĞI:

SORTİLİN:

EK-3: ETİK KURUL KARARI



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR TARİHİ: 26.08.2019

KARAR NO : 70/06

Hastanemiz Dermatoloji Kliniğinde Doç.Dr. Bengü ÇEVİRGEN CEMİL sorumluluğunda Dr. Gamze TAŞ AYGAR' a ait "Psoriasis Hastalarında Serum Sortilin Düzeyinin Hastalık Şiddeti ve Subklinik Ateroskleroz ile İlişkisi" konulu tez çalışması amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına, bütçenin Hastanemiz Bilimsel Araştırma Proje Destekleme (BAP) komisyonu tarafından karşılanması şartı ile toplantıya katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir

Prof. Dr. Güleser SAYLA
Başkan

Prof. Dr. S.İbrahim AKDAĞ
Başkan Yard.

Uz. Dr. S. Dinçer YETİŞ
Üye

Prof. Dr. Fatih YALCINKAYA
Üye

Doç. Dr. Huriye HAYAT GÜVEN
Üye

Dr. Öğretim Üyesi 'Burcu KÜÇÜK BİÇER
Üye

Prof. Dr. Şibel ÖRSEF
Üye

Doç. Dr. N. N. ERGİL
Üye

Prof. Dr. E. Pelin KELİÇEN UĞUR
Üye

Av. Harun KOZAN
Üye

B.M.M. Burcu DEMİR
Üye

Hülya BALA

Üye

EK-4: BİLİMSEL ÇALIŞMALARI DESTEKLEME KURULU KARARI



T.C. Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt
Eğitim ve Araştırma Hastanesi



BİLİMSEL ÇALIŞMALARI DESTEKLEME KURULU BAŞKANLIĞI

KARAR NO: 74/04
KARAR TARİHİ: 17.10.2019

Hastanemizde Dermatoloji Kliniğinde Doç.Dr. Bengü ÇEVİRGEN CEMİL sorumluluğunda yapılması planlanan Dr. Gamze TAŞ AYGAR' a ait "Psoriasis Hastalarında Serum Sortilin Düzeyinin Hastalık Şiddeti ve Subklinik Ateroskleroz ile İlişkisi" konulu tez çalışması incelenmiş olup maddi olarak yapılması ve desteklenmesi oy birliğiyle uygun görülmüştür.

Başkan

Doç. Dr. Cem SAKA

Üye

Doç. Dr. Derya ÖZKAN

Üye

Doç. Dr. H.Hayri KERTMEN

Üye

Prof. Dr. Işık CONKBAYIR

Üye

Doç. Dr. Duray ŞEKER

Üye

Doç. Dr. Evrim ÖNDER

Üye

Op. Dr. Evrim DÜMAN

ÖZGEÇMİŞ

1. Bireysel Bilgiler

Adı Soyadı Doğum

Gamze Taş

Tarihi ve Yeri Medeni

Durumu Adres

Aygar

Evli

SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt

Telefon

Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi/

E-posta

Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği

Mezun Olduğu Tıp Fakültesi

Altındağ/ Ankara

Yabancı Diller

2. Eğitimi

T.C. Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi / Deri ve Zührevi Hastalıklar Kliniği Uzmanlık Eğitimi (2015- halen),

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi (2008-2014),

Eskişehir Kılıçoğlu Anadolu Lisesi (2004-2008)

3. Mesleki Deneyimi

T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Bilecik Devlet Hastanesi / Pratisyen Hekim (Eylül 2014-Ocak 2015)

T.C. Sağlık Bakanlığı İl Sağlık Müdürlüğü Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi / Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı / Asistan Doktor (Ocak 2015 - Halen)

4. Bilimsel Yayınlar

Uluslararası hakemli dergilerde yayımlanan makaleler

1. Keseroglu HO, **Taş-Aygar G**, Gönül M, Gököz O, Ersoy-Evans S. A case of bullous pemphigoid induced by vildagliptin. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(2):201-202.

Uluslararası bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında (Proceedings) basılan bildiriler

1. **Tas-Aygar G**, Gonul M, Kartal SP, Han U, Keseroglu K. Cutaneous And Mucosal Infiltrates Of Subclinical B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia. 25th EADV Congress 28 September-2 October 2016 Vienna
2. **Tas-Aygar G**, Keseroglu HO, Han U, Gonul M. A Case of Parry-Romberg Syndrom. 13. EADV Spring Symposium 19-21 May 2016 Athens
3. Gönül M, Ayvaz H, Keseroğlu O, **Taş G**, Hekimoğlu A. Infliximab induced thromboflebitis in an erythrodermic psoriasis patient. 24th EADV Congress 7-11 October, 2015, Copenhagen
4. Keseroglu HO, **Taş G**, Gönül M, Gököz O, Ersoy-Evans S. A Case of Bullous Pemphigoid Induced by Vildagliptin. 24th EADV Congress 7-11 October, 2015, Copenhagen
5. Gönül M, Benar H. **Tas G**, Alper M. A case of Behçet's disease with polyarteritis nodosa-like cutaneous lesions. 24th EADV Congress 7-11 October, 2015, Copenhagen

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitaplarında basılan bildiriler

1. **Gamze Taş Aygar**, Müzeyyen Gönül, Aysun Gökçe, Münire Çağın. Önemi Bilinmeyen Gamapatinin Eşlik Ettiği Direkt Nikolsky Pozitif Olan Subepidermal Büllü Hastalık Olgusu. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 24-28 Eylül 2019, Antalya
2. **Gamze Taş Aygar**, Müzeyyen Gönül. Lokalize Trikoreksis Nodoza Olgusu. 28. Ulusal Dermatoloji Kongresi, 24-28 Eylül 2019, Antalya
3. **Gamze Taş Aygar**, Müzeyyen Gönül, Ahmet Tuğrul Su, Ümmü Gül Erdem. Burkholderia cepacia'ya bağlı selülit olgusu. 26. Ulusal Dermatoloji Kongresi 19-23 Ekim 2016, Antalya

4. Gökçen Çelik, **Gamze Taş**, Havva Hilal Ayvaz, Bilgen Gençler, Müzeyyen Gönül, Dilek Koyuncu. Pemfigus vejetans olarak uzun yıllar takip edilmiş üç Hailey-Hailey Hastalığı olgusu. 11. Ege Dermatoloji Günleri 11-15 Mayıs 2016, Çeşme

