



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ORTA VE ŞİDDETLİ PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA  
KARACİĞER FİBROZİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

HANDE YAĞMUR

UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi RABİA ÖZTAŞ KARA

2023-SAKARYA



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ORTA VE ŞİDDETLİ PSORİASİS VULGARİS HASTALARINDA  
KARACİĞER FİBROZİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

HANDE YAĞMUR

UZMANLIK TEZİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Dr. Öğr. Üyesi RABİA ÖZTAŞ KARA

2023-SAKARYA

## ONAY

**Kurum** : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

**Program türü** : Uzmanlık Tezi

**Anabilim Dalı** : Deri ve Zührevi Hastalıkları

**Tez Sahibi** : Arş. Gör. Dr. Hande Yağmur

**Sınav Tarihi** : **Saat:**

**Tez Başlığı** : Orta ve Şiddetli Psoriasis Vulgaris Hastalarında Karaciğer Fibrozisinin Değerlendirilmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

|                       | Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı) | İmza | Kabul/Red* |
|-----------------------|-------------------------------|------|------------|
| <b>Danışman (Üye)</b> |                               |      |            |
| <b>Üye</b>            |                               |      |            |
| <b>Üye</b>            |                               |      |            |

\* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

## ONAY

“Bu tez .././202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

.././202..

Tıp Fakültesi Dekanı

## **BEYAN**

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu alışma T.C. Sakarya Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 05/10/22 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

Tarih: ../../..

Arş. Gör. Dr. Hande Yağmur

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım, aynı zamanda tez danışmanım olan değerli hocam Dr. Öğrt. Üyesi Rabia Öztaş Kara'ya,

Eğitimim sırasında bilgi, emek ve deneyimlerini paylaşan değerli hocalarım Doç. Dr. Bahar Sevimli Dikicier, Doç. Dr. Berna Solak ve Doç. Dr. Mahizer Yıldız'a,

Sabrı ve sevgisiyle bu süreçte en büyük yardımcım olan yol arkadaşım, değerli eşim Dr. Ahmet Can Yağmur'a,

Eğitim hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili annem, babam ve kardeşime,

Sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimizin uzman, hemşire ve personeline teşekkürlerimi sunarım.

Saygılarımla.

Dr. Hande Yağmur

## İÇİNDEKİLER

|                                                       |      |
|-------------------------------------------------------|------|
| BEYAN                                                 | i    |
| TEŞEKKÜR                                              | ii   |
| İÇİNDEKİLER                                           | iii  |
| KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ                          | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ                                         | viii |
| TABLO LİSTESİ                                         | ix   |
| RESİM LİSTESİ                                         | xi   |
| ÖZET                                                  | xii  |
| ABSTRACT                                              | xiii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                      | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                                     | 3    |
| 2.1. Psoriasis                                        | 3    |
| 2.1.1. Tanım                                          | 3    |
| 2.1.2. Tarihçe                                        | 3    |
| 2.1.3. Epidemiyoloji                                  | 3    |
| 2.1.4. Etyopatogenez                                  | 4    |
| 2.1.5. Klinik                                         | 7    |
| 2.1.6. Psoriasis ve komorbiditeler                    | 11   |
| 2.1.7. Histopatoloji                                  | 14   |
| 2.1.8. Ayırıcı tanı                                   | 14   |
| 2.1.9. Klinik değerlendirme                           | 14   |
| 2.1.10. Tedavi                                        | 15   |
| 2.2. Non-alkolik Steatohepatit ve Karaciğer Fibrozisi | 18   |
| 2.2.1. Tanım                                          | 18   |
| 2.2.2. Epidemiyoloji                                  | 19   |
| 2.2.3. Etiyoloji                                      | 20   |
| 2.2.4. Patogenez                                      | 24   |
| 2.2.5. Tanı ve klinik değerlendirme                   | 25   |

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.6. Tedavi                                                      | 28 |
| 2.2.7. Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında karaciğer fibrozisi | 29 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM                                                 | 31 |
| 3.1. Evren ve Örneklem                                             | 31 |
| 3.2. Psoriasis Klinik Şiddet ve Alan Hesaplaması                   | 32 |
| 3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi                 | 32 |
| 3.4. Görüntüleme Parametrelerinin Değerlendirilmesi                | 32 |
| 3.5. İstatistiksel Yöntemler                                       | 32 |
| 4. BULGULAR                                                        | 34 |
| 4.1. Demografik Veriler                                            | 34 |
| 4.2. Biyokimyasal Veriler                                          | 41 |
| 4.3. Görüntüleme Verileri                                          | 51 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ                                               | 55 |
| 6. KAYNAKLAR                                                       | 68 |
| 7. EKLER                                                           | 82 |
| EK-1: Etik kurul kararı                                            | 82 |
| ÖZGEÇMİŞ                                                           | 83 |

## KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

|          |                                                   |
|----------|---------------------------------------------------|
| AKŞ:     | Açlık Kan Şekeri                                  |
| ALT:     | Alanin Aminotransferaz                            |
| APRI:    | AST/platelet oranı indeksi                        |
| Ark. :   | Arkadaşları                                       |
| Asitr:   | Asitretin                                         |
| AST:     | Aspartat Aminotransferaz                          |
| Biyo:    | Biyolojik                                         |
| BT:      | Bilgisayarlı Tomografi                            |
| CRP:     | C Reaktif Protein                                 |
| CYC:     | Siklosporin                                       |
| DM:      | Diabetes Mellitus                                 |
| DNA:     | Deoksiribonükleik asit                            |
| DYKİ:    | Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi                  |
| EAH:     | Eğitim ve Araştırma Hastanesi                     |
| GGT:     | Gama glutamil transferaz                          |
| FT:      | Fototerapi                                        |
| HBV:     | Hepatit B Virüsü                                  |
| HCV:     | Hepatit C Virüsü                                  |
| HDL:     | Yüksek Dansiteli Lipoprotein                      |
| HT:      | Hipertansiyon                                     |
| HIV:     | İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü                      |
| HLA:     | İnsan Lökosit Antijeni                            |
| HOMA-IR: | İnsülin Direncinin Homeostaz Modeli Değerlendirme |
| İBH:     | İnflamatuvar Barsak Hastalığı                     |
| IDF:     | Uluslararası Diyabet Federasyonu                  |
| IFN:     | İnterferon                                        |
| IL:      | İnterlökin                                        |
| INH:     | İzoniazid                                         |
| IR:      | İnsülin Direnci                                   |

KBH: Kronik Böbrek Hastalığı  
KC: Karaciğer  
KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri  
KVH: Kardiyovasküler Hastalık  
LDL Düşük Dansiteli Lipoprotein  
MAFLD: Metabolic Associated Fatty Liver Disease  
Max. : Maksimum  
MHC: Majör Histokompatibilite Kompleksi  
MI: Miyokard İnfarktüsü  
MR: Manyetik Rezonans  
MS: Metabolik Sendrom  
MTX: Metotreksat  
NAYKH: Non-alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı  
NAPSİ: Psoriasis Tırnak Şiddet İndeksi  
NASH: Non-alkolik Steatohepatit  
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel  
NK: Natural Killer  
PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi  
PPAR: Peroxisome Proliferator-activated Receptors  
PsA: Psoriatik Artrit  
PSORS: Psoriasis Susceptibility/ Psoriasis Duyarlılık Geni  
PUVA: Psoralen+UVA  
RA: Romatoid Artrit  
SCORE: Sistemik Koroner Risk Hesaplama  
SD: Standart Deviasyon  
SPSS: Statistical Package for Social Sciences  
TE: Transient Elastografi  
TG: Trigliserid  
Th: T Helper  
TNF- $\alpha$ : Tümör Nekroz Faktör-Alfa  
UDKA: Ursodeoksikolik Asit

USG: Ultrasonografi  
UV: Ultraviyole  
UVA: Ultraviyole A  
UVB: Ultraviyole B  
Vb.: Ve benzeri  
VKİ: Vücut Kitle İndeksi  
VYA: Vücut Yüzey Alanı  
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Psoriasis patogenezinde yollar.....                                                                          | 6  |
| Şekil 2.2. Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi(PAŞİ) hesaplaması .....                                                       | 16 |
| Şekil 2.3. NAYKH gelişim spektrumu .....                                                                                | 19 |
| Şekil 2.4. NAYKH ve NASH’da çift vuruş hipotezi.....                                                                    | 24 |
| Şekil 4.1. Max. PAŞİ - VKİ korelasyon mevcudiyeti analizinde noktalı dağılım grafiği.....                               | 37 |
| Şekil 4.2. Hastalık yılı - VKİ korelasyon mevcudiyeti analizinde noktalı dağılım grafiği .....                          | 37 |
| Şekil 4.3. USG ile tanı konulan hepatosteatozun metabolik sendrom varlığı ile karşılaştırılması .....                   | 53 |
| Şekil 4.4. NAFLD fibrosis skoru ile USG’de hepatosteatoz varlığının karaciğer fibrozu riski ile karşılaştırılması ..... | 53 |
| Şekil 4.5. FİB-4 skoru ile USG’de hepatosteatoz varlığının karaciğer fibrozu riski ile karşılaştırılması .....          | 54 |
| Şekil 4.6. De Ritis oranı ile USG’de hepatosteatoz varlığının karaciğer fibrozu riski ile karşılaştırılması.....        | 54 |

## TABLO LİSTESİ

|                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> NAYKH ve NASH hastalarında metabolik bozuklukların sıklığı (TKAD, 2021’den kullanılmıştır).....                              | 20 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Metabolik Sendrom tanı kriterleri .....                                                                                      | 22 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Karaciğer Fibrozisi Skorlama Sistemleri Formülleri .....                                                                     | 26 |
| <b>Tablo 2.4.</b> NAFLD fibrosis skoru ile fibrozis riski belirleme .....                                                                      | 27 |
| <b>Tablo 2.5.</b> FİB-4 skoru ile fibrozis riski belirleme.....                                                                                | 27 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri .....                                                       | 35 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Psoriasis hasta grubunda metabolik sendrom varlığı ve yokluğunda hastalık verileri .....                                     | 37 |
| <b>Tablo 4.3.</b> 40 yaş altı karşılaştırmalı demografik özellikler .....                                                                      | 38 |
| <b>Tablo 4.4.</b> 40 yaş üzeri karşılaştırmalı demografik özellikler .....                                                                     | 40 |
| <b>Tablo 4.5.</b> Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri .....                                                        | 42 |
| <b>Tablo 4.6.</b> 40 yaş altı karşılaştırmalı biyokimyasal veriler .....                                                                       | 43 |
| <b>Tablo 4.7.</b> 40 yaş üzeri karşılaştırmalı biyokimyasal veriler .....                                                                      | 44 |
| <b>Tablo 4.8.</b> Karaciğer fibrozu risk gruplarına göre; hastalarda max. PAŞİ değeri, hastalık süresi ve psA varlığı .....                    | 48 |
| <b>Tablo 4.9.</b> Karaciğer fibrozu riski olan psoriasis ve kontrol gruplarının karşılaştırılması .....                                        | 50 |
| <b>Tablo 4.10.</b> Orta şiddetli psoriasis vulgaris için verilen çeşitli tedavilerin karaciğer fibrozu riski açısından karşılaştırılması ..... | 51 |
| <b>Tablo 4.11.</b> Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunda USG’de yağlanmanın karşılaştırılması.....                                         | 52 |

|                                                                                                                                             |    |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 4.12.</b> Orta şiddetli psoriasis vulgaris için verilen çeşitli tedavilerle USG’de yağlanmanın ilişkisinin karşılaştırılması ..... | 52 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## RESİM LİSTESİ

|                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Resim 2.1.</b> Kronik plak tip psoriasis, Sakarya Üniversitesi EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden..... | 8  |
| <b>Resim 2.2.</b> Tırnak psoriasis, Sakarya Üniversitesi EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden .....         | 10 |

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Psoriasis vulgaris, sadece cilt ile sınırlı olmayan, metabolik sendrom(MS) ve non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH) ile ilişkili olabilen bir hastalıktır. Son bulgular, sitokin aracılı inflamasyonun ortak bağlantı olabileceğini göstermektedir. NAYKH'nin erken saptanması, kişiye özel tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. Çalışmamızın amacı polikliniğimizde takip edilen orta-şiddetli psoriasis vulgaris hastalarını retrospektif olarak araştırarak, noninvaziv olarak karaciğer fibrozisini değerlendirmektir.

**YÖNTEM:** Çalışmaya 200 orta-şiddetli psoriasis hastası, 50 gönüllü alındı. Hastaların tetkik ve görüntüleme sonuçları, hasta dosyalarındaki verileri kaydedildi. Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesinde PAŞİ kullanıldı. Hastaların maximum PAŞİ anındaki NAFLD fibrosis, FİB-4 skorları, De Ritis oranları hesaplandı. Bu skorlara göre karaciğer fibrozis riskleri ve metabolik sendrom prevalansı belirlendi. Elde edilen tüm veriler, kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Karşılaştırma; hastalar ve gönüllüler 40 yaş altı ve üstü olarak ayrılarak da yapıldı.

**BULGULAR:** Hasta ve kontrol grubu arasında cinsiyet, yaş, sigara kullanım ve alkol kullanım oranı açısından farklılık yoktu. Metabolik sendrom prevalansı psoriasis grubunda; %31,5'tu ve kontrol grubuna göre yüksekti. Ayrıca; ortalama HDL değeri düşük; insülin ve trigliserit değeri, bel çevresi yüksekti. NAFLD fibrosis skoruna göre hastaların %27'si, De Ritis oranına göre %52'si, FİB-4 skoruna göre %17'si karaciğer fibrozisi açısından riskli gruptaydı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında NAFLD fibrosis ve FİB-4 skorları anlamlı derecede yüksekti. Psoriasis hastalarında maximum PAŞİ değeri, hastalık süresi ve psoriatik artrit varlığı; metabolik sendrom varlığı ve karaciğer fibrozu riski ile ilişki göstermedi. INH kullanım öyküsü ile; metabolik sendrom varlığı ve karaciğer fibrosis skorları arasında ilişki bulunamadı. Psoriasis hastalarında USG'de karaciğer yağlanması, kontrol grubuna göre yüksek değildi.

**SONUÇ:** Psoriasis hastalarında NAYKH, metabolik sendrom, karaciğer fibrozu ve diğer komorbiditelerin görülme riski artmıştır. Metabolik sendrom ve karaciğer fibrozu açısından riskli bulunan psoriasis hastalarının invaziv olmayan biyobelirteçler ve karaciğer ultrasonografisi ile düzenli olarak takibi; potansiyel komorbid durumların erken tanınarak gerekli uygun tedavi almaları konusunda yardımcı olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Karaciğer fibrozisi, metabolik sendrom, NAYKH, psoriasis, skor.

## ABSTRACT

### **Evaluation of liver fibrosis in moderate and severe psoriasis vulgaris patients**

**AIM:** Psoriasis vulgaris is a disease that is not limited to the skin and may be associated with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Recent findings suggest that cytokine-mediated inflammation may be the common link. Early detection of NAFLD is essential for personalized treatment approaches. Our study aim is to evaluate liver fibrosis noninvasively by retrospectively investigating moderate-severe psoriasis vulgaris patients followed in our outpatient clinic.

**MATERIALS AND METHODS:** 200 moderate-severe psoriasis patients and 50 volunteers were included in the study. The patients' examination, imaging results and data in the patient files were recorded. PASI was used to evaluate the severity of psoriasis. The patients' NAFLD-FS, FIB-4, De Ritis rates at the time of maximum PASI were calculated. According to these scores, liver fibrosis risks and metabolic syndrome prevalence were determined. All data acquired were compared with the control group. To compare, Patients and volunteers were also divided into those under and over 40 years of age.

**RESULTS:** There was no difference between psoriasis patients and the control group in terms of age, gender, smoking and alcohol use rate. The prevalence of metabolic syndrome in the psoriasis group was 31,5 higher than the control group. Moreover, low average HDL value, Insulin and triglyceride values and waist circumference were high. 27% of the patients were in the risk group for liver fibrosis according to the NAFLD fibrosis score, 52% according to the De Ritis ratio, and 17% according to the FIB-4 score. NAFLD fibrosis and FIB-4 scores were significantly higher in psoriasis patients compared to the control group. Maximum PASI value, disease duration and presence of psoriatic arthritis in psoriasis patients; It did not show a relationship between metabolic syndrome and the risk of liver fibrosis. With a history of INH use; No correlation was determined between the presence of metabolic syndrome and liver fibrosis scores. Fatty liver on USG was not higher in psoriasis patients than in the control group.

**CONCLUSION:** The risk of NAFLD, metabolic syndrome, liver fibrosis and other comorbidities increase in psoriasis patients. Regular follow-up of psoriasis patients at risk for metabolic syndrome and liver fibrosis with liver ultrasonography and non-invasive biomarkers; It can help in early diagnosis and selection of appropriate treatment.

**Keywords:** Liver fibrosis, metabolic syndrome, NAFLD, psoriasis, score.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Halk dilinde sedef hastalığı olarak bilinen psoriasis vulgaris, sadece cilt ile sınırlı olmayan, artrit, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve obezite dahil metabolik sendrom(MS) ve non- alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH)'yla ilişkili olabilen immün aracılı sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Son çalışmalarla, NAYKH 'nin psoriasisin yaygınlığı ve şiddetiyle doğrudan ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ve NAYKH'si olan psoriasisli hastalarda bel çevresi, VKİ(vücut kitle indeksi), lipit düzeylerinin, açlık kan şekerinin ve dolayısıyla metabolik sendrom görülme riskinin de anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir. NAYKH, inflamatuvar olmayan hepatik steatozdan hepatik doku iltihabına(alkolsüz steatohepatit, NASH) ve ardışık karaciğer fibrozuna kadar değişir. NAYKH, aşırı alkol tüketiminin olmaması ile karakterizedir ve viral hepatit, alkolik steatohepatit ve ilaca bağlı steatohepatit gibi diğer karaciğer hasarı nedenlerinden ayırt edilmelidir. Psoriasisin altında yatan sistemik inflamasyonun NAYKH gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı veya obezite gibi komorbid hastalıkların NAYKH gelişimini arttırıp arttırmadığı tartışmalıdır. Yaygın inflamatuvar etiyoloji göz önüne alındığında, NAYKH ve orta ila şiddetli psoriasis, artan proinflamatuvar adipokin seviyeleri ve düşük anti-inflamatuvar adipokin seviyeleri ile ilişkilidir. Ayrıca son bulgular, interlökin(IL)-6 ve 17 ve TNF(Tümör Nekroz Faktör)- $\alpha$  yoluyla sitokin aracılı inflamasyonun psoriasis ve NAYKH arasında ortak bağlantı olabileceğini göstermektedir. Bu nedenle psoriasiste sistemik inflamasyon bağlamında NAYKH'nin erken saptanması ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılması kişiye özel tedavi yaklaşımları açısından önemlidir. NAYKH nin histolojik evresinin tanısında "altın standart", hepatik biyopsi olmasına rağmen biyopsinin birçok risk içerdiği göz önünde bulundurularak, NAYKH hastalarının tanısı ve tedavisi için çok sayıda noninvaziv yöntem geliştirilmiştir. Bunlardan bazıları NAFLD fibrosis skoru, FİB-4 skoru, De Ritis oranıdır.

Çalışmamızın amacı polikliniğimize 2018-2022 yılları arasında orta-şiddetli psoriasis vulgaris tanısı ile biyolojik, metotreksat, asitretin, siklosporin ve diğer konvansiyonel sistemik tedavi ve/veya fototerapi tedavisi alan hastaların tetkik sonuçları ve verileri retrospektif olarak taranarak noninvaziv yöntem ile NAYKH prevalansını araştırmak

ve sağlıklı gönüllülerle karşılaştırarak hastalığın ve şiddetinin karaciğer fibrozu ve risk faktörleri arasındaki ilişkisini ortaya koymaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Psoriasis**

#### **2.1.1. Tanım**

Psoriasis; alevlenme ve remisyon dönemleri olan papüloskuamöz, inflamatuvar bir deri hastalığıdır.

#### **2.1.2. Tarihçe**

Psoriasis hastalığı insanlık kadar eski bir hastalıktır. Hastalık; ilk kez Hipokrat tarafından MÖ. 4'üncü yüzyılda tanımlanmış ve hastalık için “psora” kelimesini kullanılmıştır. 18. yüzyıla kadar lepranın bir tipi olarak kabul edilmiştir. Tanı ve tedavi açısından en büyük ve hızlı gelişme 20. yüzyılın ikinci yarısında ve bulunduğumuz yıllarda olmuştur. Ancak psoriasis hala bilinmeyenleri çok olan ve gizemini koruyan bir hastalıktır.

#### **2.1.3. Epidemiyoloji**

Psoriasis prevalansı epidemiyolojik taramalarda %0,2-%4,8 arasında, ortalama %2 olarak bildirilmektedir. Güncel sistematik bir derlemede, erişkinlerde psoriasis prevalansı %0,51-%11,43, çocuklarda prevalansı ise %0-%1,37 arasında belirtilmiştir(Michalek ve ark., 2017). Dünyadaki sıklık verileri incelendiğinde, psoriasisin en sık olarak görüldüğü yer, %4-6 prevalansla Norveç'tir (Olsen ve ark., 2005). Psoriasisin her iki cinsiyeti benzer oranda etkilediği kabul edilse de bir çalışmada kadınlarda %1,2 olarak saptanan prevalans, %1 olan erkeklerdeki prevalanstan daha fazla bulunmuştur(Merola ve ark., 2014).

Psoriasis, bebeklikten yaşlılığa kadar, yaşamın herhangi bir diliminde ilk kez görülebilir. 20-30'lu yaşlar ile 50-60'lı yaşlar, hastalık başlangıcı için iki en yüksek sıklığı oluşturmaktadır. Çocuklardaki sıklık daha azdır, bununla birlikte yirmi yaş altında hastalık başlangıç oranı %35-50'dir(Kerkhof ve Nestle, 2012). Christophers ve Henseler, hastalığın 40 yaş altında başlayıp human lökosit antijen(HLA)'yle ilişkisi olanını tip 1, 40 yaş sonrasında başlayıp HLA ile ilişkisiz olanını ise tip 2 psoriasis şeklinde tanımlamıştır(Christophers ve Henseler, 1992).

#### 2.1.4. Etyopatogenez

Psoriasis etyopatogenezi multifaktöriyeldir; genetik, çevresel faktörler ve immün yollar sorumlu tutulmaktadır.

Genetik: Psoriasis genetik zeminli bir hastalıktır ve buna dair ebeveyn ve ikiz çalışmaları vardır. Hastalarda %35-%90 arasında pozitif aile öyküsü bulunmuştur(Van ve ark., 2018). Ayrıca hastalık monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlerden daha fazla görülür, lezyonların kliniği, prognozu ve başlangıcı monozygotiklerde benzerlik gösterir(Gupta ve ark., 2014).

HLA(insan lökosit antijeni); insan hücrelerinde yüzey antijenidir ve karşılığı olan kromozomal bölge majör histokompatibilite kompleksi(MHC) olarak adlandırılır. Psoriasisde en sık saptanan PSORS1 geni; kromozom 6p üzerindedir ve hastaların %50'si civarında bulunur, ayrıca HLA-CW6 ile ilişkilendirilmektedir(Peter ve ark., 2018). Erken başlangıçlı psoriasis tipinde(Tip1) HLA-DR7, HLA-B57 ve HLA-CW6 normal popülasyondan daha sıktır ve familial geçişi belirgindir(Cassia ve ark. 2007). Geç başlangıçlı tipte(Tip2) genetik geçiş nadirdir, HLA ilişkisi zayıf olup HLA-B27 ve HLA-CW2'yle birliktelik gösterebilir(Ortonne, 1999). Klinik alt tiplerden püstüler psoriasisde HLA-B27 ve HLA-B17'nin; eritrodermik ve guttat psoriasisde HLA-B17 ve HLA-B13'ün ve psoriatik artritde HLA-B27'nin beraberliği saptanmıştır(William ve ark., 2020). Genom çapında çalışmalar ile tümör nekrozis faktörün(TNF), interferonların(IFN), nükleer faktör kappa B'nin, IL-23'ün ve T helper(Th)17 hücrelerinin rol aldığı yollarla önemli rollere sahip olan psoriasis yatkınlık genleri ortaya çıkarılmıştır(Van ve ark., 2018). Tüm bu bulgularla etiolojide genetik zeminin yeri desteklenir.

Travma: Travmaya maruz kalan yerlerde yeni psoriatik plakların gelişmesi Koebner fenomeni olarak adlandırılır. Yanık, sürtünme, kaşınma, enjeksiyon vb.(ve benzeri) travmalarla 2-6 hafta içinde yeni psoriatik döküntüler oluşur ve psoriasislilerde %25 oranında görülür.

Enfeksiyonlar: Hastaların %45'inde enfeksiyöz ajanlar hastalığı provoke edebilir. Mikroorganizmalar otoimmün yanıtı uyarak ve immüniteyi bozarak psoriasis

indükleyebilir veya şiddetlendirebilir(Fry ve Baker, 2007). HIV virüsü ile psoriatik lezyonlarda aktivasyon izlenmiştir (Coopman ve ark., 1993).

**İlaçlar:** İlaçlar, sitokinler ve sinyal yollarıyla immün sistemi etkiler. Antimalaryal ilaçlar, lityum, beta blokerler, kortikosteroid vb. ajanlar tetikleyici rol oynayabilir. Sistemik steroidleri hızlı kesmek, hastalığın alevlenmesine veya püstüler bir atak gelişmesine neden olabilir(William ve ark., 2020) Anti-TNF ajanlar da, tedavide kullanılmakla birlikte alevlenmeye neden olabilir(Denadai ve ark., 2013).

**Psikolojik Stres:** Hem psoriasisın ilk kez gelişimini hem de oluşan atakları tetikleyebilir. Stres yanıtı, anormal T hücre aktivasyonuna ve immün sistem regülasyonunda bozulmaya yol açar(Xhaja ve ark., 2014). Ayrıca stres, verilen tedavilerin etkinliğini de etkileyebileceği için, hastalar psikolojik durumlarının iyi yönetimi ile psoriasis tedavisine de daha iyi cevap verir(Özdemir ve Koç, 2012).

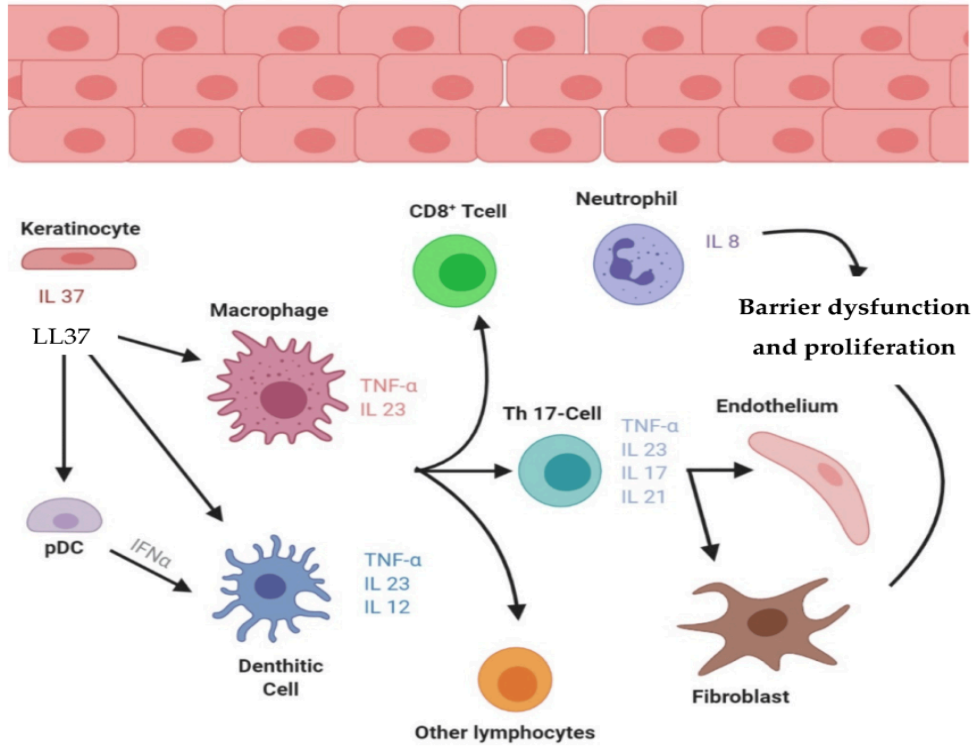
**Sigara ve Alkol Kullanımı:** Psikolojik durumla ilişkili olarak sigara ve alkol tüketimi daha sıktır. Sigara ve alkol, reaktif oksijen radikallerinin üretilmesine neden olarak ve proinflatuvar sitokin salınımını arttırarak, hem psoriasisın ilk kez gelişiminde, hem de hastalığın alevlenmesinde etkindir. Alkol kullanımı ile tedaviye uyum ve yanıtta azalma gözlenir. (Kalkan, 2017). Alkol kullanımının azaltılması psoriasis kliniğinde gerilemeye neden olurken; sigarada bu durum görülmemektedir(Higgins, 2017).

**İklim ve Ultraviyole:** Yaz mevsiminde, güneş ışığı lezyonların iyileşmesine katkı sağlayabileceği gibi alevlenmeye de neden olabilir.

**Diyet ve Obezite:** Uzun süreli açlık içeren, düşük enerjili, çoklu doymamış yağ asitleriyle zengin ya da vejetaryen diyetler psoriasiste yararlı olabilir. Antigliadin antikorları pozitif olan hastalar, glutensiz diyetten fayda görürler(Wolters, 2005). Obezite, intraabdominal yağ dokusunun proinflatuvar mediatörleri salgılamasıyla psoriasiste rol oynamaktadır. PAŞİ(Psoriasis Alan Şiddet İndeksi)'nin vücut kitle indeksi(VKİ) artışıyla arttığı; kilo kaybıyla azaldığı bulunmuştur(Prignano, 2012). Ayrıca bir çalışmada psoriasisli hastalarda vitamin E, beta karoten ve selenyum düzeylerinin daha düşük olduğu saptanmış ve bunların antioksidan özellikleri sayesinde psoriasis tedavisinde kullanılabileceği belirtilmiştir(Kökçam ve ark.,1999).

Endokrin Faktörler: Hipokalsemi, püstüler psoriasisde indükleyici bir faktör olabilmektedir. D vitamini düzeyi, psoriasislilerde düşüktür ve D vitamini analogları psoriasis tedavisinde kullanılabilir(Barrea ve ark., 2017). Hamilelik hastalık aktivitesini değiştirebilir. Ayrıca hastalığın puberte ve menopoza döneminde artması, postpartum hastalarda kötüleşmesi, menstrual siklusa uygun relapslar göstermesi de hormonların patogeneze üzerinde etkili olduğunu gösterir(Murase ve ark., 2005).

İmmünopatogeneze: Psoriasis patogenezinde birçok hücre ve sitokin rol oynar(Petit ve ark., 2021; Şekil 2.1.) Psoriasisde anormal keratinosit diferansiyasyonu ile beraber epidermal hiperproliferasyon ile sonuçlanan karışık bir immünolojik reaksiyon vardır. Psoriatik deride; infiltre olan T hücre ve dendritik hücreler; TNF- $\alpha$ , IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-17, IL-22, IL-23 gibi birçok proinflamatuar sitokinlerle birbirlerini, keratinositleri ve nötrofilleri uyarır(Mahil ve ark., 2016).



**Şekil 2.1.** Psoriasis patogenezinde görevli yollar (Petit ve ark., 2021'den kullanılmıştır).

Hastalığın ilk ortaya çıkışı, genetik olarak yatkın kişilerde çevresel tetikleyicilerle ya da antijenler ile temas sonrasında keratinositlerden salgılanan çeşitli sitokinlerle

epidermal (Langerhans) ve dermal (plazmasitoid ve myeloid) dendritik hücrelerin aktive olması ile başlar. Böylece immatür dendritik hücre, migrasyon yeteneği kazanarak lenf nodunda naif T hücrelerine antijen sunar. Naif T hücresi, Th1,17 ve 22 'ye farklılaşır(Peter ve ark., 2018). Psoriasiste IFN-gama, IL-2 gibi Th1 sitokinlerinin fazla olup; IL-4,10 gibi antiinflamatuvar sitokinlerin az olması; hastalığın Th1 ağırlıklı bir hastalık olduğunu gösterir(Ortonne, 1999). Aktifleşen T hücreleri önce dermise, sonra epidermise geçerek psoriatik plak oluşumunu başlatır(Peter ve ark., 2018).

Keratinosit proliferasyonu, psoriatik lezyonda normal deriye göre kıyasla 50 kat artmıştır. Keratinositlerin proliferasyonu Th1 ve 17'den salgılanan sitokinlerle başlatılmakta; nötrofil, makrofaj, dendritik hücrelerden salgılanan sitokinler ve kemokinlerle devam etmektedir(Sabat ve ark., 2007). T lenfositlerden salgılanan IL-22 keratinosit proliferasyonunu ve antimikrobiyal peptidlerin yapımını uyarır(Ergun, 2008). Aktive keratinositlerden salgılanan mediyatörler keratinosit maturasyonlarının farklılaşmasına neden olarak maturasyon süresinin kısalmasına yol açar; bu süreç, granüler tabakanın azalması ve parakeratozla sonuçlanır. Artmış anjiogenez, psoriasis patogenezinde sonraki basamaktır. İnflamatuvar stimülasyon ve proanjiogenik faktörlerin aktivasyonu ile vasküler endotelial hücrelerin fonksiyonu artar(Boehncke, 2015). Keratinositlerden salgılanan kemokinlerle neoanjiogenez stimüle edilir(Peter ve ark., 2018). Nötrofiller yeni lezyonlarda, özellikle parakeratotik alanlarda yoğunur. Uyarılan nötrofiller toplanarak Munro mikroabselerini oluşturur. Nötrofiller salgıladığı lökosit esteraz enzimiyle keratinosit proliferasyonuna, radikallerle inflamasyona katkıda bulunur. Aktive makrofajlar da, TNF- $\alpha$ 'nın majör kaynağıdır, ayrıca hem direk temas hem de IL-6 ve 8'i salgılayarak keratinositleri uyarırlar (Ergun, 2008).

#### **2.1.5. Klinik**

Psoriasis, stabil hastalık dönemleriyle ve alevlenmelerle seyreden bir hastalıktır. Primer lezyonu, sınırları keskin, beyaz skuamların eşlik ettiği eritemli papül ve plaklardır. Lezyonlar görünümleri ile plak, guttat, eritrodermik, püstüler; yerleşim bölgeleri ile palmoplantar, saçlı deri, genital, invers, napkin, mukozal, tırnak psoriasis ve psoriatik artrit olarak sınıflandırılabilir.(Griffiths ve Cristophers, 2007).

Psoriasis lezyonlarında iyileşme sonrası sıklıkla psoriatik lökoderma olarak adlandırılan hipopigmentasyonlar görülebilir. Ayrıca iyileşen psoriatik lezyonların etrafı Woronoff halkası olarak adlandırılan hipopigmente periferik zonla çevrili olabilir. Koebner fenomeni lezyonsuz deride psoriasisin travmatik indüksiyonudur ve yapılan çalışmalarda hastalarda %25 oranında Koebner fenomeninin görüldüğünü gösterilmiştir(Gudjonsson ve ark., 2019).

Morfolojik görünümüne göre;

**Psoriasis Vulgaris:** Psoriasisli hastaların yaklaşık %90'ında görülür. Kırmızı, skuamli, simetrik olarak dağılmış plaklar özellikle dirsekler ve dizlerde, kafa derisinde, lumbosakralde, kalçalarda ve genital bölgede tutulum görülür(Sakarya Üniversitesi EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden; Resim 2.1.).



**Resim 2.1.** Kronik plak tip psoriasis, Sakarya Üniversitesi EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden

Guttat Psoriasis: Latince gözyaşı anlamındaki “gutta” sözcüğünden köken alan, guttat psoriasis, klasik olarak streptokok enfeksiyonu tarafından indüklenen, psoriasis tipidir. Hastalar, özellikle topikal tedaviden ve fototerapiden iyi yanıt alır. Bu tip, HLA-Cw6’yla en güçlü ilişkiye sahip psoriasis tipidir(Van ve ark., 2018).

Eritrodermik Psoriasis: Eritrodermik psoriasis en sık görülen eritroderma nedenidir ve hastaların % 25'inde görülür. Yaygın eritem ve değişik derecelerde deskuamasyon ile karakterizedir. Sepsis, hipovolemik şok ve kutanöz aşırı sıvı kaybına bağlı akut renal yetmezlik gibi mortalite riski oluşturan komplikasyonların görülebildiği eritrodermik psoriasis, steroid veya metotreksat gibi antipsoriatik ilaçların aniden kesilmesi, ilaç reaksiyonu, enfeksiyon, ultraviyole ve stres gibi nedenlerden kaynaklanabilir(Boyd ve Menter, 1989).

Akut Generalize Püstüler Psoriasis: Ani başlangıçlı, eritemli ciltte yaygın monomorfik steril püstüllerle seyreden, daha nadir görülen psoriasis tipidir(Griffiths ve Barker, 2007). Gebelikte alevlenen formunun özel adı “impetigo herpetiformis”tir. Sıklıkla 3.trimesterde görülüp, şiddetli ve uzun süreli olduğunda fetal komplikasyonlar görülebilir.

Palmoplantar püstüloz: Avuç içlerinin ve ayak tabanlarının steril püstüllerle tutulması en önemli klinik bulgusudur. Lokal enfeksiyonlar ve stres tetikleyici faktörlerdir. Sigara kullanmak, hastalığın seyrini kötüleştirebilir. SAPHO sendromuna eşlik edebilir(Van ve ark., 2018).

Akrodermatitis continua Hallopeau: El ve ayak parmaklarında püstül ve skuamlar ile görülebilen nadir görülen bir hastalıktır. Tırnak yatağında ve matrikste de tutulum tırnak distrofisine ve tırnak kaybına yol açabilir(Gülekon, 2008).

Yerleşim bölgelerine göre;

Palmoplantar Psoriasis: El içlerinde ve ayak tabanlarında simetrik yerleşmiş, sert hiperkeratotik skuamlar hakimdir. Şiddetli olduğunda, el ve ayak hareketlerini kısıtlayabilir(Gülekon ve ark., 2008).

Saçlı Deri Psoriasis: Sıklıkla oksipital ve frontal bölgede tutulum görülür, keskin sınırlı, kalın skuamlı plaklar alına, retroaurikular bölgeye ve enseye doğru yayılarak

tüm saçlı deriyi tutabilir. Bazen psoriasis seboreik dermatitten ayırt edilemeyebilir ve bu antite sebopsoriasis olarak isimlendirilmektedir(Burden ve ark., 2016).

**Tırnak Psoriasis:** Tırnak matriksinde, tırnak yatağında ve hiponişyumda oluşan histopatolojik değişiklikler klinikte farklı görüntülere neden olur. Pitting, yağ lekeleri, subungual hiperkeratoz, splinter kanama ve distal onikoliz görülür(Sakarya Üniversitesi EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden; Resim 2.2.). Erken başlangıçlı, ailesel olgularda tırnak tutulumu, hastalık şiddetinde artış ile ilişkilidir(Griffiths ve ark., 2010).

**Fleksural Psoriasis(intertriginöz / inverse psoriasis):** Lezyonların koltuk altı, genitokrural bölge ve boyun gibi geniş deri kıvrımlarında lokalize olduğu formdur. Skuam minimaldir ve parlak, keskin sınırlı eritem mevcuttur. Lokalize dermatofitler, kandidal ve bakteriyel enfeksiyonlar tetikleyici olabilir(Gudjonsson ve ark., 2019).



**Resim 2.2.** Tırnak psoriasis, Sakarya Üniversitesi EAH. Dermatoloji Anabilim Dalı arşivinden

**Oral Mukoza:** Psoriasisde mukozal tutulum sık olmamakla birlikte püstüler formlarda ve eritrodermik psoriasisde dilde ve yanak mukozalarında göç eden eritemli anüler

plaklarla seyreden annulus migrans yani coğrafik dil görülebilir(Fatahzadeh ve Schwartz, 2016).

Anogenital Psoriasis: Kadınlarda en sık vulvada, erkeklerde sünnnetli hastalarda glans penis ve korona üzerinde, sünnetsiz hastalarda prepisyumun altında tutulum olur.

Psoriatik Artrit(PsA): Hastalarda %7-40 oranında görülür ve seronegatif inflamatuvar bir artrittir. Artrit deri lezyonlarından önce veya sonra ortaya çıkabilir. Tırnak tutulumu olan hastalarda psA riski artmıştır. Psoriatik artrit; romatoid artrit benzeri simetrik poliartiküler artrit, oligo-monoartrit, distal interfalangeal eklem tutulumu baskın artrit, spondiloartrit, artrit mutilans olmak üzere beşe ayrılır(Mease ve ark., 2013). Asimetrik oligo-monoartrit tip en sık görülür. Spondiloartrit grubunda HLA-B27 pozitifliği sıktır(Van ve ark., 2018).

#### **2.1.6. Psoriasis ve komorbiditeler**

Psoriasis sadece deriyi ve eklemleri etkilemez ve birçok komorbidite hastalığa eşlik eder. En sık, psA olmak üzere birçok komorbidite de psoriasise eşlik edebilir(Oliveira ve Rocha 2015). Bütün bu hastalıklar arasındaki ilişki kronik inflamasyon kaynaklıdır(Nijsten, 2009).

Kardiyovasküler Hastalıklar: Psoriasis varlığında kardiyovasküler risk faktörlerinin yanı sıra bu durumlardan bağımsız olarak, direkt kardiyovasküler hastalıklar da daha sık görülür(El-Mongy ve ark., 2010). Etiyopatogeneizde; psoriatik marş fenomeni öne sürülür(Boehncke ve ark., 2011). Yüksek homosistein seviyelerinin trombotik olaylar ve ateroskleroz için bir risk faktörüdür ve psoriasislilerde homosistein seviyelerinin arttığı saptanmıştır(Tsai ve ark., 2019). Kardiyovasküler hastalıklar psoriasiste mortalitenin en önemli sebeplerindendir. Metotreksatin ve anti TNF- $\alpha$  tedavisinin psoriasiste kardiyovasküler riskleri azalttığı saptanmıştır.

Metabolik Sendrom(MS): Abdominal obezite, trigliserit düzeylerinde yükseklik, aterojenik dislipidemi, yüksek kan basıncı, hiperglisemi ve/veya insülin rezistansı ile kendini gösterir. Protrombotik ve proinflamatuvar bir durum olup kendi başına ve elemanlarının her biri ile kardiyovasküler komplikasyonlar için artmış riski gösterir(Gisondi ve ark., 2018).

Obezite: Vücutta yağ depolanması, aşırı kilo alımı ile karakterize kronik bir durum olarak tanımlanır. Obezite psoriasis varlığını artırırken, psoriasisin de obezite riskini artırdığı bildirilmektedir. Psoriasisin yarattığı negatif psikososyal etki ile hastaların yeme, içme alışkanlıklarında değişiklik obeziteye yol açabilir. Ayrıca psoriatik artrit nedeniyle azalan fiziksel aktivite de obezite gelişiminde etkili olabilir. Obezite varlığı nedeniyle ortaya çıkan kronik inflamasyonun ve proinflamatuvar sitokinlerin psoriasis gelişme riskinde artışa yol açtığı bildirilmektedir(Carrascosa ve ark., 2014). Yağ dokusundan salınan TNF- $\alpha$ 'nın, IL-6'nın, resistinin, leptinin psoriasis oluşumu için uyarıcı olduğu düşünülmektedir(Gerdes ve ark., 2011). Ayrıca psoriasise genetik duyarlılığın en önemli belirteçlerinden olan HLA-Cw6'nın varlığının, fazla kilolularda normal kilolulara oranla 35 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir(Jin ve ark., 2008).

Diabetes Mellitus(DM): Psoriasis ile artmış serum açlık glukoz seviyeleri, insülin direnci ve tip 2 DM ilişkilidir(Gottlieb ve ark., 2008). Olası mekanizma olarak psoriasis patogeneğinde yer alan sitokinlerin insülin direncine neden olduklarını bildirmişlerdir. Tedavide TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin kullanılmasının insülin direncini önlediği ve olası ek komorbiditelerden koruduğu belirtilmektedir(Reich, 2012).

Hipertansiyon(HT): Psoriasislilerde bir risk faktörü olmadan da hipertansiyon prevalansı yüksek olarak bulunmuştur. Bu yüksekliğin hastalık şiddetiyle daha da anlamlılaştığı da gözlenmiştir(Kim ve ark., 2018). Psoriasis ve hipertansiyonun birlikte olduğu durumlarda hastalığın daha zor kontrol altına alındığı ve daha fazla antihipertansif ilaç kullanmak zorunda kalındığı saptanmıştır(Armstrong ve ark., 2013). Hipertansiyonun daha sık ortaya çıkmasına neden olarak; kronik inflamatuvar süreç ve anjiyotensin 2'nin, oksidatif stresin, endotelin-1'in, reninin ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin artması gösterilmiştir(Kalkan, 2017).

Dislipidemi: Psoriasis tedavi seçeneklerinin yan etkisi olarak ortaya çıkan dislipideminin tedavi seçeneklerinden bağımsız olarak da ortaya çıkabileceği bildirilmektedir(Ma ve ark., 2013).

İnflamatuvar Barsak Hastalıkları: Psoriasis ve inflamatuvar barsak hastalıklarının sık birliktelik gösterdiği tespit edilmiştir(Fu ve ark., 2018). Bu hastalıklar genetik

nedenlerle birlikte görülebilir. Epidemiyolojik ve genetik bağlantılara ek olarak, hem psoriasisde ve hem Crohn hastalığında Th1 lenfositlerden salınan inflamatuvar sitokinlerin rolü olduğu bildirilmektedir(Najarian ve Gottlieb, 2013). İnflamatuvar barsak hastalığı ve psoriasis birlikteliğinde verilecek tedavi biyolojik tedavilerdir; adalimumab ve infliksimab kullanılır. Bununla birlikte psoriasis tedavisinde kullanılan IL-17A antagonistlerinin; İBH'ını tetikleyebileceği unutulmamalı ve bu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

**Non-Alkolik Yağlı Karaciğer Hastalığı:** NAYKH, aşırı alkol tüketimi olmadan hepatositlerde trigliseridin aşırı birikmesi olarak tanımlanır. NAYKH'nin psoriasisde obeziteden bağımsız olarak arttığı bildirilmektedir. Ancak yine de psoriasisde daha sık ortaya çıkan obezitenin, insülin direncinin, artmış proinflamatuvar sitokin oranının ve dislipideminin bu birlikteliğin patogeneğinde rol oynayabileceği belirtilmektedir(Carrascosa ve ark., 2014).

**Sistemik Maligniteler:** Psoriasis hastalarında özellikle pankreas, lenfoma, lösemi non-melanom deri kanseri insidansında artma olduğu bildirilmektedir. Ayrıca gastrointestinal ve üriner sistem kanserlerinin insidansında da artış görülmüştür. Hastalık süresinin ve hastalık şiddetinin malignensi riskini artırdığı da tespit edilmiştir. Psoriasisin malignite oluşumuna zemin hazırlamasında kronik inflamasyonun, immünsüpresyonun, fototerapi tedavisinin, alkol ve sigara alışkanlığının etkili olduğu düşünülmektedir(Gelfand ve ark., 2003).

**Psikiyatrik Hastalıklar:** Psikojenik stres, psoriasisin başlamasına ve alevlenmesine katkı sağlar. Ayrıca psoriasislilerin yaşam kalitesi üzerine oldukça çok psikososyal etkileri olmaktadır. En çok depresyon ve anksiyete bozukluğu görülür. Kronik sistemik hastalıkların etkilediği kadar yaşam kalitesini etkileyebilir(Serdaroğlu ve ark., 2012).

**Psoriasis ve Otoimmün Hastalıklar:** Psoriasis hastalarında otoimmün hastalıkların görülme oranı sağlıklı popülasyonlardan yüksektir. En sık, romatoid artrit ile birliktelik görülür(Wu ve ark., 2012).

Enfeksiyonlar: Psoriasislilerde enfeksiyonlar daha az sıklıkta görülse de, invers psoriasisde enfeksiyon sıklığı artabilir. Ek olarak streptokok enfeksiyonları psoriasisin tetikleyici faktörleri arasındadır.

Diğer Hastalıklar: Psoriasis hastalarında göz tutulumu da görülebilir. Özellikle püstüler formlarda ve psoriatik artriti olan hastalarda HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili anterior üveitin gelişme riskinin artmıştır(Fraga ve ark., 2012).

#### **2.1.7. Histopatoloji**

Klinik olarak tipik psoriasis düşünülerek tanı koyulabilen olgularda histopatolojik incelemeye gerek duyulmaz, ayırıcı tanıdaki hastalıkların dışlanması için yapılır. Patolojik bulgular lezyonların oluşum zamanına göre değişmektedir(Murphy ve ark., 2007). Psoriasisde ortaya çıkan ilk görülen değişiklik papiller dermiste geniş kapiller damarlar ve ödemdir. Bu bulgu tüm psoriasis tiplerinde ve tedavi ile gerilemiş plaklarda gözlenebilir. Buna hafif perivasküler lenfositik infiltrasyon eşlik eder(Elder ve ark., 2014). Lenfositler dermisten epidermisin alt tarafına doğru göç eder, bu alanlarda hafif spongioz olabilir. Üst epidermiste fokal değişiklikler gelişir, granüler hücreler vakuolize olur ve kaybolur, arada nötrofillerle beraber parakeratoz görülür. Bu nötrofiller Munro mikroabselerini, spinöz tabakada ise Kogoj püstüllerini oluşturur. Epidermal değişiklikler başlangıçta sınırlı alanlardayken giderek yaygınlaşır.

#### **2.1.8. Ayırıcı tanı**

Psoriasisten ayırt edilmesi gereken hastalıklar psoriasis klinik tipine ve etkilenen bölgeye göre sınıflandırılabilir(Karaca, 2012). Tanıda detaylı anamnez, dermatolojik muayene, histopatolojik inceleme, hastalığa spesifik fenomenlerin hepsinden yararlanılır.

#### **2.1.9. Klinik değerlendirme**

Tedavi planının belirlenebilmesi ve tedavinin etkinliğinin izlenmesi için hastalığın değerlendirilmesi önemlidir. Psoriasis şiddetinin ölçülmesinde en çok başvuru alan ölçek, hastalığın eritem, deskuamasyon ve endürasyon gibi semptomlarının anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendirildiği PAŞİ(Psoriasis Alan Şiddeti

İndeksi)'dir(Goruntla ve ark., 2018; Şekil 2.2.). Eritem, skuam ve endurasyon her bölgede derecelendirilir ve PAŞİ olarak hesaplanan 0 ile 72 arasında değişen kombine bir skor elde edilir(Bilaç ve ark., 2016).

Vücut yüzey alanı(VYA)'da ise lezyonların vücutta kapladığı alan yüzde olarak ifade edilir, PAŞİ'nin yapılamadığı durumlarda kullanılır.

Psoriasisın hasta üzerindeki emosyonel etkisini ölçmek adına hastalığın hayat kalitesi üzerine etkisini hastanın değerlendirdiği Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi(DYKİ) kullanılan bir skaladır.

Tüm bu ölçeklerle Vücut yüzey alanı  $\leq 10$ , Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi  $\leq 10$  ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi  $\leq 10$  ise hastalık hafif, Vücut yüzey alanı  $> 10$ , Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi  $> 10$  ve Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi  $> 10$  ise hastalık şiddetli psoriasistir. Vücut yüzey alanı  $\leq 10$  ve Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi  $\leq 10$  ancak Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi  $> 10$  olması hastalığın hasta üzerindeki olumsuz etkisini gösterir ve orta-şiddetli hastalık olarak kabul edilir. Görünür alanların tutulumu, saçlı deri ve genital bölgede tutulum, palmoplantar tutulum, en az iki tırnak onikolizi varlığı, dirençli plakların olması, eklem tutulumu, kaşıntı, ağrı gibi şikayetler hastaları olumsuz etkiler(Adışen ve ark., 2021). Psoriasis tedavisinde minimum hedef PAŞİ'de %50 düşme olmasıdır yani PASI50'ye ulaşılmasıdır. İndüksiyon ve idame tedavisi sırasında PAŞİ'de %75 ve üstü gerileme görülmesi halinde tedaviye devam edilir. PAŞİ'de %50 ile %75 arasında gerileme görülmesi durumunda tedavinin modifiye edilmesi önerilir. PAŞİ'de %50 ve altında gerileme görülmesi durumunda tedaviye yanıtızlık düşünülür(Adışen ve ark. 2021).

NAPSİ skoru psoriatik tırnağı takipte kullanılabilecek bir metottur. Bu puanlamada her tırnak dörde bölünerek her kadran puanlanır(Rich ve Scher, 2003).

#### **2.1.10. Tedavi**

Psoriasis tedavisinde hedef yaşam kalitesini arttırmak ve hastayı uzun süre remisyonunda tutmaktır. Tedavi planı hastalık şiddeti, tutulum bölgeleri, lezyonların özellikleri, psA varlığı ve hastaya göre değişebilir(Van ve ark., 2008).

|                        | Head                                                                                                                                                                                                  | Arms                                                                                                                                                                                                  |
|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Area                   | <input type="radio"/> 0% <input type="radio"/> <10% <input type="radio"/> 10-29% <input type="radio"/> 30-49% <input type="radio"/> 50-69% <input type="radio"/> 70-89% <input type="radio"/> 90-100% | <input type="radio"/> 0% <input type="radio"/> <10% <input type="radio"/> 10-29% <input type="radio"/> 30-49% <input type="radio"/> 50-69% <input type="radio"/> 70-89% <input type="radio"/> 90-100% |
| Erythema (redness)     | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               |
| Induration (thickness) | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               |
| Desquamation (scaling) | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               |
|                        |                                                                                                                      |                                                                                                                    |
|                        | Trunk                                                                                                                                                                                                 | Legs                                                                                                                                                                                                  |
| Area                   | <input type="radio"/> 0% <input type="radio"/> <10% <input type="radio"/> 10-29% <input type="radio"/> 30-49% <input type="radio"/> 50-69% <input type="radio"/> 70-89% <input type="radio"/> 90-100% | <input type="radio"/> 0% <input type="radio"/> <10% <input type="radio"/> 10-29% <input type="radio"/> 30-49% <input type="radio"/> 50-69% <input type="radio"/> 70-89% <input type="radio"/> 90-100% |
| Erythema (redness)     | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               |
| Induration (thickness) | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               |
| Desquamation (scaling) | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               | <input type="radio"/> 0 <input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 3 <input type="radio"/> 4                                                                               |
|                        |                                                                                                                      |                                                                                                                    |
| Name:                  | <input type="text"/>                                                                                                                                                                                  | (optional)                                                                                                                                                                                            |
| Birth date:            | <input type="text"/>                                                                                                                                                                                  | (optional)                                                                                                                                                                                            |

**Şekil 2.2.** Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi(PAŞİ) hesaplaması (Goruntla ve ark., 2018’ den kullanılmıştır).

### Topikal tedavi

Hafif şiddetli ve sınırlı tutulum olan hastalıkta monoterapi olarak topikal tedaviler tercih edilir. Ayrıca orta-şiddetli psoriasis hastalarında mevcut tedavi ile kombinasyon yapılabilir(Adışen ve ark., 2021). En sık topikal tedavi seçeneği olarak; kortikosteroidler, retinoik asitler, vitamin D analogları, takrolimus ve nemlendiriciler kullanılır(Özdemir ve Koç, 2012).

### Fototerapi

Hafif dirençli ve orta şiddetli psoriasisde kullanılmaktadır. Etkisini antiproliferatif, anti inflamatuvar, immunsupresif ve immünomodülatör etkiler ile gösterir. Klasik tedavide UVB(dar veya geniş bant) ve UVA(oral veya topikal psoralen duyarlandırmasıyla) kullanılır(Akyol ve ark., 2016).

### Konvansiyonel Sistemik Tedaviler

Orta ve şiddetli hastalıkta veya topikal tedaviye ve fototerapiye dirençli olgularda tedavide sistemik konvansiyonel tedaviler tercih edilir.

Metotreksat: Dihidrofolat redüktazı inhibe ederek DNA sentezini engeller. Keratinosit proliferasyonunu baskılayarak antiproliferatif; T hücre apoptozunu indükler, nötrofil göçünü ve TNF- $\alpha$ , IL-1 gibi sitokinlerin salınımının engelleyerek anti inflamatuvar etki gösterir. Haftada tek doz oral ya da subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Haftada 5-10 mg dozunda başlanarak klinik cevaba göre idame doz ile devam edilir. Ciddi yan etkilerden nefrotoksisite, hepatotoksisite ve miyelosupresyon için hastaların düzenli takibi gerekir. Gebelik kategorisi X'tir ve iki cinsiyet için de teratojeniktir. Her iki cinsiyete de tedavi boyunca ve sonrası üç ay kontrasepsiyon önerilir(Akyol ve ark., 2016).

Siklosporin: İmmüsupresif etkisini yardımcı ve regulatuar T lenfositlerin, natural killer hücrelerinin, monositlerin ve antijen sunucu hücrelerin aktivasyonunu baskılayarak gösterir(Ho, 2004). 2,5-5 mg/kg/gün dozunda önerilir ve 3-4 aylık tedaviyle hastalığı kontrol altına aldığı gösterilmiştir. Etkisi hızlıdır ve özellikle eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasiste kullanılır. Nefrotoksisite riski sebebiyle uzun süreli tedavide 2 yıldan uzun kullanılmamalıdır. Gebelik kategorisi C'dir(Nast ve ark., 2007). İmmüsupresyon, nefrotoksisite ve hipertansiyon en önemli yan etkilerindendir. Ayrıca enfeksiyona ve maligniteye yatkınlık oluşturmaktadır. Öyküsünde PUVA tedavisi olan psoriasislilerde skuamöz hücreli kanser riskinin arttığı görülmüştür(Peter ve ark., 2018).

Retinoidler: Asitretin etretinatın aktif metabolitidir ve etretinata göre daha az yan etkili olması sebebi ile tercih edilmektedir. Asitretin 0,3-1 mg/kg/gün dozunda kullanılır. Plak psoriasiste etkisi geç ortaya çıkar, püstüler psoriasiste hızlı ve etkili olması nedeniyle ilk tedavi seçeneği olarak kullanılır(Nast ve ark. 2007). Keilit, burunda kuruluk, burun kanaması, kserozis, ağız ve gözde kuruluk, konjonktivit, tırnaklarda kırılma, piyogenik granülom, telogen efflivium gibi birçok yan etkisi görülen asitretin gebelikte kontrendikedir. Kullanıldığı zaman kadınların 2-3 yıl kontrasepsiyon sağlaması gerekir(Katz ve ark., 1999).

#### Biyolojik Tedaviler

Diğer tedavilere cevapsız, bu tedavilerin kontrendike olduğu ya da tolere edilemediği orta ve şiddetli psoriasis, non-stabil psoriasis ve psA eşlik eden hastalarda tedavide

kullanılır. Ülkemizde adalimumab, infliksimab, etanercept, risankizumab, guselkumab, ustekinumab, secukinumab, iksekizumab onay almıştır. Hastalar her kontrolde enfeksiyon açısından değerlendirilmelidir.

İnsan anti IL-17 reseptör monoklonal antikoru olan *brodalumab* henüz ülkemizde bulunmamaktadır ve kullanım onayı yoktur. Janus kinaz inhibitörü *tofacitinib* ve fosfodiesteraz 4 inhibitörü *apremilast* psoriasisde kullanılan diğer sistemik tedavi ajanlarıdır(Adışen ve ark., 2021).

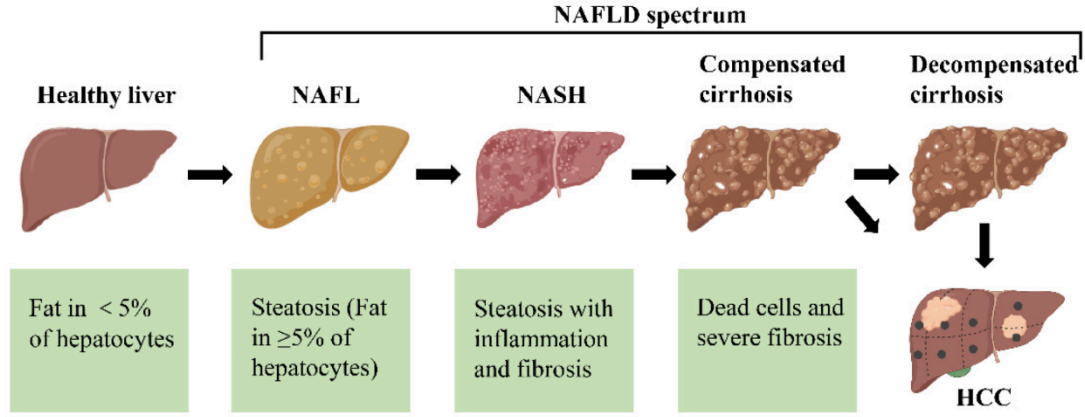
## **2.2. Non-alkolik Steatohepatit ve Karaciğer Fibrozisi**

### **2.2.1.Tanım**

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı(NAYKH), inflamasyon görülmeyen basit yağlanmadan steatohepatit, karaciğer fibrozu ve siroza kadar uzanır(Yaunossi ve ark., 2016)(Xiangyu ve ark., 2022; Şekil 2.3.). Karaciğer yağlanması, biyopside hepatositlerin %5'inden fazlasında yağ vakuollerinin görünmesi ya da lipit miktarının karaciğer ağırlığının %5'inden daha çok olması şeklinde tanımlanır(Özden ve ark., 2002). Küresel prevalansı %25 civarında olan NAYKH'nin tek bir patogenetik mekanizma ile açıklanması mümkün değildir. En önemli risk faktörleri; aile öyküsü, beyaz ırk olmak, obeziteye bağlı insülin direnci, hipertansiyon, hiperlipidemi, tip 2 DM ve sedanter yaşam tarzıdır(Sonsuz ve Baysal, 2011).

Non-alkolik steatohepatit(NASH); alkol kullanmayan veya az miktarda alkol kullanan, histopatolojik bulgularla alkolik karaciğer hastalığından ayrılamayan, yağlanma ile birlikte inflamasyon ve fibroz gelişen kronik bir klinik tablodur. Karaciğer fibrozu hasar oluşturan tekrarlayan veya kronik uyaranlara bağlı gelişir ve bağ dokusu progresif birikimiyle sonuçlanır. Karaciğerde yağlanmayla beraber iltihabi infiltrasyon, hepatositlerde balonlaşma, Mallory cisimcikleri, megamitokondri ve fibroz görülür(Sonsuz, 2007). Fibroz tedavi edilmediği takdirde, siroza ve hepatosellüler karsinoma kadar ilerleyebilir. Ayrıca 2020 yılı içinde NAYKH kısaltmasının “Metabolik Hastalık İlişkili Yağlı Karaciğer Hastalığı(MAFLD)” olarak değişimi önerilmiştir. Bu tanıma göre; görüntüleme yöntemleriyle ve/veya karaciğer biyopsisiyle hepatositlerde anormal yağ

birikimi(hepatosteatoz) saptanan hastalarda kilolu ya da obez olmak ya da tip 2 DM hastası olmak ya da metabolik bozukluk kriterlerinden en az ikisinin olması ile MAFLD tanısı konulmaktadır(Eslam. ve ark., 2020).



**Şekil 2.3.** NAYKH gelişim spektrumu (Xiangyu ve ark., 2022’ den kullanılmıştır).

### 2.2.2. Epidemiyoloji

NAYKH prevalansı coğrafyaya ve ırka göre değişmektedir. Güney Amerika’da, Ortadoğu’da ve Asya’da prevalans en yüksektir(>%27), Afrika’da prevalans daha düşüktür(%14)(Younossi ve ark., 2016). Yaşam tarzı ve çevresel etkenler hastalığın seyrini etkilemektedir. NASH tanısının histolojik incelemeye dayanıyor olması prevalansının doğru tahmin edilebilmesini zorlaştırmaktadır. NAYKH, metabolik hastalıkları olanlarda daha yüksek oranda görülür(Yılmaz ve ark., 2021). Obezitesi olanların %75-80’inde, Tip 2 DM’li hastaların %60-70’inde, MS tanılı hastaların ve dislipidemisi olanların %70’inde NAYKH saptanmaktadır(Sheka ve ark., 2020). Bununla birlikte, NAYKH ve NASH olanlarda da metabolik bozukluklar daha sık görülmektedir(TKAD, 2021; Tablo 2.1.).

NAYKH insidansı tanıda kullanılan yöntemle ilişkili olarak farklılık göstermektedir. NAYKH insidansı, USG bulgusu ve/veya karaciğer enzim yüksekliği olanlarda 20-86/1000 hasta/yıl iken magnetik rezonans(MR) görüntülemeler ile insidans 34/1000 hasta/yıl olarak hesaplanmıştır(Marchesini ve Mazzotti, 2015). Dünya Sağlık Örgütü’nün(WHO) verilerine göre, ülkemiz %32 oranla Avrupa’da obezitenin en yüksek oranda görüldüğü ülkedir(Satman ve ark., 2007). Ülkemizde yapılan

tarama çalışmalarında, NAYKH sıklığının %50-60 arasında saptanması ülkemizin yüksek NAYKH prevalansına sahip ülkelerin arasında olduğunu göstermektedir(Younossi ve ark., 2016). Yaş, cinsiyet ve ırk da NAYKH gelişiminde önemli derecede etkilidir. NAYKH, erkek cinsiyette, ileri yaşta ve hispaniklerde daha sık görülür(Browning ve ark., 2004). Hastalar sıklıkla 40'lı yaşlarda tanı alırlar ve ileri yaşta hastalık prevalansı artar(Sheth ve Chopra, 2020). Ailesinde NAYKH bulunanlar VKİ'den ve yaştan bağımsız olarak artmış riske sahiptir(Wagenknecht ve ark., 2009).

**Tablo 2.1.** NAYKH ve NASH hastalarında metabolik bozuklukların sıklığı (TKAD, 2021'den kullanılmıştır).

|                   | <i>Dünya(%)</i> |      | <i>Türkiye(%)</i> |      |
|-------------------|-----------------|------|-------------------|------|
|                   | NAYKH           | NASH | NAYKH             | NASH |
| Obezite           | 51              | 82   | 41                | 61   |
| Dislipidemi       | 70              | 72   | 90                | 62   |
| Metabolik Sendrom | 43              | 7    | 47                | 63   |
| Hipertansiyon     | 39              | 68   | 29                | 37   |
| Tip 2 DM          | 23              | 44   | 22                | 34   |

### 2.2.3. Etiyoloji ve eşlik eden metabolik hastalıklar

Etiyolojide en çok diyabet, obezite, hiperlipidemi gibi metabolik nedenler yer alır, ayrıca konjenital sebepler, çevresel etkenler ve bazı ilaçlar da yol açabilir.

Diabetes Mellitus(DM) ve İnsülin Direnci(IR): Klinik pratikte IR tanısında en sık kullanılan Homeostasis Model Assessment(HOMA= (açlık glukoz x açlık insülin) / 405) formülüdür(Balkau ve ark., 1999). Buna göre 2,7'nin üzeri değişik derecelerde

IR'ni yansıtır. Açlık kan şekerinin iki kez  $\geq 126$  mg/dl ölçülmesi ve standart oral glukoz tolerans testinde ikinci saat kan şekerinin  $\geq 200$  mg/dl ölçülmesi diyabet tanısının konulmasını sağlar. Tip 2 DM ve insülin direnci yağ dokuda lipolizi kolaylaştırarak serbest yağ asitlerinin salınımına ve karaciğerde depolanmasına yol açabilmekte, bu da hepatosteatoz gelişimine sebep olmaktadır(Shields ve ark., 2009). Tip 2 DM NASH'den karaciğer sirozuna giden spektrumda progresyonda ve hepatoselüler karsinom gelişiminde önemli bir risk faktörüdür(Streba ve ark., 2015). Tip 2 DM'lilerde kronik karaciğer hastalığına bağlı ölüm riski, diyabeti olmayan popülasyona göre yaklaşık 3 kat daha yüksektir(Younossi ve ark. 2010). Ayrıca DM; NAYKH'de genel mortalite için de bağımsız bir risk faktörüdür(Stepanova ve ark., 2010). Hiperüriseminin de insülin direnci ile bağlantılı olarak NASH gelişimine zemin hazırladığı düşünülmektedir(EASD, 2016).

Obezite: WHO'ya göre bireyler, 25-29,9 kg/m<sup>2</sup> arasında fazla kilolu, 30-34,9 arasında 1.derece obez, 35- 39,9 arasında 2.derece obez, 40-44,9 arasında 3.derece veya morbid obez, üzerindeki değerlerde süper obez olarak sınıflandırılmaktadır. Bununla birlikte genel obeziteden çok abdominal obezite, metabolik ve kardiyovasküler komplikasyonlarla daha çok ilişkilendirilmektedir. Bundan dolayı VKİ ile birlikte bel çevresi ölçümünün gerekli olduğu öne sürülmüştür. Günümüzde sağlıklı beslenme ve sedanter yaşam tarzı ile birlikte, özellikle fruktoz tüketiminin artması karaciğerde de novo lipogenezi arttırmak suretiyle her yaş grubunda NAYKH gelişimine katkıda bulunmaktadır(EASD, 2016). Aşırı obezlerin %75'inden fazlasında hepatosteatoz olduğu, bunların %24'ünde non-alkolik steatohepatit ve %3-11'inde siroz geliştiği, ayrıca obezitenin diyabetten ve yaştan bağımsız da karaciğer fibrozu şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir(Luyckx ve ark., 2000).

Hiperlipidemi ve Metabolik Sendrom(MS): Metabolik sendrom için farklı tanı kılavuzları bulunmaktadır(Tablo 2.2.).

NAYKH, obezite, hiperlipidemi, diyabet ve insülin direnci gibi MS komponentleri ile sıklıkla birlikte bulunur. NAYKH hastalarında karaciğerdeki yağlanma derecesi arttıkça MS görülme oranı da artmaktadır(Marchesini ve ark., 2003). İleride patogeneizde de bahsedileceği üzerine NAYKH, MS hepatik komponenti olarak kabul edilebilir.

**Tablo 2.2.** Metabolik Sendrom tanı kriterleri

| Kriterler                       | NCEP ATP III Revize Kriterleri 2005                                                         | Uluslararası Diyabet Federasyonu(IDF) Kriterleri 2005                                                          | Türkiye Endokrinoloji Metabolizma Derneği Kriterleri                                                                                                          |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hiperglisemi                    | Açlık kan şekeri $\geq 110$ mg/dl) veya ilaç tedavisi almak                                 | Açlık kan şekeri $>100$ mg/dL veya Tip 2 DM tanısı                                                             | DM / Bozulmuş glukoz toleransı / İnsülin direnci                                                                                                              |
| Bel çevresi (Abdominal obezite) | <u>Bel çevresi: erkeklerde <math>\geq 102</math> cm, kadınlarda <math>\geq 88</math> cm</u> | <u>Avrupalı erkeklerde Bel çevresi: erkeklerde <math>\geq 94</math> cm, kadınlarda <math>\geq 80</math> cm</u> | <u>Abdominal obezite (VKİ <math>&gt; 30</math> kg/m<sup>2</sup> veya bel çevresi: erkeklerde <math>\geq 94</math> cm, kadınlarda <math>\geq 80</math> cm)</u> |
| Vücut kitle İndeksi             |                                                                                             |                                                                                                                |                                                                                                                                                               |
| Hipertansiyon                   | Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) veya ilaç tedavisi almak                                    | Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) veya ilaç tedavisi almak                                                       | Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg) veya ilaç tedavisi almak                                                                                                      |
| Hipertrigliseridemi             | $\geq 150$ mg/dl) veya ilaç tedavisi almak                                                  | $\geq 150$ mg/dl) veya ilaç tedavisi almak                                                                     | Dislipidemi(trigliserid düzeyi $> 150$ mg/dl veya HDL düzeyi erkekte $< 40$ mg/dl, kadında $< 50$ mg/dl)                                                      |
| HDL düşüklüğü                   | Erkeklerde $< 40$ mg/dl, kadınlarda $< 50$ mg/dl) veya ilaç tedavisi almak                  | Erkeklerde $< 40$ mg/dl, kadınlarda $< 50$ mg/dl) veya ilaç tedavisi almak                                     |                                                                                                                                                               |
| Tanı için gereken kriter sayısı | <u>Kriterlerden üç veya daha fazlasının bulunması MS tanısı için yeterlidir.</u>            | <u>Bel çevresi kriteri pozitifliğine ek olarak kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır.</u>                      | <u>DM / Bozulmuş glukoz toleransı/İnsülin direnci biri ve diğer kriterlerden en az ikisi bulunmalıdır.</u>                                                    |

Hiperlipidemi hem metabolik sendromun bir komponenti olarak, hem aterosklerozla ilişkili olarak NAYKH ile ilişkilidir. LDL'nin 190 mg/dl ve üzeri olduğu hastalarda antihiperlipidemik tedavi başlanması önerilmektedir. Statinlerin, NAYKH hastalarında kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bildirilmektedir(Athyros ve ark., 2011).

Kardiyovasküler Hastalıklar(KVH): NAYKH ile KVH arasında çift yönlü bir ilişki mevcuttur(Ma ve ark., 2016). NAFLD klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak da KVH sebebi olabilir(Oni ve ark., 2013). Diyabet, hipertansiyon, olabilir(Velarde ve ark., 2019). Kardiyovasküler riski belirlemek için SCORE(Sistemik Koroner Risk Hesaplama) gibi skorlamaları kullanılmaktadır ve Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzları NAYKH'yi SCORE riskini “modifiye eden bir faktör” olarak değerlendirmekte olup, NAYKH hastalarının, tedavi planlamasında hesaplanan SCORE riskinden daha yüksek bir sınıfa sınıflandırılabilceğinin akılda tutulması gerektiğini söylemektedirler.

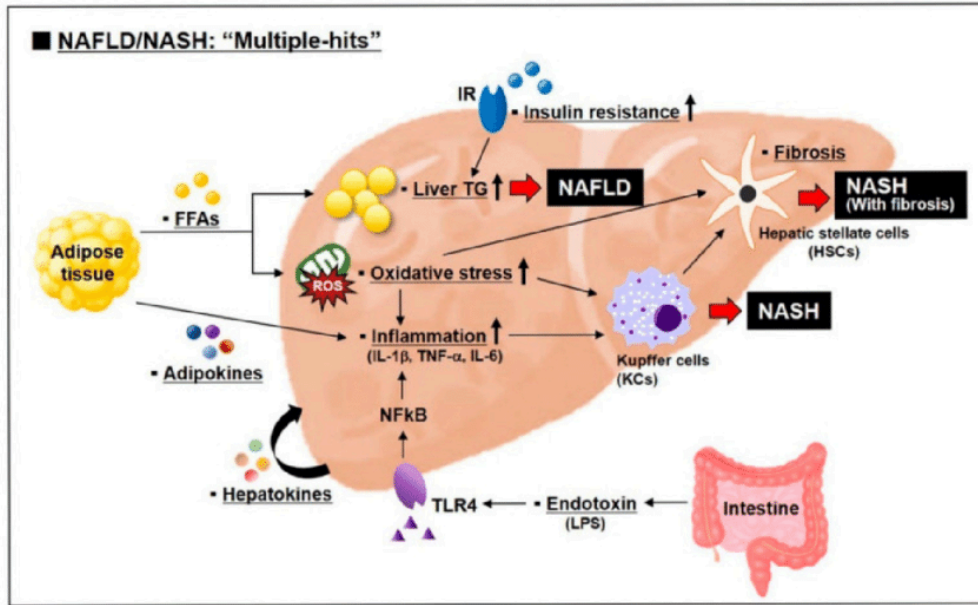
Kronik Böbrek Hastalığı: NAYKH olgularında kronik böbrek hastalığı(KBH) sıklığının arttığı bildirilmiştir. Başlangıçta böbrek fonksiyonları normal olan kişilerde de NAYKH varlığının KBH prevalansını arttırdığı görülmüştür(Targer ve ark., 2017).

Diğer Kronik Karaciğer Hastalıkları: NAYKH prevalansının yüksek olması nedeniyle diğer kronik karaciğer hastalıklarıyla birlikte görülme ihtimali artmaktadır. Bu birliktelik hastalık seyrini ve prognozunu olumsuz olarak etkiler. Kombine karaciğer hastalığı olanların hastalık seyirleri, tedaviye yanıtı daha farklıdır(Choi ve ark., 2017). NAYKH ile alkol iki farklı etiyoloji olarak aynı hastada bulunabilir ve sık görülmektedir. Kronik viral hepatitli hastalarda, en az toplumdaki NAYKH sıklığı kadar NAYKH birlikteliği görülmektedir.

Ayrıca hızlı kilo vermek, uzun süreli total parenteral beslenme, jejunoileal bypass, uzun süreli bazı ilaçların kullanımı, lipodistrofiler ve insülin reseptörü mutasyonları, abetalipoproteinemi ve Wilson hastalığı sekonder NAYKH nedenlerindendir(Adams ve ark., 2005).

#### 2.2.4. Patogenez

NAYKH hepatositlerde trigliserid birikimi şeklinde başlar. İnsülin rezistansı, sitokin regülasyonundaki anormallikler, oksidatif stres, mitokondri disfonksiyonu, insülin direnci gibi faktörlerin bu birikimden sorumlu olabilir(McClain ve ark., 2004). Günümüzde patogenezde geçerli olan hipotezlerden biri çift vuruş hipotezidir(Day ve James, 1998). Bu hipotezde ilk vuruşu insülin direncinden kaynaklı steatoz oluştururken, ikinci vuruşu nekroinflamatuvar sürecin başlaması ve NASH gelişimi oluşturmaktadır(Kulvinder ve ark., 2021; Şekil 2.4.). Ancak insülin direnci olmadan hepatosteatoz ve steatohepatit gelişen hastalar da mevcuttur(Marchesini ve ark., 1999).



Şekil 2.4. NAYKH ve NASH’da çift vuruş hipotezi (Kulvinder ve ark., 2021’den kullanılmıştır).

Son yıllarda NAYKH’de yağ dokusu ile ilişkili sitokinlerin rolleri ortaya konulmuştur. Bunlardan adiponektin(Kaser ve ark., 2005) ve leptin(Uygun ve ark., 2000) insülin duyarlılığını artırırken, resistin(Steppan ve ark., 2001), TNF-α(Choi ve ark., 2005) ve IL-6; insülin direncini ya da metabolik düzensizlikleri artırıcı etkilere sahiptir. Bu sitokinlerin regülasyonun bozulması hepatosteatoza neden olabilir.

Oksidatif stres hepatosteatozdaki gibi metabolik, viral veya toksik nedenler ile oluşan başka karaciğer hastalıklarında da rol oynar(Sanyal, ve ark., 2001).

#### **2.2.5. Tanı ve klinik değerlendirme**

Hastaların çoğu asemptomatiktir. En yaygın semptom; az sayıda hastada görülen sağ üst kadranda ağrı ve dolgunluk hissidir. Yorgunluk ve halsizlik eşlik edebilir. Fizik muayenede ise en sık hepatomegali ve obezite görülür.

Diyabet ve hiperlipidemiye sıklıkla rastlandığından, hastalarda açlık kan şekeriyle açlık insülin düzeyinin ölçülerek IR'nin araştırılması yararlıdır. Ancak normal kiloda, ek bir hastalığı bulunmayanlarda ve çocuklarda da NAYKH bulunabilir. Primer laboratuvar bulgusu transaminazlardaki yüksekliktir ancak genelde düzeyleri 3-4 katını geçmez. Alanin transaminaz(ALT)/aspartat transaminaz(AST) oranı genellikle birin üzerindedir ve bu alkolik karaciğer hastalığının ayırımında kullanılabilir. Transaminaz düzeylerindeki artış karaciğer fibrozu ile paralellik göstermez(Angulo ve ark., 1999). GGT(Gama glutamil transferaz) normalin üstünde olabilir. Bazı olgularda alkalin fosfatazin artışı görülebilir. Bilirubin, globülin ve albümin düzeyleri, protrombin zamanı genelde normaldir(Sanyal ve ark., 2001). Hepatit serolojisi bütün hastalarda bakılmalıdır, otoimmün hepatit, hemokromatozis gibi hastalıklar ayırıcı tanıda dışlanmalıdır.

Spesifik semptomların ve laboratuvar sonuçlarının olmaması, hastalığın tanısında radyolojinin önemini artırmaktadır. Tanıda en sık başvuru radyolojik inceleme ultrasonografidir. Ultrasonografi(USG) bulguları, karaciğer ekojenitesinde artış, intrahepatik laküner yapıların sınırlarında bulanıklaşma, posterior akustik zayıflama, karaciğer diafragma ve sağ lob sınırının net ayırılamamasıdır(Palmentieri ve ark., 2006). Abdominal obezite; USG'nin duyarlılığını azaltan bir antitedir ve karaciğer yağlanması olan hastalarda da bu duruma sıklıkla karşılaşılr. Bir kısım olguda yağdan korunmuş alanın varlığı, tümöral oluşumları ayırıcı tanıda akla düşünülür ve bu yüzden bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) gibi ek görüntülemeler gerekli olabilir. Tüm bu görüntüleme yöntemleri, ileri evre karaciğer hasar bulgularını gösterir. Dolayısıyla hafif-orta şiddette karaciğer fibrozunu gösteremezler.

Noninvaziv olarak NASH tanısında kullanılabilecek bir yöntem, kontrastlı USG'dir(Iijima ve ark., 2007). Ayrıca, transient elastografi(TE) de vibrasyonla yaratılan mekanik dalgalarla, karaciğerin verdiği yanıtla parankim elastisitesini ölçmeye dayalı noninvaziv bir yöntemdir(Talwarkar ve ark., 2007). Olumsuz yönü ise steatozun ve VKİ $\geq$ 25 olması halinde duyarlılığının azalmasıdır(Fraquelli ve ark., 2007). Karaciğer hasarını ve ileri evre fibrozu yüksek bir doğrulukla tahmin eder. Basit yağlanmanın ve NASH'ın ayırımında serumda bazı belirteçler de kullanılabilir. Plazma sitokeratin 18 düzeyleriyle histopatolojik olarak tanı konulan NASH varlığının önemli bir ilişkisi saptanmıştır(Yılmaz ve ark., 2007).

Ayrıca son zamanlarda NASH ve basit steatoz ayırımında farklı birçok parametre kullanılarak oluşturulabilecek skorlama sistemleri üzerine de çalışmalar devam etmektedir. NAYKH düşünülen hastalarda ileri fibroz riskini değerlendirmek için pratikte en çok kullanılanları; NAFLD fibrosis skoru, FIB-4 skoru, BARD skoru, De Ritis oranı ve APRI skorudur(Tablo 2.3.).

NAFLD fibrosis skorunda hastanın yaşı, VKİ değeri, serum glukoz düzeyi, transaminaz değerleri, platelet sayısı ve serum albumin değerleri kullanılarak fibroz olasılığı ve prognoz tahmin edilir(Tablo 2.4.).

**Tablo 2.3.** Karaciğer Fibrozisi Skorlama Sistemleri Formülleri

| Skorlama sistemleri  | Formüller                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| NAFLD Fibrosis Skoru | $-1,675 + 0,037 \times \text{yaş(yıl)} + 0,094 \times \text{VKİ(kg/m}^2\text{)} + 1,13 \times \text{bozulmuş açlık glukozu / diyabet(var = 1, yok = 0)} + 0,99 \times \text{AST/ALT oranı} - 0,013 \times \text{trombosit değeri}(\times 10^9/\text{L}) - 0,66 \times \text{albumin(g/dL)}$ |
| FIB-4 Skoru          | $\text{yaş(yıl)} \times \text{AST(U/L)} / \text{trombosit değeri}(\times 10^9/\text{L}) \times \sqrt{\text{ALT(U/L)}}$                                                                                                                                                                      |
| De Ritis Oranı       | $\text{AST(U/L)} / \text{ALT(U/L)}$                                                                                                                                                                                                                                                         |

**Tablo 2.4.** NAFLD fibrosis skoru ile fibrozis riski belirleme

| NAFLD fibrosis skoru | Fibrozis Riski Şiddeti                                      |
|----------------------|-------------------------------------------------------------|
| < -1,455             | F0-F2(Anlamlı fibroz riski yok.)                            |
| -1,455 – 0,676       | Ara skor / fibroz riski(Karaciğer biyopsisi düşünülebilir.) |
| >0,676               | F3-F4(İleri fibroz riski var.)                              |

NAFLD fibrosis skorunun 0,676'dan yüksek olmasının ileri fibroz(F3 ve F4)'u saptamada %82 pozitif prediktif değere sahip olduğu ve -1,455'den düşük bulunmasının %88 negatif prediktif değer ile ileri fibrozu dışatabileceği bildirilmektedir(Angulo ve ark., 2007).

FIB-4 skoru ilk olarak insan immünyetmezlik virüsü(HIV) ve HCV enfeksiyonlu hastalarda karaciğer fibrozu riskini değerlendirmek amacıyla geliştirilmiştir(Sterling ve ark., 2006). Ayrıca NAYKH'de ileri fibroz riskinin değerlendirilmesinde de kullanılır(Shah ve ark., 2006). FIB-4 skorunun 1,30'un altında bulunduğu %95 negatif prediktif değer ile ileri fibrozun dışlanabilir, 2,67 ve üzerinde olmasında ise %70 pozitif prediktif değer ile ileri fibroz riskinin mevcut olduğu saptanmıştır(Shah ve ark. 2009; Tablo 2.5.).

**Tablo 2.5.** FİB-4 skoru ile fibrozis riski belirleme

| FİB-4 Skoru | Fibrozis Riski Şiddeti                                           |
|-------------|------------------------------------------------------------------|
| < 1,3       | İleri fibroz riski yok, 2-3 yılda bir değerlendirme tekrarlanır. |
| 1,3 – 2,67  | Ara skor / fibroz riski, karaciğer biyopsisi düşünülebilir.)     |
| > 2,67      | İleri fibroz riski var, karaciğer biyopsisi önerilir.            |

AST/platelet oranı indeksi(APRI) 0,5'den düşükse fibroz riskinin düşük olduğu ve 1,5 ve daha fazlaysa fibroz riskinin arttığı belirtilmiştir(Wai ve ark., 2003). APRI skoru, fibroz derecesi arttıkça artış gösterme eğilimindedir.

Serum AST ve ALT seviyelerinin oranı De Ritis oranı olarak tanımlanmıştır ve genellikle 1,0'ın çok altında, tipik olarak 0,5 ile 0,7 aralığındadır. Non-alkolik steatohepatitte serumda AST de, ALT de vücut ağırlığıyla orantılı olarak artar, ancak ALT daha çok artar. Artmış ALT vakalarının çoğu aşırı kilolu ve obez olgulardır(Siest ve ark., 1975). De Ritis oranının özellikle karaciğer hastalığı olanlarda 1-2 arasında olması karaciğer fibrozisi açısından anlamlı olarak kabul edilmiştir(Mera ve ark., 2008).

Tüm bu testlerin görüntüleme ile veya görüntüleme olmadan beraber kullanımı karaciğer fibrozisini göstermede daha anlamlı bulunmuştur.

Karaciğer biyopsisi invazivdir, inflamasyonu, fibrozisi, steatozu, demir birikimini ve karaciğer neoplazisini gösterir(Cadranel ve ark., 2000) Biyopsi, karaciğer hastalıklarında, fibrozun değerlendirilmesinde altın standarttır(Bravo ve ark., 2001). Doku örneğinin patolojik incelenmesi ile; çoğunlukla etyolojide olan faktör ve karaciğer hasarının derecesi belirlenebilir. Ayrıca tekrarlanan biyopsilerle tedaviye yanıt da değerlendirilebilir. Değerlendirmede kullanılan sistemlerden yaygın olanı Knodell skorudur(Knodell ve ark., 1981). Knodell skora sisteminin modifiye hali ise Ishak skorudur(Ishak ve ark., 1995). Biyopsi olmadan da, hem elastografi hem de biyomarkerlar sirozu ve fibrozisin olmadığını göstermede başarılıdır. Ancak hafif-orta dereceli fibrozisi tanımlamada güvenilirlikleri daha düşüktür.

#### **2.2.6. Tedavi**

Patogeneizde bahsedildiği üzere NAYKH tedavisinin de temelini metabolik sendrom tedavisi oluşturmaktadır. Bu mücadelenin ilk adımı, risk faktörlerini kaldırmaktır. İlk yapılacak olan yaşam tarzı değişiklikleri olmalıdır. Diyet ve egzersizle ılımlı bir kilo kaybı, hem biyokimyasal bulgulara hem de steatoz üzerine olumlu etkilidir(Palmer ve Schaffner, 1990). Ancak çok hızlı kilo vermenin de NASH'yi kötüleştirebileceği unutulmamalıdır.

### 2.2.7. Orta ve Şiddetli Psoriasis Hastalarında Karaciğer Fibrozisi

Metabolik Sendrom, NAYKH ve psoriasis birbirleriyle güçlü ilişkili olan hastalıklardır. 2001 yılında ilk kez, Lonardo ve ark. biyopsi ile, eş zamanlı psoriasis vulgaris ve NASH vakalarını tanımladı(Lonardo ve ark., 2001). Orta ve şiddetli psoriasisde hafif şiddetli hastalara göre bu durum daha sık görülür(Candia ve ark., 2015). Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda NAYKH görülme oranının %50 civarında olduğu bildirilmiştir(Van der Voort ve ark., 2014). Ayrıca ileri karaciğer fibrozisinin, demografik, laboratuvar ve yaşam tarzı verilerinden bağımsız, psoriasisli olmayan NAYKH hastalarına göre psoriasislilerde daha sık olduğu görülmüştür(Roberts ve ark., 2015). NAYKH'si olan psoriasisli hastalarda %47 oranında metabolik sendromun, %17 oranında hipertansiyonun ve %16 oranında anormal karaciğer fonksiyon testlerinin olduğu saptanmıştır. Ayrıca NAYKH'si olan psoriasisli hastalarda bel çevresi, VKİ, PAŞİ skoru, açlık lipit düzeyleri ve açlık kan glukozunun arttığı gösterilmiştir(Abedini ve ark., 2015). Bunlara zıt olarak, başka bir çalışmada psoriasis yaş, cinsiyet ve VKİ'den bağımsız NAYKH ile ilişkili değildi(Awosika ve ark., 2018). Yayınlanmış araştırmalara göre, NAYKH'si olan psoriasis hastalarının olmayanlara göre daha ciddi derecede deri hastalığına sahip olma olasılıklarının daha yüksektir(Gisoni ve ark., 2009).

Psoriasis ve NAYKH birlikteliği ortak inflamatuvar ve immünolojik yolların etkilenebilmesi ile ilişkilidir. NAYKH'de artmış vücut kitle indeksiyle ve bel çevresiyle karakterize inflamasyon yağ dokusunun proinflamatuvar adipositokinlerin salınmasını başlatarak hepatosit kaynaklı inflamatuvar sitokinlerden, vazoaktif ve trombojenik moleküllerden baskın bir tablonun görüldüğü düşünülmektedir(Mantovani ve ark., 2016). TNF- $\alpha$  ve IL-6 hem keratinosit hiperproliferasyonundan sorumludur, hem de adipositlerden salgılanır ve NAYKH'de rol oynar(Carter ve ark., 2008). Ayrıca bu sitokinlerin insülin rezistansına da neden olarak diyabete yatkınlık oluşturdıkları yönünde de kanıtlar mevcuttur(Birkenfeld ve ark., 2014).

Ek olarak adiponektin gibi adipositokinlerin NASH patogeneğinde önemli bir görev aldığı bilinmektedir. Adiponektin NAYKH 'nin gelişiminde ve ilerlemesinde koruyucu rol sahiptir. Aynı zamanda antiinflamatuvar etkilere de sahiptir. Psoriasisde hipoadiponektinemi gözlenmiştir(Hui ve ark., 2004).

NAYKH'nin psoriasisde obeziteden bağımsız olarak arttığı bildirilmektedir. Ancak yine de psoriasisde daha sık ortaya çıkan obezitenin, insülin direncinin, artmış proinflatuvar sitokin oranının ve dislipideminin bu birlikteliğin patogenezinde rol oynayabileceği belirtilmektedir. Carrascosa ve ark. hem psoriasis hem de NAYKH patogenezinde etkili olan IL-17'nin birlikteliğe sebep olabileceğine dikkat çekmişlerdir. NAYKH'de şiddetli fibrozis veya siroz geliştiği durumda dahi karaciğer enzimlerinin normal olabileceği bildirilmektedir. Dolayısıyla orta-şiddetli psoriasisle beraber insülin direnci ya da metabolik sendrom belirtileri olan hastalara karaciğer enzimleri normal olsa da abdominal USG ile tarama yapılması önerilmektedir(Carrascosa ve ark., 2014).

Tüm bunlar, psoriatik hastaların rutin olarak NAYKH açısından taranması gerektiğini ve ileri değerlendirme için bir hepatoloğa sevk edilmesinin düşünülmesi gerektiğini gösterir. Optimal tarama yöntemi şu anda bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda psoriasis vulgaris hastalarında karaciğer fibrozisini değerlendirmek ve biyopsi öncesi risk değerlendirmede noninvaziv biyokimyasal testlerin kullanımı önerilmiştir(Mantovani ve ark., 2016).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Evren ve Örneklem

Çalışmamız üçüncü basamak bir hastanenin cildiye polikliniğine başvuran psoriasis hastaları ve kontrol grubu ile yapılmış retrospektif kesitsel bir çalışmadır. Çalışma protokolü Sağlık Bakanlığı Sakarya EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na sunularak 05/10/22 tarih ve E-71522743-050.01.04-171393 karar numarasıyla onaylanmıştır. Çalışmaya 01/01/18-31/12/22 tarihleri arasında orta-şiddetli Psoriasis vulgaris tanısı ile biyolojik, metotreksat, asitretin, siklosporin, diğer konvansiyonel sistemik tedavi ve/veya fototerapi tedavisi alan 200 psoriasis hastası ile yaş ve cinsiyeti uyumlu, rastgele seçilmiş 50 sağlıklı kontrol alındı. Psoriasis hastalarının bilgileri hastane kayıtlarından retrospektif olarak alınmıştır. Hastaların laboratuvar tetkik ve görüntüleme sonuçlarıyla hasta dosyalarındaki verileri kaydedildi. Sağlıklı kontrol grubu polikliniğe önemsiz şikayetlerle başvuran 18 yaş üzerindeki hastalardan, hasta yakınlarından ve hastane personelinden seçilmiştir. Çalışmamıza 18 yaşın altında, 80 yaşın üzerinde olanlar, hepatit C'ye yönelik pozitif antikoru veya pozitif hepatit B yüzey antijeni ve HBV DNA ile tanımlanan aktif hepatit C(HCV) veya hepatit B virüsü(HBV) enfeksiyonu geçirenler, erkeklerde günlük 30 gr, kadınlarda günlük 20 gramdan fazla alkol tüketenler, karaciğer yağlanmasına yol olabilecek ilaç kullanımı olanlar, sağlıklı kontrol grubu için, çalışmaya katılmayı kabul etmeyen, 18 yaşın altında, 80 yaşın üzerinde olan, psoriasis tanısı konulan, tanı konulmuş malignite ve enfeksiyon öyküsü olan, hepatotoksik ilaç kullanan, günlük maksimum önerilen alkol miktarından fazla alkol tüketen hastalar dahil edilmedi. Ayrıca kontrol grubunda başka bir inflamatuvar ve otoimmün deri ve karaciğer hastalığının bulunmamasına dikkat edildi.

Özgeçmiş sorgulamasında diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık ve diğer ek hastalıklar yer aldı. Sigara tüketimi ve alkol alışkanlığı sorgulandı. Dosyada kayıtlı boy ve kiloları kullanılarak hastaların VKİ'leri hesaplandı. VKİ  $\text{kg/boy(m}^2\text{)}$  formülü ile hesaplandı. Hastaların bel çevreleri poliklinik başvuruları sırasında ölçülerek not edilmişti.

### **3.2. Psoriasis Klinik Şiddet ve Alan Hesaplaması**

Psoriasisli hastalarda hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde PAŞİ kullanıldı. Dosyaları incelenerek biyolojik, metotreksat, asitretin, siklosporin ve diğer konvansiyonel sistemik tedavi ve/veya fototerapi tedavisi alan hastaların yeni bir tedaviye geçiş öncesindeki maksimum PAŞİ değerleri kaydedildi. PsA varlığı ve hastalık süresi de kaydedildi.

### **3.3. Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi**

Çalışmaya alınan bütün olgulardan 10-12 saatlik açlık sonrası bakılmış olan biyokimyasal tetkikleri değerlendirildi. Tüm kanlarda total kolesterol, LDL trigliserit, HDL, insülin, açlık kan glukozu değerlerine bakıldı. Ayrıca eşlik eden aktif HBV ve HVC enfeksiyonu olanları çalışmadan dışlamak için HBsAg ve Anti HCV değerlerine de bakıldı. Metabolik sendrom varlığı; IDF'nin tanı kriterlerine göre tespit edildi. Trigliserit düzeyi; ATP III sınıflandırması kullanılarak >150 mg/dl ise hipertrigliseridemi kabul edildi. LDL>130 mg/dl, Total Kolesterol>200 mg/dl olan olgular yüksek kolesterolü olarak kaydedildi. İnsülin direnci(HOMA-IR) varlığı;  $HOMA-IR = \frac{Açlık\ kan\ glukozu(mg/dl) \times insülin\ düzeyi(uU/ml)}{405}$  formülüyle hesaplandı ve sonucu '2,7' üzerinde olanlara "İnsülin direnci var" denildi.

Hastaların maksimum PAŞİ anındaki ALT, AST, CRP, albümin ve trombosit değerleri kaydedilerek, NAFLD fibrosis skoru, FİB-4 skoru, De Ritis oranları hesaplandı. Bu skorlara göre karaciğer fibrozis riskleri belirlendi.

### **3.4. Görüntüleme Parametrelerinin Değerlendirilmesi**

Hastaların tüm batın USG sonuçları incelenerek, karaciğerde hepatosteatoz görülen ve görülmeyen hastalar kaydedildi.

### **3.5. İstatistiksel Yöntemler**

Verilerin analizi tanımlayıcı istatistik yöntemleriyle yapıldı. Sürekli değişkenlerin verileri ortalama  $\pm$  standart sapma olarak; kategorik değişkenlerin verileri sayı (%) olarak verildi. Analizler Statistical Package for Social Sciences(SPSS Inc., Chi, IL)

programı versiyon 27.0 istatistik yazılımı ile yapıldı.  $p<0,05$  istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

Normallik sınaması yapılan değişkenlerin normal dağılım göstermeyenleri parametrik olmayan istatistiksel yöntemlerle analiz edildi. Bağımsız Gruplar t testi, Mann-Whitney U testi, Kruskal Wallis testi, Ki-kare testi, Pearson ve Spearman korelasyon analizleri kullanıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya yaşları 18–77 yaş arası değişen 200 psoriasis hastası(100 Kadın(K) / 100 Erkek(E)) ve kontrol grubu olarak yaşları 20-76 yaş arası değişen 50(25K / 25E) psoriasis olmayan gönüllü dahil edildi. Ortalama yaş psoriasis grubunda  $45,6 \pm 13,7$  iken, kontrol grubunda  $42,5 \pm 15,7$  idi. Ayrıca hastalar ve kontrol grubu 40 yaş altı ve 40 yaş üzeri olarak sınıflandırılarak kıyaslandı. Çalışmamızdaki psoriasis hasta grubu ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak farklılık yoktu. Psoriasis hastalarında ortalama VKİ  $27,9 \pm 5,1$ , bel çevresi  $95,4 \pm 16,7$  idi. Cinsiyetlere ayırarak bu değerlere bakıldığında kadınlarda ortalama VKİ  $28,8 \pm 5,8$ , bel çevresi  $94 \pm 20,3$  iken erkeklerde ortalama VKİ  $26,8 \pm 4,1$ , bel çevresi  $96,3 \pm 12,0$  idi. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında VKİ ve bel çevresi ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu( $p=0,010$ ,  $p<0,001$ ). Bel çevresi ortalaması psoriasislilerde kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti( $p<0,001$ ).

Psoriasis hastalarının %35'inde ek hastalık eşlik ediyordu. Hastaların % 17'sinin hipertansiyonu, % 14,5'unun diabetes mellitusu, % 3,5'unun hiperlipidemisi ve % 2'sinin KVKH'ı vardı. Hastaların % 31'inin metabolik sendromu mevcuttu. Hastaların % 57,5'u sigara kullanımı ve % 11,5'unda alkol kullanım öyküsü mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında ek hastalık varlığı, sigara ve alkol kullanım oranı arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu. Metabolik sendrom prevalansı; 200 psoriasis hastasında %31,5, kontrol hastasını içeren grupta ise %14 olarak ölçüldü. Ölçülen metabolik sendrom prevalansının psoriasis grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü( $p=0,016$ ). Metabolik sendrom kriterleri açısından; psoriasis grubunda, hipertrigliseridemi, hiperglisemi varlığı ve tansiyon yüksekliği kontrol grubuna oranla daha sık bulunamadı ancak HDL düşüklüğü açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık mevcuttu( $p=0,034$ )(Tablo 4.1.).

**Tablo 4.1.** Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri

|                                                                    | PSORİASİS<br>(n:200)                        | KONTROL<br>(n:50)                      | P<br>DEĞERİ      |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------|------------------|
| Yaş Ortalaması(Yıl)                                                | 45,6±13,7                                   | 42,5±15,7                              | 0,149            |
| Cinsiyet(K/E) (%)                                                  | 100 (%50)<br>/100 (%50)                     | 25 (%50)<br>/25 ( %50)                 | 1,00             |
| Kilo(kg) (ortalama±SD)                                             | 79,7±15,4                                   | 73,6±15,0                              | <b>0,006</b>     |
| VKİ(kg/m2) (ortalama±SD)                                           | 27,9±5,1                                    | 25,7±3,9                               | <b>0,010</b>     |
| Bel Çevresi(cm) (ortalama±SD)                                      | 95,4±16,7                                   | 82,9±10,9                              | <b>&lt;0,001</b> |
| EK HASTALIK (%)                                                    |                                             |                                        |                  |
| -HT                                                                | 34/200 (%17)                                | 6/50 (%12)                             | 0,381            |
| -DM                                                                | 29/200 (%14,5)                              | 3/50 (%6)                              | 0,105            |
| -HİPERLİPİDEMİ                                                     | 7/200 (%3,5)                                | 1/50 (%2)                              | 1,00             |
| -KVH                                                               | 4/200 (%2)                                  | 1/50 (%2)                              | 1,00             |
| METABOLİK SENDROM<br>VARLIĞI (%)                                   | K:37/100 E:25/100<br>(%37) (%25)<br>p=0,067 | K:2/25 E:5/25<br>(%8) (%20)<br>p=0,417 | <b>0,016</b>     |
| MS TANILILARDA POZİTİF<br>KRİTER SAYISI (ortalama±SD)              | 3,47±0,67                                   | 3,14±0,37                              | 0,012            |
| POZİTİF KRİTER SAYISINA<br>GÖRE GRUPLAR                            |                                             |                                        |                  |
| -3 KRİTER (%)                                                      | 39/62 (%62,9)                               | 6/7 (%85,7)                            | 0,012            |
| -4 KRİTER (%)                                                      | 17/62 (%27,4)                               | 1/7 (%14,3)                            |                  |
| -5 KRİTER (%)                                                      | 6/62 (%9,7)                                 | 0/7 (%0)                               |                  |
| E; Bel Çevresi <u>≥ 94</u> cm<br>K; Bel Çevresi <u>≥ 80</u> cm (%) | 135/200 (%67,5)                             | 20/50 (%40)                            | <b>&lt;0,001</b> |

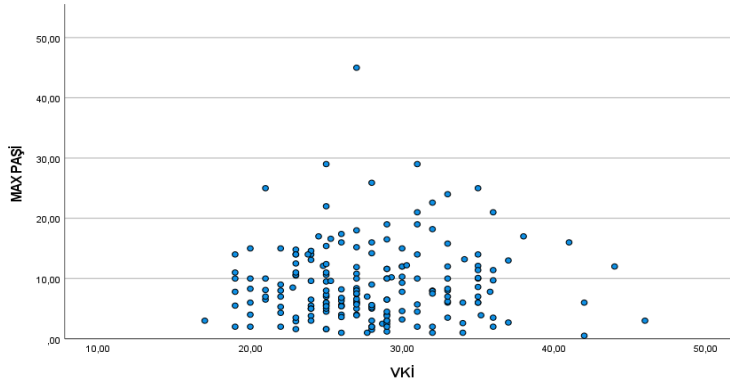
**Tablo 4.1.** Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun demografik özellikleri(devam)

|                                          |                 |             |              |
|------------------------------------------|-----------------|-------------|--------------|
| HT >130/85 mmHg (%)                      | 34/200 (%17)    | 6/50 (%12)  | 0,866        |
| Hiperglisemi varlığı (%)                 | 54/200 (%27)    | 7/50 (%14)  | 0,056        |
| Hiperkolesterolemi (%)                   | 111/200 (%55,5) | 25/50 (%50) | 0,344        |
| Hipertrigliseridemi (%)                  | 113/200 (%56,5) | 32/50 (%64) | 0,212        |
| E; HDL <40 mg/dl<br>K; HDL <50 mg/dl (%) | 80/200 (%40)    | 11/50 (%22) | <b>0,034</b> |
| Sigara(İçen) (%)                         | 115/200 (%57,5) | 23/50 (%46) | 0,144        |
| Alkol(İçen) (%)                          | 23/200 (%11,5)  | 10/50 (%20) | 0,112        |

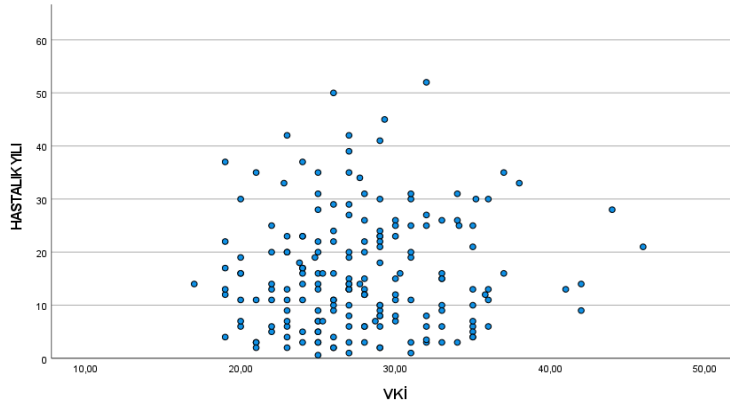
Hastaların ortalama psoriasis hastalık süresi 15,92 yıldır. Hastalarda %24 oranında psA mevcuttu. Hastaların analiz edilen biyokimyasal verilerinin tarihleri, dosyalarında kayıt edilen maksimum PAŞİ skorunun belirtildiği tarih olarak seçildi ve ortalama maximum(max.) PAŞİ skoru  $9,5 \pm 10,2$  idi.

Mevcut tedavi olarak 30 hasta(%15) asitretin, 0 hasta(%0) siklosporin, 47 hasta(%23,5) metotreksat, 6 hasta(%3) fototerapi, 117 hasta(%58,5) hasta biyolojik tedavi almaktaydı. Hastalarda %20,5 oranında INH kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların 34(%17)'ünün siklosporin, 96(%48)'sının asitretin, 155 (%77,5)'inin metotreksat, 116(%58)'sının biyolojik tedavi kullanım öyküsü mevcuttu.

Psoriasis hastalarında maximum PAŞİ ile korelasyon mevcudiyeti analizinde; yaş, VKİ, bel çevresi, hastalık süresi, psoriatik artrit ve metabolik sendrom varlığıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi(Şekil 4.1.), (Tablo 4.2.). Hastalık yılı ile VKİ arasında da ilişki tespit edilmedi(Şekil 4.2.). Ek hastalığı olan grupta, maximum PAŞİ istatistiksel anlamlı olarak düşük görüldü( $p=0,11$ ).



**Şekil 4.1.** Max. PAŞİ - VKİ korelasyon mevcudiyeti analizinde noktalı dağılım grafiği



**Şekil 4.2.** Hastalık yılı - VKİ korelasyon mevcudiyeti analizinde noktalı dağılım grafiği

**Tablo 4.2.** Psoriasis hasta grubunda metabolik sendrom varlığı ve yokluğunda hastalık verileri

|                                   | MS olan grup | MS olmayan grup | P DEĞERİ |
|-----------------------------------|--------------|-----------------|----------|
| PAŞİ değeri(ortalama±SD)          | 9,59±7,7     | 8,76±5,5        | 0,877    |
| Hastalık süresi(Yıl)(ortalama±SD) | 16,1±11,0    | 15,9±10,6       | 0,968    |
| PsA varlığı(%)                    | 16/62 (%26)  | 32/138 (%23)    | 0,693    |

Hastaları ve kontrol grubunu 40 yaş altı olarak sınıflandırarak kıyasladığımızda;

Ortalama yaş ve bel çevresi değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu( $p=0,002$ ,  $p= 0,001$ ) . Ortalama VKİ değerinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu.

Ek hastalık varlığı, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi varlığı, bulgularında gruplar arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktu. Alkol kullanım oranında gruplar arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktu. Sigara kullanım oranında gruplar arasında istatistiki anlamlı bir farklılık mevcuttu( $p=0,048$ ).

Metabolik sendrom prevalansı 75 psoriasis hastasında %13,3 iken, 21 kontrol hastasını içeren grupta ise %4,7 olarak ölçüldü. Ölçülen metabolik sendrom prevalansının psoriasis grubunda, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görülmedi ( $p=0,446$ ). Bel çevresi dışındaki diğer metabolik sendrom kriterleri açısından; da psoriasis grubunda, kontrol grubuna oranla başka bir kriter pozitifliğinde anlamlı fark bulunamadı(Tablo 4.3.).

**Tablo 4.3.** 40 yaş altı karşılaştırmalı demografik özellikler

|                               | PSORİASİS<br>(n:75) | KONTROL<br>(n:21) | P<br>DEĞERİ  |
|-------------------------------|---------------------|-------------------|--------------|
| Yaş Ortalaması(Yıl)           | 31,3±5,7            | 27,1±4,8          | <b>0,002</b> |
| Cinsiyet(K/E) (%)             | 32 (%43)/ 43 (%57)  | 13 (%62)/ 8 (%38) | 0,118        |
| Kilo(kg) (ortalama±SD)        | 77,6±18,6           | 69±16             | 0,050        |
| VKİ(kg/m2) (ortalama±SD)      | 26,3±5,4            | 24,3±3,5          | 0,223        |
| Bel Çevresi(cm) (ortalama±SD) | 91,6±17,6           | 78,3±10,8         | <b>0,001</b> |
| EK HASTALIK (%)               |                     |                   |              |
| -HT                           | 3/75 (%4)           | 0/21 (%0)         | 1,00         |
| -DM                           | 5/75 (%7)           | 0/21 (%0)         | 0,582        |
| -HİPERLİPİDEMİ                | 0/75 (%0)           | 0/21 (%0)         | -            |
| -KVH                          | 0/75 (%0)           | 0/21 (%0)         | -            |

**Tablo 4.3.** 40 yaş altı karşılaştırmalı demografik özellikler(devam)

|                                                                 |                                      |                                       |              |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------|
| METABOLİK SENDROM<br>VARLIĞI(%)                                 | K:4/75 E:6/75<br>(%5) (%8)<br>p=1,00 | K:0/21 E:1/21<br>(%0) (%5)<br>p=0,381 | 0,446        |
| E; Bel Çevresi $\geq 94$ cm,<br>K; Bel Çevresi $\geq 80$ cm (%) | 40/75 (%53,3)                        | 6/21 (%28,6)                          | <b>0,045</b> |
| HT >130/85 mmHg (%)                                             | 3/75 (%4)                            | 0/21 (%0)                             | 1,00         |
| Hiperglisemi varlığı (%)                                        | 9/75 (%12)                           | 1/21(%4,8)                            | 0,452        |
| Hiperkolesterolemi (%)                                          | 38/75 (%50,7)                        | 6/21 (%28,6)                          | 0,136        |
| Hipertrigliseridemi (%)                                         | 28/75 (%37,3)                        | 4/21 (%19)                            | 0,108        |
| E; HDL <40 mg/dl<br>K; HDL <50 mg/dl (%)                        | 26/75 (%34,7)                        | 4/21 (%19)                            | 0,210        |
| Sigara(İçen) (%)                                                | 50/75 (%66,6)                        | 9/21 (%43)                            | <b>0,048</b> |
| Alkol(İçen) (%)                                                 | 16/75 (%21,3)                        | 5/21(%23,8)                           | 0,773        |

Hastaları ve kontrol grubunu 40 yaş üzeri olarak sınıflandırarak kıyasladığımızda,

Ortalama yaş değerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Ortalama VKİ ve bel çevresi değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu( $p=0,040$ ,  $p<0,001$ ). Ek hastalık varlığı, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi varlığı, bulgularında gruplar arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktu. Alkol ve sigara kullanım oranında gruplar arasında istatistiki anlamlı bir farklılık yoktu.

Metabolik sendrom prevalansı 125 psoriasis hastasında %41,6 iken, 29 kontrol hastasını içeren grupta ise %20,6 olarak bulundu. Ölçülen MS prevalansının, psoriasislilerde, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı yüksek olduğu görüldü( $p=0,036$ ). Bel çevresi dışındaki diğer metabolik sendrom kriterleri açısından; da psoriasis grubunda, kontrol grubuna oranla başka bir kriter pozitifliğinde anlamlı fark bulunamadı(Tablo 4.4.).

**Tablo 4.4.** 40 yaş üzeri karşılaştırmalı demografik özellikler

|                                                                 | PSORİASİS<br>(n:125)                          | KONTROL<br>(n:29)                          | P DEĞERİ         |
|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------|------------------|
| Yaş Ortalaması(Yıl)                                             | 54,26±9,3                                     | 53,75±10,5                                 | 0,710            |
| Cinsiyet(K/E)                                                   | 68(%54,4)/<br>57(%45,6)                       | 12(%41,4)/<br>17(%58,6)                    | 0,206            |
| Kilo(kg) (ortalama±SD)                                          | 80,91±13,2                                    | 77±13,5                                    | 0,085            |
| VKİ(kg/m2) (ortalama±SD)                                        | 28,76±4,8                                     | 26,72±3,9                                  | <b>0,040</b>     |
| Bel Çevresi(cm) (ortalama±SD)                                   | 97,67±15,8                                    | 86,20±9,8                                  | <b>&lt;0,001</b> |
| EK HASTALIK (%)                                                 |                                               |                                            |                  |
| -HT                                                             | 31/125 (%24,8)                                | 6/29 (%20,7)                               | 0,626            |
| -DM                                                             | 24/125 (%19,2)                                | 3/29 (%10,3)                               | 0,252            |
| -HİPERLİPİDEMİ                                                  | 7/125 (%5,6)                                  | 1/29 (%3,4)                                | 1,000            |
| -KVH                                                            | 4/125 (%3,2)                                  | 1/29 (%3,4)                                | 1,000            |
| METABOLİK SENDROM<br>VARLIĞI (%)                                | K:33/68 E:19/57<br>(%48,5) (%33,3)<br>p=0,086 | K:2/12 E:4/17<br>(%16,6) (%23,5)<br>p=1,00 | <b>0,036</b>     |
| E; Bel Çevresi $\geq 94$ cm,<br>K; Bel Çevresi $\geq 80$ cm (%) | 95/125 (%76)                                  | 14/29 (%48,2)                              | <b>0,003</b>     |
| HT>130/85 mmHg (%)                                              | 31/125 (%24,8)                                | 6/29 (%20,7)                               | 0,626            |
| Hiperglisemi varlığı (%)                                        | 45/125 (%36)                                  | 6/29 (%20,7)                               | 0,114            |
| Hiperkolesterolemi (%)                                          | 73/125 (%60)                                  | 12/29 (%41,4)                              | 0,983            |

**Tablo 4.4.** 40 yaş üzeri karşılaştırmalı demografik özellikler(devam)

|                                          |                |               |       |
|------------------------------------------|----------------|---------------|-------|
| Hipertrigliseridemi (%)                  | 58/125 (%46,4) | 12/29 (%41,4) | 0,853 |
| E; HDL <40 mg/dl<br>K; HDL <50 mg/dl (%) | 54/125 (%43,2) | 7/29 (%24,1)  | 0,097 |
| Sigara(İçen) (%)                         | 54/125 (%43,2) | 14/29 (%48,3) | 0,718 |
| Alkol(İçen) (%)                          | 7/125 (%5,6)   | 5/29 (%17,2)  | 0,051 |

#### 4.2. Biyokimyasal Veriler

Psoriasis hastalarında on iki saat açlık sonrası ortalama kolesterol değeri  $199,8 \pm 41,4$  mg/dl, ortalama trigliserit değeri  $156,3 \pm 96,6$  mg/dl, HDL  $47,2 \pm 10,1$  mg/dl, LDL  $134,5 \pm 39,3$  mg/dl idi.

Psoriasis hastalarının ortalama insülin değeri  $17,6 \pm 22,1$  iken, ortalama HOMA-IR skoru  $4,98 \pm 6,5$  idi. Hastalarda %38,5 oranında insülin direnci olduğu görüldü. Metabolik sendrom izlenen psoriasis hastalarında insülin direnci oranı %50 idi .

Kontrol grubuna göre ortalama kolesterol ve LDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildi. Ortalama HDL değeri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü( $p<0,001$ ). Ortalama insülin, HOMA-IR, trigliserit değerleri psoriasis grubunda yüksekti( $p=0,043$ ), ( $p=0,003$ ), ( $p=0,015$ ).

Karaciğer fibrozisi açısından noninvaziv olarak değerlendirilen psoriasis hastalarında ortalama  $24,6 \pm 16$  IU/L, AST  $23,3 \pm 9,7$  IU/L , trombosit sayısı  $269,7 \pm 60,9 \times 10^9$  /L, albümin  $4,22 \pm 3,3$  g/dL idi. Ortalama NAFLD fibrosis skoru  $-2,27 \pm 1,4$  idi. De Ritis oranı ortalama  $1,12 \pm 0,5$  iken, FİB-4 skoru  $0,89 \pm 0,5$  idi.

NAFLD fibrosis skoruna göre hastaların %27'si, De Ritis oranına göre %52'si, FİB-4 skoruna göre %17'si karaciğer fibrozisi açısından riskli gruptaydı.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında karaciğer fibrozisini gösteren NAFLD fibrosis ve FİB-4 skorlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görüldü( $p=0,011$ ), ( $p=0,022$ ).

Ortalama CRP değeri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti( $p<0,001$ )(Tablo 4.5.)

**Tablo 4.5.** Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunun biyokimyasal verileri

|                                                | PSORİASİS           | KONTROL               | P DEĞERİ         |
|------------------------------------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| KOLESTEROL(mg/dl)<br>(ortalama±SD)             | 199,8±41,4          | 193,7±43,2            | 0,367            |
| TRİGLİSERİT(mg/dl)<br>(ortalama±SD)            | 156,3±96,6          | 123,8±68,2            | <b>0,015</b>     |
| HDL(mg/dl) (ortalama±SD)                       | 47,2±10,1           | 51,9±8,9              | <b>&lt;0,001</b> |
| LDL(mg/dl) (ortalama±SD)                       | 134,5±39,3          | 126,2±34,4            | 0,147            |
| İnsülin(ortalama±SD)                           | 17,6±22,1           | 12,2±18,3             | <b>0,043</b>     |
| HOMA IR(ortalama±SD)                           | 4,98±6,5            | 3,19±6,1              | 0,003            |
| DE RİTİS Oranı<br>(ortalama±SD)                | 1,12±0,5<br>24,6±16 | 1,06±0,5<br>27,4±21,6 | 0,311<br>0,916   |
| -ALT (IU/L) (ortalama±SD)                      | 23,3±9,7            | 22,3±8,3              | 0,661            |
| -AST (IU/L) (ortalama±SD)                      |                     |                       |                  |
| NAFLD fibrosis skoru<br>(ortalama±SD)          | -2,27±1,4           | -2,85±1,3             | <b>0,011</b>     |
| -TROMBOSİT( $\times 10^9$ /L)<br>(ortalama±SD) | 269,7±60,9          | 278,5±87,8            | 0,859            |
| -ALBUMİN(g/dL)<br>(ortalama±SD)                | 4,22±3,3            | 4,31±3,7              | 0,151            |
| FİB-4 SKORU<br>(ortalama±SD)                   | 0,89±0,5            | 0,78±0,5              | <b>0,022</b>     |
| CRP (mg/l) (ortalama±SD)                       | 7,2±18,5            | 2,8±2,5               | <b>&lt;0,001</b> |

Hastaları ve kontrol grubunu 40 yaş altı olarak sınıflandırarak kıyasladığımızda;

Kontrol grubuna göre ortalama kolesterol, insülin, HOMA-IR, LDL değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildi. HDL değeri istatistiksel olarak anlamlı oranda düşüktü( $p=0,018$ ). Trigliserit değeri yüksekti( $p=0,011$ ).

Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında 40 yaş altı psoriasis hastalarında NAFLD fibrosis, FİB-4 skoru, De Ritis oranı değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Ortalama CRP değeri yine yüksekti( $p<0,001$ )(Tablo 4.6.).

**Tablo 4.6.** 40 yaş altı karşılaştırmalı biyokimyasal veriler

|                                                | PSORİASİS  | KONTROL    | P DEĞERİ         |
|------------------------------------------------|------------|------------|------------------|
| KOLESTEROL(mg/dl)<br>(ortalama±SD)             | 193,2±40   | 178,1±38,5 | 0,151            |
| TRİGLİSERİT(mg/dl)<br>(ortalama±SD)            | 143,2±86   | 107,5±77,6 | <b>0,011</b>     |
| HDL(mg/dl) (ortalama±SD)                       | 46,8±9,6   | 51,6±7,4   | <b>0,018</b>     |
| LDL(mg/dl) (ortalama±SD)                       | 132,5±48,4 | 114,7±30,3 | 0,058            |
| İnsülin(ortalama±SD)                           | 19,9±24,4  | 16,0±27,4  | 0,124            |
| HOMA IR(ortalama±SD)                           | 5,18±6,8   | 4,38±8,8   | 0,101            |
| DE RİTİS Oranı(ortalama±SD)                    | 1,07±0,4   | 1,16±0,6   | 0,706            |
| -ALT (IU/L) (ortalama±SD)                      | 26,9±17,6  | 24,3±18,2  | 0,368            |
| -AST (IU/L) (ortalama±SD)                      | 23,3±8,6   | 21,6±8,7   | 0,342            |
| NAFLD fibrosis skoru<br>(ortalama±SD)          | -3,31±0,99 | -3,59±0,97 | 0,338            |
| -TROMBOSİT( $\times 10^9$ /L)<br>(ortalama±SD) | 279,3±58,8 | 277,4±70,3 | 0,601            |
| -ALBUMİN (g/dL) (ortalama±SD)                  | 43,2±3,4   | 44,5±4,0   | 0,149            |
| FİB-4 SKORU(ortalama±SD)                       | 0,56±0,19  | 0,48±0,13  | 0,074            |
| CRP (mg/l) (ortalama±SD)                       | 4,7±11,1   | 2,2±2,1    | <b>&lt;0,001</b> |

Hastaları ve kontrol grubunu 40 yaş üzeri olarak sınıflandırarak kıyasladığımızda,

Kontrol grubuna göre ortalama kolesterol, trigliserit, LDL ve insülin değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek değildi. Ortalama HDL değeri düşük; HOMA-IR değerleri istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksekti( $p=0,019$ ), ( $p=0,009$ ). Kontrol

grubu ile karşılaştırıldığında 40 yaş altı psoriasis hastalarında FİB-4, De Ritis değerlendirmelerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. NAFLD fibrosis değerinde istatistiksel anlamlı farklılık mevcuttu( $p=0,027$ )(Tablo 4.7.).

**Tablo 4.7.** 40 yaş üzeri karşılaştırmalı biyokimyasal veriler

|                                                | PSORİASİS  | KONTROL    | P DEĞERİ     |
|------------------------------------------------|------------|------------|--------------|
| KOLESTEROL(mg/dl)<br>(ortalama±SD)             | 203,8±41,9 | 203,4±43,8 | 0,864        |
| TRİGLİSERİT(mg/dl)<br>(ortalama±SD)            | 164,1±102  | 136,4±58,3 | 0,347        |
| HDL(mg/dl) (ortalama±SD)                       | 47,4±10,5  | 52,1±10,1  | <b>0,019</b> |
| LDL(mg/dl) (ortalama±SD)                       | 135,6±32,8 | 134,4±35,3 | 0,837        |
| İnsülin(ortalama±SD)                           | 16,3±20,7  | 9,2±4,1    | 0,191        |
| HOMA IR(ortalama±SD)                           | 4,84±6,4   | 2,14±0,9   | <b>0,009</b> |
| DE RİTİS Oranı(ortalama±SD)                    | 1,15±0,5   | 0,99±0,4   | 0,105        |
| -ALT (IU/L) (ortalama±SD)                      | 23,2±14,8  | 29,6±23,9  | 0,366        |
| -AST (IU/L) (ortalama±SD)                      | 23,2±10,3  | 22,9±8,0   | 0,749        |
| NAFLD fibrosis skoru<br>(ortalama±SD)          | -1,65±1,29 | -2,31±1,34 | <b>0,027</b> |
| -TROMBOSİT( $\times 10^9$ /L)<br>(ortalama±SD) | 263,9±61,6 | 279,3±99,8 | 0,636        |
| -ALBUMİN (g/dL)<br>(ortalama±SD)               | 41,7±3,1   | 42,0±3,0   | 0,515        |
| FİB-4 SKORU(ortalama±SD)                       | 1,096±0,48 | 0,996±0,54 | 0,082        |
| CRP (mg/l) (ortalama±SD)                       | 8,70±21,6  | 3,25±2,7   | <b>0,006</b> |

Noninvaziv karaciğer fibrozis testleri karşılaştırıldığında;

FİB-4 skoruna göre; 200 psoriasis hastasının 34'ünün artmış karaciğer fibroz riski mevcuttu. 2 hasta; karaciğer fibroz riski açısından çok yüksek riskli grupta görüldü.

Artmış karaciğer fibroz riski olmayan grupta ortalama max. PAŞİ  $8,8 \pm 5,6$  iken karaciğer fibroz riski açısından riskli grupta ortalama PAŞİ değeri  $10,3 \pm 9,1$  idi. Fibroz açısından çok yüksek riskli grupta ise ortalama PAŞİ değeri  $10,2 \pm 5,3$  idi. İstatistiksel olarak FİB-4 skoru ile max. PAŞİ arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Artmış karaciğer fibroz riski olmayan grupta ortalama hastalık süresi  $16,0 \pm 10,3$  yıl iken karaciğer fibroz riski olan grupta ortalama hastalık süresi  $15,4 \pm 12,4$  yıl idi. Fibrozis açısından çok yüksek riskli grupta ise ortalama hastalık süresi  $23,5 \pm 9,2$  yıl idi. İstatistiksel olarak FİB-4 skoru ile hastalık yılı arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Psoriatik artriti olan hastaların %10,4'ünde FİB-4 skoruna göre karaciğer fibroz riski vardı ve istatistiksel olarak psoriatik artriti olmayan hastalara göre bu durum anlamlı değildi.

FİB-4 skoru ile yaş, ek hastalık varlığı, hiperlipidemi, tansiyon yüksekliği, KVB varlığı, bozulmuş açlık glukozu mevcudiyeti istatistiksel olarak anlamlı korele görüldü ( $p<0,001$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p=0,049$ ), ( $p=0,005$ ), ( $p=0,006$ ), ( $p=0,011$ ). FİB-4 skoru ile; cinsiyet, kilo, VKİ, bel çevresi, sigara ve alkol kullanım oranı, HDL düşüklüğü ve metabolik sendrom varlığı ile korelasyon anlamlı bulunamadı.

De Ritis skoruna göre; 200 psoriasis hastasının 104'ünün artmış karaciğer fibroz riski mevcuttu.

Artmış karaciğer fibroz riski olmayan grupta ortalama max. PAŞİ  $9,4 \pm 6,0$  iken karaciğer fibroz riski açısından riskli grupta ortalama PAŞİ değeri  $8,7 \pm 6,5$  idi. Fibroz açısından çok yüksek riskli grupta ise ortalama PAŞİ değeri  $8,1 \pm 6,8$  idi. İstatistiksel olarak De Ritis oranı ile max. PAŞİ arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Artmış karaciğer fibroz riski olmayan grupta ortalama hastalık süresi  $15,8 \pm 9,6$  yıl iken karaciğer fibroz riski olan grupta ortalama hastalık süresi  $16,0 \pm 11,5$  yıl idi. Fibrozis açısından çok yüksek riskli grupta ise ortalama hastalık süresi  $10,9 \pm 7,8$  yıl

idi. İstatistiksel olarak De Ritis oranı ile hastalık yılı arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Psoriatik artriti olan hastaların % 56,2 sinde De Ritis skoruna göre karaciğer fibroz riski vardı ve istatistiksel olarak psoriatik artriti olmayan hastalara göre bu durum anlamlı değildi.

Yine De Ritis skoru ile cinsiyet, yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi varlığı, sigara ve alkol kullanım oranı, metabolik sendrom varlığı istatistiksel olarak anlamlı ilişkili görüldü ( $p<0,001$ ), ( $p=0,010$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p=0,001$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p=0,037$ ), ( $p=0,016$ ) , ( $p=0,008$ ), ( $p=0,011$ )( $p=0,015$ ). Ek hastalık varlığı, KVK varlığı, bozulmuş açlık glukozu mevcudiyeti, tansiyon yüksekliği, HDL düşüklüğü ile anlamlı ilişkili bulunamadı.

NAFLD fibrosis skoruna göre; 200 psoriasis hastasının 55'inin artmış karaciğer fibroz riski mevcuttu. 5 hasta; karaciğer fibroz riski açısından çok yüksek riskli grupta görüldü.

Artmış karaciğer fibroz riski olmayan grupta ortalama max. PAŞİ  $8,9 \pm 5,4$  iken karaciğer fibroz riski açısından riskli grupta ortalama PAŞİ değeri  $9,3 \pm 8,2$  idi. Fibroz açısından çok yüksek riskli grupta ise ortalama PAŞİ değeri  $6,3 \pm 2,0$  idi. İstatistiksel olarak NAFLD fibrosis skoru ile max. PAŞİ arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Artmış karaciğer fibroz riski olmayan grupta ortalama hastalık süresi  $15,3 \pm 10,3$  yıl iken karaciğer fibroz riski olan grupta ortalama hastalık süresi  $17,6 \pm 11,6$  yıl idi. Fibrozis açısından çok yüksek riskli grupta ise ortalama hastalık süresi  $26,2 \pm 19,7$  yıl idi. İstatistiksel olarak NAFLD fibrosis skoru ile hastalık yılı arasında anlamlı korelasyon görülmedi.

Psoriatik artriti olan hastaların %29,2'sinde NAFLD fibrosis skoruna göre karaciğer fibroz riski vardı ve istatistiksel olarak psoriatik artriti olmayan hastalara göre bu durum anlamlı değildi.

Yine NAFLD fibrosis skoru ile cinsiyet, yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, ek hastalık varlığı, KVK varlığı, bozulmuş açlık glukozu mevcudiyeti, tansiyon yüksekliği,

metabolik sendrom varlığı istatistiksel olarak anlamlı görüldü ( $p=0,007$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p=0,001$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p<0,001$ ).

NAFLD fibrosis skoru ile hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, hiperkolesterolemi, sigara ve alkol kullanım oranı arasında istatistiksel anlamlı korelasyon görülmedi.

Her üç skarlama sistemi beraber değerlendirildiğinde; hastaların 23'ünde artmış karaciğer fibroz riski mevcuttu. 1 hasta; her üç skor ile de karaciğer fibroz riski açısından çok yüksek riskli grupta görüldü. Artmış karaciğer fibroz riski olmayan grupta ortalama max. PAŞİ  $8,9 \pm 5,7$ , ortalama hastalık süresi  $16,2 \pm 10,9$  yıl iken karaciğer fibroz riski açısından riskli grupta ortalama PAŞİ değeri  $9,9 \pm 9,8$ , ortalama hastalık süresi  $13,4 \pm 9,3$  yıl idi. Fibroz açısından çok yüksek riskli grupta olan tek hastanın ortalama PAŞİ değeri 6,5; ortalama hastalık süresi 30 yıl idi.

İstatistiksel olarak max. PAŞİ yüksekliğinin ve ortalama hastalık süresinin uzunluğu ile karaciğer fibrozis riskinin artışı korele görülemedi(Tablo 4.8.). Psoriatik artriti olan hastaların %9,1'inde karaciğer fibrozu riski vardı ve istatistiksel olarak psoriatik artriti olmayan hastalara göre bu durum anlamlı değildi.

3 skarlama sisteminde de ortak olarak, karaciğer fibrozu riski ile ilişkili bir kriter bulunamadı.

De Ritis oranına göre, metabolik sendrom izlenen psoriasis hastalarının %43'ünde karaciğer fibrozu riski, karaciğer fibrozu riski olan hastaların %26,0'ında metabolik sendrom eşlik ediyordu.

FİB-4 skoruna göre, metabolik sendrom izlenen psoriasis hastalarının %21'inde karaciğer fibrozu riski, karaciğer fibrozu riski olan hastaların %38,2'sinde metabolik sendrom eşlik ediyordu.

NAFLD fibrosis skoruna göre, metabolik sendrom izlenen psoriasis hastalarının %48,4'unda karaciğer fibrozu riski, karaciğer fibrozu riski olan hastaların %54,5'unda metabolik sendrom eşlik ediyordu.

Tüm skortlama sistemleri göz önüne alındığında, metabolik sendrom izlenen psoriasis hastalarının %17,7'sinde karaciğer fibrozu riski, karaciğer fibrozu riski olan hastaların %47,8'inde metabolik sendrom eşlik ediyordu.

**Tablo 4.8.** Karaciğer fibrozu risk gruplarına göre; hastalarda max. PAŞİ değeri, hastalık süresi ve psA varlığı

|                                    | De Ritis Oranı |            | NAFLD Fibrosis Skoru    |            |            | FİB-4 Skoru          |            |           |
|------------------------------------|----------------|------------|-------------------------|------------|------------|----------------------|------------|-----------|
| Risk grubuna göre değerler         | 0-1            | 1-2        | <-1,455 Ara skor >0,676 |            |            | < 1,3 Ara skor >2,67 |            |           |
| PAŞİ değeri (ortalama±SD)          | 9,4± 6,0       | 8,7± 6,5   | 8,9± 5,4                | 9,6± 8,6   | 6,3± 2,0   | 8,8± 5,6             | 10,3± 9,3  | 10,2± 5,3 |
| P DEĞERİ                           | 0,707          |            | 0,839                   |            |            | 0,574                |            |           |
| Hastalık süresi(Yıl) (ortalama±SD) | 15,8± 9,6      | 16,0± 11,5 | 15,3± 10,3              | 16,7± 10,4 | 26,2± 19,7 | 16,0± 10,3           | 14,9± 12,5 | 23,5± 9,2 |
| P DEĞERİ                           | 0,773          |            | 0,242                   |            |            | 0,326                |            |           |
| PsA varlığı(%)                     | %25,9          | %24,8      | %24,6                   | %29,8      | %0         | %27,2                | %16,6      | %0        |
| P DEĞERİ                           | 0,561          |            | 0,340                   |            |            | 0,163                |            |           |
| CRP (mg/l) (ortalama±SD)           | 7,9± 23,5      | 6,7± 13,9  | 6,2± 19,2               | 8,6± 12,4  | 21,4± 38,9 | 7,3± 19,6            | 7,2± 12,4  | 4,0± 2,8  |
| P DEĞERİ                           | 0,527          |            | 0,977                   |            |            | <b>0,018</b>         |            |           |

Orta ve şiddetli psoriasis hastalarında ortalama CRP değeri  $7,2 \pm 18,5$  idi. Psoriasis olmayan kontrol grubunda ise  $2,8 \pm 2,5$  idi ve istatistiksel olarak anlamlıydı( $p<0,001$ ). 40 yaş altı ve üzeri olarak karşılaştırıldığında da bu durum görüldü( $p<0,001$ ), ( $p=0,006$ ). CRP değeri ile De Ritis oranı, FİB-4 fibrosis skoru, insülin değerleri, psoriasis hastalık süresi ve psA varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi. CRP değeri ile NAFLD fibrosis skoru, bel çevresi, VKİ yüksekliği, metabolik sendrom varlığı, max. PAŞİ arasında anlamlı korelasyon görüldü( $p=0,019$ ), ( $p=0,033$ ), ( $p<0,001$ ), ( $p=0,001$ ), ( $p=0,047$ ).

Hem psoriasis hem karaciğer fibrozu riskli hastaların, yalnızca psoriasisli hastalara göre obezite ile başvurma olasılıkları daha yüksekti(31/41-26/69), (%75,6-%37,7).

Ayrıca yaşla birlikte obezite görülme sıklığının da arttığı görüldü( $p=0,040$ ).

Karaciğer fibrozu riski olan psoriasis hasta grubunda, karaciğer fibrozu riski olan kontrol grubuna göre; kadın cinsiyet baskınlığının, insülin direnci yüksekliğinin anlamlı olduğu görüldü( $p<0,041$ ), ( $p=0,005$ ). Kontrol grubunda fibroz riskinin istatistiksel anlamlı olarak daha ileri yaşta görüldüğü tespit edildi( $p=0,044$ ). Psoriasis grubunda ortalama bel çevresinin daha yüksek olduğu ancak istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edildi( $p=0,214$ )(Tablo 4.9.).

PsA varlığı ile max. PAŞİ, metabolik sendrom varlığı, VKİ, bel çevresi, CRP, insülin değerleri istatistiksel anlamlı ilişkili görülmedi.

Psoriasis grubunda insülin direnci varlığının( $HOMA\ IR>2,7$ ), karaciğer fibrozisi riskine, max. PAŞİ'ye, metabolik sendrom varlığına, hastalık süresine ve psA varlığına göre artmadığı tespit edildi. İnsülin direnci varlığının( $HOMA\ IR>2,7$ ), VKİ ve bel çevresiyle, istatistiksel anlamlı ilişkili olduğu görüldü( $p=0,021$ ), ( $p=0,001$ ).

INH kullanma öyküsü ile; metabolik sendrom varlığı ve karaciğer fibrozis skorları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ek olarak INH kullanım süresi ile de NAFLD, FİB-4, De Ritis skorlarında diğer parametrelerden bağımsız bir artış ilişkisi bulunamadı.

Öyküde olan sistemik konvansiyonel tedavilerin, fototerapinin ve biyolojik tedavilerin karaciğer fibrozu açısından karşılaştırılmasında; siklosporin ve asitretin tedavisi öyküsünün, NAFLD fibrosis skoru ile; biyolojik tedavi kullanımı öyküsünün ise metabolik sendrom varlığıyla ilişkili olduğu görüldü( $p=0,028$ ), ( $p=0,030$ ), ( $p=0,033$ ). Asitretin ve biyolojik tedavisi kullanım öyküsünün, FİB-4 fibrosis skoruyla ilişkili olduğu görüldü( $p=0,003$ ), ( $p=0,024$ ). Yine de hiçbir tedavi için, tüm skorlarla birlikte tespit edilebilen bir risk artışı görülemedi(Tablo 4.10.).

**Tablo 4.9.** Karaciğer fibrozu riski olan psoriasis ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

|                                                     | KC FİBROZU RİSKİ OLAN<br>PSORİASİSLİLER | KC FİBROZU RİSKİ OLAN<br>KONTROL GRUBU | P DEĞERİ              |
|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------|
| Yaş<br>Ortalaması(Yıl)                              | 59,2 ±11,4                              | 68,0±1,2                               | <b>0,044</b>          |
| Cinsiyet(K/E) (%)                                   | 14(%) /9(%)                             | 0(%) /5(%)                             | <b>0,041</b>          |
| Kilo(kg)<br>(ortalama±SD)                           | 80,3±14,1                               | 75,6±8,0                               | 0,367                 |
| VKİ(kg/m2)<br>(ortalama±SD)                         | 28,2±3,8                                | 25,8±3,3                               | 0,172                 |
| Bel Çevresi(cm)<br>(ortalama±SD)                    | 94,1±11,9                               | 88,0±5,7                               | 0,214                 |
| EK HASTALIK<br>(%)                                  | 13/23 (%56,5)                           | 3/5 (%60)                              | 1,000                 |
| MS VARLIĞI (%)                                      | 11/23 (%47,8)                           | 2/5 (%40)                              | 1,000                 |
| E; Bel Çevresi $\geq 94$<br>cm, K; $\geq 80$ cm (%) | 18/23 (%78,3)                           | 1/5 (%20)                              | <b>0,026</b>          |
| HT (%)                                              | 7/23 (%30,4)                            | 1/5 (%20)                              | 1,000                 |
| Hiperglisemi (%)                                    | 10/23 (%43,5)                           | 1/5 (%20)                              | 0,619                 |
| Hiperkolesterolemi<br>(%)                           | 7/23 (%30,4)                            | 1/5 (%20)                              | 1,000                 |
| Hipertrigliseridemi<br>(%)                          | 9/23 (%39,1)                            | 3/5 (%60)                              | 0,294                 |
| E; HDL <40 mg/dl<br>K; <50 mg/dl (%)                | 14/23 (%60,9)                           | 1/5 (%20)                              | 0,294                 |
| Sigara(İçen) (%)                                    | 13/23 (%56,5)                           | 2/5 (%40)                              | 0,639                 |
| Alkol(İçen) (%)                                     | 1/23 (%0,4)                             | 0/5 (%0)                               | 1,000                 |
| İnsülin<br>HOMA IR                                  | 27,7±20,6<br>6,97±5,5                   | 8,14±4,0<br>1,59±0,6                   | 0,081<br><b>0,005</b> |
| CRP(mg/l)                                           | 6,81±11,1                               | 4,1±3,5                                | 0,708                 |

**Tablo 4.10.** Orta şiddetli psoriasis vulgaris için verilen çeşitli tedavilerin karaciğer fibrozu riski açısından karşılaştırılması

|                                 | CYC.         | ASİTR.       | MTX.  | FT .  | BİYO.        |
|---------------------------------|--------------|--------------|-------|-------|--------------|
| MS varlığı(0/1)                 | 0,301        | 0,816        | 0,475 | 0,687 | <b>0,033</b> |
| İnsülin değeri                  | 0,657        | 0,094        | 0,660 | 0,994 | <b>0,026</b> |
| HOMA IR                         | 0,922        | 0,108        | 0,603 | 0,735 | 0,367        |
| İnsülin direnci (0/1)           | 0,850        | 0,042        | 0,795 | 0,748 | 0,953        |
| FİB-4 Skoru                     | 0,090        | <b>0,003</b> | 0,602 | 0,073 | <b>0,024</b> |
| KC fibrozu riski(0/1)           | 0,696        | 0,313        | 0,770 | 0,069 | 0,145        |
| De Ritis Oranı                  | 0,323        | 0,790        | 0,981 | 0,365 | 0,129        |
| -ALT(IU/L)                      | 0,753        | 0,215        | 0,750 | 0,594 | 0,195        |
| -AST(IU/L)                      | 0,584        | 0,434        | 0,474 | 0,271 | 0,682        |
| KC fibrozu riski(0/1)           | 0,798        | 0,586        | 0,892 | 0,145 | 0,245        |
| NAFLD Fibrosis Skoru            | <b>0,028</b> | <b>0,030</b> | 0,407 | 0,498 | 0,080        |
| -TROMBOSİT(x10 <sup>9</sup> /L) | 0,677        | 0,060        | 0,864 | 0,520 | 0,290        |
| -ALBUMİN(g/dL)                  | 0,458        | <b>0,023</b> | 0,502 | 0,832 | 0,540        |
| KC fibrozu riski(0/1)           | 0,158        | 0,145        | 0,319 | 0,504 | 0,051        |

#### 4.2. Görüntüleme Verileri

Tüm batın USG sonucu olan 110 psoriasis hastasının, 57/110(%51,81)’unda tüm batın USG’de karaciğer yağlanması görülürken; kontrol grubunda bu oran 13/30(%43,33)’du. Psoriasis hastalarında USG’de hepatosteatoz, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek değildi(p=0,410)(Tablo 4.11.). İleri yaşta, metabolik sendromu olanlarda, NAFLD skoruna göre riskli olan grupta, yüksek VKİ, bel çevresi, CRP değerine sahip hastalarda, ek hastalığı, hipertansiyonu, hiperglisemisi, insülin direnci olanlarda USG’de karaciğer yağlanması daha çok görüldü(p=0,048), (p<0,001), (p=0,001), (p<0,001), (p<0,001), (p=0,031), (p=0,046), (p<0,001), (p<0,001), (p=0,006). İlginç bir şekilde De Ritis oranında fibroz riski olmayan grupta olanlarda; risk olan gruba göre USG’de karaciğer yağlanması sık görüldü(p=0,027). Cinsiyete, FİB-4 skorundaki riske, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, HDL düşüklüğü, sigara, alkol kullanımı varlığına göre USG’de karaciğer yağlanmasının görülme sıklığında artışa rastlanmadı(Şekil 4.4., 4.5., 4.6.).

Tüm batın USG’de hepatosteatoz görülen hastaların %52,6’sında(27/57) metabolik sendrom; metabolik sendrom tanısı konulan hastaların %78,9’unda(30/38) USG’de karaciğerde yağlanma tespit edildi. USG’de karaciğer yağlanması ile metabolik sendrom varlığı istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterdi( $p<0,001$ )(Şekil 4.3.).

**Tablo 4.11.** Psoriasis hasta grubu ve kontrol grubunda USG’de yağlanmanın karşılaştırılması

|                    | PSORİASİS     | KONTROL      | P DEĞERİ |
|--------------------|---------------|--------------|----------|
| USG’DE YAĞLANMA(%) | 57/110(%51,8) | 13/30(%43,3) | 0,410    |

Daha önce veya mevcut olarak biyolojik tedavi almış/alan hastalarda karaciğerde hepatosteatoz en yüksek oranda görüldü(%54,4). Ancak herhangi bir tedaviyle hepatosteatoz arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı(Tablo 4.12.).

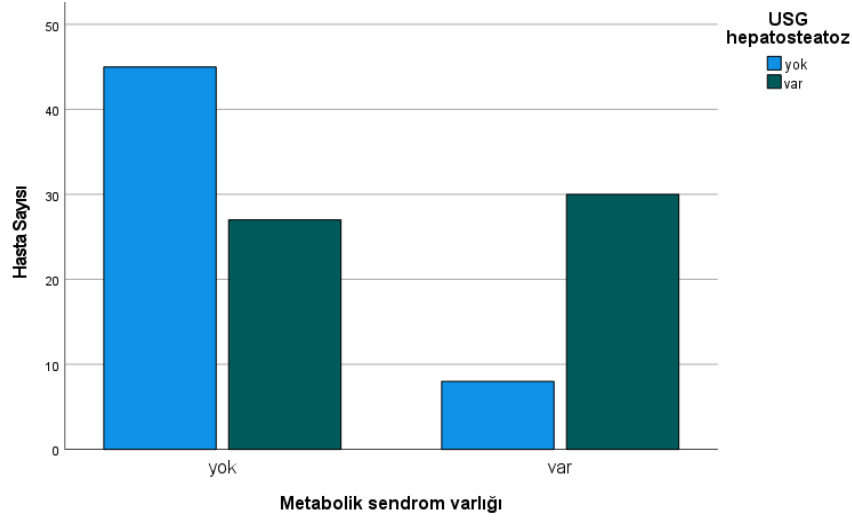
**Tablo 4.12.** Orta şiddetli psoriasis vulgaris için verilen çeşitli tedavilerle USG’de yağlanmanın ilişkisinin karşılaştırılması

|                              | CYC.  | ASİTR. | MTX.  | FT.   | BIYO. |
|------------------------------|-------|--------|-------|-------|-------|
| USG’DE YAĞLANMA<br>(VAR/YOK) | 0,669 | 0,464  | 0,669 | 0,501 | 0,469 |

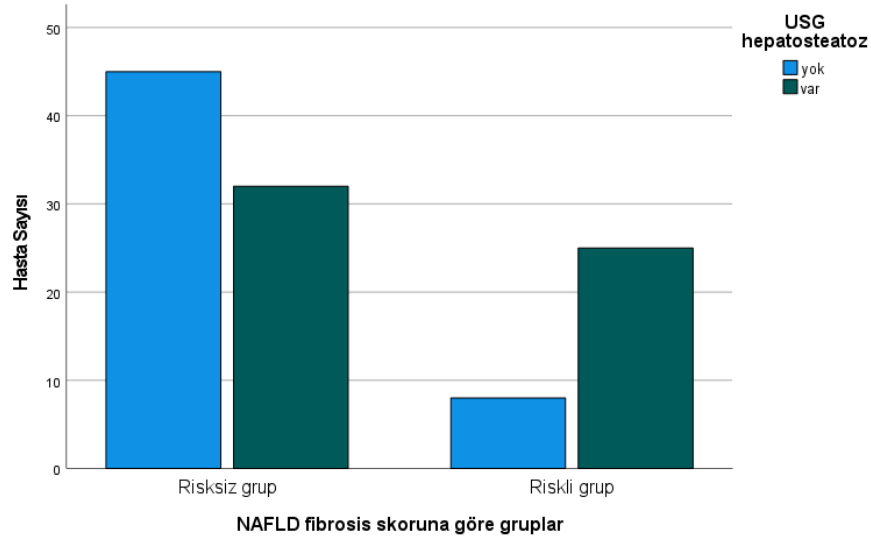
Bizim araştırmamızda VKİ, yaş, bel çevresi normal olan aralıktaki psoriasis hasta grubuyla, kontrol grubu karşılaştırıldığında karaciğer fibrozu riski parametreleri ve ultrasonografide karaciğer hepatosteatozu açısından istatistiksel anlamlı farklılık görülmedi.

Ayrıca 3 skoreleme sistemi ile de tespit edilen karaciğer fibrozu riski olan 23 hastanın 8’inin USG’de hepatosteatozu mevcuttu. De Ritis oranı ile; karaciğer fibrozu riski/hepatosteatoz açısından diğerlerine göre oransalsal çok hasta tespit edildi(De Ritis oranı > tüm batın USG > NAFLD fibrosis skoru > FİB-4 skoru). De Ritis oranının karaciğer fibrozunda kullanımı daha çok yanlış pozitiflik yüksek veya daha

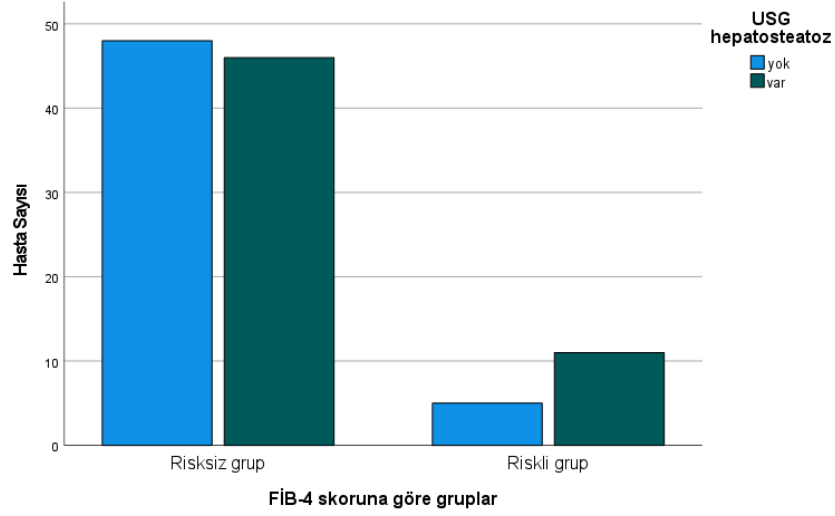
az yanlış negatiflik verebilir. Bütün bu sonuçlar karaciğer biyopsisi ile konfirme edilmelidir.



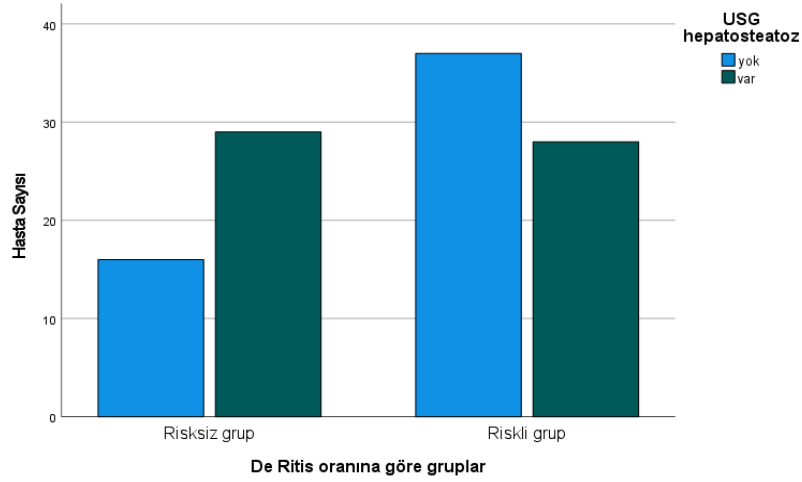
**Şekil 4.3.** USG ile tanı konulan hepatosteatozun metabolik sendrom varlığı ile karşılaştırılması



**Şekil 4.4.** NAFLD fibrosis skoru ile USG’de hepatosteatoz varlığının karaciğer fibrozu riski ile karşılaştırılması



**Şekil 4.5.** FİB-4 skoru ile USG’de hepatosteatoz varlığının karaciğer fibrozu riski ile karşılaştırılması



**Şekil 4.6.** De Ritis oranı ile USG’de hepatosteatoz varlığının karaciğer fibrozu riski ile karşılaştırılması

## 5. TARTIŞMA

Psoriasis; patogeneğinde immünolojik, otoimmün ve genetik faktörlerin olduğu, kronik, inflamatuvar bir hastalıktır. MS ve NAYKH(non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı) ile güçlü ilişkili içindedir. Ayrıca baŗta psoriatik artrit olmakla birlikte kardiyovasküler hastalıklar, obezite, diabetes mellitus, hipertansiyon gibi çok sayıda komorbidite de psoriasise eŗlik eder(Oliveira ve ark., 2015). Psoriasis ile bu hastalıklar arasındaki ilişki ortak patogenetik mekanizmalara ve kronik inflamasyona bağlıdır(Nijsten ve ark., 2009). Bu nedenle,  alıŗmamızda, doğru bir karŗılaŗtırma yapabilmek için, kontrol grubu, polikliniğimize baŗvuran ve inflamatuvar hastalığı bulunmayan olgulardan seçildi.

Amerika Birleŗik Devletleri'nde bir  alıŗmada psoriasis hastalarının %51'inde bir veya daha çok komorbiditenin eŗlik ettiği bulunmuŗtur. Tüm eŗlik eden komorbiditeler arasında %27'yle hiperlipidemi ve %25'le hipertansiyon en sık karŗılaŗılanlardı(Kimball ve ark., 2011). Baŗka bir araŗtırmada diyabet sıklığı %9,3 olarak bulunmuŗtur(Onsun ve ark., 2010). Bizim  alıŗmamızda psoriasis hastalarının %35'inde ek hastalık eŗlik ediyordu ve %17 ile hipertansiyonu en sık izlenen komorbidite olarak saptadık. Psoriasisi olan hastalarda tip 2 diyabet hastası olma olasılığı 1,36 kat ve kardiyovasküler hastalığa sahip olma olasılığı 1,66 kat artmıŗtır(Brauchli ve ark., 2008).  alıŗmamızda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunan komorbidite yoktu. Psoriasis hastaları, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak daha yüksek diyabet riski altındadır ve antidiyabetik tedaviye ihtiyaç duyma olasılıkları daha yüksektir. Ayrıca psoriasis hastalık şiddeti arttıkça insülin direnci ve diyabetik komplikasyon olasılığı da artmaktadır(Takeshita ve ark., 2017). Bizim  alıŗmamızda max. PAŗİ, PsA varlığı ve hastalık süresi ile insülin direnci varlığı arasında bir ilişki saptamadık..

Psoriasis hastalarında ise MS görülme oranı %14-40 arasında deėiŗmektedir(Zindancı ve ark., 2012). Psoriasis hastalarında MS'e yakalanma riski en az iki kat artmıŗtır(Gisondi ve ark., 2018). Literatürde psoriasis hastalarında MS komponentlerinin de görülme sıklığının arttığını gösteren birçok  alıŗma mevcuttur(Armstrong ve ark., 2013). Bazı hastalarda bazı metabolik sendrom

öğelerinin ön plana çıktığı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da metabolik sendrom prevalansı; psoriasis hastalarında %31,5 olarak ölçülerek, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek ve prevalans ile uyumlu bulunmuştur. . Bununla birlikte metabolik sendrom kriterleri açısından; psoriasis grubunda, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi varlığı ve tansiyon yüksekliği kontrol grubuna oranla daha sık değildi ancak HDL düşüklüğü açısından gruplar arasında istatistiki anlamlı farklılık mevcuttu. Metabolik sendrom prevalansı yaş ile artmakta ve kadınlarda daha yüksektir. Çalışmamızda da kadın psoriasis hastalarında erkek hastalara göre metabolik sendrom daha sıkı. Ayrıca MS prevalansı, MS tanı kriterlerine göre sınıflandırılan psoriasisli hastalar arasında farklılık göstermektedir. Bunlar arasında, NCEP-ATP III(National Cholesterol Education Program Third Adult Treatment Panel) tanı kriterlerini kullanan çalışmalarda psoriasisli hastalar arasında MS prevalansı en yüksek(%55) iken, tanı kriteri olarak IDF'yi kullanan çalışmalarda en düşük(%15) idi(Liu ve ark., 2022). Çalışmamızda metabolik sendrom tanısı için IDF kriterleri kullanılmasına rağmen prevalans; bundan yüksek tespit edildi. Psoriatik olgularda metabolik sendrom insidansı, PAŞİ ile ilişkilendirilmiş olup, tutulan vücut yüzey alanı daha çok, hastalık süresi daha uzun olanlarda riskin arttığı belirlenmiştir(Pereira ve ark., 2001). Metabolik sendromun eşlik ettiği psoriasisli hastaların daha ileri yaşta ve hastalık süresi uzun olan hastalar olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda da yaşa göre metabolik sendrom varlığının arttığını tespit ettik. Gisondi ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise, psoriasis şiddetiyle hipertrigliserideminin orantılı olduğu, psoriasis şiddetiyle bel çevresi, açlık kan şekerinde yükseklik ya da hipertansiyon ve metabolik sendrom varlığı arasında birliktelik olmadığı saptanmıştır(Gisondi ve ark., 2007). Yani literatürde metabolik sendromun; yüksek PAŞİ değerleri ile de ilişkili olduğunu gösteren veya anlamlı bulunmayan farklı sonuçlar vardır; bizim çalışmamızda psoriasis hastalarında PAŞİ yüksekliği ile metabolik sendrom varlığı ilişkili görülmedi. Hastaların hastalık süresi ve psoriatik artrit mevcudiyeti de bu durumdan bağımsızdı.

Literatürde psoriatik olgularda VKİ'nin normal popülasyondan yüksek olduğunu gösteren çalışmaların yanı sıra iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(Cohen ve ark., 2008). Toplam 13 çalışmanın meta analizinde %26,4– %78,6 arasında bel çevresi değerlerinde yükseklik rapor

edilmiştir(Haris ve ark., 2023). Bizim çalışmamızda VKİ ve bel çevresi ölçümlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulundu.

Hastalık süresi ve şiddetinin VKİ ve bel çevresi yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi bulunamadı. Bir çalışmada genç psoriatik olgularda obezitenin normal popülasyonla aynı oranda görüldüğü ancak yaşla obezitenin daha yüksek oranla görülmeye başlandığı belirlenmiş ve bu durum psoriasisın kümülatif inflamatuvar etkisine bağlanmıştır(Balcı ve ark., 2010). Çalışmamızda hem 40 yaş altı grupta hem 40 yaş üzeri grupta bel çevresi ortalaması psoriasis grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Hem psoriasis hem de NAYKH 'li hastaların, yalnızca psoriasisli hastalara göre obezite ile başvurma olasılıkları daha yüksekti. Yaşla birlikte obezite görülme sıklığının da arttığı görüldü.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında diğer ek hastalık varlığı, alkol kullanım oranları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Çalışmamızda hastaların % 57,5'unda sigara kullanımı mevcuttu, psoriasislilerde bu durumun oransal yüksekliği sadece 40 yaş altı grup karşılaştırmalarında anlamlıydı. Psoriasis olgularında sigara tüketimi, sağlıklı popülasyona göre daha yüksektir(Lin ve ark., 2011). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması'na göre Türkiye'de 15 yaş ve üzerinde % 31,2 oranda sigara tüketimi vardır(TÜİK, 2008).

NAYKH, hepatositlerde trigliseritlerin inflamatuvar olmayan intrasitoplazmik birikimiyle oluşan bir süreçtir ve aşırı alkol tüketiminin olmaması(kadınlarda alkol alımı < 20 g/gün ve erkeklerde < 30 g/gün) ve viral hepatit gibi karaciğer hasarının diğer nedenlerinden ayırt edilmesi gerekir(Rau ve Geier, 2020). NAYKH, Batı popülasyonunda yaklaşık %25 prevalans ile en sık görülen kronik karaciğer hastalığıdır(Younossi ve ark., 2019). Eşlik eden kardiyovasküler hastalıklar, maligniteler ve karaciğer hastalığının kendisi nedeniyle artan mortalite ile ilişkilidir(Byrne ve Targher, 2015).

Patofizyolojik olarak NASH, lipit kaynaklı hepatoselüler hasara, immün hücre aracılı inflamasyona ve ardışık karaciğer fibrozisine dayanmaktadır(Hirsova ve Gores, 2015). NAYKH 'nin gelişimi "iki vuruşlu" bir hipotezle tanımlanmaktadır. İnsülin direnci ve obezite, hepatositlerde aşırı yağ birikimini destekler(ilk vuruş), bu da

hepatositlerin oksidatif strese, endotoksinlere ve sitokinlerin etkisine(ikinci vuruş) karşı duyarlılığını ve ardışık doku inflamasyonunu artırır. Bu olaylar, basit steatozdan steatohepatite geçişi kolaylaştırır(Rau ve Geier, 2020). Kronik inflamasyon ve karaciğer hasarı; siroz, karaciğer yetmezliği ve/veya hepatoselüler karsinom ile sonuçlanabilir. NAYKH ve psoriasis; obezite, metabolik sendrom ve insülin direnci gibi çeşitli risk faktörlerini paylaşmaktadır ve psoriasis olan hastalar sıklıkla karaciğer toksik ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Ayrıca psoriasis olan kişiler sıklıkla yüksek alkol tüketimine sahiptir ve bu da karaciğer fonksiyonlarını etkiler. Psoriasisde birçok inflamatuvar aracının uyarılmasına katkıda bulunan TNF- $\alpha$ , aynı zamanda karaciğer fibrozu ve insülin direncinde de rol oynamaktadır. Benzer şekilde, IL-1 ve 6 keratinosit proliferasyonunu uyarır, ancak aynı zamanda insülin direncine ve karaciğerde proinflamatuvar sinyal yollarının aktivasyonuna da katkıda bulunur. Ayrıca IL-17; hem psoriasis hem de NAYKH 'nin patogenezinde rol oynar ve proinflamatuvar IL-23/Th17 ekseninde de TNF- $\alpha$  ve IL-6 gibi diğer sitokinlerle bağlantılı görülmektedir(Egeberg ve ark., 2020). Öte yandan, metabolik ve hepatik fonksiyonlarla ilişkili olduğu düşünülen faktörlerin de psoriasisdeki inflamatuvar süreçleri etkilediği görülmektedir. Örneğin, resistin ve adiponektin, inflamatuvar sitokinlerin üretimini uyarır ve leptin, keratinosit proliferasyonunu, anjiyogenezi ve Th1 ağırlıklı inflamatuvar süreçleri teşvik eder(Prussick ve ark., 2018). Bu kronik inflamatuvar süreçle yalnızca NAYKH değil, DM ve obezite dahil olmak üzere metabolik sendrom ve ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar da ilişkilidir(Chehimi ve ark., 2017).

NASH ve NAYKH riskini değerlendirmek için invaziv ve noninvaziv yöntemler kullanılmaktadır. Bunlardan pratikte en sık kullanılanlardan biri FIB-4 ve NAFLD fibrosis skoru gibi skorum sistemleridir. Lee ve arkadaşları; FIB-4 skorunun non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı olanlarda ve karaciğer ile ilgili mortalite ve morbiditenin risk sınıflamasında, biyopsi ile karşılaştırılabilir performansa sahip olduğu göstermiştir(Lee ve ark., 2021). Ayrıca, De Ritis oranını  $\geq 1$  olduğunda belirgin fibrozisi gösterme konusunda pozitif öngörü değerinin %90'lara yakın olduğu; De Ritis oranının  $<1$  olduğu durumlarda ise belirgin fibrozisin olmadığını gösteren negatif öngörü değerinin %80'lerde olduğu gösterilmiştir(Giannini ve Testa, 2003). FIB-4 ve NAFLD fibrosis skorlarının ikisi de yaklaşık %90'luk bir duyarlılığa

sahiptir; bu durum negatif öngörü değeri için de geçerlidir. FIB-4 daha kolay hesaplanabilse de, pozitif öngörü değeri yalnızca %65'tir ve NAFLD fibrosis skoruna göre daha düşüktür. Magdaleno ve ark., NAFLD fibrosis skorunun karaciğer fibrozisini FIB-4 skorundan daha iyi öngördüğünü bulmuşlardır(Magdaleno ve ark., 2020). Bu testler ile, düşük risk düşündüren skor ölçümleri olan hastaların ilerlemiş karaciğer fibrozisi olmaması olasılığı yüksektir(yüksek negatif öngörü değeri), oysa yüksek riskli olanlarda pozitif öngörü değeri daha düşüktür(Heitmann ve ark. 2021). NAYKH'de şiddetli fibrozis veya siroz geliştiği durumda dahi karaciğer enzimlerinin normal olabileceği bildirilmektedir. Dolayısıyla orta-şiddetli psoriasis ile beraber insülin direnci veya metabolik sendrom belirtileri olan hastalara karaciğer enzimleri normal olsa da abdominal USG ile tarama yapılması önerilmektedir(Carrascosa ve ark., 2014). Ne yazık ki görüntüleme teknikleri NAYKH ile NASH'ı birbirinden ayıramamaktadır. Bu yüzden, orta ve yüksek risk bulunan hastalarda, fibrozis evresinin kesin olarak doğrulanması için karaciğer histolojisi önerilmektedir(Roeb ve ark., 2015) ve tanıda altın standart karaciğer biyopsisidir. Ancak invaziv bir işlem olduğundan optimal fibrosis tespit etme yöntemi şu anda bilinmemektedir. Genel kanı, birkaç noninvaziv belirtecin birlikte veya görüntüleme ile kombine kullanılmasıdır(Kalkan ve Soykan, 2022).

2001 yılında Lonardo ve ark. biyopsi ile tespit edilen, eş zamanlı psoriasis vulgaris ve NASH vakalarını tanımlayan ilk kişilerdi(Lonardo ve ark., 2001). Birçok yayında, psoriasis hastalarında NAYKH 'nin yaklaşık %50(%14,4 -%65,5) prevalansta olduğu bildirilmiştir(Madanagobalane ve Anandan, 2012) ve psoriasis hastalarında NAYKH 1,5-3 kat daha fazla görülür(De Brandt ve Hillary, 2022). Psoriasis ve NAYKH 'nin, metabolik sendromlu hastalarda bir arada bulunan iki farklı hastalık mı olduğu, yoksa ortak bir ortak patofizyolojiyi paylaşp paylaşmadıkları hala tartışılmaktadır. Çalışmaların çoğunda NAYKH tanısı ultrasonla ve elastografi testleri ile konulmuştur, çok azında karaciğer biyopsisi yapılmıştır, ancak bizim çalışmamızda imkan kısıtlılığından ve retrospektif bir araştırma yaptığımız için sadece hastaların eski başvurularına ait laboratuvar parametrelerini ve eğer istenmişse tüm batın USG sonuçları ile karaciğer fibrozu tespit edilmeye çalışıldı. Çalışmamızda NAFLD fibrosis skoruna göre hastaların %27'si, De Ritis oranına göre %52'si, FIB-4 skoruna göre %17'si karaciğer fibrozisi açısından riskli

gruptaydı. 3 skorlama sisteminde de ortak olarak, karaciğer fibrozu riski ile ilişkili bir kriter bulunamadı. Araştırmamızda, orta şiddetli psoriasisli olan hastaların, psoriatik olmayan sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında yaklaşık 1,7 daha fazla yaygın karaciğer fibrozu riskine sahip olduğu bulundu. Bu fark, NAFLD fibrosis testi ile tespit edilirken, FİB-4, De Ritis ve tüm batın USG ile tespit edilemedi.

NAYKH'si olan psoriasisli hastaların %47'sinde metabolik sendrom, %17'sinde hipertansiyon ve %16'sında anormal karaciğer fonksiyon test sonucu olduğu saptanmıştır. Ayrıca NAYKH'si olan psoriasisli hastalarda bel çevresinin, VKİ'nin, PAŞİ' skorunun, açlık lipid düzeylerinin ve açlık kan şekerinin anlamlı derecede arttığı gösterilmiştir(Abedini ve ark., 2015). Ayrıca psoriasis ve NAYKH'nin birlikte görüldüğü hastalarda, NAYKH olmayan psoriasis hastalarına kıyasla metabolik sendrom ve daha yüksek PAŞİ skorları ve cilt bulgularının uzun süreli kalıcılığı ile anlamlı düzeyde ilişkili bulunduğu belirtilmiştir(Awosika ve ark., 2018). İlerlemiş karaciğer fibrozu; demografik, laboratuvar ve yaşam tarzı verileri benzer grupta bile psoriasisli hastalarda daha sık görülmüştür(Van ve ark., 2016). Kontrollerle karşılaştırıldığında alkol alımı, sigara kullanımı, ALT yükselmesi ve metabolik sendromun varlığına göre ayarlama yapıldıktan sonra psoriasis NAYKH gelişimi için önemli bir belirleyici olmaya devam etmiştir. 2009 yılında Miele ve ark.'nın yaptığı USG ve laboratuvar testlerinin kullanıldığı çalışmada psoriasisli hastalarda NAYKH varlığı, metabolik sendrom, obezite, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve psoriatik artrit mevcudiyeti ile anlamlı derecede ilişkiliydi. Ayrıca NAYKH'li psoriasis hastalarında, psoriatik olmayan NAYKH hastalarına kıyasla, NAFLD Fibrosis Skorları ve De Ritis oranının >1 olmasıyla yansıtılan ciddi NAYKH 'nin olması muhtemeldi(Miele ve ark., 2009). PsA hastalarında NAYKH riskinin anlamlı derecede daha yüksek olduğu başka çalışmalarla da gösterilmiştir(Candia ve ark., 2015). Bununla birlikte, psA'nın NAYKH gelişimine katkısını araştıran başka bir çalışma bu durumun insülin direnci ile bir ilişkili olduğunu belirtmiştir(Ortolan ve ark., 2019). Yapılan çalışmalarda NAYKH hastalarında karaciğerdeki yağlanma derecesi arttıkça MS görülme oranı da artmaktadır (Marchesini ve ark., 2003). Magdaleno ve ark.'nın transient elastografi ile yaptığı bir çalışmada psoriasis hastalarının %36'sında metabolik sendrom tanısı konuldu ve bu hastaların %52'sinde hepatosteatoz, %14'ünde orta derecede karaciğer fibrozu vardı. Karaciğer fibrozisi,

hepatosteatozu olan hastaların %30'unda gözlemlenemedi. Bizim çalışmamızda tüm skorlama sistemleri göz önüne alındığında, metabolik sendrom izlenen psoriasis hastalarının %17,7'sinde karaciğer fibrozu riski, karaciğer fibrozu riski olan hastaların %47,8'inde metabolik sendrom eşlik ediyordu. Tüm batın USG'de hepatosteatoz görülen hastaların %52,6'sında metabolik sendrom; metabolik sendrom tanısı konulan hastaların %78,9'unda USG'de karaciğerde yağlanma tespit edildi. FİB-4 skoru ile yaş, ek hastalık varlığı, hiperlipidemi, tansiyon yüksekliği, KVH varlığı, bozulmuş açlık glukozu mevcudiyeti; De Ritis skoru ile yaş, cinsiyet, kilo, VKİ, bel çevresi, hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, sigara ve alkol kullanım oranı, metabolik sendrom varlığı; NAFLD fibrosis skoru ile cinsiyet, yaş, kilo, VKİ, bel çevresi, ek hastalık varlığı, KVH varlığı, bozulmuş açlık glukozu mevcudiyeti, tansiyon yüksekliği, metabolik sendrom varlığı; tüm batın USG'de hepatosteatoz ile yaş, yüksek VKİ, bel çevresi, yüksek CRP değerine sahip olmak, metabolik sendrom, ek hastalık, hipertansiyon, hiperglisemi, insülin direnci varlığı istatistiksel anlamlı ilişkili görüldü. Psoriasis hastalarında USG'de hepatosteatoz, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek değildi. Ancak USG, her zaman karaciğer fibrozu ile hepatosteatozu birbirinden güvenilir bir şekilde ayıramayabilir(Taylor ve ark.,1981), bu nedenle bu durum karaciğer fibrozisinin de daha yüksek oranda görülmediğini göstermez. Çalışmalardan farklı olarak fibrosis skoru yüksekliğine göre, hem de karaciğer fibrozu açısından risksiz, orta riskli ve çok riskli grupta bulunmaya göre max. PAŞİ değeri, hastalık süresi ve PsA varlığı arasında korelasyon bulunamadı. Fibroz riskinin, PsA'lı hastalarda yalnızca deri tutulumu olanlara göre daha yüksek olma eğiliminde olduğu kanıtlanamadı. Hem psoriasisli hem de NAYKH 'li hastaların, yalnızca psoriasisli hastalara göre obezite ile başvurma olasılıkları daha yüksektir(Awosika ve ark., 2018). Çalışmamızda da karaciğer fibrozu riski olan hastalarda obezite oranı %26,1'idi. USG de hepatosteatozu olan hastalarda obezite oranı %54,4'idi ve hepatosteatoz olmayan gruba göre yüksek orandaydı. Tüm bunlarla birlikte Amerika'da yapılan bir araştırmaya göre; yaş, cinsiyet ve VKİ göz önüne alındığında psoriasis, NAYKH ile ilişkili değildi. Bizim araştırmamızda VKİ, yaş, bel çevresi normal olan aralıktaki psoriasis hasta grubuyla, kontrol grubu karşılaştırıldığında karaciğer fibrozu riski parametreleri ve ultrasonografide karaciğer hepatosteatozu açısından istatistiksel

anlamli farklilik gorulmedi. Bu durum hasta ve kontrol grubumuzun sayisal azligindan kaynaklaniyor olabilir.

Son olarak karaciğer fibrozu riski olan psoriasis hasta grubunda, karaciğer fibrozu riski olan kontrol grubuna göre kadın cinsiyet baskınlığının, abdominal yağlanmanın, insülin direnci yüksekliğinin olduğu görülürken, kontrol grubunda fibroz riskinin anlamli olarak daha ileri yaşta görüldüğü tespit edildi. Psoriasis grubunda insülin direnci varlığının sadece vücut kitle indeksi ve bel çevresiyle ilişkili olduğu görüldü. Çalışmamız retrospektif olduğu için hastaların bir kısmının insülin değerine ulaşamadı, bu nedenle diğer değerlerle ilişkiler tespit edilememiş olabilir.

Genel olarak, NAYKH 'li psoriasis inflamasyon seviyesinin, NAYKH olmayanlara göre daha yüksek olduğu görülmektedir. NAYKH 'li psoriasis hastalarında serum CRP ve IL-6 düzeyleri daha yüksekken, adiponektin düzeyleri daha düşüktür(Gisoni ve ark., 2009).

Obezite gibi eşlik eden hastalıkların NAYKH gelişimini artırıp artırmadığı ya da altta yatan sistemik psoriatic inflamasyonun NAYKH gelişimine katkıda bulunup bulunmadığı hala tartışmalıdır(Stojasavljevic ve ark., 2014). Psoriasis hastalarında sistemik inflamasyon; obezite gibi risk faktörlerinden bağımsız da olarak ortaya çıkabilir(Campanati ve ark., 2015). Ogdie ve arkadaşları, sistemik tedavi alan psoriasis ve psA hastalarında NAYKH riskinin arttığını ancak sistemik tedavi alan RA hastalarında NAYKH riskinin artmadığını vurgulamıştır. Bu nedenle, RA gibi diğer sistemik inflamatuvar hastalıkların aksine, hastalıktaki sistemik inflamasyonun NAYKH riskini arttırdığı görülmektedir(Ogdie ve ark., 2018). Hasta grubumuzda ortalama CRP değeri kontrol grubuna göre kıyasla daha yüksekti. Ancak CRP değeri yüksekliği ile bel çevresi, De Ritis oranı, FİB-4 skoru, insülin değeri yüksekliği, psoriasis hastalık süresi uzunluğu ve PsA varlığı arasında istatistiksel anlamli korelasyon görülmeydi. CRP değeri yüksekliği ile NAFLD fibrosis skoru, VKİ, bel çevresi, max. PAŞİ yüksekliği, metabolik sendrom varlığı arasında anlamli korelasyon görüldü.

Tedaviler açısından incelendiğinde; spesifik farmakolojik tedaviler NAYKH dahil metabolik komorbiditeleri olumsuz yönde etkileyebilir. Bu bağlamda, orta ve şiddetli

psoriasis olan hastaların sıklıkla metotreksat veya siklosporin gibi potansiyel olarak hepatotoksik ilaçlarla tedavi edildiğini vurgulamak da önemlidir. Bazı çalışmalar MTX ile tedavi edilen psoriasis hastalarında anlamlı karaciğer fibrozisi gelişimi için risk farklılığı gösterirken; hepatosteatozu değerlendiren başka bir çalışma, MTX veya asitretin ile tedavi edilen hastalarda riskte artış olmadığını göstermiştir(Maybury ve ark., 2014). Pongpit ve meslektaşları kümülatif MTX dozunun karaciğer fibrozisi riski ile korele olmadığını bulmuşlardır. Ek olarak başka bir çalışmada da asitretin ile tedavi edilen hastalarda NAYKH riskinde artış bulunamadı(Pongpit ve ark., 2016). Çalışmamızda öyküde olan sistemik konvansiyonel tedavilerin, fototerapinin ve biyolojik tedavilerin karaciğer fibrozis açısından karşılaştırılmasında; asitretin tedavisi öyküsünün, NAFLD fibrosis ve FİB-4 skoru ile; biyolojik tedavi kullanımı öyküsünün ise metabolik sendrom varlığı ile ilişkili olduğu görüldü. Ayrıca INH kullanan hastalarda kullanmayanlara göre; metabolik sendrom varlığı ve karaciğer fibrozis risk artışı arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Ayrıca INH kullanım süresi ile de NAFLD, FİB-4, De Ritis skorlarında diğer parametrelerden bağımsız bir artış ilişkisi bulunamadı.

Hiçbir tedavi için, tüm skorlarla birlikte tespit edilebilen bir risk artışı veya görüntüleme ile hepatik steatoz riskinde artışı görülemedi. Yine de obezite ve hiperlipidemi birlikteliği olan psoriasis hastalarında MTX veya asitretin tedavisi dikkatle değerlendirilmelidir. Daha önce veya mevcut olarak biyolojik tedavi almış/alan hastalarda USG’de karaciğerde hepatosteatoz en yüksek oranda görüldü, bunun nedeni biyolojik tedavinin tedavide son seçenek olması ve bu hastaların daha uzun süreli daha şiddetli hastalığa sahip olması ile ilgili olabilir. Ayrıca polikliniğimizde takip edilen biyolojik hastalarının diğer hastalara göre USG ile taranma oranı da da sıktır. Biyolojik ilaçlar, MTX ve asitretinin aksine karaciğeri koruyucu bir etkiye sahip olabilir(Koca ve ark., 2008). Apremilast, hem MS’e hem de psoriasisli hastalar için iyi bir seçenektir; kilo kaybına yardımcı olur ve güvenlidir(Afra ve ark., 2019). NAYKH’li ve metabolik sendromlu psoriasis hastalarında, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin tedaviden sonra De Ritis oranını, CRP’yi ve açlık insülin düzeylerini önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir(Campanati ve ark., 2013); ancak karaciğer fibrozis üzerindeki etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışmalar yetersizdir. Ayrıca, TNF- $\alpha$  inhibitörleriyle tedavi kilo alımına neden

olabilir; bu yüzden IL-23/17 yolunun bloke edilmesi daha umut verici olabilir. Yaşam tarzı müdahalelerinin, kilo kaybıyla NAYKH 'de iyileşme olduğu daha nettir(Wong ve ark., 2018). Bu nedenle hipokalorik diyeti ve egzersizi kapsayan yaşam tarzı değişiklikleri şiddetle tavsiye edilir. NAYKH hastalarında diyabet veya hiperlipidemi gibi eşlik eden hastalıkların tedavisi, genel sistemik inflamasyonun azaltılması için önerilmektedir.

Avrupa'daki karaciğer hastalıkları, diyabet ve obezite dernekleri NAYKH yönetimi için yeni kılavuzlar yayınlamışlardır(EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines, 2016). Bunlara göre, insülin direnci olan ve metabolik sendrom açısından risk faktörleri olan tüm hastaların abdominal USG ve karaciğer biyokimya panelleri kullanılarak NAYKH açısından taranması gerekmektedir. NAYKH, USG tarafından doğrulanırsa ALT, AST veya GGT'deki herhangi bir artış ileri teşhis gerektirir. Karaciğer enziminde herhangi bir anormallik yoksa, NAFLD fibrosis skoru testi gibi serum fibrosis belirteçleri kullanılarak fibrosis riskinin değerlendirilmesi önerilir. Düşük riske işaret eden sonuçlar her 2 yılda bir takip gerektirirken, orta ila yüksek risk daha fazla uzmana sevk gerektirir. Biz de metabolik sendrom açısından risk faktörleri bulunan psoriatik hastaların, karaciğer ultrasonografisi ve ileri fibrozisin invaziv olmayan biyobelirteçleri ile taranabileceğini düşünüyoruz.

Sonuç olarak psoriasis hastalarının %35'inde ek hastalık eşlik ediyordu; % 17 ile en sık izlenen komorbidite hipertansiyonu.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümleri; psoriasis grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. Ayrıca karşılaştırma; 40 yaş altı ve üzeri olarak yapıldığında da bel çevresi değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık mevcuttu.

Metabolik sendrom prevalansı psoriasis grubunda; %31,5 olarak ölçüldü ve kontrol grubundan daha yüksekti. Bu anlamlılık tüm gruplar ve 40 yaş üzeri grup için geçerliydi. Ayrıca bel çevresi ölçümleri dışında metabolik sendromun diğer kriterleri açısından; psoriasis grubunda, hipertrigliseridemi ve hiperglisemi varlığı ve tansiyon yüksekliği kontrol grubuna oranla daha sık değildi ancak HDL düşüklüğü açısından gruplar arasında anlamlı farklılık mevcuttu.

Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında diğer ek hastalık varlığı, alkol kullanım oranları arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Sigara kullanım oranında gruplar arasında farklılık sadece 40 yaş altı grupta mevcuttu.

Psoriasis hastalarında maximum PAŞİ ile ilişki mevcudiyeti analizinde; yaş, VKİ, bel çevresi, hastalık süresi, psoriatik artrit ve metabolik sendrom varlığı ile anlamlı ilişki görülmedi.

Biyokimyasal veriler incelendiğinde; psoriasislilerde kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede ortalama insülin, HOMA-IR ve trigliserit değerleri yüksek, HDL değeri düşüktü. Psoriasis hastalarında anlamlı HDL düşüklüğü; 40 yaş altı için de, 40 yaş üzeri grup için de izlendi.

NAFLD fibrosis skoruna göre hastaların %27'si, De Ritis oranına göre %52'si, FİB-4 skoruna göre %17'si karaciğer fibrozisi açısından riskli gruptaydı. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında karaciğer fibrozisini gösteren NAFLD fibrosis ve FİB-4 skorlarında anlamlı farklılık görüldü. Bu farklılık, 40 yaş altı karşılaştırmada görülmezken, 40 yaş üzeri karşılaştırmalar için sadece NAFLD fibrosis skoru için anlamlıydı.

İstatistiksel olarak hastalar; FİB-4, NAFLD fibrosis skoru ve De Ritis oranı ile ayrı ayrı ve beraber değerlendirildiğinde, hem skor yüksekliğine göre, hem de karaciğer fibrozu açısından risksiz, orta riskli ve çok riskli grupta bulunmaya göre max. PAŞİ değeri, hastalık süresi ve psA varlığı oranında artış görülmedi.

3 skora sistemine de ortak olarak, karaciğer fibrozu riski ile ilişkili bir kriter bulunamadı. Tüm skora sistemleri göz önüne alındığında, metabolik sendrom izlenen psoriasis hastalarının %17,7'sinde karaciğer fibrozu riski, karaciğer fibrozu riski olan hastaların %47,8'inde metabolik sendrom eşlik ediyordu.

Hem psoriasis hem de NAYKH 'li hastaların, yalnızca psoriasisli hastalara göre obezite ile başvurma olasılıkları daha yüksekti. Ayrıca yaşla birlikte obezite görülme sıklığının da arttığı görüldü.

VKİ, yaş, bel çevresi normal olan aralıktaki psoriasis hasta grubuyla, kontrol grubu karşılaştırıldığında karaciğer fibrozu riski ve ultrasonografide karaciğer hepatosteatozu açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık görülmedi.

Karaciğer fibrozu riski olan psoriasis hasta grubunda, karaciğer fibrozu riski olan kontrol grubuna göre; kadın cinsiyet baskınlığının, insülin direnci yüksekliğinin anlamlı olduğu görüldü. Kontrol grubunda fibroz riskinin istatistiksel anlamlı olarak daha ileri yaşta görüldüğü tespit edildi.

Ortalama CRP değeri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksekti. CRP yüksekliği ile NAFLD fibrosis skoru, VKİ, bel çevresi, max. PAŞİ yüksekliği, metabolik sendrom varlığı arasında anlamlı ilişki görüldü.

Psoriasis hastalarında USG’de karaciğerde yağlanmasında, kontrol grubuna göre anlamlı bir yükseklik saptanmadı

INH kullanma öyküsü ile; metabolik sendrom varlığı ve karaciğerde fibroz riski artışı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Öyküde olan psoriasis tedavilerinden; siklosporinin NAFLD fibrosis skoru ile; asitretinin NAFLD fibrosis skoru ve FİB-4 fibrosis skoru ile; biyolojik tedavi kullanımı öyküsünün ise FİB-4 fibrosis skoru ve metabolik sendrom varlığı ile ilişkili olduğu görüldü. Yine de hiçbir tedavi için, tüm skorlarla birlikte tespit edilebilen bir risk artışı görülmedi. Biyolojik tedavi almış/alan hastalarda USG’de karaciğerde hepatosteatoz en yüksek oranda görüldü.

Metabolik sendrom ve karaciğer fibrozu açısından riski bulunan psoriasis hastalarının karaciğer ultrasonografisi ve invaziv olmayan biyobelirteçlerle düzenli olarak taranması; erken tanı ve uygun tedavi seçiminde yardımcı olabilir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; hasta ve kontrol grubunda az sayıda olgunun olması, hafif şiddetli psoriasis vulgarisli bir hasta grubu ile bulunan sonuçların karşılaştırma yapılmamış olması, çalışmamızda daha ileri görüntüleme tetkiklerinin kullanılamaması, karaciğer fibrozisini invaziv olarak gösterememek, çalışmada kullanılan USG’nin, uygulayıcıya göre yoruma dayalı bir görüntüleme olması ve

Çalışmanın retrospektif olmasından dolayı hastalardan bazılarının insülin vb. bazı sonuçlarına ulaşamamasıdır.

## 6. KAYNAKLAR

- Abedini R., Salehi M., Lajevardi V., ve ark. (2015). Patients with psoriasis are at a higher risk of developing non-alcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol*, 40, 722-7.
- Adams L.A., Lymp J.F., St Sauver J., ve ark. (2005). The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology*, 129, 113-121.
- Adışen E., Akyol M., Alper S., Atakan N., Borlu M., Bülbul B.E., Gürer M.A., Koç E., Kundakcı N., Onsun N., Ertam S.İ., Şentürk N., Yaylı S. (2021). Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu.
- Afra T.P., Razmi T.M., Dogra S. (2019). Sedef hastalığında ve ötesinde Apremilast: Küçük bir molekül üzerinde büyük umutlar. *Hint Dermatol Çevrimiçi J*, 10, 1–12.
- Akyol M., Alper S., Atakan N., Başkan E.B., Gürer M.A., Koç E., Onsun N., Özarmağan G., Şentürk N., Yaylı S. (2016). Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu. *Turkderm*, 50, 1-56.
- Angulo P., Hui J.M., Marchesini G., Bugianesi E., George J., Farrell G.C., ve ark. (2007). The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. *Hepatology*, 45(4), 846-54.
- Angulo P., Keach J.C., Batts K.P., Lindor K.D. (1999). Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 30, 1356-1362.
- Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. (2013). Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*, 68(4), 654-62.
- Armstrong A.W., Harskamp C.T., Armstrong E.J. (2013). The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of studies. *J Hypertens* 31, 433-42.
- Athyros V.G., Giouleme O., Ganotakis E.S., Elisaf M., Tziomalos K., ve ark. (2011). Safety and impact on cardiovascular events of long-term multifactorial treatment in patients with metabolic syndrome and abnormal liver function tests: a post hoc analysis of the randomised ATTEMPT study. *Arch Med Sci*, 7, 796-805.
- Awosika O., Eleryan M.G., Rengifo P.M. ve ark. (2018). A case-control study to evaluate the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease among patients with moderate to severe psoriasis. *J Clin Aesthet Dermatol*, 11, 33–7.

- Balcı A., Balcı D.D., Yönden Z., ve ark. (2010). Increased amount of visceral fat in patients with psoriasis contributes to metabolic syndrome. *Dermatology*, 220, 32-7.
- Balkau B., Charles M.A. (1999). Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*, 16(5), 442.
- Barrea L., Savanelli M.C., Di Somma C., Napolitano M., Megna M., Colao A., ve ark. (2017). Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Rev Endocr Metab Disord*, 18(2), 195–205.
- Bilaç C., Şahin M.T., Öztürkcan S. (2016). Dermatolojide hastalık şiddeti skorumları. *Turkderm*, 50(2).
- Brauchli Y.B., Jick S.S., Meier C.R. (2008). Sedef hastalığı ve şeker hastalığı gelişme riski: popülasyona dayalı bir çalışma. *Br J Dermatol*, 159(6), 1331–7.
- Birkenfeld A.L., Shulman G.I. (2014). Non-alcoholic fatty liver disease, hepatic insulin resistance, and type 2 diabetes. *Hepatology*, 59, 713-23.
- Boehncke W.H., Boehncke S., Tobin A.M., Kirby B. (2011). The 'psoriatic march': a concept of how severe psoriasis may drive cardiovascular comorbidity. *Exp Dermatol*, 20(4), 303-7.
- Boehncke W.H. (2015). Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*, 41(4), 665-75.
- Boyd A.S., Menter A. (1989). Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 21(5), 985-991.
- Burden A.D., Kirby B. (2016). Psoriasis and Related Disorders. In: Griffiths CEM, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*, p: 35-46.
- Bravo A., Sheth S.G., Chopra S. (2001). Liver biopsy. *N Eng J Med*, 344, 495-500.
- Browning J.D., Szczepaniak L.S., Dobbins R., ve ark. (2004). Prevalence of hepatic steatosis in an urban population in the United States: impact of ethnicity. *Hepatology*, 40, 1387-1395.
- Byrne C.D, Targher G. (2015). NAFLD: a multisystem disease. *J Hepatol*, 62, 47–64.
- Cadranel J.F., Rugat P., Degos F. (2000). Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. *Hepatology*, 32, 477-81.

Campanati A., Ganzetti G., Di S.A. ve ark. (2013). The effect of etanercept on hepatic fibrosis risk in patients with non-alcoholic fatty liver disease, metabolic syndrome, and psoriasis. *J Gastroenterol*, 48, 839–46.

Campanati A., Ganzetti G., Giuliadori K. ve ark. (2015). Serum levels of adipocytokines in psoriasis patients receiving tumor necrosis factor- $\alpha$  inhibitors: results of a retrospective analysis. *Int J Dermatol*, 54, 839–45.

Candia R., Ruiz A., Torres R.R., Chavez T.N., Mendez S.N., Arrese M. (2015). Risk of non-alcoholic fatty liver disease in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 29(4), 656-62.

Carter K.C., Zein N.N., Feldstein A.E. (2008). Cytokines in the patho-genesis of fatty liver and disease progression to steatohepatitis: implications for treatment. *Am. J. Gastroenterol*, 103, 1036–43.

Carrascosa J.M., Rocamora V., Fernandez T.R.M., ve ark. (2014). Obesity and psoriasis: inflammatory nature of obesity, relationship between psoriasis and obesity, and therapeutic implications. *Actas Dermosifiliogr.*, 105, 31-44.

Cassia F., Carneiro S., Marques M., Pontes L., Filgueira A., Porto L. (2007). Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 21(3), 303-10.

Chehimi M., Vidal H., Eljaafari A. (2017). Pathogenic role of IL-17-producing immune cells in obesity, and related inflammatory diseases. *J Clin Med.*, 6(7), 68.

Choi H.S.J., Brouwer W.P., Zanjir W.M.R., de M.R.A., Feld J.J, ve ark. (2020). Nonalcoholic steatohepatitis is associated with liver-related outcomes and all-cause mortality in chronic hepatitis B. *Hepatology* 71, 539-48.

Choi S., Diehl A.M. (2005). Role of inflammation in nonalcoholic steatohepatitis. *Curr Opin Gastroenterol*, 21, 702-7.

Christophers E., Henseler T. (1992). Psoriasis type I and II as subtypes of non pustular psoriasis. *Semin Dermatol.*, 11, 261-6.

Cohen A.D., Drehier J., Shapiro Y. ve ark. (2008). Psoriasis and diabetes: a population based cross sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*, 22, 585-9.

Coopman S.A., Johnson R.A., Platt R., Stern R.S. (1993). Cutaneous Disease and Drug Reactions in HIV Infection. *N Engl J Med.*, 328(23), 1670–4.

Day C., James O. (1998). Steatohepatitis: A tale of two “hits”? *Gastroenterology*, 114, 842.

De B.E. ve Hillary T. (2022). Comorbid Psoriasis and Metabolic Syndrome: Clinical Implications and Optimal Management, 12, 113–126.

Denadai R., Teixeira F.V., Steinwurz F., Romiti R., Saad-Hossne R. (2013). Induction or exacerbation of psoriatic lesions during anti-TNF- $\alpha$  therapy for inflammatory bowel disease: A systematic literature review based on 222 cases. *J Crohn's Colitis*, 7(7), 517–24.

Egeberg A., Gisondi P. ve ark. (2020). Psoriasis ile ilişkili kardiyometabolik komorbiditede interlökin-23/Th17 yolunun rolü. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 34(8), 1695–1706.

Elder D.E., Elenitsas R., Rosenbach M., Murphy G.F., Rubin A.I., Xu X. (2014). *Lever's Histopathology of the skin*. Eleventh Edition Wolters Kluwer, p.199-209.

El-Mongy S., Fathy H., Abdelaziz A., ve ark. (2010). Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis:a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 24, 661-6.

Ergun T. (2008). Psoriasisın Etiyopatogenezi. *Turkderm*, 42(2), 18-22.

Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., Anstee Q.M., Targher G., ve ark. (2020). A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol*, 73, 202-9.

European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). (2016). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 64, 1388-40.

Fatahzadeh M., Schwartz R.A. (2016). Oral psoriasis: an overlooked enigma. *Dermatology*, 232(3), 319-325.

Fraga N., Oliveira M., Follador I., Rocha B., Rêgo V. (2012). Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol*, 87(6), 877-83.

Fraquelli M., Rigamonti C., Casazza G., Conte D., Donato M.F., Ronchi G., Colombo M. (2007). Reproducibility of transient elastography in the evaluation of liver fibrosis in patients with chronic liver disease. *Gut*, 56, 968-973.

Fry L., Baker B.S. (2007). Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*, 25(6), 606-15.

Fu Y., Lee C.H., Chi C.C. (2018). Association of Psoriasis With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol*, 154, 1417-23.

Gelfand J.M., Berlin J., Van V. A., Margolis D.J. (2003). Lymphoma rates are low but increased in patients with psoriasis: results from a population-based cohort study in the United Kingdom. *Arch Dermatol*, 139, 1425-9.

Gerdes S., Rostami-Y. M., Mrowietz U. (2011). Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*, 20, 81-7.

Giannini E., Testa R. (2003). Noninvasive diagnosis of fibrosis: the truth is rarely pure and never simple. *Hepatology*, 38(5), 1312-3.

Gisondi P., Fostini A.C., Fossà I., Girolomoni G., Targher G. (2018). Psoriasis and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*, 36, 21-8.

Gisondi P., Targher G., Zoppini G., Girolomoni G. (2009). Kronik plak sedef hastalığı olan hastalarda alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı. *J Hepatol*, 51, 758-764.

Gisondi P., Tessari G., Conti A. ve ark. (2007). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol*, 157, 68-73.

Gottlieb A.B., Chao C., Dann F. (2008). Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*, 19, 5-21.

Griffiths C.E., Barker J.N. (2007). Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet*, 370(9583), 263-71.

Griffiths C.E.M., Barker J.N.W.N. (2010). Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 1. 8. ed: Wiley- Blackwell, p,1-60.

Griffiths C.E.M., Christophers E., Barker J. (2007). A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *British Journal of Dermatology*, 156(2), 258-262.

Goruntla N., Arakala G., Nelluri G. ve ark. (2018). Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of topical salicylic acid 6% versus clobetasol propionate 0.05% in the treatment of limited chronic plaque Psoriasis. *Journal of Health Research and Reviews in Developing Countries*, 5(2), 86-92.

Gudjonsson J.E., Elder J.T. (2019). Psoriasis. In: Kang S., Amagai M., Bruckner A.L., Enk A.H., Margolis D.J., McMichael A.J., Orringer J.S. ve ark. *Fitzpatrick's Dermatology*. 9th. ed. Vol. 1. Mc Graw Hill, New York, p,457-497.

Gupta R., Debbaneh M.G., Liao W. (2014). Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep*, 3(1), 61-78.

Gülekön A. (2008). Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. In: Tüzün Y., Gürer M.A., Serdaroğlu S., Oğuz O., Aksungur V.L., editors. *Dermatoloji*. 1. 3 ed. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, s,745-65.

Haris N., Krishnasamy S., Chin K. ve ark. (2023). Metabolic Syndrome Screening and Nutritional Status of Patients with Psoriasis: A Scoping Review. *Nutrients*, 15(12), 2707.

Heitmann J., Frings V. ve ark. (2021). Non-alcoholic fatty liver disease and psoriasis – is there a shared proinflammatory network? Review. *Journal of the German Society of Dermatology*, 517-528.

Higgins E. (2000). Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*, 25(2) , 107-10.

Hirsova P., Gores G.J. (2015). Death receptor-mediated cell death and proinflammatory signaling in nonalcoholic steatohepatitis. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 1,17–27.

Ho V.C. (2004). The use of cyclosporine in psoriasis: a clinical review. *Br J Dermatol*, 150(Suppl 67), 1-10.

Hui J.M., Hodge A., Farrell G.C. ve ark. (2004). Beyond insulin resistance in NASH: TNF- $\alpha$ , or adiponectin? *Hepatology*, 40, 46–54.

İdilman R., Karasu Z., ve ark. (2021). NAYKH Klinik Rehberi.

Iijima H., Moriyasu F., Tsuchiya K., Suzuki S., Yoshida M., Shimizu M., Sasaki S., Nishiguchi S., Maeyama S. (2007). Decrease in accumulation of ultrasound contrast microbubbles in non-alcoholic steatohepatitis. *Hepatology Res*, 37,722-730.

Ishak K., Baptista A., Bianchi L. (1995). Histological grading and staging of chronic hepatitis. *J Hepatol*, 22, 696-9.

Jin Y., Zhang F., Yang S., ve ark. (2008). Combined effects of HLA-Cw6, body mass index and waist-hip ratio on psoriasis vulgaris in Chinese Han population. *J Dermatol Sci*, 52, 123-9.

Kalkan E., Soykan İ. (2022). Kronik Hepatit B Hastalarında Fibrozisi Belirlemede Noninvaziv Skorelama Sistemlerinin Yeri. *Klinik Dergisi*, 35(3), 164-70.

Kalkan G. (2017). Psoriasisde komorbiditeler: Psoriasisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. *Turkderm*, 51,71-7.

Karaca Ş. (2012). Psoriasis Güncel Yaklaşımlar- Tanı ve Ayırıcı Tanı. Ed: Özdemir M., Koç E. *Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul*, p,71-78.

Kaser S, Moschen A, Cayon A, ve ark. (2005). Adiponectin and its receptors in non-alcoholic steatohepatitis. *Gut*, 54, 117-21.

Katz H.I., Waalen J., Leach E.E. (1999) Acitretin in psoriasis: an overview of adverse effects. *J Am Acad Dermatol*. 41, 7-12.

Kerkhof P.C.M., Nestle F.O. (2012). Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatology. 3rd ed, p,135-56.

Kim H.N., Han K., Song S.W., Lee J.H. (2018). Hypertension and risk of psoriasis incidence: An 11-year nationwide population-based cohort study. *PLoS One*, 13.

Kimball A.B., Guerin A., Tsaneva M., ve ark. (2011) Economic burden of comorbidities in patients with psoriasis is substantial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 25, 157-63.

Knodell R.G., Ishak K.G., Black W.C. (1981). Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology*, 1,431-5.

Koca S.S., Bahcecioglu I.H., Poyrazoglu O.K. ve ark. (2008). The treatment with antibody of TNF- $\alpha$  reduces the inflammation, necrosis and fibrosis in the non-alcoholic steatohepatitis induced by methionine- and choline-deficient diet. *Inflammation*, 31, 91–8.

Kökçam İ., Nazıroğlu M. (1999). Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clinica Chimica Acta*, 289(1-2), 23-31.

Kulvinder K., Gautam A., Mandeep S. (2021). The Association of Non Viral Liver Diseases from NAFLD to NASH to HCC with the Pandemic of Obesity, Type 2 Diabetes, or Diabetes & Metabolic Syndrome Etiopathogenetic Correlation along with Utilization for Diagnostic & Therapeutic Purposes-A Systematic Review. *Journal of Endocrinology Research*, 3(2),1-24.

Lee J., Vali Y., Boursier J., ve ark. (2021). Prognostic accuracy of FIB-4, NAFLD fibrosis score and APRI for NAFLD-related events: A systematic review. *Liver Int*, 41(2), 261-70.

Lin W.H., Wang H.K., Lin C.H. (2011). In ion based study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*, 64, 495-501.

Liu L., Cai X., Sun X. ve ark. (2022). Global prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis in the past two decades: current evidence. *JEADV*, (11), 1969-1979.

Lonardo A., Loria P., Carulli N. (2001). Eşzamanlı alkolsüz steatohepatit ve sedef hastalığı. POLI.ST.ENA Çalışmasından üç vakanın raporu. *Karaciğer Dis*, 33, 86–87.

Luyckx F.H., Lefebvre P.J., Scheen A.J. (2000). Nonalcoholic steatohepatitis. Association with obesity and insulin resistance, and influence of weight loss. *Diabetes Metab*, 26, 98-106.

Ma C., Harskamp C.T., Armstrong E.J., Armstrong A.W. (2013). The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*, 168, 486-95.

Madanagobalane S., Anandan S. (2012). The increased prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in psoriatic patients: a study from South India. *Australas J Dermatol*, 53, 190–7.

Magdaleno-T. J., Valenzuela-O. C., Ortiz-S. J.M. ve ark. (2020). Prevalence of non-alcoholic fatty liver and liver fibrosis in patients with moderate-severe psoriasis: A cross-sectional cohort study. *Australas J Dermatol*, 61(2),105–9.

Mahil S.K., Capon F., Barker J.N. (2016). Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*, 38(1), 11– 27.

Ma J., Hwang S.J., Pedley A., Massaro J.M., Hoffmann U., ve ark. (2017). Bi-directional analysis between fatty liver and cardiovascular disease risk factors. *J Hepatol*, 66, 390-7.

Mantovani A., Gisondi P., Lonardo A., ve ark. (2016). Relationship between nonalcoholic fatty liver disease and psoriasis: A novel hepato-dermal axis? *Int J Mol Sci*, 17, 217.

Marchesini G., Brizi M., Morselli-L.A.M., ve ark. (1999) Association of nonalcoholic fatty liver disease with insulin resistance. *Am J Med*, 107, 450-455.

Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G., Cerelli F., Lenzi M., Manini R., Natale S., ve ark. (2003). Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis and the metabolic syndrome. *Hepatology*, 37(4), 917-923.

Marchesini G., Mazzotti A. (2015). NAFLD incidence and remission: only a matter of weight gain and weight loss? *J Hepatol*, 62, 15-7.

Maybury C.M., Jabbar-L. Z.K., Wong T. ve ark. (2014). Methotrexate and liver fibrosis in people with psoriasis: a systematic review of observational studies. *Br J Dermatol*, 171, 17–29.

McClain C.J., Mokshagundam S.P., Barve S.S., ve ark. (2004). Mechanisms of non-alcoholic steatohepatitis. *Alcohol*, 34, 67-79.

Mease P.J., Gladman D.D., Papp K.A., Khraishi M.M., Thaçi D., Behrens F. ve ark. (2013). Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*, 69(5), 729-35.

Mera J.R., Dickson B., Feldman M. (2008). Influence of gender on the ratio of serum aspartate aminotransferase (AST) to alanine aminotransferase (ALT) in patients with and without hyperbilirubinemia. *Dig Dis Sci*, 53, 799–802.

Merola J.F., Li T., Qureshi A. (2014). Prevalence of psoriasis phenotypic subsets among US men and women. *J Invest Dermatol*, 134(Suppl 1),58.

Michalek I.M., Loring B., John S.M. (2017). A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 31, 205-12.

- Miele L., Vallone S., Cefalo C. ve ark. (2009). Prevalence, characteristics and severity of non-alcoholic fatty liver disease in patients with chronic plaque psoriasis. *J Hepatol*, 51, 778–86.
- Murase J.E., Chan K.K., Garite T.J., Cooper D.M., Weinstein G.D. (2005). Hormonal Effect on Psoriasis in Pregnancy and Postpartum. *Arch Dermatol*, 141(5), 601–6.
- Murphy M., Kerr P., Grant-Kels J.M. (2007). The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clinics in dermatology*, 25(6), 524-528.
- Najarian D.J., Gottlieb A.B. (2003). Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol*, 48, 805-21.
- Nast A., Kopp I.B., Augustin M., Banditt K.B. (2007). Evidence-based (S3) guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*, 5,1-119.
- Nijsten T., Wakkee M. (2009). Complexity of the association between psoriasis and comorbidities. *The Journal of Investigative Dermatology*, 129(7), 1601-1603.
- Ogdie A., Grewal S.K., Noe M.H. ve ark. (2018). Risk of incident liver disease in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, and rheumatoid arthritis: a population-based study. *J Invest Dermatol*, 138, 760-767.
- Oliveira M.F.S.P., Rocha B.O., Duarte G.V. (2015). Psoriasis: classical and emerging comorbidities. *Anais brasileiros de dermatologia*, 90(1), 9-20.
- Olsen A.O., Grijbovski A., Magnus P., Tambs K., Harris J.R. (2005). Psoriasis in Norway as observed in a population-based Norwegian twin panel. *Br J Dermatol*, 153, 346-51.
- Oni E.T., Agatston A.S., Blaha M.J., Fialkow J., Cury R., ve ark. (2013). A systematic review: burden and severity of subclinical cardiovascular disease among those with nonalcoholic fatty liver; should we care? *Atherosclerosis*, 230, 258-67.
- Onsun N., Su Ö., Eriş Z., Davutoğlu M., Cebeci F., Şenocak M. (2010) Psoriasisli hastalarda diyabet görülme sıklığına karşılık diyabetli hastalarda psoriasis görülme sıklığı. *Türkderm*, 44, 12-4.
- Ortolan A., Lorenzin M., Tadiotto G. ve ark. (2019). Metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease and liver stiffness in psoriatic arthritis and psoriasis patients. *Clin Rheumatol*, 38, 2843–50.
- Ortonne J. (1999). Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*, 140, 1-7.
- Özdemir M., Koç E., editors. (2012). Psoriasis güncel yaklaşımlar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul.

Özden A., Şahin B., Yılmaz U., Soykan İ. (editörler). (2002). *Gastroenteroloji, 1. baskı. Türk Gastroenteroloji Vakfı*, 593-604.

Palmer M., (1990). Schaffner F. Effect of weight reduction on hepatic abnormalities in overweight patients. *Gastroenterology*, 99, 1408-1413.

Palmentieri B., d. Sio I., La M.V., Masarone M., Vecchione R., Bruno S., Torella R., Persico M. (2006). The role of bright liver echo pattern on ultrasound B-mod examination in the diagnosis of liver steatosis. *Dig Liver Dis*, 38, 485-489.

Pereira R.P., Silva S.A., Rebelo I., Figueiredo A., Quintanilha A., Teixeira F. (2001). Dislipidemia and oxidative stress in mild and in severe psoriasis as a risk for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*, 303, 33-9.

Peter C.M., Van D. K., Nestle F.O. (2018). Psoriasis. In: Jean L Bolognia, Julie V Schaffer, Cerroni L, editors. *Dermatology*. 1. 4th ed: Elsevier, p,138-60.

Petit R.G., Cano A., Ortiz A. ve ark. (2021). Psoriasis: From Pathogenesis to Pharmacological and Nano-Technological-Based Therapeutics. *Int. J. Mol. Sci*, 22(9),4983.

Pongpit J, Porntharukchareon S, Kaewduang P. ve ark. (2016). Liver stiffness measurement in psoriasis: do metabolic or disease factors play the important role? *Biomed Res Int*, 2016,7963972.

Prignano F. (2012). Severity of Psoriasis and Body Mass Index: The Cut off are Overweight Patients rather Than Obese Ones. *J Clin Exp Dermatol Res*, 2012(5),165.

Prussick R.B., Miele L. (2018) Sedef hastalarında alkolsüz yağlı karaciğer hastalığı: sistemik inflamatuvar yükün bir sonucu mu? *Br J Dermatol*, 179(1), 16-29.

Rau M., Geier A. (2020). Liver Disease, Nonalcoholic Fatty. In: Kuipers E: *Encyclopedia of Gastroenterology*. 2nd Edition. Oxford: Academic Press., Elsevier, p:408–13.

Reich K. (2012). The concept of psoriasis as a systemic inflammation: Implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 26(Suppl 2),3-11.

Rich P., Scher R.K. (2003). Nail psoriasis severity index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*, 49, 206-12.

Roberts K.K., Cochet A.E., Lamb P.B. ve ark. (2015). The prevalence of NAFLD and NASH among patients with psoriasis in a tertiary care dermatology and rheumatology clinic. *Aliment Pharmacol Ther*, 41, 293-300.

Roeb E., Steffen H.M., Bantel H. ve ark. (2015). S2k Guideline non-alcoholic fatty liver disease. *Z Gastroenterol*, 53, 668-723.

Sabat R., Philipp S., Höflich C., Kreutzer S., Wallace E., Asadullah K., ve ark. (2007). Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*, 16(10), 779-98.

Sanyal A.J., Campbell-S.C., Mirshahi F., ve ark. (2001). Nonalcoholic steatohepatitis: association of insulin resistance and mitochondrial abnormalities. *Gastroenterology*, 120, 1183-92.

Satman I.K.S., Salman S., Sengul A., Sargin M., Karsidag K., ve ark. (2007). Defining a population-specific waist circumference in Turkish population. *In: 89th Annual Meeting ENDO*, 07, June 2-5, Canada.

Serdaroğlu S., Parlak A., Engin B., Bahçetepe N., Keskin S., Antonova M., Küçüktaş M., İbrahimbaş Y., Kılıç B., Özbostancı B., Şenocak M., Tüzün Y. (2012). The Prevalence of Psoriasis and Vitiligo in a Rural Area in Turkey. *J Turk Acad Dermatol*, 6(1), 0-0.

Shah A.G., Lydecker A., Murray K., Tetri B.N., Contos M.J., Sanyal A.J., ve ark. (2009). Comparison of noninvasive markers of fibrosis in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical gastroenterology and hepatology*, 7(10), 1104-12.

Sheka A.C., Adeyi O., Thompson J., Hameed B., Crawford P.A., ve ark. (2020). Nonalcoholic steatohepatitis: A review. *JAMA*, 323, 1175-83.

Sheth S.G., Chopra S. (2020). Epidemiology, clinical features, and diagnosis of nonalcoholic fatty liver disease in adults. *Waltham*.

Shields W.W., Thompson K.E., Grice G.A., Harrison S.A., Coyle W.J. (2009). The Effect of Metformin and Standard Therapy versus Standard Therapy alone in Nondiabetic Patients with Insulin Resistance and Nonalcoholic Steatohepatitis (NASH): A Pilot Trial. *Therap Adv Gastroenterol*, 2, 157-63.

Siest G., Schiele F., Galteau M.M., ve ark. (1975). Aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase activities in plasma: statistical distributions, individual variations, and reference values. *Clin Chem*, 21, 1077-87.

Sonsuz A. (2007). Non-alkolik Karaciğer Yağlanması. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, *Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar II, Sempozyum Dizisi No:58*, 91-98.

Sonsuz A., Baysal B. (2011). Karaciğer yağlanması ve non-alkolik steatohepatit. *Güncel Gastroenteroloji*, 15, 98-106.

Stepanova M., Rafiq N., Younossi Z.M. (2010). Components of metabolic syndrome are independent predictors of mortality in patients with chronic liver disease: a population-based study. *Gut*, 59, 1410-5.

Steppan C.M., Balley S.T., Bhat S., ve ark. (2001). The hormone resistin links to diabetes. *Nature*, 409, 307-12.

Sterling R.K., Lissen E., Clumeck N., Sola R., Correa M.C., Montaner J., ve ark. (2006). Development of a simple noninvasive index to predict significant fibrosis in patients with HIV/HCV coinfection. *Hepatology*, 43(6), 1317-25.

Stojsavljević S., Gomercić P. M., Virović J.L. ve ark. (2014). Adipokines and proinflammatory cytokines, the key mediators in the pathogenesis of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol*, 20, 18070–91.

Streba L.A., Vere C.C., Rogoveanu I., Streba C.T. (2015). Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World J Gastroenterol*, 21, 4103–10.

Takeshita J., Grewal S., Langan S.M. ve diğerleri (2017). Psoriasis ve komorbid hastalıklar: epidemiyoloji . *J Am Acad Dermatol*, 76, 377–390.

Talwalkar J.A., Kurtz D.M., Schoenleber S.J., West C.P., Montori V.M. (2007). Ultrasound-based transient elastography for the detection of hepatic fibrosis: systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 5, 1144-1146.

Targher G., Byrne C.D. (2017). Non-alcoholic fatty liver disease: an emerging driving force in chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, 13, 297- 310.

Taylor K.J., Gorelick F.S., Rosenfield A.T., Riely C.A. (1981). Ultrasonography of alcoholic liver disease with histological correlation. *Radiology*, 141, 157-61.

TKAD. (2021). NAYKH Klinik Rehberi. Ankara.

Tsai T.Y., Yen H., Huang Y.C. (2019). Serum homocysteine, folate and vitamin B12 levels in patients with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*, 180(2), 382-389.

TÜİK. (2008). Küresel Yetişkin Tütün Araştırması. Ankara.

Uygun A., Kadayıfci A., Yesilova Z., ve ark. (2000). Serum leptin levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol*, 95,3584-9.

Van D.K.P.C., Nestlé F.O. (2018). Psoriasis. In: Bologna J.L., Schaffer J.V., Cerroni L., eds. *Dermatology*. 4th. Ed. Elsevier Limited, p,138-60.

Van D.K.P.C., Schalkwijk J. (2008). Psoriasis. In: Bologna J.L., Jorizzo J.L., Rapini R.P., editors. *Dermatology*. Second ed, p,115-35.

Van D.V.E.A., Koehler E.M., Dowlatshahi E.A., ve ark. (2014). Psoriasis is independently associated with non-alcoholic fatty liver disease in patients 55 years old or older: results from a population-based study. *J Am Acad Dermatol*, 70, 517-24.

Van D.V.E.A., Koehler E.M., Nijsten T. ve ark. (2016). Increased prevalence of advanced liver fibrosis in patients with psoriasis: a cross-sectional analysis from the Rotterdam study. *Acta Derm Venereol*, 96, 213–7.

Velarde-R.V.J.A., Garcia-J. E.S., Garcia-Z. K.R., Morel-C. E.C., Aldana-L. J.M., ve ark. (2019). Extrahepatic complications of non-alcoholic fatty liver disease: Its impact beyond the liver. *Rev Gastroenterol Mex*, 84, 472-81.

Wagenknecht L.E., Scherzinger A.L., Stamm E.R., ve ark. (2009). Correlates and heritability of nonalcoholic fatty liver disease in a minority cohort. *Obesity (Silver Spring)*, 17, 1240-1246.

Wai C.T., Greenson J.K., Fontana R.J., Kalbfleisch J.D., Marrero J.A., Conjeevaram H.S., ve ark. (2003). A simple noninvasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 38(2), 518-26.

Wong V.W., Wong G.L., Chan R.S. ve ark. (2018). Beneficial effects of lifestyle intervention in non-obese patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*, 69, 1349-56.

William D.J., Dirk M.E., James R.T., Misha A.R., Neuhaus I.M. (2020). Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis and Erythroderma. *Andrews' Diseases of The Skin 13. ed: Elsevier*, p, 191-204.

Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. (2005). *Br J Dermatol*, 153(4), 706-14.

Wu J.J., Nguyen T.U., Poon K.-Y.T., Herrinton L.J. (2012). The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol*, 67(5), 924-30.

Khaja A., Shkodrani E., Frangaj S., Kuneshka L., Vasili E. (2014). An epidemiological study on trigger factors and quality of life in psoriatic patients. *Mater Sociomed*, 26(3), 168–71.

Xiangyu G., Xunzhe Y., Zuoqia L. ve Jin W. (2022). Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD) Pathogenesis and Natural Products for Prevention and Treatment. *Int. J. Mol. Sci.*, 23(24), 15489.

Yılmaz Y., Dolar E., Ulukaya E., Akgöz S., Keskin M., Kıyıcı M., Aker S., Yılmaztepe A., Gurel S., Gülten M., Nak SG. (2007). Soluble forms of extracellular cytokeratin 18 may differentiate simple steatosis from nonalcoholic steatohepatitis. *World J Gastroenterol*, 13, 837-844.

Yilmaz Y., Yilmaz N., Ateş F., Karakaya F., Gökcan H., ve ark. (2021). The prevalence of metabolic associated fatty liver disease in the Turkish population: A multicenter study. *Hepatology Forum*, 2, 37-4.

Younossi Z.M., Golabi P., de Avila L., Paik J.M., Srishord M., ve ark. (2019). The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *J Hepatol*, 71, 793-801.

Younossi Z.M., Koenig A.B., Abdelatif D., Fazel Y., Henry L., ve ark. (2016). Global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease-meta-analytic assessment of prevalence, incidence, and outcomes. *Hepatology*, 64, 73-84.

Younossi Z., Tacke F., Arrese M. ve ark. (2019). Global perspectives on nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology*, 69, 2672–82.

Zindancı I., Albayrak O., Kavala M., Kocaturk E., Can B., Sudogan S., ve ark. (2012). Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis. *ScientificWorldJournal*, 2012, 312463.

## **7. EKLER**

**EK-1:** Etik kurul kararı

## ÖZGEÇMİŞ

|                        |                                                             |                     |                         |
|------------------------|-------------------------------------------------------------|---------------------|-------------------------|
| <b>Adı</b>             | Hande                                                       | <b>Soyadı</b>       | Yağmur                  |
| <b>Doğum Yeri</b>      |                                                             | <b>Doğum Tarihi</b> |                         |
| <b>Uyruğu</b>          | Türk                                                        | <b>Tel</b>          |                         |
| <b>E-mail</b>          |                                                             |                     |                         |
|                        |                                                             |                     |                         |
| <b>Eğitim Düzeyi</b>   | <b>Mezun Olduğu Kurumun Adı</b>                             |                     | <b>Mezuniyet Yılı</b>   |
| <b>Lisans</b>          | Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi                     |                     | 2019                    |
| <b>İş Deneyimi</b>     |                                                             |                     |                         |
| <b>Görevi</b>          | <b>Kurum</b>                                                |                     | <b>Süre (Yıl - Yıl)</b> |
| <b>1</b>               | Amasya Sabuncuoğlu Şerefeddin Eğitim ve Araştırma Hastanesi |                     | 2019-2019               |
| <b>2</b>               | Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi          |                     | 2019-2024               |
| <b>3</b>               |                                                             |                     |                         |
| <b>Yabancı Dilleri</b> | <b>Okuduğunu Anlama*</b>                                    | <b>Konuşma*</b>     | <b>Yazma*</b>           |
| İngilizce              | Çok İyi                                                     | İyi                 | İyi                     |
|                        |                                                             |                     |                         |