

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. EMEL FETİL

**PSORİASİS'Lİ HASTALARDA
ERKEN ATEROSKLEROTİK
DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. BURCU DÜNDAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Oktay Avcı

İZMİR-2012

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
DERİ ve ZÜHREVİ HASTALIKLAR
ANABİLİM DALI
Prof. Dr. EMEL FETİL

**PSORİASİS'Lİ HASTALARDA
ERKEN ATEROSKLEROTİK
DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI**

DR. BURCU DÜNDAR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof.Dr. Oktay Avcı

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından

2011 KB SAĞ 18/196 sayı ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Tez danışmanlığımı yapan sayın hocam Prof. Dr. Oktay Avcı'ya, uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgi ve deneyimlerinden yararlanma fırsatı bulduğum sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Tahsin Güneş, Prof. Dr. Emel Fetil, Prof. Dr. Şebnem Özkan, Prof. Dr. Şebnem Aktan, Prof. Dr. Turna İlknur ve Yrd. Doç. Dr. Sevgi Akarsu'ya, dostluklarını ve desteklerini esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ekim 2012

İÇİNDEKİLER

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ	i
KISALTMALAR	ii
ÖZET	1
SUMMARY	3
1. GİRİŞ	5-68
1.1. Genel Bilgiler	5
1.1.1. Tanım	5
1.1.2. Tarihçe	5
1.1.3. Prevalans	5
1.1.4. Etyoloji	6
1.1.4.1. Enfeksiyon	6
1.1.4.2. Travma	7
1.1.4.3. İlaçlar	8
1.1.4.4. Diğer faktörler	8
1.1.5. Patogenez	9
1.1.5.1. Derinin adaptif yanıtlarında doğal immunitenin rolü	10
1.1.5.2. Doğal immuniteye dayalı psoriasis modeli	11
1.1.6. Genetik	15
1.1.7. Histopatogenez	17
1.1.8. Klinik Özellikleri	20
1.1.9. Klinik Tipleri	21
1.1.9.1. Psoriasis vulgaris	21
1.1.9.2. Psoriasis guttata	21
1.1.9.3. Psoriatik eritroderma	22
1.1.9.4. Psoriasis pustulosa generalisata	22
1.1.9.5. Psoriasis pustulosa annularis	22
1.1.9.6. Psoriasis pustulosa localisata	23
1.1.9.7. Atipik formlar	23
1.1.9.7.1. Seboreik psoriasis	23
1.1.9.7.2. Lineer ve zonal lezyonlar	23
1.1.9.7.3. Genital lezyonlar	23
1.1.9.7.4. Mukoz membran lezyonları	24
1.1.9.7.5. Oküler lezyonlar	24
1.1.9.8. Saçlı deri psoriasis'i	24
1.1.9.9. Çocukluk dönemi psoriasis'i	25
1.1.10. Ayırıcı Tanı	26
1.1.10.1. Ekzema nummularis	27
1.1.10.2. Seboreik ekzema	27
1.1.10.3. Pityriasis rosea	27
1.1.10.4. Sekonder sifiliz	27
1.1.10.5. Kutan T-hücreli limfoma	27
1.1.11. Psoriasis'e eşlik eden morbiditeler	28
1.1.11.1. Psoriatik artritis	28
1.1.11.2. Crohn hastalığı	31

1.1.11.3. Metabolik hastalıklar	31
1.1.11.4. Maligniteler	32
1.1.11.5. Sigara	32
1.1.11.6. Alkol	32
1.1.11.7. Depresyon	32
1.1.11.8. Tedavilerle ilişkili komorbiditeler	33
1.1.12. Laboratuvar	33
1.1.13. Tedavi	33
1.1.13.1. Genel Prensipler	33
1.1.13.2. Topikal Tedavi	35
1.1.13.2.1. Salisilik asit ve diğer keratolitikler	35
1.1.13.2.2. Topikal kortikosteroidler	35
1.1.13.2.3. Topikal Dithranol	36
1.1.13.2.4. Katran	37
1.1.13.2.5. Vitamin D analogları	37
1.1.13.2.6. Tazaroten	38
1.1.13.2.7. Kalsinörin inhibitörleri	39
1.1.13.2.8. Topikal makrolid immunsupresörler	39
1.1.13.3. Sistemik Tedavi	39
1.1.13.3.1. Retinoidler	39
1.1.13.3.2. Metotreksat	41
1.1.13.3.3. Siklosporin	42
1.1.13.3.4. Mikofenolat mofetil	44
1.1.13.3.5. Hidroksiüre	44
1.1.13.3.6. 6-Thioguanin	44
1.1.13.3.7. Diğer sistemik ajanlar	45
1.1.13.4. Fototerapi	45
1.1.13.4.1 Dar bant UVB ile fototerapi	46
1.1.13.4.2 PUVA	47
1.1.13.4.3. 308 nm excimer lazer ile fototerapi	49
1.1.13.5. Biyolojik Tedavi	49
1.1.13.5.1. T hücre veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar	51
1.1.13.5.2. Tümör nekroz faktör sitokinini hedefleyen ajanlar	51
1.1.13.5.2.1. Etanercept	51
1.1.13.5.2.2. İnfliksimumab	52
1.1.13.5.2.3. Adalimumab	52
1.1.13.5.2.4. Ustekinumab	53
1.1.13.6. Kombine, Dönüşümlü ve Aşamalı Tedaviler	53
1.1.13.7. Gelecekteki Tedaviler	56
1.2. Ateroskleroz	58
1.2.1. Tanım	58
1.2.2. Aterosklerotik plak	58
1.2.3. Aterosklerozda endotel hasarı	60
1.2.4. Ateroskleroz belirteçleri	61
1.2.5. Karotis intima media kalınlığı	62
1.2.6. Akıma bağlı dilatasyon	63
1.2.7. Aortik sertlik ve distansibilite	64
1.3. Psoriasis ve Ateroskleroz	65

2. AMAÇ	69
3. GEREÇ VE YÖNTEM	70-75
3.1. Hastalar	70
3.2. Ölçümler	70
3.2.1. Boy ve vücut ağırlığı ölçümü	70
3.2.2. Brakiyal kan basıncı ölçümü	70
3.2.3. Aortik gerilim ve aortik distansibilite ölçümü	72
3.2.4. Karotis intima media kalınlığı ölçümü	72
3.3. Hesaplamalar	73
3.3.1. Beden kitle indeksi	73
3.3.2. Nabız basıncı	73
3.3.3. Aortik gerilim ve aortik distansibilite hesaplaması	73
3.3.4. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ)	73
3.3.5. İstatistiksel yöntem	74
4. BULGULAR	76-81
4.1. Demografik veriler	76
4.2. Laboratuvar değerleri	76
4.3. Vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi	77
4.4. Brakiyal kan basıncı ve nabız basıncı	78
4.5. Karotis intima media kalınlığı	78
4.6. Aortik gerilim	79
4.7. Aortik distansibilite	79
4.8. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ)	80
4.9. Hastalık süresi	81
5. TARTIŞMA	82-103
5.1. Yaş	85
5.2. Cinsiyet	85
5.3. Beden kitle indeksi	86
5.4. Brakiyal kan basıncı ve nabız basıncı	88
5.5. Laboratuvar değerleri	89
5.5.1. AKŞ	89
5.5.2. CRP	90
5.5.3. Kreatinin	91
5.5.4. Lipid profili	91
5.5.5. İdrarda mikroalbumin	93
5.5.6. Kardiyovasküler hastalıklar	93
5.5.6.1. Karotis intima media kalınlığı	95
5.5.6.2. Aortik strain, distansibilite ve arteriyel stiffness	99
5.6. Genel tartışma	102
6. SONUÇ	104-105
7. KAYNAKLAR	106-126

TABLO ve ŞEKİL LİSTESİ

Tablo 1.	Psoriasis'teki kromozomal lokuslar
Tablo 2.	Psoriasis'te tedavi seçenekleri
Tablo 3.	Psoriasis'te biyolojik tedavi stratejileri ve amaçları
Tablo 4.	Psoriasis için geliştirilmiş biyolojik tedaviler
Tablo 5.	Psoriasis ve aterosklerozda rol oynayan faktörler
Tablo 6.	Psoriasis ve kontrol gruplarına ait demografik veriler
Tablo 7.	Laboratuvar değerlerinin ikili gruplar halinde karşılaştırılması sonucu elde edilen <i>p</i> değerleri
Tablo 8.	Karotis intima media kalınlığının hasta sağ / hasta sol; kontrol sağ / kontrol sol; hasta sağ / kontrol sağ; hasta sol / kontrol sol karşılaştırılması sonucu elde edilen <i>p</i> değerleri
Tablo 9.	Aortik gerilim değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen <i>p</i> değerleri
Tablo 10.	Aortik distansibilite değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen <i>p</i> değerleri
Tablo 11.	Farklı yaş alt gruplarında PAŞİ değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen <i>p</i> değerleri
Şekil 1.	Psoriasis'teki patogenezin şematik anlatımı
Şekil 2.	Psoriasis'in tetikleyici bir faktör ile başlayıp klinik tablonun ortaya çıkıncaya dek altta yatan immunolojik mekanizması.
Şekil 3.	Psoriasis'te doğal (innate) ve edinsel (adaptive) immunitenin hastalığın etyopatogenezindeki etkileşimi
Şekil 4.	Psoriatik lezyonlarda immün etkileşimler
Şekil 5 a, b.	Psoriasis'teki (b) histopatolojik değişikliklerin normal deri (a) ile karşılaştırılması
Şekil 6 a, b.	Psoriasis'te histopatolojik görünüm
Şekil 7.	Psoriasis'te T-hücre proliferasyonunu azaltmaya yönelik ilaçların etki mekanizması
Şekil 8.	Aterosklerotik plağın oluşum aşamaları
Şekil 9.	Aterosklerotik plağın maturasyonu. Endotel hücrelerin enflamatuar aktivasyonu ve birçok kemoatraktan maddenin etkisiyle monositler subintimal tabakaya göç ederler
Şekil 10.	Psoriasis'te erken aterosklerotik değişikliklerin araştırılmasına ilişkin olgu rapor formu
Şekil 11.	Parasternal uzun eksen görüntülerde, aort kapağının yaklaşık 3 cm üzerinden M-mod ekokardiyografi ile ölçülen çıkan aort sistolik (S) ve diyastolik (D) çapları
Şekil 12.	PAŞİ değerlendirme formu

KISALTMALAR

ABD:	Akıma bağılı dilatasyon
AKŞ:	Açlık kan şekeri
APC:	Antigen Presenting Cell (Antijen Sunucu Hücre)
Ark:	Arkadaşları
BKİ:	Beden Kitle İndeksi
CRP:	C-reaktif protein
DİF:	Distal interfalangeal
DM:	Diabetes mellitus
FDA:	Food & Drug Administration (İlaç ve Gıda Dairesi)
HDL-K:	High Density Lipoprotein Cholesterol (Yüksek Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü)
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
HT:	Hipertansiyon
IFN:	İnterferon
IL:	İnterlökin
İR:	İnsülin Rezistansı
LDL-K:	Low Density Lipoprotein Cholesterol (Düşük Dansiteli Lipoprotein Kolesterolü)
KAH:	Koroner Arter Hastalığı
KİMK:	Karotis İntima Media Kalınlığı
KKY:	Konjestif Kalp Yetmezliği
Krea:	Kreatinin
MKF:	Metakarpofalangeal
MTF:	Metatarsofalangeal
µalb:	İdrarda mikroalbumin
Mİ:	Miyokard İnfarktüsü
MTX:	Metotreksat
NK:	Natural killer
NK-R:	Natural killer reseptörleri
NO:	Nitrik oksit
PA:	Psoriatik artrit
PAŞİ:	Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PİF:	Proksimal interfalangeal
SPSS:	Statistical Package for the Social Sciences (Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi)
SVO:	Serebrovasküler olay
TG:	Trigliserid
TGF:	Transforming Growth Factor (Transforme Edici Büyüme Faktörü)
TK:	Total kolesterol
TNF:	Tumor Nekroz Faktor
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü)

ÖZET

Psoriasis'li Hastalarda Erken Aterosklerotik Değişikliklerin Araştırılması

Dr. Burcu DÜNDAR

Dermatoloji AD, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Inciraltı/İZMİR

Psoriasis, kronik ve tekrarlayıcı seyirli, özellikle saçlı deri ve ekstansör alanlara yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı eritemli, skuamlı papüler lezyonlarla kendini gösteren genetik, enflamatuar bir dermatozdur. Ateroskleroz ise çeşitli sitokin ve kemokinlerin pro veya anti-aterogenik faktörler olarak yer aldığı immun hücre infiltrasyonu gösteren kronik, enflamatuar bir hastalıktır.

Bu çalışmada, çocukluk ve genç yaş dönemlerinde ateroskleroz sonucu salınan proenflamatuar sitokinlerin psoriasis'i tetikleyip aktive edebileceği, psoriasis seyrinde salınan sitokinlerin erken vasküler hasar oluşumunu tetikleyebileceği düşüncesiyle, genç psoriasis'li hasta popülasyonunda erken ateroskleroz bulgularının araştırılması amaçlanmıştır.

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve psoriasis tanısı almış 6-40 yaş arasındaki 66 hasta, hasta grubunda; 6-40 yaş aralığında psoriasis'i bulunmayıp başka nedenlerle polikliniğe başvuran 66 hasta ise kontrol grubunda değerlendirildi. Her bir hasta ve kontrol grubu için yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, brakiyal kan basıncı, açlık kan şekeri, serum CRP, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, idrarda mikroadbunin, aortik gerilim, aortik distansibilite ve karotis intima media kalınlığı ölçüldü. Buna ek olarak hasta grubundaki hastaların PAŞİ skorları ve hastalık süreleri kaydedildi.

Hem hasta hem de kontrol grubundan elde edilen demografik veriler, laboratuvar değerleri, karotis intima media kalınlıkları ve aortik gerilim ile aortik distansibilite değerleri farklı yaş alt grupları için (6-10; 11-20; 21-30; 31-40) birbirleriyle karşılaştırıldı.

Hasta ve kontrol grupları arasında her bir yaş alt grupları için yapılan ikili karşılaştırmalarda, karotis intima media kalınlıkları, aortik gerilim ve aortik distansibilite açısından farklı yaş grupları için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0,05$). Buna ek olarak, hastalık

süresi ve PAŞİ değerlerinin artışı ile karotis intima media kalınlığı, aortik gerilim ve distansibilite arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

Bu bulgu, psoriasis'in şiddetinin artışında etkili olduğu düşünülen proenflamatuar sitokinlerin aterosklerotik lezyonların oluşumuna katkıda bulunarak aortik gerilimi artırıp aortik distansibiliteyi azalttıkları şeklinde yorumlanabilir. Bu doğrultuda, genç psoriasis'li hasta popülasyonunda aortik gerilim ve aortik distansibilitenin hesaplanmasının, erken ateroskleroz bulgularının saptanmasında yararlı olabileceği kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, metabolik sendrom, ateroskleroz

SUMMARY

Investigation of Early Atherosclerotic Changes in Patients with Psoriasis

Dr. Burcu DÜNDAR

Department of Dermatology, Dokuz Eylül University, School of Medicine
İnciraltı/İZMİR

Psoriasis is a genetic, inflammatory dermatosis that reveals a chronic and recurrent course presenting with sharp-lined erythematous, squamous papular lesions tending to localize particularly on hairy skin and extensor areas.

The aim of this study was to investigate early findings of atherosclerosis in a young population of patients with psoriasis due to the presumption of proinflammatory cytokines which are released in childhood and early adulthood that may trigger and worsen both psoriasis and atherosclerosis.

Sixty six patients between the ages of 6 and 40 admitted to the dermatology outpatient clinic of the School of Medicine, Dokuz Eylül University who are diagnosed with psoriasis, and 66 patients between the ages of 6 and 40 admitted to the same outpatient clinic for other reasons were evaluated in the patient group and the control group respectively. For each patient and control groups, age, sex, height, body weight, brachial blood pressure, fasting blood glucose, serum CRP, creatinine, total cholesterol, HDL, LDL, triglycerides, urine microalbumin, aortic strain, aortic distensibility, and carotid intima media thickness were measured. In addition, the PASI scores and duration of psoriasis were recorded in the patient group.

Demographic data, laboratory values, carotid intima media thickness aortic, aortic strain and aortic distensibility values obtained from both patients and the control group were compared in terms of different age subgroups (6-10, 11-20, 21-30, 31-40).

Statistically significant difference was found when carotid intima media thickness, aortic strain and aortic distensibility were compared for the paired patients and control groups in terms of different age groups ($p < 0.05$). In addition, duration of psoriasis and increased PASI scores showed a positive correlation between carotid intima media thickness, aortic strain, and distensibility ($p < 0.05$).

One can conclude that proinflammatory cytokines which were thought to be effective in severity of psoriasis may contribute atherosclerotic lesions by increasing aortic strain and reducing aortic distensibility and early vascular damage may cause the predisposition of the patient to some diseases with increasing age.

We believe that aortic strain and aortic distensibility may be useful in revealing early atherosclerotic findings in the young population of patients with psoriasis.

Keywords: Psoriasis, metabolic syndrome, atherosclerosis

GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Psoriasis, kronik ve tekrarlayıcı seyirli, özellikle saçlı deri ve ekstansor alanlara yerleşmeye eğilimli, keskin sınırlı eritemli, skuamlı papüler lezyonlarla kendini gösteren genetik, enflamatuvar bir dermatozdur (1).

1.1.2. Tarihçe

Psoriasis çok eski bir hastalık olmasına karşın 19. yüzyıla kadar lepra ile karıştırılmıştır. Psoriasis ile ilgili ilk tanımlamalar Hippocrates (M.Ö. 460-377) tarafından yapılmıştır, ancak tanımladığı klinik tablo lepra, ekzema ve tuberkular lupus'a da uymaktadır. Birçok tarihçiye göre, Yunanca kaşınmak anlamına gelen "psora" terimini ilk kez Galen kullanmıştır. Celsus (M.Ö. 25-M.S.45), 1. yy.da impetigo'nun dördüncü varyantı olarak psoriasis'e benzer bir deri hastalığı tanımlamıştır. Daha sonra R. Willan (1757-1812), 1798'te lepra greacorum ve psora lepra adlarıyla iki ayrı antite tanımlayarak lepra ve psoriasis'i ayırmış ve psoriasis'in klasik klinik tanımlamasını yaparak ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Ferdinand von Hebra (1816-1880) 1841'de hastalığın tek bir antite olduğunu bildirmiş ve "psoriasis" sözcüğünü bu özel hastalığa veren ilk kişi olmuştur. Rus dermatologlar 19. yy.da, hastalığın sadece deri ile değil iç organlar, metabolizma ve sinir sistemi ile de ilişkili olabileceğini ortaya atmışlardır (2).

1.1.3. Prevalans

Hastalığın prevalansı dünyanın çeşitli bölgelerinde %1-3 arasında değişmektedir (3). Avrupa'da ve Kuzey Amerika'daki beyazlarda daha sık görülürken, Amerika'daki siyahlarda daha seyrek, Latin Amerika yerlilerinde ve Samoa'lılarda yok denecek kadar azdır (3). Avrupa'da en sık Danimarka ve Faeroe Adaları'nda görülür. Çin'de görülme oranı ise %0,4 kadardır. ABD'de her yıl 150000 hastaya psoriasis tanısı konmaktadır.

Psoriasis, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir. Hastalık sıklıkla 15-30 yaş aralığında görülse de her yaşta ortaya çıkabilir. On yaşın altında nadir olsa da bebekler ve yaşlılarda da hastalık başlangıcı izlenebilmektedir. Aile öyküsünün olduğu olgularda hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkabilir (3).

1.1.4. Etyoloji

Psoriasis, tarihsel olarak epidermal keratinositlerin bozukluğundan kaynaklanan kronik bir enflamatuar hastalık olduğu düşünülmüş, yapılan son çalışmalar psoriasis'in immun sistemin önemli rol oynadığı bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. Psoriasis'te, birçok biyokimyasal, immunolojik ve vasküler nedenlere bağlı olarak epidermal büyüme ve diferansiyasyonda değişiklikler oluşur (1,2).

Psoriasis'in başlangıç yaşındaki farklılıkların, patogenetik olarak iki farklı formunun bulunmasından kaynaklandığı ileri sürülmüştür. Buna göre Tip I psoriasis, HLA-Cw6 gibi bazı sınıf I antijenlerin varlığında, genetik komponentin ağırlıklı olduğu, 40 yaşın altında ortaya çıkan ve daha şiddetli seyir gösterirken Tip II psoriasis daha ileri yaşlarda ortaya çıkar, HLA antijen varlığı göstermez ve daha hafif seyirlidir (1,2).

Psoriasis multifaktoriyel bir hastalıktır. Güçlü genetik bağlantısının yanında bazı çevresel faktörler de etiyolojisinde rol oynamaktadır. Enfeksiyon, travma, ilaçlar (beta-blokerler, lityum, anti-malaryal ilaçlar, interferon), sigara, stres, nemlilik, soğuk, diyet ve obezitenin psoriasis ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (1,4,5)

1.1.4.1. Enfeksiyon

Yapılan çalışmalar hastalığın başlamasında ve yaygınlaşmasında bakterilerin rolü bulunabileceğini göstermektedir. Staphylococcus ve Streptococcus'larla kolonizasyon ve enfeksiyonun psoriasis'i şiddetlendirdiği saptanmıştır. Kronik plak tipi psoriasis olgularının yarısından fazlasında deride Staphylococcus aureus bulunduğu gösterilmiştir. Stafilokokkal deri enfeksiyonlarının da psoriasis'i şiddetlendirdiği belirlenmiştir. Bakteriyel enfeksiyonla psoriasis arasındaki en belirgin ilişki guttat psoriasis'te gözlenmektedir (6).

Bakteriyel infeksiyonlarla psoriasis arasında belirlenen kuvvetli ilişki üzerine sonraki çalışmalar bakterilerin psoriasis patogenezinin hangi mekanizmalarla katkıda bulunduğunun araştırılmasına yoğunlaşmıştır. Streptokokkal pirojenik ekzotoksinler ve stafilokokkal enterotoksinlerin superantijen rolü oynadığı bilinmektedir. Bu bakteriler superantijenik özellikleriyle deride aktif T hücreleri ve monositler içeren enflamatuvar deri lezyonları meydana getirebilmektedir. Superantijen terimi T hücreleri ve makrofajların kuvvetli uyarıcısı olan bir mikrobiyal protein ailesini tanımlamak için kullanılmaktadır. Superantijenler MHC Class II moleküllerine bağlandıklarında T hücrelerini özel TCR V β gen segmentlerini eksprese etme yoluyla uyarmaktadırlar. Bu şekilde büyük miktarda T hücresi aktive etme yetenekleri yanında superantijenlerin, T hücrelerinden bağımsız olarak, keratinositleri de içeren MHC class II eksprese eden hücrelerden sitokin üretimini uyardığı ve aktive ettiği gösterilmiştir. Superantijenlerle psoriasis arasındaki ilişki çeşitli bildirilerle kuvvetlenmiştir. Bir çalışmada akut guttat psoriasis olgularında farinkste streptokokkal pirojenik ekzotoksin serotip C (SPEC veya kızıl-tip C) oluşturan A grubu streptokoklar izole edilmiş, bu olgularda lezyonlu deride artmış sayıda V β 2 eksprese eden T hücreleri saptanmıştır. Farklı iki grubun yaptığı çalışmalarda ise, psoriasis'li olgularda normal alanlardan elde edilen deri greftlerinin immun yetmezlikli farelere transplantasyonu sonrasında bu farelere otolog superantijenle muamele edilmiş immunositler enjekte edildiğinde, greftte psoriasis benzeri tablo geliştiği belirlenmiştir. Bu bulgular, superantijen stimülasyonunun psoriasis'i başlatabildiğini düşündürmektedir. Yeni bir *in vivo* insan çalışmasında da keratinositlerdeki HLA-DR ekspresyonunun superantijenlere enflamatuvar deri yanıtlarını arttırdığı gösterilmiştir (7-9).

1.1.4.2. Travma

Mekanik, fiziksel, allerjik veya başka kaynaklı travmanın psoriasis lezyonu oluşumundaki rolü ilk kez Koebner tarafından tanımlanmış ve “Koebner Fenomeni” olarak isimlendirilmiştir. Her tür kutan travma, irritasyon, dermatoz ve bazı tedavi yöntemleri olguların %30-50'sinde Koebner yanıtı oluşturmaktadır. Fenomen, genellikle travmadan 10-14 gün sonra ortaya çıkmaktadır. Ancak reaksiyonun gelişimi için hem epidermal hem de dermal travma oluşması gerekmektedir (6,10).

1.1.4.3. İlaçlar

Beta blokerler, lityum, antimalaryallar ve nonsteroidal antienflamatuarlar gibi bazı ilaçların psoriasis'te presipitasyon, ekzaserbasyon ve tedavi direncine yol açtığı bildirilmiştir. Buna psoriasis'teki cAMP, lökotrien, prostaglandin sentez değişiklikleri, bozulmuş lenfokin salınımı ve hipersensitivite reaksiyonlarının ya da endogen Koebner fenomeninin yol açtığı düşünülmektedir. Ayrıca psoriasis tedavisinde kullanılan antralin, kömür katranı, UV veya PUVA'nın ekzaserbasyona yol açabildiği veya sistemik ya da geniş alana topikal yolla uygulanan potent kortikosteroidlerin kesilmesinin özellikle püstüler psoriasis oluşumuna neden olduğu gözlenmektedir (1,11,12).

1.1.4.4. Diğer Faktörler

Puberte ve menapozda insidens artmaktadır. Gebelikte iyiye gittiği gibi relaps gösteren olgular bildirilmiş, psoriasis pustulosa generalisata'nın gebelikte ve yüksek doz progesteron tedavisiyle provokasyonu gösterilmiştir. Hipokalseminin de presipitan etkisi bildirilmiştir. Ayrıca hastalık kış aylarında şiddetlenmekte, yazın güneş etkisi ile düzelebilmektedir (1). Bazı hastalarda ise güneş ışınları ile şiddetlenme bildirilmiştir. Psoriasis'li olgularda fotosensitivite prevalansının %5,5 oranında olduğu belirlenmiştir. Bu hastaların da %40 kadarı polimorf ışık erupsiyonu öyküsü vermiştir. Bu olgularda da PUVA yararlı olabilmektedir (13).

Stresin rolü psoriasis'te yıllarca tartışılmıştır. Ancak uygun yöntemle yapılmış ve geçerli psikometrik enstrumanlarla sonuca ulaşılmış bir çalışma da bulunmamaktadır. Psikolojik stres içindeki olguların stressiz olgulara göre PUVA tedavisinden daha az fayda gördükleri gibi dolaylı verilerle stresin psoriasis'teki rolü vurgulanmak istenmiştir (14). Sigara ve alkolün psoriasis'teki olumsuz rolleri çeşitli çalışmalarda bildirilmiş, ancak başka araştırmalarda da çelişkili sonuçlar elde edilmiştir (1,15). HIV enfeksiyonunun seyrinde psoriasis ve psoriatik artrit şiddetlenmektedir (16).

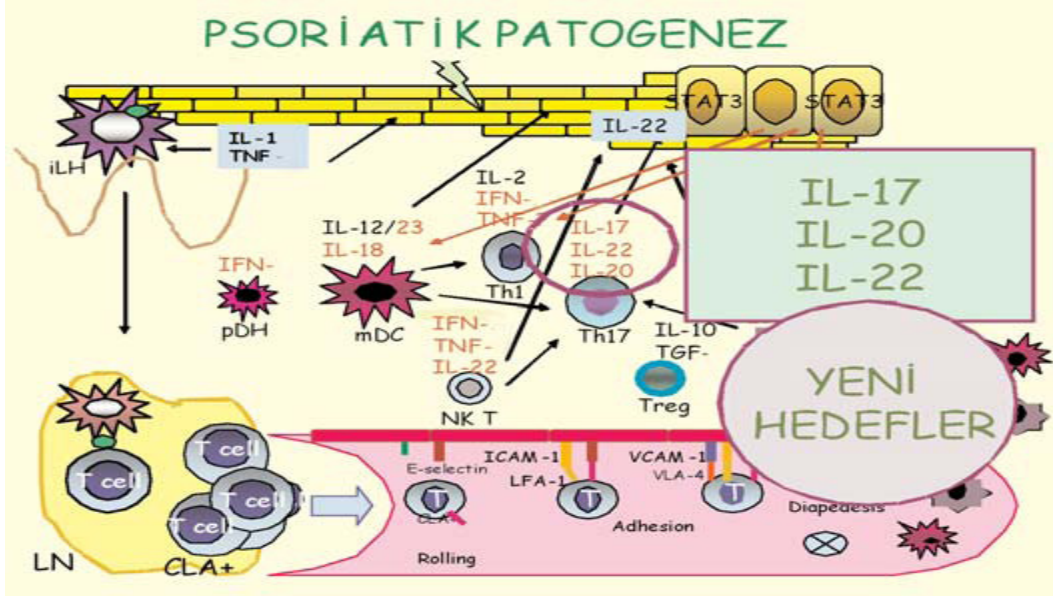
Bunlardan başka çeşitli metabolik faktörlerin de psoriasis patogenezinde rolü olduğu ileri sürülmüştür. cAMP değişikliği dışında, hücre proliferasyonunu arttıran putresin, spermin ve spermidin gibi poliaminler lezyonlu deride artmış bulunmaktadır. Lezyonlarda artışı gösterilen bir başka mediyatör grubu da proteazlardır. Plazminogen aktivator ve katepsinler

hücre proliferasyon ve diferansiyasyonunda etki yapmaları yanında enflamasyon medyatörlerini de toplamaktadırlar. Yine lezyonlarda araşidonik asit de artmış bulunmaktadır. Psoriasis'te araşidonik asidin lipoksigenaz yoluyla metabolize olduğu, ortaya çıkan PGE₂, 12-HETE ve LTB₄'ün enflamasyona neden olduğu bildirilmiştir (1,17).

1.1.5. Patogenez

1980'lerin başına dek psoriasis'in epidermal keratinosit proliferasyonu ve bunun tetiklediği derideki enflamatuar infiltrasyon olduğu düşünülmektedir. Son yapılan çalışmaların ışığı altında, günümüzde psoriasis'in patogenezinde hücrel adaptif immun yanıtın önemli rol oynadığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Psoriasis'teki infiltrasyonun CD4 ve CD8 pozitif T-hücrelerden oluştuğu gösterilmiştir. Psoriatik deride, lökosit adezyonuna olanak sağlayan adezyon molekülleri çok miktarda eksprese edilir. Dermal kapillerlerden salınan E-selektin ile birlikte epidermal keratinositlerden salınan intersellüler adezyon molekülü lökosit adezyonunu sağlar. Th1 yolundaki interferon- γ , interlökin 2 ve interlökin 12 psoriasis plaklarında sıkça görülür. Derideki infiltratların çoğu effektor CD45 RO⁺ ten oluşur. Bununla birlikte enflamatuar yanıtı tetikleyen herhangi bir otoantijen ya da immunojen tanımlanmamıştır (18,19).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, psoriatik plakların oluşumunda ve devam etmesinde hem doğal hem de edinsel immunitenin rol oynadığını göstermektedir. Epidermal hiperplazi doğal immunitenin temel komponentini oluşturmaktadır. Natural killer hücreler ve natural killer T-hücreler, psoriasis'te derideki enflamasyonun bir parçasıdır. Derideki Langerhans hücreleri, dermal faktör XIIIa-pozitif dendritik hücreler ve plazmasitoid dendritik hücrelerin normal deride var olmayıp psoriatik deride bulunduğu gösterilmiştir. Plazmasitoid dendritik hücreler, CD123 ve HLA-DR eksprese ederek interferon α salgırlar ve teorik olarak doğal ve edinilmiş immunité arasında bağlantı oluşturlar. Katelisidin ve β -defensin gibi endojen anti-mikrobiyal peptidler, atopik dermatitin aksine psoriasis'te daha fazla eksprese edilir (20-22). Bu durum, psoriatik derinin atopik dermatitli derinin aksine daha az sekonder infekte olmasıyla açıklanabilir. Doğal immunitenin kilit proenflamatuar sitokini olan TNF α , psoriasis'te yükselmiştir (23). Bu, anti-TNF'ye dayanan biyolojik tedavilerin temelini oluşturmaktadır. Psoriasis'teki patogenezin şematik anlatımı Şekil 1'de özetlenmektedir.



Şekil 1. Psoriasis'teki patogenezin şematik anlatımı (18).

1.1.5.1. Derinin adaptif yanıtlarında doğal (innate) immunitenin rolü

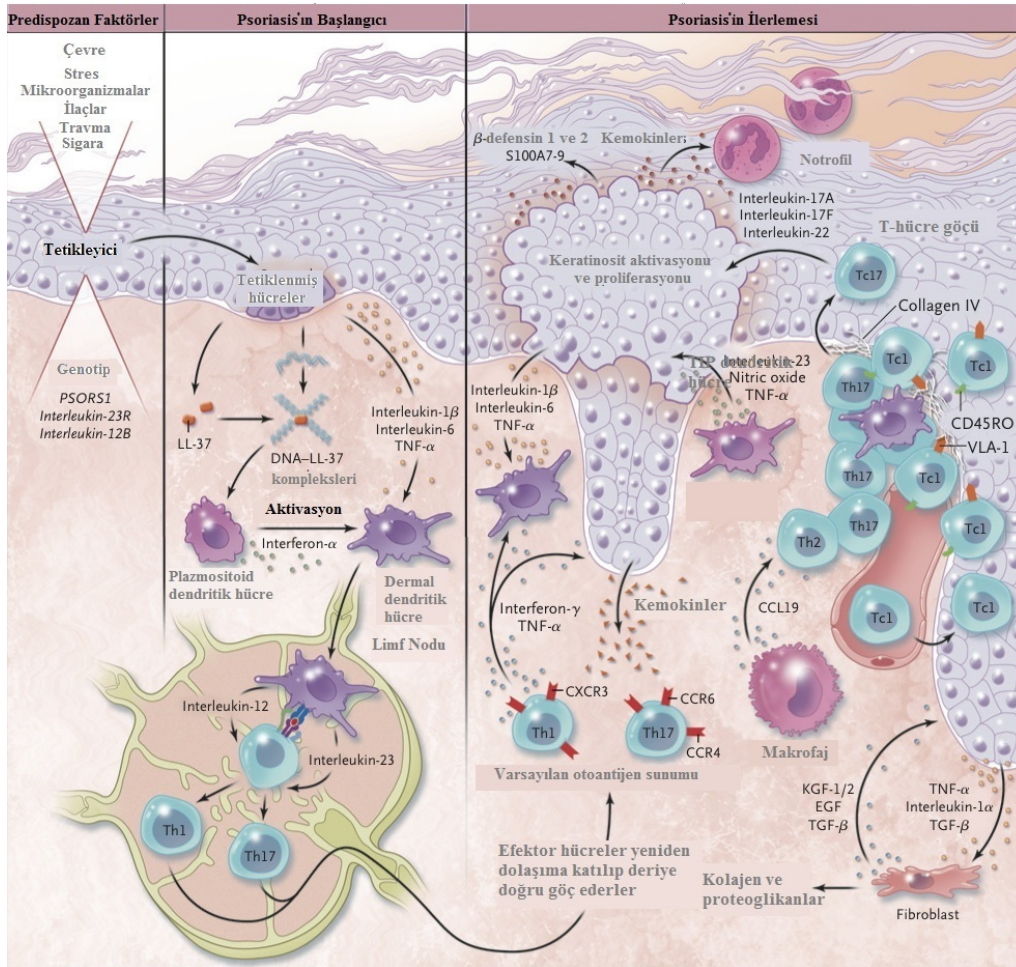
Deri, diğer organların tersine çok sayıda yaşamı tehdit eden infeksiyöz ajanlarla karşılaştığından doğal ve edinsel immunité gibi koruyucu stratejilere sahiptir. Derideki temel anti-infeksiyöz koruyucu kalkan stratum korneumdur. Stratum korneum terminal keratinosit farklılaşması gösteren nukleussuz hücrelerden meydana gelmektedir. Çapraz bağlı proteinöz hücre zarfları ve başlıca seramidler, serbest yağ asitleri ve kolesterolden oluşan ekstrasellüler lipid lamelleri göstermektedir. Bu biyolojik örtü, örneğin, deriye selofan bandlar yapıştırılıp kaldırılmak suretiyle uzaklaştırılacak olursa bariyer fonksiyonu bozulmakta, transepidermal su kaybı ve kalsiyum iyon dengesinde değişiklik ortaya çıkmaktadır. Bu hafif travma derinin bakterilere ve/veya bunların sekrete ettiği superantijen gibi ürünlere geçirgen hale geçmesine yol açmaktadır. Deride bariyer fonksiyonu bozulduğunda ilk koruyucu yanıt olarak lipid ve hidrolitik enzim içeren lamellar cisimcikler salınmakta, bununla birlikte TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler sekrete olmaktadır. Erken yanıtlar antimikrobiyal ajan sekrete eden nötrofillerin akımını, keratinositlerin antibakteriyel defensinleri üretmelerini ve stratum korneumun eksfoliasyonundaki artışı da içermektedir. Sağlıklı bireylerde bu doğal yanıtlar deri homeostazını kolayca restore etmektedir. Ancak psoriasis'e genetik predispozisyon gösteren bireylerde yeni lezyonlar meydana gelmekte, bunlar on yıllarca sürebilmektedir. Oluşan psoriatik plakta stratum granulosum bulunmamasına, normal stratum korneumun olmamasına

rağmen, yani yapısal kalkanın değişmesine rağmen olgun psoriatik plak da infeksiyöz organizma istilasına direnç göstermektedir. Bu direnç için bir olası açıklama, özellikle “natural killer” reseptörleri (NKR) eksprese eden T hücreleri olmak üzere hücrel immun sistem üyelerinin kompensatuar yanıtıdır. Psoriasis patogeneğinde immunositlerin rol oynadığını düşünmek için 3 başlıca neden bulunmaktadır. İlk olarak, transgenik farelerde çeşitli tiplerde epidermal bariyer defekti oluşturulabilmesine karşın bu alanlarda psoriatik plak oluşmamaktadır. Örneğin, keratin-10 “knockout” farelerde hayvan olgunlaşırken deride hiperkeratoz geliştiği halde stratum granulosum kaybı ya da rete uçlarının uzaması ve anjiyogenik doku reaksiyonu gibi diğer psoriasis stigmaları meydana gelmemektedir. Bundan dolayı mevcut bilgiler, psoriasis'teki bariyer defektinin neden değil sonuç olduğunu, aktif immunositlerin infiltrasyonu ve bunların salgıladığı sitokinlerin epidermisteki aberran diferansiyasyon programını tetiklediğini ortaya koymaktadır. İkincisi, selektif olarak aktif T hücrelerini hedefleyen birçok ilaç etkin biçimde psoriasis remisyonu sağlayabilmektedir. Üçüncüsü, üst solunum yolu infeksiyonu gibi primer deri infeksiyonu dışı olaylarda psoriatik olgularda çok sayıda yeni deri lezyonu gelişebilmektedir. Bu, olasılıkla bakteriyel infeksiyona yanıt olarak oluşmuş aktif T hücrelerinin farinksten çıkarak Th-1 tipi sitokinleri oluşturacakları deriye göçlerine bağlı olarak oluşmaktadır. Benzer şekilde epidermiste sürekli IFN- γ oluşturan farelerde deride büyük bariyer defektleri oluşmaktadır. Genetik predispozisyon gösteren bireylerde intraepidermal IFN- γ enjeksiyonlarının psoriatik lezyon oluşumunu tetikleyebildiği gösterilmiştir. Keratin-10 knockout farelerdeki bozulmuş bariyerde keratin profilinin değiştiği, psoriatik plaklarda karakteristik olarak bulunan keratin-17 eksprese ettikleri görülmektedir. In-vivo ve in-vitro IFN- γ uygulamaları da keratin-17 ekspresyonunu uyarmaktadır (24).

1.1.5.2. Doğal (innate) immuniteye dayalı psoriasis modeli

İnsanda birçok patojen direnci gösteren genetik anomali bulunmaktadır. Bu bakış açısıyla, psoriasis'in koruyucu mekanizmaların devreye girmesiyle oluştuğu düşünülebilir. Epidermal defekti izleyen hangi yanıtların meydana geldiği önemlidir. Doğal immuniteye dayalı reaksiyonlar, daha önce bahsedilen keratinosit ve nötrofil temelli yanıtlardan farklı olarak bir back-up (destek) sistemini andırmaktadır. Deride, yüzey NKR'leri ve T hücre reseptörleri (TCR) eksprese eden ve daha önce gözden kaçırılmış bulunan özel bir T hücre alt grubu bulunduğu gösterilmiştir. Bu NK-T hücreleri, olasılıkla, NKR'leri aracılığıyla doğal (innate)

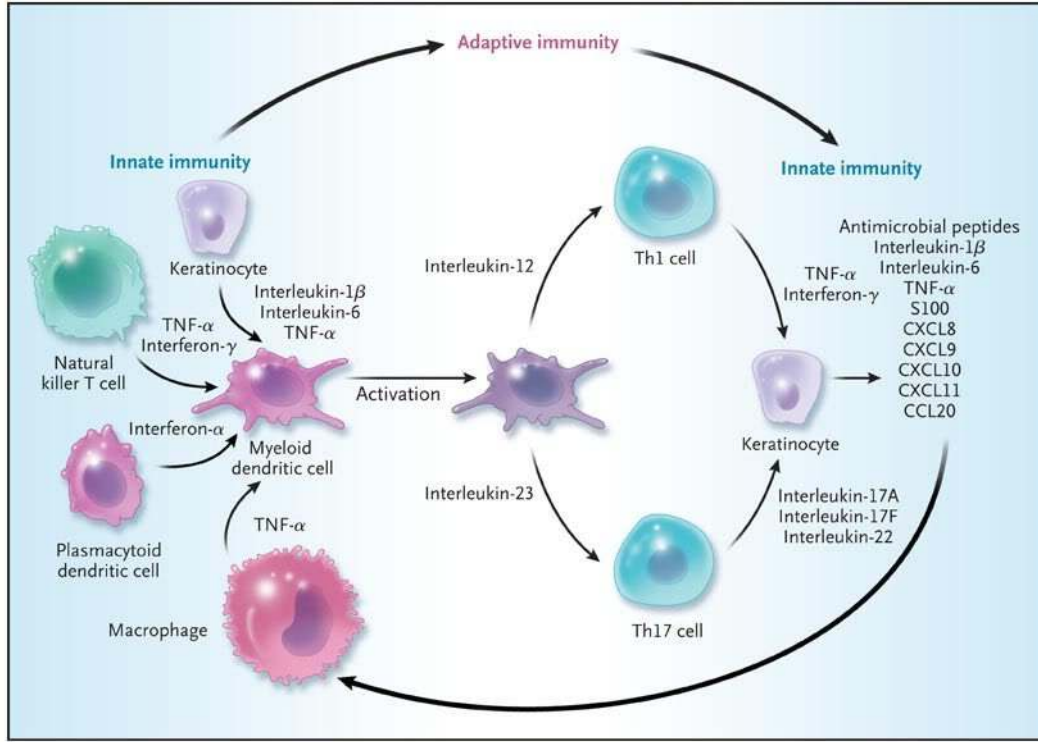
ve TCR'leri aracılığıyla da edinisel immunité arasındaki bağı temsil etmektedirler. NK-T hücreleri akut ve kronik psoriatik plaklarda bulunmaları yanında, CD1d⁺ keratinositlerle kültüre edildiklerinde yüksek miktarda IFN- γ oluşturabilmektedirler. Ayrıca, belli α -galaktozilseramid gibi glikolipidlerin, CD1d ile ilişkili NK-T hücrelerinin IFN- γ üretimini arttırdığı gösterilmiştir. Bariyer bozulması ile bakterial superantijenler orta-alt epidermise ulaşmakta, stratum korneum orijinli birçok glikolipid alttaki sitokinle aktive olmuş keratinositlerle karışmaktadır. Olasılıkla, CD1d'ye sınırlı glikolipide yanıt veren NK-T hücrelerince üretilen IFN- γ , keratinosit kökenli TNF- α ile sinerji oluşturarak bir sitokin ağı meydana getirmekte, bu da epidermal bariyerdan oluşan mikroorganizma istilasını elimine etmeyi kolaylaştırmaktadır (25). Ayrıca, lezyon oluşumu sırasında ortaya çıkan glikolipid antijenler NK-T hücrelerinin keratinositlerle etkileşimini artırarak bir kısır döngü yaratmaktadır (18,19,24,26,27). Tetikleyici bir faktör sonrası psoriasis'in ortaya çıkıp hastalığın seyri boyunca meydana gelen immunolojik süreçler Şekil 2'de yer almaktadır (28).



Şekil 2. Psoriasis'in tetikleyici faktör ile başlayıp klinik tablo ortaya çıkıncaya dek immunolojik mekanizması (28).

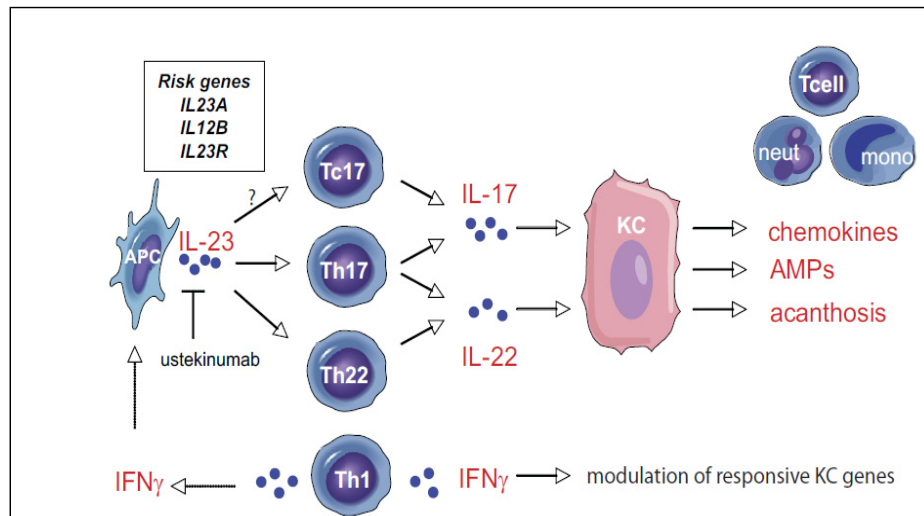
Bu yeni psoriasis modelinin temeli, NK-T hücrelerinin rol oynadığı kompansatuar immün yanıtla defektif bariyer fonksiyonunun ilişkilendirilmesidir. Derideki lokalize NK-T hücre yanıtı, lokal infeksiyon olmasa da değişen bariyere aşırı yanıtla eğilimli bir “erken uyarı” tipi destek sistemi olarak değerlendirilebilir. Bu aşırı deri reaktifliği antibiyotik öncesi çağlarda faydalı olsa da günümüzde bu durum ortadan kalkmıştır. Bu aşırı yanıt hali nedeniyle lokal olarak aktive olan NK-T’ler başlangıç alanından uzaklaşarak lezyonsuz alana yayılmakta, bu da psoriatik lezyonları çoğaltmaktadır. Bakteriyel farinjitten sonra yeni psoriatik deri lezyonlarının ortaya çıkması sadece superantijenlerin T hücrelerinde deriye yerleşme (skin homing) reseptörlerinin ekspresyonunu indüklemesi değil, aynı zamanda T hücrelerinde NKR ekspresyonunu uyarması da olabilir. NKR eksprese eden T hücreleri kanda belli bir kritik eşiğin üzerine çıktığında deriye girmekte, CD1d eksprese eden keratinositlerle temasları IFN- γ üretimini uyarmakta, bu sitokinin etkisiyle derideki aberran diferansiyasyon programı tetiklenmektedir. Yeni psoriatik lezyonun bu ters-yüz biçimde oluşumu stratum korneumun fiziksel olarak bozulması sonucu aynı sitokin şelalesinin işlemesiyle ilerlemektedir. Böylelikle, keratinositlerce oluşturulan defektif bariyer formasyonu ve şiddetlenmiş NK-T hücre yanıtı beraberce psoriatik plak meydana getirerek infeksiyöz patojenlerin yayılması problemini çözmektedir. İnfeksiyon direncine ilaveten, psoriatik plaktaki keratinositler -bir bakış açısıyla koruyucu kalkan olmanın özelliği olarak- apoptoza da direnç göstermektedirler. Plaklar antralin, katran, UV, kronik immunsupresyon gibi uygulamalara rağmen transformasyon da göstermemektedir. Bunlar hücrel yaşlanma belirtilerini andırmaktadır (24).

Psoriasis'te doğal (innate) ve edinsel (adaptive) immunitenin hastalığın etyopatogenezindeki etkileşimi Şekil 3'te yer almaktadır.



Şekil 3. Psoriasis'te doğal (innate) ve edinsel (adaptive) immunitenin hastalığın etyopatogenezindeki etkileşimi (28)

Psoriatik lezyonlarda immün etkileşimler Şekil 4'te gösterilmektedir. Antijen sunucu hücreler (APC) IL-23 üretir ve Th17, Th22 ve olasılıkla Tc17 hücrelerini IL-17 ve IL-22 salgılamak üzere stimüle ederler. IL-17'ye yanıt olarak keratinositler T hücreleri, nötrofilleri ve mononükleer hücreleri lezyona toplayan proenflamatuvar kemokinleri salgılanmasını düzenlerler. IL-22 ise epidermal akantozu uyarır (18,19,26,27).



Şekil 4. Psoriatik lezyonlarda immün etkileşimler (28).

1.1.6. Genetik

Psoriasis, multifaktöriyel kalıtım gösteren ve çevresel faktörlerden de etkilenebilen komplike bir genetik hastalıktır. Ailesel genetik linkler sayesinde psoriasis'le ilişkili kromozomal bölgeler belirlenmiş ve bunlar PSORS (Psoriasis Susceptibility) olarak 1'den 10'a kadar sıralanmışlardır. Bu gen lokusları Tablo 1'de yer almaktadır.

Katedilen gelişmeler sayesinde insan genomu üzerinde tek nukleotid polimorfizmini saptamak üzere gen haritalamaları yapılmaya başlanmıştır. Bu doğrultuda, hastalıkların genetik patogenezi ortaya koymak üzere tüm genom birlikteliği çalışması (GWAS: Genome-wide Association Study; WGAS: Whole Genome Association Study) yapılarak farklı bireylerde tek nukleotid polimorfizmi araştırmaları yapılmaktadır. GWAS çalışmasında yer alan otörler, Tip I psoriasis'te kromozom 6p21.3'te, MHC HLA-C bölgesi içinde en kuvvetli birlikteliğin olduğu saptanmıştır (PSORS1). HLA-Cw6 allel varyantları hastalığın ailesel kümelenmesinde %33-50 arasında katkıda bulunmaktadır (29).

Tanım	Kromozomal lokus
PSORS1	6p21.3
PSORS2	17q25
PSORS3	4q
PSORS4	1q21
PSORS5	3q21
PSORS6	19p13.2
PSORS7	1p
PSORS8	16q
PSORS9	4q31-q34
PSORS10	18p11.23

Tablo 1. Psoriasis'teki kromozomal lokuslar

Başka çalışmalarda, başka kromozomlardaki çeşitli lokusların HLA-C, IL12B, IL23R ve β -defensinler gibi çeşitli moleküllerin psoriasis'teki immun yanıtta rol oynadığı, T hücreleri ve keratinositlerden eksprese olduklarını göstermiştir. Psoriasis'te hastalığın epidermal keratinositlerdeki bir anomaliye mi yoksa kemik iliği orijinli immunositlere bağlı olarak mı olduğu konusu öteden beri tartışmalıdır. Ancak bu ayırım da şüphelidir. Çünkü aktif keratinositlerle immunositler arasında etkileşim de bulunmaktadır. Bu iletişim hemen lezyon oluşumuyla başlamakta, olgun psoriasis plağı gelişimiyle sonlanmaktadır. Bu belirsizlik başka soruları da akla getirmektedir. Bu doğrultuda psoriasis'in normal stratum korneum oluşturamayan, bu nedenle de koruyucu fizyolojik bariyer meydana getiremeyen keratinositlerin hasara karşı terminal diferansiyasyon yanıtındaki bir primer defekti olduğu ya da psoriasis'te ortaya çıkan aberran keratinosit diferansiyasyon programının patojenik immunositlerin etkisiyle oluştuğu düşünülebilir (29).

Psoriasis patogenezinde immunoloji ve enflamasyonu merkeze oturtan ve yeni “biyolojik tedavileri” geliştiren yaklaşımın hatalı olabileceği 2 çalışma ile gösterilmiş bulunmaktadır. Taş ve Avcı'nın psoriasis tedavisinde cyclopamine etkinliğini araştırdıkları çalışmada cyclopamine 1 güne kadar kısalan olağanüstü etkinlikle psoriatik lezyonları silerken en erken olaylardan biri enflamasyon hücrelerinin ortadan kalkışı olmuştur. Cyclopamine, hücre proliferasyonu ve diferansiyasyonunu düzenleyen temel genleri içeren Hedgehog sinyal yolunun selektif blokeridir. Bu sinyal ileti yolu kök hücrelerin ve çeşitli hücrelerin yenilenmesini ve hayatiyetini sürdürmesinde temel rol oynamakta, T hücreleri de bu sinyali kullanmaktadır. Hedgehog/Smoothed sinyal inhibisyonu ile timusta $CD4^+/CD8^-$ hücreler $CD4^+/CD8^+$ hücrelere dönüşmektedir. Dolayısıyla bu sinyalin blokajının psoriasis'teki enflamasyonu şiddetlendirmesi beklenirken keratinosit proliferasyonunun ve diferansiyasyon bozukluğunun hızla ortadan kalkmasıyla enflamasyonun da hızla kayboluşu, psoriasis patogenezinde diferansiyasyon bozukluğunun enflamasyona göre daha proksimal veya dominant olay olduğunu göstermiştir (30,31). Zenz ve ark. ise 2005 yılında yaptıkları çalışmada epidermal keratinosit değişikliklerinin hem psoriatik deri değişikliklerini hem de psoriatik artrit gelişimini başlatmak için yeterli olduğunu göstermişlerdir (32). JunB bir AP-1 transkripsiyon faktörü olup PSORS6 lokusunda (19p13.2) lokalizedir. Normal epidermisde yoğun, psoriatik epidermisde ise azalmış durumdaki bu faktör de çeşitli organlarda hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, stres yanıtları ve sitokin ekspresyonunda rol oynamaktadır. c-Jun ise JunB'nin antagonistidir. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda psoriasis ile idantik değişiklikler gösteren hayvan modelleri sağlanamamış, “benzer” değişiklikler gösteren

hayvan modellerinde çalışılmıştır. Zenz ve ark. JunB/c-Jun double-mutant farelerde ilk kez psoriasis ile idantik değişiklikler geliştirebilmiş, T ve B hücrelerinin hastalık etyolojisinde minor rolleri olduğunu, psoriasis'teki kemokin/sitokin profilinin gelişmesinde T hücrelerinin gerekli olmadığını, psoriatik artrit gelişimi için TNF- α sinyalinin gerekli olduğunu göstermişlerdir (32).

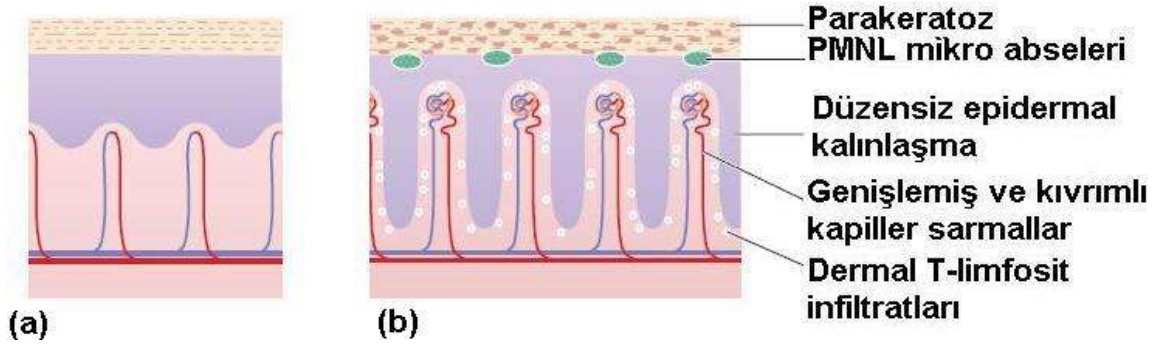
Topikal tedavilerde 6-8 haftada etkinlik sağlanırken yeni biyolojik tedavilerde bu sürenin 4 aya çıkması da enflamasyon/immunoloji merkezli patogenetik yaklaşımın hatalı olabileceğini gösteren bir başka veridir.

İspanya, Hollanda, İtalya ve ABD kökenli 2831 örnekten yapılan analizlerde LCE gen kümesi içindeki LCE3B ve LCE3C genlerinde delesyon bulunduğu gösterilmiştir. Bu delesyonların HLA-Cw6 alleliyle, psoriasis gelişiminde epistatik etki gösterdiği saptanmıştır. LCE (Late cornified envelope) ekspresyonu normal deride deri bariyerinin bozulmasıyla ortaya çıkmaktadır. Bu genler psoriasis lezyonlarında kuvvetli şekilde eksprese olmaktadır. Bu bulgular psoriasis'e duyarlılığın oluşmasında bozulmuş deri bariyerinin rolü olduğunu göstermektedir. LCE3C ve LCE3B gen delesyonlarıyla oluşan bariyer hasarı sonucu anormal onarım geliştiği, bunun diğer LCE genleri tarafından düzeltilemediği, bu yetersiz epidermal bariyeri takiben ekzogen ajanların (allerjenler ve/veya mikroorganizmalar) kolay penetrasyonu sonucu HLA-Cw6 pozitifliği zemininde adaptif immun yanıtların tetiklendiği ve şiddetli enflamasyon geliştiği sanılmaktadır. Th1 aktivasyonu sonraki süreçtir. Fenotipik profillerle, uygun ligand/reseptör aracılı NKR+T hücre aktivasyonunun psoriatik ve psoriatik olmayan bireyler arasında karşılaştırılması gerekmektedir. İlgili molekül çiftleri; NKR'lerin etkileştiği class I MHC allelleri (örn. Cw6):CD158, MICA (NKG2D), CD1d'ye reaktif TCR/kostimülatör molekül CD161 ve CD94/NKG2 reseptörleriyle HLA-E'ye bağlı peptidleri içermektedir (1,5,33,34).

1.1.7. Histopatogenez

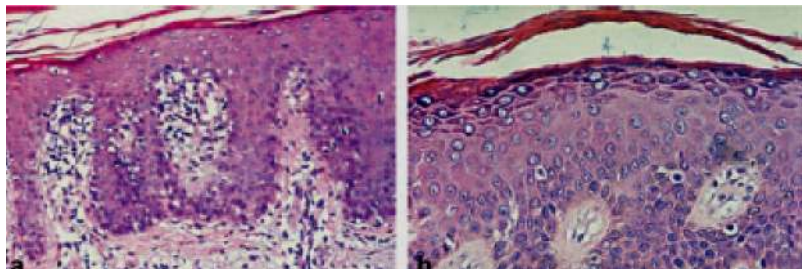
Mikroskobik olarak lezyonlu deride, parakeratoz, granüler tabakanın kaybı, akantoz, epidermal ve dermal yangısal infiltrasyon bulunmaktadır. Akantoz sonucu epidermis normalin 5 katı kadar kalınlaşmış olup papillomatoz mevcuttur. Suprapapillar alanlarda stratum spinosum incelmış olup spongiform püstül formasyonu izlenmektedir. Parakeratotik katmanda ise nötrofillerden oluşan Munro mikroabseleri görülmektedir. Bunlar arasında spongiform

püstül ve Munro mikroabseleri diagnostiktir. Papiller dermiste kapiller dilatasyon ve perivasküler histiosit, lenfosit, az oranda nötrofilleri içeren yangısal reaksiyon söz konusudur (Şekil 5 a,b).



Şekil 5 a, b. Psoriasis'teki (b) histopatolojik değişikliklerin normal deri (a) ile karşılaştırılması

Klinikman mevcut olan skuam epidermal hücre proliferasyon ve keratinizasyon bozukluğunun göstergesidir. Keratinizasyon anomalisi hiperproliferatif lezyonun karakteristik özelliğidir. Normal stratum korneum gelişmemekte, nukleuslu keratinositler (parakeratoz) ve granuler katmanın kaybı izlenmektedir. Epidermal keratinosit maturasyonunda bozukluk söz konusudur. Bazal katmanda DNA sentezi artmıştır. 457 saat olan normal hücre siklus süresi psoriasis'te 37,5 saate inmiştir. Mitotik aktivite normalin 30 katı artmış, normalde 27 gün olan epidermal transit zamanı 4 güne inmiştir. Lezyonlu alanlardaki hücrelerde azalmış bulunan cAMP aktivitesinin artmış mitozdan sorumlu olduğu ileri sürülmüştür (18). Deneysel olarak keratinosit proliferasyonunu modüle ettiği bilinen birçok büyüme faktörünün lezyonlu deride bulunduğu gösterilmiştir. Bunların içinde bulunan TGF- α 'nın bu olaylarda önemli otokrin medyatör olduğu görünmektedir. Lezyonlu deride vertikal dermal kapiller halkaların genişlediği, uzadığı ve büküldüğü görülmektedir (26) (Şekil 6 a,b).



Şekil 6 a, b. Psoriasis'te histopatolojik görünüm

Yüzeyel dermal pleksus damarlarında endotel hücrelerin 4 kat artmış olduğu belirlenmiştir. Bu angiogenik aktivitede temel kaynak epidermal keratinositlerdir. Bu hücreler angiogenik aktivite gösteren birçok solubl medyatör salgılamaktadır. Bunlar IL-8, TNF- α , TGF- α , timidin fosforilaz, endotel hücre uyaran anjiyogenez faktör ve en önemlisi vasküler endotelyal büyüme faktörüdür (VEGF). Deneysel hayvan çalışmalarında VEGF'nin yüzeyel pleksusta psoriasis'te görülene benzer değişiklikler oluşturduğu gösterilmiştir. Dermal kapillerler ayrıca lezyonlu epidermis ve dermiste deriye yerleşen (skin homing) T lenfositlerinin birikimini sağlayan çeşitli medyatörlerin salınımına yol açan yüzey ekspresyon molekülleri salgılamaktadır. Dermal damarlarda E-selectin uyarılmakta, ICAM-1 regüle olmakta, bunlarda “skin homing” T hücrelerinin birikimine yol açmaktadır (1,24,34-36).

Hastalığın seyri, olguların en azından bir bölümünde başka faktörlerin de söz konusu olabileceğini düşündürmektedir. Psoriasis'li olgularda, erkek olgularda daha belirgin olmak üzere diyabet, dislipidemi, hipertansiyon, obezite oranı artmış olduğu ve genç psoriasis'li olgularda dahi miyokard infarktüsü riskinin artmış olduğu belirlenmiş bulunmaktadır (37).

Psoriasis'te önemli bir sitokin olan TNF- α 'nın disregülasyonunun Crohn hastalığı, multipl skleroz, skleroderma, atopik dermatit, SLE, osteoporoz yanında psoriasis, ateroskleroz ve miyokard infarktüsünde rolü bulunduğu işaret edilmiştir (38). TNF- α blokajlarının kronik enflamatuar hastalıkları olan bireylerde insülin rezistansını ve lipid profillerini düzelttiği gösterilmiştir (39).

Psoriasis'te periferik kan monositleri aktifleşmiş olup enflamatuar aşırı sitokin salınımı göstermektedir. LDL fagosit etmiş makrofajlar aktive olmakta, fazla miktarda TNF- α ve IL-1 β sekrete etmektedirler. Monositlerdeki ve serumdaki kolesterol ester düzeyleri yüksek bulunmaktadır. Ancak psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) ile kolesterol ester düzeyleri arasında korelasyon saptanmamıştır (40).

1.1.8. Klinik Özellikleri

Deri

Psoriasis'teki deri lezyonların boyutları iğne ucu büyüklüğündeki papulalardan çok geniş plaklara kadar varyasyonlar gösterebilir. Lezyonlarının belirgin karakteristik özellikleri vardır:

1. Lezyonlar düzgün sınırlı ve simetrik.
2. Lezyon yüzeyinde yapışıklık göstermeyen sedefi renkte skuamalar bulunur
3. Skuam altında parlak renkli, homojen yapıda eritem gözlenir
4. Auspitz fenomeni pozitifdir. Lezyonlar genellikle simetrik yerleşmiştir (40-42).

Tırnaklar

Psoriasis'te tırnak değişiklikleri sıkça görülür. Farber ve Nall'un yaptığı 5600 hastalık anket çalışmasında olguların %50'sinde el, %35'inde ayak tırnağı tutulumu bildirilmiştir (43). Tırnak plağındaki minör defektlerden ciddi tırnak distrofilerine ve tırnak kaybına kadar pek çok değişik şekilde lezyonlar görülebilir. Psoriasis'in tırnağı tutma yeri ve süresine göre farklı görünümeler ortaya çıkar. Tırnakta görülen değişikliklerin karakteristik özellikleri vardır:

1. Tırnak plağındaki çukurcuklar, proksimal tırnak kıvrımının dorsal yüzündeki defektif keratinizasyona bağlıdır. El tırnaklarında ayak tırnaklarından daha sık görülür.
2. Tırnağın tırnak yatağından ayrılması sonucu beyazımsı opak alanlar şeklinde onikoliz görülür. Genellikle el parmaklarında ve ayak başparmağında görülür. Tek bir tırnağı tutabileceği gibi bütün tırnakları da etkileyebilir. Tırnak altında küçük bir alanda olabileceği gibi tırnağın %90'ını kaplayabilir ve tırnak kaybına sebep olabilir. Nadiren onikoliz alanlarında bakteriyel kolonizasyona sekonder yeşil veya siyah renk oluşabilir.
3. Tırnak yatağındaki psoriasis'e sekonder aşırı keratin üretimi sonucu subungual hiperkeratoz görülür. Özellikle ayak başparmağında oluşur. Sıklıkla tırnakta deformite oluşturur ve bu durum parmakların normal fonksiyonlarını etkileyebilir.
4. Yağ lekesi olarak adlandırılan sarımsı maküller, tırnak yatağındaki psoriatik süreçle bağlıdır.

5. Onikodistrofi; tırnak matriksinin psoriatik tutulumuna bağlıdır (40,43). Püstüler psoriasis'te tırnak değişiklikleri tırnak yatağında ve matriksindeki subungual püstüller şeklindedir.
6. Eğer tırnağın büyük bir kısmı bu durumdan etkilenirse tırnağın kaybına ve matrikste hasar sonucu anonişiye sebep olabilir. Tırnak değişiklikleri artritli hastalarda daha sıklıkla görülür (43).

1.1.9. Klinik Tipleri

1.1.9.1. Psoriasis Vulgaris

Psoriasis'in en sık görülen formudur. Eritemli skuamli lezyonlar aylarca hatta yıllarca kalabilir. Plaklarda skuam oluşumu devam eder, ancak şekil ve patern değişikliği minimaldir. En çok dirsek, diz, saçlı deri, lumbal bölge ve umbilikal bölge tutulur. Aynı ayrı duran küçük lezyonlar birleşerek harita benzeri bir görünüm oluşturabilir (psoriasis geographica). Lateral ilerleyen ve komşu plaklarla birleşen lezyonlar sirsine görünüm alabilir (psoriasis girata). Bazen lezyonun ortası iyileşir ve halka benzeri bir görünüm alabilir (psoriasis annularis) (40). Psoriasis lezyonları deri kıvrımları olan aksilla, inguinal bölge ve boyuna yerleşebilir (psoriasis inversa). İntertriginöz bölgelere yerleşen plaklarda skuamlar kaybolur, parlak eritemli iyi sınırlı plaklar oluşur. Folliküler psoriasis, gövdede özellikle folliküler lokalizasyonda punktat lezyonlar şeklinde görülür. Üzeri düz lezyonlar olduğunda liken planus ile karışabilir (6). Rupoid, elefantın, osseöz psoriasis terimleri aşırı hiperkeratotik plak lezyonlar için kullanılmıştır. Rupoid psoriasis, deniz salyangozu benzeri koni şeklinde lezyonlar için kullanılır. Elefantın psoriasis, boyunda, sırtta ve ekstremitelerde lokalize, çok dirençli, kalın, geniş skuamli lezyonlar için, osseöz psoriasis ise istiridye kabuğu benzeri, konkav yüzeyli halka şeklinde lezyonlar için kullanılan terimlerdir (1).

1.1.9.2. Psoriasis Guttata

Üst gövde ve proksimal ekstremitelerde küçük (0,5-1,5 cm çapında) papül ve plaklar ile karakterizedir. Daha çok çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür. Streptokokal boğaz infeksiyonları guttat psoriasis'in başlamasına veya alevlenmesine sebep olabilir. Lezyonlar 2-

3 ay devam edip daha sonra gerileyebilir. Nadiren dirençli olabilir ve kronik plak tip psoriasis'e dönüşebilir (40-42).

1.1.9.3. Psoriatik Eritroderma

Bütün vücudun etkilendiği generalize psoriasis formudur. Psoriasis'e ait bütün semptomlar görülmekle birlikte eritem en belirgin bulgudur ve skuam kronik psoriasis'e göre daha az belirgindir. Kronik plak tip psoriasis'in zamanla generalize forma dönüşmesi ile ortaya çıkan bir tablo olabileceği gibi, bazen doğrudan eritrodermik şekilde de başlayabilir. İrritan topikal tedavilere yanıt olarak generalize Koebner yanıtı şeklinde ortaya çıkabilir. Generalize püstüller psoriasis eritrodermiye dönüştüğünde püstül formasyonu kaybolur. Tırnak matriksindeki destrüksiyona bağlı tırnak kaybı görülebilir. Eritrodermide ateş, halsizlik, sık relapslar gibi püstüller psoriasis'in tüm belirtileri mevcuttur. Hastalık periyodu uzarsa mortalite artışı görülebilir. Derideki aşırı vazodilatasyona bağlı kalp yükü artmıştır. Dispne ve periferik ödem görülebilir. Epidermal bariyer kaybına bağlı sıvı elektrolit dengesinde bozukluklar olabilir. Sürekli skuam dökülmesi protein kaybına sebep olabilir. Hasta bu dönemi atlarsa genellikle psoriasis vulgarise dönebilir, ancak nöksler sıktır (40,42).

1.1.9.4. Psoriasis Pustulosa Generalisata - Von Zumbusch

Psoriasis'in akut varyantlarından biridir. Ateşle birlikte, 2-3 mm çapında steril püstüller görülür. Püstüller tüm gövdeye, el ve ayaklara, hatta tırnaklara kadar yayılmıştır. Eritemli zeminde minik püstüller şeklinde başlayan lezyonlar birleşerek püstül gölcüklerini oluşturur. Psoriasis'in diğer formlarında olduğu gibi yüz genellikle korunmuştur. Püstüllerin etrafındaki eritem yayılabilir ve eritrodermiyle sonuçlanabilir. Karakteristik olarak ateş ve püstüller periyodik ataklar şeklinde ortaya çıkar (40-43).

1.1.9.5. Psoriasis Pustulosa Annularis

Püstüller psoriasis'in nadir bir formudur. Püstüller erupsiyon epizodları süresince oluşur. Lezyonlar püstüller psoriasis'in başlangıcında olabilir. Halka şeklinde eritemin üzerinde

püstüller görülür. Histolojik olarak hafif akantoz ve mikroabse oluşumu ile nötrofil birikimi vardır (40, 42).

1.1.9.6. Psoriasis Pustulosa Localisata / Barber - Koenigsbeck

Özellikle avuç içi, ayak tabanı ve topuk kenarlarında eritemli zeminde yerleşmiş steril püstüller ile karakterizedir. Kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazla görülür. Genellikle palmopantar lezyonların dışında klasik psoriasis vulgaris lezyonları saptanabilir. Sıklıkla bilateral ve simetrik tutulum olmakla birlikte unilateral yerleşim de görülebilir. Sistemik semptomların olmadığı bu grupta iki varyant izlenir (40,42):

1. Psoriasis pustulosa localisata / Barber - Koenigsbeck
2. Acrodermatitis continua suppurativa Hallopeau

1.1.9.7. Atipik formlar

1.1.9.7.1. Seboreik Psoriasis

Lezyonlar özellikle saçlı deri, nazolabial kıvrım, kaşlar, alın, intertriginöz alanlar ve gövde ön yüze lokalizedir. Eğer başka lezyon yoksa seboreik ekzemadan ayrımı zor olabilir.

1.1.9.7.2. Lineer ve Zonal Lezyonlar

Nadir bir formdur. Ekstremitelerde psoriasis lezyonları lineer yerleşim gösterebilir veya gövdede dermatoma sınırlı lezyon bulunabilir. Erişkinlerde etyoloji bilinmemekle birlikte çocuklarda altındaki nevusun psoriasis'e yatkın kişilerde psoriatik süreci tetiklediği düşünülmektedir (41).

1.1.9.7.3. Genital Lezyonlar

Erkeklerde genital tutulum sık değildir. Peniste psoriasis %2-5 oranında görülmektedir. Bazen sadece genital bölge tutulumunda tanı konulamayabilir. En sık glansın proksimal kısmı

tutulur. Tipik lezyonları 0,5-2 cm çapında iyi sınırlı eritemli plaklardır. Kalın beyaz renkte skuamlar genellikle yoktur. Genellikle parlak eritemli plaklar şeklinde grlrlr. Daha nadiren skrotumda da psoriatik lezyonlara rastlanabilir. Kadın hastalarda daha çok perivulvar alanda skuamın olmadığı iyi sınırlı eritemli lezyonlar görülür (41).

1.1.9.7.4. Mukoz Membran Lezyonları

Psoriasis'te mukoz membran tutulumu çok nadirdir. Eritrodermik formda dudaklarda skuam görülebilir. Generalize püstüler psoriasis'te hastaların az bir kısmında oral tutulum olabilir. Genellikle stomatitis areata migrans şeklinde lezyonlar görülür ve coğrafik stomatit olarak adlandırılır. Dilin dorsal yüzeyi dışında, bukkal mukoza, dilin ventral yüzeyi ve gingivada da lezyonlar bulunabilir. Skrotumda ve dilde görülebilir (41).

1.1.9.7.5. Oküler Lezyonlar

Blefarit, keratit, konjunktivit görüldüğü bildirilmiştir. Primer mi yoksa gzkapasının tutulumuna sekonder mi geliştiğ bilinmemektedir (1,41).

1.1.9.8. Saçlı Deri Psoriasis'i

Saçlı deri psoriasis'te en sık ve genellikle hastalığın ilk ortaya çıktığı lokalizasyondur. Batı Avrupa'da saçlı deri psoriasis'i görülme sıklığı %2 olup hastaların %8'inde yaşam kalitesini olumsuz olarak etkilediğ bildirilmektedir. Saçlı deri psoriasis'i tedavisi en zor lokalizasyonlardandır. Psoriasis için hazırlanan rehberlerin çok azı saçlı deri psoriasis'i için öneriler içermektedir (44,45).

Tedavide en sık kullanılanlar topikal tedavilerdir. Etkinlik bakımından en güçlü kanıtlar topikal kortikosteroidlere ait olup bunun dışında vitamin D3 analogları, salisilik asit, kömür katranı kullanılabilir. Katran bazlı şampuanların tedavinin etkinlik süresini uzattığı bildirilmiştir. Dirençli olgularda UVB, PUVA, excimer lazer ve PAŞİ skoru 10'un üzerinde olan hastalara biyolojik ajanlar uygulanabilir (44).

Saçlı deri psoriasis'i şiddetini değerlendirmede saçlı deri tutulum miktarı, klinik belirti ve bulgulara göre PAŞİ hesaplaması yapılarak hafif, orta, şiddetli olarak üçe ayrılır. Bu sınıflandırma daha çok hangi tedavi yönteminin seçileceğine karar vermek için gereklidir. Saçlı deri tutulumunun %50'sinden azı etkilenecek ve hafif eritem ve skuam bulunan olgular hafif, %50'sinden az orta dereceli eritem, skuam bulunanlara orta, %50'sinden fazla tutulum olan olgular ise şiddetli olarak sınıflandırılır (44).

Hafif olgularda vitamin D3 analogları ve/veya topikal kortikosteroidlerin şampuan gibi kısa süreli formülasyonları önerilmekte, orta şiddetli olgulara öncelikle salisilik asitle dekapaj sonrası vitamin D3 analogları ve/veya topikal kortikosteroidlerin şampuan formülasyonu ya da bazı durumlarda fototerapi, şiddetli olgularda ise salisilik asitle dekapaj sonrası güçlü kortikosteroidlerin krem, pomat formları ile bazı durumlarda fototerapi, eğer beraberinde vücut tutulumu da mevcutsa siklosporin, metotreksat, retinoidler ya da biyolojik ajanlar gibi sistemik tedaviler tercih edilebilmektedir (45).

1.1.9.9. Çocukluk dönemi Psoriasis'i

Çocukluk dönemi psoriasis'i, tip 1 psoriasis'e uymaktadır. Çocukluk döneminde <16 yaş psoriasis tüm deri hastalıklarının %4'ünü oluşturmaktadır. Bununla birlikte çalışmalarda çocukluk döneminde psoriasis'in prevalansı genellikle hastaların başvuru yaşları, hastalık süresi ile birlikte değerlendirilerek belirlenmektedir. Bu çalışmalardaki verilerden psoriasis'in değişik oranlarda çocukluk döneminde hatta infantil dönemde başladığı anlaşılmaktadır. Farber ve ark.'nın 1974 yılında 5600 psoriatik hastayla yaptıkları çalışmada ortalama hastalık başlangıç yaşı 27,8 olmakla birlikte %35'inde hastalığın 20 yaş altında; %25'inde adolesan, %8'inde çocukluk çağında ve %2'sinde infantil dönemde başladığı belirtilmiştir. Watson ve ark.'nın çalışmalarında, 2144 psoriasis'li erişkin hastanın %25'inde hastalık 20 yaş altında, %12'sinde ise 10 yaş altında başlamıştır (46). Nyfors ve Lomholt'un çalışmalarında ise olguların %45'inde hastalığın 16 yaş altında başladığı bildirilmiştir (47). Adışen ve ark.'nın yaptıkları çalışmada hastaların %12,9'nun 16 yaş altı, %2,8'nin 10 yaş altında olduğunu erişkin psoriasis'in aksine pediatrik psoriasis'te kızların hakimiyetinin olduğunu fakat erkeklerde ortalama PAŞİ skorunun kızlardan daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (48-51).

Erişkinlerde en sık görülen klinik form plak tip psoriasis iken çocuklarda en sık görülen formlar guttat ve kronik plak psoriasis'tir (48-53). Erişkin plak psoriasis'inden farklı olarak,

psoriatik plaklar çocuklarda daha küçük ve skuamlar daha incedir (52). Erişkin döneme göre çocuklarda psoriatik artrit daha nadir görülmektedir (54). Erişkin dönemde en sık diz, dirsek, sakral bölge ve saçlı deriyi tutan psoriasis çocuklarda en sık saçlı deriyi ve yüzü tutmaktadır. Çocuklarda eritrodermik ve püstüler formlar nadirdir. Von Zumbusch tipi püstüler psoriasis annular tipten daha siktir (55).

Çocukluk çağı psoriasis'i genellikle psoriasis'in hafif formu olsa da çocuğun fiziksel gelişimini engelleyip yaşam kalitesini bozarak anlamlı morbiditeye neden olabilmektedir. Topikal ve sistemik tedaviler tüm pediatrik yaş gruplarında kullanılabilirlikle birlikte UVB ve biyolojik tedaviler sıklıkla 5 yaş üzeri çocuklarda tercih edilmektedir (55-57).

Topikal tedavilerden en sık kullanılanı kortikosteroidler ve kalsinörin inhibitörleridir. Vitamin D analogları deride irritasyon, kaşıntı ve fleksör, intertriginöz alanlarda, yüz ve saçlı deride yan etki yapabilmesi nedeniyle çok tercih edilmemektedir. Bununla birlikte kortikosteroidlerle ara ara kombine edilebilir. Antralin bazı uzmanlar tarafından birinci basamak topikal tedavi ajanı olmakla birlikte bu görüş evrensel değildir (56,57).

Pimekrolimus krem ve daha çok tercih edilen takrolimus pomat çocuklarda plak psoriasis tedavisinde etkin olup UV'ye bağlı deri kanseri riskinde artışa neden olabildikleri için güneş ışığına fazla maruziyeti olanlarda tercih edilmemelidir. (57).

Çocuklarda topikal kortikosteroid olarak sınıf 2 ve 3 tercih edilmektedir. Fototerapi açık derili çocuklarda tercih edilmemekte, dbUVB Fitzpatrick deri tipi 3 ve 4 olan çocuklarda önerilmekte, PUVA ise çocuklarda kullanılmamaktadır. PAŞİ değeri 10'un üzerinde olan çocuklarda sistemik tedavi tercih edilmektedir. Asitretin 10 yaş üzeri çocuklarda 0.5 mg/kg/gün dozunda kullanılabilir. Metotreksat 0,3 mg/kg/hafta her yaşta çocuğa verilebilir, maksimum standart dozu 22,5 g/hafta'dır. Siklosporin şiddetli guttat psoriasis'li olgularda 1-5 mg/kg/gün verilebilir. Biyolojik ajanlar arasında ilk tercih etanercept olup juvenil psoriatik artritte en sık kullanılan tedavi metotreksat ve etanercept'tir (57).

1.1.10. Ayırıcı Tanı

Psoriasis klinik olarak ekzematöz, dökütlü lezyonlarla karıştırılabilir. Lezyon karakteristiklerinin ayrıntılı bir şekilde belirlenmesi ve öykü ile irdelenmesi ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır.

1.1.10.1. Ekzema nummularis

Lezyonlar düzgün sınırlı, eksudatif ya da kabuklanma gösteren ve çok kaşıntılı olabilir. Lezyonlar, genellikle saçlı deri, dirsek ya da diz ekstansör yüzlerinde görülmez, ancak gövde ve ekstremiteler proksimallerinde ortaya çıkabilir (58).

1.1.10.2. Seboreik ekzema

Saçlı deri tutulumu daha diffüz ve daha az kabarıktır. Katlantı yerlerindeki plaklar daha az düzgün kenarlı ve daha çok eksüdatiftir. Kaş, nazolabial katlantılar, göğüs ön duvarı gibi yerlerde seboreik ekzema belirtileri mevcuttur (59).

1.1.10.3. Pityriasis rosea

Guttat psoriasis ile karışabilir, ancak lezyonlar yuvarlak değil ovaldir ve kosta boyunca yerleşim gösterirler. Periferik skuam görülebilir. Lezyonlar genellikle üst gövdede lokalizedirler (60).

1.1.10.4. Sekonder sifiliz

Genellikle primer şankr öyküsü vardır. Lezyonlar kahverengimsidir ve karakteristik olarak avuç içi ve ayak tabanı tutulur. Oral değişiklikler, yama tarzında alopesi, kondiloma lata ve limfadenopati görülebilir (61).

1.1.10.5. Kutan T-hücreli limfoma

Uzun süre varlığını koruyan lezyonlar tipik lokalizasyon sergilemezler ve genellikle annular, arkuat, böbrek şeklinde ya da düzensiz sınırlıdır. Atrofi ya da poikilodermi görülebilir (62).

1.1.11. Psoriasis'e eşlik eden morbiditeler

Psoriasis Crohn hastalığı, ülseratif kolit gibi gastrointestinal sistem hastalıkları ve psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıkların da içinde bulunduğu immun aracılı mekanizmalarla gelişen kronik enflamatuvar hastalıklardan en sık görüleni olup bu gruptaki diğer hastalıklar gibi psoriasis'te de ek komorbiditeler ortaya çıkmaktadır. Psoriasis'teki kronik enflamasyonun metabolik ve vasküler bozukluklara neden olduğu düşünülmekte ve proenflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine neden olduğu öne sürülmektedir (63,64).

1.1.11.1. Psoriatik artrit (PA)

Psoriatik artrit psoriasis ile ilişkili enflamatuvar artrittir (65). Başlangıçta romatoid artrit varyantı olarak düşünülse de klinik olarak farklı bir tablo olduğu anlaşılmıştır (66). Geçmişte tanı için romatoid faktör negatifliği tanı için gerekli olsa da bugün komplike olmayan psoriasis'li hastaların %10'unda ve normal popülasyonun %15'inden fazlasında serumda RF pozitifliği mevcuttur. Bu yüzden “genellikle seronegatif artrit” tanımlaması yapmak daha doğrudur (66). Komplike olmayan psoriasis genellikle 2. ve 3. dekatta başlarken PA ortalama 1 veya 2 dekat sonra ortaya çıkar ve prevelansında 3. dekattan 6. dekada doğru bir artış gözlenir.

Kadın ve erkek oranı 1/1'dir. Bu oran hastalığın farklı paternlerinde değişiklik göstermektedir. Örneğin simetrik poliartrit gösteren grupta kadın, spinal tutulum gösteren grupta erkek baskınlığı söz konusudur. İnsidansı yılda 6/100.000, prevalansı %1-2, psoriasis hastalarında prevelansı ise %4-30 arasında değişmektedir (65-67). 2006'da CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis) kabulü ile İngiltere'de yapılan 2 büyük çalışmada prevelans %13,8 olarak bildirilmiştir. Yine CASPAR kriterlerine göre psoriatik artriti olmayan psoriasis'li olgularda yapılan 4 yıllık prospektif çalışmada yıllık insidens %2 olarak bildirilmiştir (68). PA'li hastaların pek çoğunda (%75) psoriasis artritten önce başlar. Olguların %15'inde deri lezyonları ve artrit eş zamanlı, %10'unda ise artrit deri lezyonlarından önce başlamaktadır. Psoriasis'te deri ve eklem tutulumu arasındaki birliktelik net açıklanamasa da psoriasis ve PA ile 6p ve 16q genleri ve bazı HLA antijenleri (HLA B13, B17, B38, B39, B27, CW6, DR3, DR4, DR7) arasındaki ilişki bilinmektedir. PA'li hastaların %40-50'sinde HLA-B27 antijeni pozitifdir. Bu oran sakroileit ve spinal tutulumlu olgularda

daha da yüksek olabilir. Yapılan çeşitli çalışmalarda HLA B27 ile sakroileit ve spinal tutulum, HLA Cw6 ile oligoartiküler tutulum, HLA DR4 ile simetrik poliaritiküler tutulum ve şiddetli eroziv artrit arasında korelasyon bildirilmiştir (68).

PA enflamatuvar özellik göstermekte olup hastaların yarısında eklemlerde 30 dakikadan fazla süren sabah sertliği ve ağrı yakınması vardır. Sertlik hareketle birlikte azalır ve sıklıkla asimetrik yerleşim gösterir (69). Olguların %40-50'sinde distal interfalangeal (DİF) eklem ve omurga etkilenir. Bazı genel özellikler PA'nın tek bir antite olarak tanımlanmasına olanak verse de hastalık kendini farklı klinik görünümünde sergiler. Günümüzde PA için geçerli, uluslararası kabul görmüş tanı ve klasifikasyon kriteri yoktur. Hellivell ve ark. PA'ı periferik artrit, spondiloartropati ve SAPHO Sendromu (Sinovit, Akne, Püstüloz, Hiperostoz, Osteit) olacak şekilde 3 bölüme ayırarak sınıflandırmıştır (70). Bununla birlikte, birçok tartışmaya rağmen en sık kullanılan Moll ve Wright sınıflamasıdır (66):

- 1) El ve ayak DİF eklemlerinin etkilendiği klasik PA: Yaklaşık %10 oranında görülür. Sıklıkla tırnakta psoriatik lezyonlar ile karakterizedir.
- 2) Asimetrik oligoartiküler artrit: Psoriasis'te eklem tutulumunun en karakteristik şeklidir. Diz gibi büyük eklemler yanı sıra DİF, proksimal interfalangeal (PİF), metakarpofalangeal (MKF) ve metatarsofalangeal (MTF) eklemleri asimetrik olarak tutar. Daktilite yol açabilir.
- 3) Simetrik poliaritiküler form: Romatoid artrit (RA) benzer. RA ile karşılaştırıldığında DİF eklemlerin daha sık tutulduğu, DİF ve PİF eklemlerde kemik ankilozuna eğilim olduğu gözlenir. Son yıllarda yapılan çalışmalar PA'nın en yaygın formunun poliaritiküler tutulum olduğunu göstermektedir.
- 4) Arthritis mutilans: Falanks ve metakarpal kemiklerin progresif osteolizi ile karakterizedir. Sıklıkla sakroileitle birlikte görülür. Bu tanımlama genellikle eller için kullanılmaktadır. Fakat benzer tutulum ayaklarda da görülür. Kemiklerin destrüktif lezyonu sonucu gereğinden fazla deri kıvrımı oluşur ve muayene eden parmağı ilk uzunluğuna kadar uzatabilir. Buna "Teleskop belirtisi" denir.
- 5) Spondilitik form: İzole spondilit nadir görülür (%2-4). Genellikle periferik artrit ile birlikte görülür.

PA'te en yaygın ekstraartiküler tutulum psoriatik deri ve tırnak lezyonlarıdır. Psoriasis'li hastalarda tırnak tutulumuna %30 oranında rastlanırken PA'li hastalarda bu oran %80'dir. El parmağı tırnaklarındaki çukurlaşmaların (nail pitting) sayısı 20'nin üzerinde ise PA için destekleyici, 60'ın üzerinde ise diagnostik anlam taşır (71).

PA'li hastaların yaklaşık üçte birinde enflamatuvar göz hastalığı mevcuttur. En yaygın problem konjunktivitir (%20). Hastaların %7-16'sında anterior üveit gelişir. Üveit, sakroileit ve spondilitli hastalarda daha sık görülür.

PA'li hastalarda ayrıca hematüri, proteinüri ve silendirüri ile giden böbrek tutulumu (%11), mitral valv prolapsus prevalansında artış (%56), aortik regürjitasyon, üst loblarda pulmoner fibrozis, amiloidoz görülebilir.

Hastalar zaman içerisinde hastalık paternlerini değiştirebilmektedir. Örneğin oligoartiküler form poliartiküler forma dönebilmekte veya hastalık poliartiküler başlayıp zaman içinde sadece birkaç eklemde kalıcı olabilmektedir (72).

PA'in radyolojik özellikleri:

1. Asimetrik sakroileit mevcuttur ve evresi düşüktür.
2. Sindesmofitler daha az sayıdadır. Daha çok paramarjinal ve asimetrik olma eğilimindedir, ardışık değildir.
3. Apofizer eklem tutulumu daha azdır. Yalnızca servikal bölgeye sınırlıdır.
4. Özellikle servikal omurgada olmak üzere vertebra ön yüzlerinde hiperosteoiz saptanmaktadır.
5. Sakroileitle birlikte şiddetli servikal omurga tutulumu (torakolomber omurga tutulmaz) belirlenir.
6. Paravertebral ossifikasyon görülür.

Deri psoriasis'i olan bir hastada enflamatuvar artrit varlığında psoriatik artrit tanısı kolaylıkla konulabilir. Ancak aşağıda yer alan klinik ve radyolojik özelliklerin varlığında PA düşünülmelidir (1-3,37):

1. Klinik Özellikler:

- DİF eklem tutulumu
- Asimetrik oligoartiküler tutulum

- Fleksör tenosinovit ve sosis parmak
- RF ve subkutan nodüllerin yokluğu
- Pozitif aile öyküsü
- Nail pitting (20'den fazla)

2. Radyolojik Özellikler:

- Aksiyel radyografide asimetric sakroileit, sindesmofit (sıklıkla tipik değil) ve paravertebral ossifikasyon varlığı
- Periferel radyografide periartiküler osteopeninin rölatif azlığı, akroosteolizis, artritil mutilans, tüy gibi kabarık periostit mevcudiyeti

Bu bulgulara sahip olmakla birlikte klinik durumu tam belirlenemeyen olgularda RA ve seronegatif artritler de ayırıcı tanıda akla getirilmelidir (37).

1.1.11.2. Crohn hastalığı

Psoriatik hastalarda 7 kat daha sık görülmektedir. Crohn ve ülseratif kolitli hastalarda ise kontrol grubuna göre daha sık psoriasis bulunmaktadır. Psoriasis patogenezindeki kromozom 1p31'e lokalize olan IL-23R geni bu hastalıklarla da birliktelik göstermektedir (72).

1.1.11.3. Metabolik hastalıklar

Son yapılan çalışmalarda psoriatik hastalarda obezite, diyabet, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıkların sık görüldüğü gözlenmektedir. Bir çalışmada psoriasis'li hastalarda diyabetin 2,48 kat, hipertansiyonun 3,27 kat, koroner kalp hastalığının 1,95 kat ve hiperlipideminin 2,09 kat daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (71).

1.1.11.4. Maligniteler

Psoriasis'in immunolojik bir hastalık olması nedeniyle olgularda limfoma gelişimine yatkınlık olabileceği bildirilmiştir. Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada limfoma riski özellikle de non-Hodgkin ve kutan T hücreli limfoma gelişme riski yüksek bulunmuştur (73).

1.1.11.5. Sigara

Psoriasis'te sigara alışkanlığının normal popülasyondan fazla olduğu gösterilmiştir (71,74,75). Yapılan bir çalışmada günde bir paketten fazla sigara içenlerde şiddetli psoriasis gelişme riskinin 10 kat arttığı gösterilmiş (71) ve bu durumun psoriasis'in yaşam kalitesine olumsuz etkisinin bir sonucu olabileceğine vurgu yapılmıştır.

1.1.11.6. Alkol

Yapılan çalışmalarda psoriasis'li hastalarda alkol kullanımının fazla olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada olguların %17-30'unun bir diğer çalışmada ise %18'nin değişik derecelerde alkol problemi olduğu (4,76) ve alkol kullanımının hastalığın seyri ve tedaviye yanıt üzerine olumsuz etkileri bildirilmiştir (77).

1.1.11.7. Depresyon

Kronik seyir, dış görünüşte bozukluk, kaşıntı nedeniyle yaşam kalitesi üzerine olumsuz etkileri olan psoriasis'te psikiyatrik bozukluklar daha sık görülmektedir. Bir çalışmada hastaların %32'sinde depresyon saptanmış olup depresyonun tedaviyi olumsuz etkilediği, alkol ve sigara kullanımının artması ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskini de arttırdığı düşünülmektedir (78-80).

1.1.11.8. Tedavilerle ilişkili komorbiditeler

Siklosporin ve metotreksat'a bağlı hipertansiyon, nefrotoksisite, hepatotoksisite, limfoma riskinde artış, PUVA'ya bağlı skuamöz hücreli karsinom ve melanom riskinde artış bildirilmiştir (78,81).

1.1.12. Laboratuvar

Psoriasis tanısını kesinleştirmede kullanılan spesifik bir laboratuvar testi yoktur. Çok yaygın lezyonlu hastalarda hızlanmış epitel proliferasyonu sonucu nükleik asit parçalanmasının artmasına bağlı olarak hiperürisemi ve hafif derecede anemi saptanabilir. Yaygın psoriasis vulgaris ve püstüler psoriasis'te negatif azot dengesi gözlenebilir. Ayrıca hastalığın aktivitesi ve yaygınlığına paralel olarak artmış eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri tespit edilebilir (82).

1.1.13. Tedavi

1.1.13.1. Genel Prensipler

Psoriasis tedavisi planlanırken hastalığı kontrol altına almak, uzun süreli remisyon sağlamak, hastanın yaşam kalitesini arttırmak, ilaç toksisitesini ve tedavi maliyetini azaltmak amaçlanmalıdır. Tedavi seçiminde psoriasis tipi ve yaygınlığı, hastanın meslek ve sosyal yaşantısı, hastalığına bakış açısı, tedaviye ayıracağı zaman, hastanın tercihi, daha önce kullandığı tedaviler ve etkinlikleri, ekonomik faktörler, eşlik eden hastalıkların göz önünde bulundurulması gerekir (83,84).

Diğer kronik hastalıklarda olduğu gibi psoriasis'te de hekim tarafından hastaya hastalığın genetik, çevresel ve yaşam şekli ile olan ilişkisi hakkında bilgi verilmelidir. Hastalara stresin, fazla alkol tüketiminin, sigara ve bazı ilaçların kullanımının, akut infeksiyonların hastalığı tetikleyebileceği hakkında bilgi verilmelidir.

Tedaviye başlamadan önce tanı doğrulanmalı, anatomik lokalizasyon ve hastalığın şiddeti belirlenmeli, geçmiş tedavi yöntemleri, uyaran faktörler, komorbiditeler, hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisi belirlenmelidir (85).

Psoriasis tedavisinde coğrafik farklılıklar da mevcuttur. ABD’de kortikosteroidler tercih edilirken Avrupa’da bazı bölgelerde antralin kullanımı daha yaygındır. Siklosporin İtalya’da daha sık kullanılırken, Almanya’da fumarik asit, bazı Avrupa ülkelerinde ve Amerika’da metotreksat daha sık kullanılmaktadır. İngiltere’de psoriasis’li hastaların çoğu birinci basamak sağlık merkezlerinde takip edilmekte iken, Amerika’da uzman dermatologlar tarafından tedavi verilmektedir. Bu farklılıklara rağmen ortak uluslararası uzlaşısı oluşturulmaya çalışılmaktadır (85).

Psoriasis’te klinik alevlenmelerin önlenmesi ve tedaviye destek açısından düzenli egzersiz yapılması, alkol ve sigara kullanılmaması, sağlıklı beslenme, travmadan, kaşınmadan kaçınılması, stresin azaltılması, başta beta hemolitik streptokoklar olmak üzere infeksiyonlardan ve antimalaryal ilaçlar, lityum, interferon gibi psoriasis’i tetikleyen ilaçlardan kaçınılması gerekir (83). Psoriasis’in topikal ya da sistemik birçok tedavi seçeneği vardır. Topikal tedavi genel olarak hafif psoriasis’li olgularda tek başına, orta ya da şiddetli olgularda ise sistemik tedaviye ya da fototerapiye ek olarak kullanılır.

Sistemik tedavi endikasyonları ise eritrodermik psoriasis, generalize püstüler psoriasis, psoriatik artrit ve topikal tedaviler ya da fototerapiye yanıtızsız-uyumsuz hastalar, yaşam kalitesinde %10’dan fazla azalmaya neden olan orta-şiddetli plak psoriasis’tir. Ayrıca hasta tercihi olarak sistemik tedavi endikasyonu söz konusu olabilir (86). Son yıllarda psoriasis’in fizyopatolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla birlikte tümüyle yeni bir tedavi yaklaşımı psoriasis’te kullanım alanına girmiştir. Psoriasis’in fizyopatolojisinde immünolojinin rolünün giderek daha iyi anlaşılması psoriasis’in oluşumundaki moleküler mekanizmaları etkileyen yeni kuşak biyolojik tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır (87).

Psoriasis’te tedavi yöntemleri; monoterapi, kombine tedavi, dönüşümlü tedavi ve aşamalı tedavi şeklinde olabilir (86). Buradaki en önemli nokta hastanın genel durumu ve psoriasis’in klinik şiddetine uygun tedavinin belirlenmesidir.

İlk basamak mevcut skuamaların uzaklaştırılması işlemi olan dekapajdır. Bu işlem uygulanacak topikal tedavinin penetrasyonunu arttırmakta ve etki göstermesini kolaylaştırmaktadır. Saçlı deri için liniment oleo-calcaire, deri için % 5-40’lık salisilik asitli vazelin, yaygın formlarda banyolarla dekapaj uygulanır (88). Glikolik asit %15’lik gel plantar lezyonlarda kullanılmakta ve etkin olduğu belirtilmektedir. Saçlı deri için amonyaklı civanın da oldukça başarılı bir keratolitik olduğu gösterilmiştir (89).

Psoriasis'te Tedavi Seçenekleri			
Topikal	Fototerapi	Sistemik	Biyolojik
Topikal steroidler	Ultraviyole B	Siklosporin A	Alefasept
Salisilik asit, keratolitikler	PUVA	Metotreksat	Efalizumab
Nemlendiriciler	Excimer Laser	Asitretin	Etanercept
Vitamin D analogları	Fotodinami	Fumarik asit esterleri	İnfliksimab
Katran	Klimaterapi	Hidroksiüre	Ustekinumab
Antralin (Ditranol, Sinyolin)		6- tiyoguanin	
Tazaroten		Sistemik steroidler	
Topikal antimetabolitler		Mikofenolat mofetil	
Kalsinörin inhibitörleri			

Tablo 2. Psoriasis'te tedavi seçenekleri

1.1.13.2. Topikal Tedavi

Psoriasis olgularının önemli bir kısmında topikal tedavi ile hastalık kontrol altına alınabilmektedir. Topikal kortikosteroidler ve vitamin D analogları en yaygın tercih edilen topikal ajanlardandır.

1.1.13.2.1. Salisilik asit ve diğer keratolitikler

Genel prensip olarak diğer topikal ajanların penetre olması için kalın skuamları olan psoriasis plaklarına önce keratolitik ajanlar (90,91) kullanılmalıdır. Skuamların kaldırılması diğer topikal tedavilerin emilimini artırır. Keratolitikler yüksek konsantrasyonlarda irritandır. Salisilik asit içeren ajanlar geniş alanlara uygulanırsa salisilat toksisitesine sebep olabileceği unutulmamalıdır (92).

1.1.13.2.2. Topikal kortikosteroidler

Tüm dünyada en sık kullanılan tedavi seçeneğidir. Stratum korneuma penetre olan ve steroid reseptörlerine bağlanan küçük moleküllerdir. Bunlar DNA sentezini bozarak antiproliferatif etki ve antienflamatuar etki gösterirler (92). Yüksek potent kortikosteroidler hızlı etki, kozmetik uygunluk ve farklı etki mekanizmaları nedeniyle tercih edilmektedir. Stoughton-Cornell sınıflaması steroidlerin vazokonstriksiyon etkileri baz alınarak yapılmıştır. Buna göre

İngiltere’de 4, ABD’de 7 sınıfa ayrılmıştır. Kortikosteroidlerin potensleri halojenizasyon, metilasyon, asetilasyon gibi kimyasal modifikasyonla artırılmıştır. Ayrıca penetrasyonu arttırmak amacıyla okluzif yöntemler uygulanabilmektedir (93).

Yapılan sistematik derlemelerde psoriasis tedavisinde potent ve yüksek potent steroidlerin daha etkili olduğu gösterilmiştir (94). Kullanımdaki en önemli kısıtlama taşıflaksi gelişimi olmakla birlikte telangiektazi, stria distansea, purpura ve sistemik etki ile iyatrojenik Cushing sendromu, hipotalamik-pitiuter-adrenal aks supresyonu ve 4 hafta ve daha uzun kullanımda deri atrofisi görülmesidir (95,96). Bu yan etkiler daha çok yüksek potent kortikosteroidlerin haftada 50 mg’dan fazla kullanımı, ayrıca yüz ve intertriginöz alanlara kullanımı sonrası görülmektedir. Yan etkileri azaltabilmek için haftasonu kullanımı, nonsteroidal ajan ile kombinasyon ve yüksek potent ile başlanıp yanıt alınması sonrası orta potent steroid ile idame gibi çeşitli tedavi rejimleri geliştirilmiştir. Bununla birlikte uzun dönem kullanım hakkında kesin bilgiler bulunmamaktadır. Haftanın bir günü betametazon dipropiyonat uygulaması ile yapılan çalışmada 6 aylık takip sonrası hastaların %60’ında yanıt alınmış olup plaseboya göre anlamlı (%20) olarak kaydedilmiştir (97).

1.1.13.2.3. Topikal Dithranol (antralin)

Psoriasis tedavisinde 80 yılı aşkın bir süre yeri olmakla birlikte kozmetik nedenlerden dolayı günümüzde tercih edilmemektedir. Etki mekanizmasının direkt mitokondri üzerinden olduğu gösterilmiştir (98). Epidermal hücrelerde DNA sentezi ve mitoz sayısını azaltarak etki yapmaktadır. Ayrıca, antralinin oksidasyon ürünleri immunosupresif etki ile lenfosit proliferasyonu, lökosit migrasyonu ve monosit aktivitesi üzerine inhibitör etki yapmaktadır. Monoterapide topikal kortikosteroid ve vitamin D3’e göre etkinliği düşük (94) olmakla birlikte Ingram yöntemi olarak bilinen UVB ile kombinasyonunun, tek başına UVB tedavisine göre başarılı olduğu gösterilmiştir (99). Aralıklı topikal KS ile kombinasyon tedavisi uygulaması irritasyonu azaltması nedeniyle tercih edilmektedir (100). Günde iki kez topikal kalsipotriol ve kısa süreli %2 antralin uygulaması etkinliği ve tolerabiliteyi artırmaktadır (101). Deri irritasyonu, giysileri boyaması nedeniyle sıklıkla hastanede kullanımı tercih edilmektedir. Yüksek doz antralinin günde 30-60 dakika uygulaması uzun süreli ve günde iki kez kalsipotriol uygulaması ile benzer etkinliğe sahiptir. Buna rağmen, 8 haftalık çalışmada hastaların çoğu deri irritasyonu nedeniyle kalsipotriol uygulamasını tercih etmişlerdir (102).

Antralin uygulaması sonrası yan etkileri azaltmak amacıyla trietanolamin uygulaması yapılabilir (103).

1.1.13.2.4. Katran

Katran antipsoriatik tedavide uzun süredir kullanılmaktadır. Antimitotik, antiproliferatif ve antipruritik etkileri de vardır (104). Genellikle %2-10 konsantrasyonlarda pomad, losyon, şampuan şeklinde kullanılır (105). Goeckerman yönteminde kömür katranı UVB ile kombine edilmektedir ve tek başına UVB'ye göre daha etkin olduğu gösterilmiştir (106). Antralin gibi deri irritasyonu, giysileri boyaması nedeniyle sıklıkla hastanede kullanımı tercih edilmektedir. Şampuanların içinde %5-20'lik konsantrasyonlarda saçlı deri psoriasis'inde kullanılmaktadır. Katran kullanımı sık olmakla birlikte az sayıda çalışma bulunmaktadır (107). Kronik plak tip psoriasis'te %0,005 kalsipotriol pomad ile %5 katran ile yapılan karşılaştırılmalı çalışmada kalsipotriol grubunda yanıt hızı erken başlamakla birlikte benzer etkinlik gösterilmiştir. Deri irritasyonu, follikülit, kötü koku, giysileri boyama ve onkogenik potansiyeli nedeniyle sınırlı kullanıma sahiptir (108).

1.1.13.2.5. Vitamin D Analogları

Vitamin D analogları, 1990'ların başında plak psoriasis'te monoterapi ya da kombine tedavi yöntemi olarak kullanılmaya başlanmıştır. Başlangıç klinik yanıtı yüksek potent kortikosteroidlere göre düşük olmakla birlikte uzun dönem güvenilirlik profili nedeniyle idame tedavide tercih edilmektedir. Şu an için mevcut 3 topikal vitamin D3 bulunmaktadır. Kalsitriol (vitamin D3 aktif metaboliti) ve onun sentetik analogları olan kalsipotriol, 1 α ,24-dihidroksivitamin D3 (takalsitol) ve 1 α ,25-dihidroksivitamin D3 (maksakalsitol). Bu ajanlar nükleer reseptörlere bağlanarak hücre içi kalsiyum ve cGMP düzeylerini artırarak keratinositlerdeki diferansiasyonu uyarıp, DNA sentezi ve proliferasyonu inhibe ederler (109). Buna ek olarak immunmodulator etkileri de vardır. Çeşitli nötrofil fonksiyonlarını baskılayıp monosit fonksiyonlarını da azalttıkları tespit edilmiştir. T hücre fonksiyonlarını, limfosit proliferasyonunu ve IL- 6 üretimini inhibe etmektedirler. Son yıllarda yeni D vitamini analogları araştırılmaktadır. Parikalsitol ve maksakalsitol bunlardan bazılarıdır (110).

Krem, pomad ve solusyon formu olarak genellikle günde bir veya iki kez uygulanır. Son yapılan çalışmalarda günde bir kez uygulama ile iki kez uygulama arasında benzer etkinlik olduğu gösterilmiştir (111). Kalsitriol özellikle yüz, saç çizgisi ve fleksural alanlarda irritasyon etkisinin kalsipotriole göre daha az olması nedeniyle tercih edilmektedir (112). Yapılan iki sistematik derlemede kalsipotriolün takalsitol ve kalsitriole göre daha etkin, potent kortikosteroidlerle ise benzer olduğu gösterilmiş (94,113), bir yıllık kullanımda güvenilir olduğu bildirilmiştir (114-118).

Kalsitriol için haftalık önerilen doz 210 g, takalsitol için 70 g, kalsipotriol için 100 g, saçlı deride 60 ml, kalsipotriol-betametazon dipropiyonat için ise 100 g'dır. Hastaların %35'inde tedaviyi bıraktırmayı gerektirecek lezyonel ve perilezyonel deri irritasyonu, pruritus, yanma, ödem, deskuamasyon, kuruluk, eritem görülebilmektedir (113,119). Hiperkalsemi ve paratiroid hormon supresyonu nadir görülmektedir. Renal fonksiyon bozukluğu olanlarda serum kalsiyum konsantrasyonu düzeyinin takip edilmesi önerilmiştir (113).

Vitamin D3 asitretin (120,121), siklosporin (122,123), geniş bant UVB (124,125), dar bant UVB (126) tedavileri ile kombine edilebilir. Birçok çalışmada topikal kortikosteroidlerle kombinasyonunun idame tedavisindeki yararını göstermiştir. Sabah kortikosteroid, akşam vitamin D3 (127) ve hafta içi kalsipotriol, haftasonu potent kortikosteroid kullanımının remisyonu uzattığı bildirilmiştir (128).

1.1.13.2.6. Tazaroten

Retinoidler keratinosit farklılaşmasını arttırıp, proliferasyonu azaltır. Özellikle plak kalınlığını ve deskuamasyonu azaltırken, eritem üzerine etkisi daha azdır. Retinoik asit reseptörlere selektif olan tazaroten 3. kuşak bir sentetik retinoiddir ve %0,1'lik ve %0,05 konsantrasyonlarda gel ve krem formları vardır. Vücut yüzeyinin %10'undan daha azını tutan olgularda kullanılır. Genellikle gece yatmadan önce günde bir kez kombinasyon tedavisi şeklinde uygulanır (129). Klinik pratikte kalsipotriole göre daha az etkin ve lokal irritasyon etkisinin daha çok olduğu gözlenmiştir. Teratojen etkisi nedeniyle gebelik ve emzirme döneminde kullanılmaz. Hastaların %20'sinden fazlasında lokal deri irritasyonuna neden olması nedeniyle krem formunda, düşük konsantrasyonda, kısa temas (30-60 dakika süreli) ve sabahları orta potent topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanılır (130).

1.1.13.2.7. Kalsinörin inhibitörleri

Topikal takrolimus ve pimekrolimus deri atrofisi yapmaması nedeniyle tercih edilirler. Psoriasis'teki etkinliği sınırlı olması nedeniyle okluzyon şeklinde uygulama ya da yüz, intertriginoz ve genital alanlar gibi derinin ince olduğu alanlarda kullanımı tercih edilir (131, 132).

1.1.13.2.8. Topikal Makrolid İmmunsupresörler

Kalsinörini inhibe ederek T hücre aktivasyonunu ve sonrasındaki sitokin yapımlarını bloke ederler. Buna karşın kortikosteroidlerin sebep olduğu atrofi gibi yan etkilere sebep olmazlar (133).

1.1.13.3. Sistemik Tedavi

1.1.13.3.1. Retinoidler

Oral retinoidler (vitamin A deriveleri) etretinat, asitretin ve isotretinoin 20 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Bu sentetik hormonlar nükleer reseptörlere bağlanır, normal epidermiste hücre farklılaşmasını uyarırlar aynı zamanda hiperproliferatif epitelde de normale dönüşümü sağlarlar. Ayrıca hücrel ve humoral immunitiyi etkileyerek anti-enflamatuar etki göstermektedirler. Etretinat ve onun metaboliti olan asitretin ile psoriasis tedavisinde başarılı sonuçlar elde edilse de aynı başarı isotretinoin'de görülememektedir. Asitretin ve etretinat'ın etkinlikleri benzerdir ancak asitretin'in etretinat'a göre atılım süresinin çok daha hızlı olması önemli bir farmokokinetik avantaj sağlamaktadır (134).

Monoterapide başlangıç dozu 10-25 mg'dır. Doz kserozis ve keilit görülünceye kadar kademeli olarak 2 haftada bir arttırılarak psoriasis'te önerilen optimal doz olan 0,3-0,5 mg/kg/gün'e ulaşılır. Klinik anlamlı yanıt 4-8 haftada görülmekle birlikte terapötik yanıtta görülebilecek çeşitlilik nedeniyle etkinlik 3 aydan önce değerlendirilmemelidir (135).

Doğurganlık çağındaki kadınlar hariç fototerapiden sonra palmoplantar psoriasis'te asitretin ilk basamak tedavi seçeneğidir (136).

Sistemik retinoidler özellikle eritrodermik ve püstüler psoriasis'te etkilidir. Yaşamı tehdit etmeyen generalize püstüler psoriasis'te asitretin 0,5-1 mg/kg/gün dozunda önerilir. Tırnak psoriasis'inde asitretin monoterapide önerilmemektedir (137).

İmmüsupresif etkisi olmaması nedeniyle çocuklarda, HIV ile infekte kişilerde ve kanser hastalarında tercih edilmektedir. UVB (138) veya UVA (139) ile kombine tedavi ile gerekli retinoid dozu ve fototerapi sayısı azaltılarak yan etki riski azaltılabilir.

Sistemik retinoid kullanımındaki en büyük sıkıntı teratojenite olup FDA asitretin kullanım sonrası kontrasepsiyon süresini 3 yıl olarak belirlemiştir. Asitretin kullanımı sırasında özellikle progesteron içeren oral kontraseptiflerin etkinlikleri azalacağı için tercih edilmemelidir (89).

Diğer yan etkiler doz ile güçlü ilişkili olup hiperostoz dışında görülenlerin hepsi geri dönüşümlüdür. Sistemik retinoidlerin toksisitesi hipervitaminoz A ile benzer olup bunlar mukokutan yan etkiler olan keilit, kserozis, konjunktivit, saç kaybı ve daha az sıklıkta görülen yan etkiler olarak da hiperlipidemi, osteoporoz, kas ve eklem ağrısı, ligaman kalsifikasyonu ve iskelet bozukluğudur (140).

Hipervitaminoz A'ya bağlı iskelet anomalileri ilk kez 1944'te tanımlanmıştır. Diffüz idiyopatik iskelet hiperostozu (DIIH) kavramı 1950'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. DIIH sıklığı yaşla birlikte artmakla birlikte az sayıda retinoid alan çocuklarda bildirilmiştir. 2010 yılında Danimarkalı 124.655 kemik fraktürlü hasta ile 373.962 kontrol arasında yapılan çalışmada retinoid alanlarda fraktür riskinde artış gözlenmemiştir. 30 yıl boyunca kemik toksisitesi arasında nedensellik gösterilemediği için uzmanlar kemik görüntülemesini rutin takipte önermemektedir (141). Nadir olmakla birlikte retinoid hepatiti ve psödotümör serebri görülebilir. Gebelik- emzirme dönemindeki kadınlarda, kontrol edilemeyen hiperlipidemi durumunda, ciddi renal ve hepatik bozuklukta, alkol bağımlılığı, eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı ve kan bağışında bulunan kişilerde kontrendikedir.

Asitretin kalsipotriol veya foto(kemo)terapi ile kombine edilebilir. Bununla birlikte asitretin ile biyolojik ajanların kombinasyonlarının etkili olduğunu gösteren anektodal çalışmalar bulunmaktadır (142).

1.1.13.3.2. Metotreksat (4-amino-10-methylfolic acid, MTX)

Metotreksat 1958 yılından bu yana özellikle Avrupa'da daha yaygın olarak psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (143). Metotreksat bir folat antagonisti olup dihidrofolat sentetaz için yarışarak hücre siklusunu S fazında bloke ederek DNA sentezini ve hücre replikasyonunu inhibe eder. Özgün T hücre baskılayıcı etkisi vardır. Metotreksat'ın antipsoriatik etkilerinin olası hedeflerinden biri de immun sistemdir. Ayrıca keratinositlerde apoptoz indüksiyonu ve DNA sentezindeki geçici azalma ile birlikte epidermal hücre kinetiklerini de değiştirir. Nötrofil ve monosit kemotaksisini inhibe eder. Bazofillerden histamin salınımı inhibe eder. Yine C5a aracılı deri yanıtı ile LTB4 aracılı intraepidermal granülosit penetrasyonu da suprese olur. Ayrıca polimorf nüveli lökosit adezyonunu inhibe ederek antienflamatuar etkilere sahiptir (144). Psoriasis tedavisinde en etkili ilaçlardan biridir. Özellikle psoriatik artritte oldukça etkilidir. Psoriatik eritroderma ve püstüler psoriasis gibi şiddetli formların tedavisinde de endikedir. Önerilen dozu, haftada 10-25 mg'dır. Oral biyoyararlanımı %70'tir. Oral alım sonrası maksimum serum konsantrasyonuna 1-2 saatte intramüsküler uygulamada 30-60 dakikada ulaşır. Yüksek oranda karaciğerde metabolize olur. Böbrek yetmezliği, karaciğer fonksiyon bozukluğu, kemik iliği disfonksiyonu, ciddi infeksiyon, immun yetmezlik durumlarında, gebelikte ve emziren kadınlarda, pulmoner fibroziste ve aşırı alkol kullananlarda metotreksat tedavisi kontrendikedir (136,145). Metotreksat'ın en önemli yan etkisi miyelosupresyon ve karaciğer fibrozudur. Bununla beraber baş ağrısı, halsizlik ve mide bulantısı sık bildirilen yan etkilerdir. Diğer yan etkileri mukozal ülserasyon ve makrositer anemidir (89,136,143).

Sandhu ve ark. orta-şiddetli psoriasis'te siklosporin ile karşılaştırılmalı çalışmada 12 hafta sonunda MTX ile daha hızlı ve tam iyileşme gözlemlenmiş, Heydendaal ve ark. ise 16 hafta sonunda her iki grup arasında fark saptamamışlardır. Her iki ilaç kullanımında hastaların %60'ında PAŞİ 75 değerine ulaşılabilir (146, 147).

MTX 2,5-5 mg test dozu uygulaması sonrası risk faktörlerine göre 4 hafta içerisinde hedef terapötik düzey olan 15-25 mg/hafta'ya arttırılmalıdır. Psoriasis'te önerilen maksimum MTX dozu 25 mg/hafta'dır. Sıklıkla haftanın bir günü tek doz ya da 24 saat içerisinde bölünmüş 3 doz halinde uygulanır. Bu uygulama epidermal hücre siklusunun büyüme fazı üzerine metotreksat'ın etkisini maksimize etmek amacıyla tercih edilmektedir. Doz aralığı 7,5-22,5 mg/hafta şeklindedir. Folik asit kullanımı MTX etkinliğini azaltmakla birlikte (148) stomatit, makrositer anemi, gastrointestinal yakınmaları azaltmak amacıyla günde 1-5 mg şeklinde

verilmektedir (149). Klinik remisyon durumunda ayda 2,5 mg doz düşölerek etkin olan en düşük dozdan idame sağaltımı verilir (149). Farmakogenetik alışmalar MTX'in metabolik yolundaki anahtar enzim olan timidilat sintetazdaki polimorfizm nedeniyle tedaviye yanıt ve yan etkide farklılıklara neden olabilmektedir.

Metotreksat aşırı alımı durumunda MTX tedavisi kesilmeli 20 mg intravenöz veya intramüsküler folinik asit 6 saat aralıklarla serum metotreksat konsantrasyonu 10^{-8} molün altına düşünceye kadar verilmelidir (89).

MTX'in ciddi yan etkileri nedeniyle hasta seçiminde ve izlemde dikkatli olunmalıdır. MTX kullanırken obez, tip 2 DM, viral ve alkolik hepatitlerde hepatik fibrozis riski nedeniyle dikkatli olunmalıdır. Toplam doz 1,5 gramı geçtiğinde karaciğer biyopsisi önerilmektedir (150-152). Ancak son zamanlarda MTX ile ilişkili hepatik fibrozisi tespit etmek için prokollagen III (PIIINP) düzeyi ölçölmesi önerilmektedir. Serum PIIINP değerleri düzenli ölçümlerle normal olarak saptandığında karaciğerde fibrozis riski minimaldir (151, 153).

Eğer hastada altta yatan risk faktörü varsa ya da MTX kümülatif dozu 1.5 g'ı geçtiyse önerilen her 3-6 ayda bir aynı laboratuvarı PIIINP ölçümü yapılması, tekrarlayan iki değerlendirmede yükseklik mevcutsa hepatoloğa danışılması ya da fibroscan ve/veya fibrotest ile yıllık gözlem yapılmasıdır (89,143).

Teratojenik olması nedeniyle gebelikte kontrendike olup tedavi sonrası 3 ay boyunca gebelikten kaçınılmalıdır (154). Tedavi sırasında gebelik planlayan kadınların eşleri için de bu durum geçerlidir. En sık ölüm sebebi kemik iliği supresyonu olup sulfonamidlerle birlikte kullanım durumunda risk artmaktadır. Nadir görölven yan etkilerden pulmoner fibrozis RA'lı hastalarda daha sık görölmele birlikte karaciğer fibrozisi ve siroz gelişim riski psoriatik olgularda RA'lı hastalara göre daha fazladır (144).

1.1.13.3.3. Siklosporin

Siklosporin Tolypocladium inflatum mantarından izole edilen siklik undekapeptiddir. Psoriasis'te etkili olduğu ilk kez 1979 yılında artritteki etkinliği araştırılırken bulunmuş olup 1993'ten bu yana bu endikasyonda kullanılmaya başlanmıştır (143).

Siklosporin immunofilinleri bağlayarak ve T hücre aktivasyonunu başlatan kalsinörin fosfotazı inhibe ederek immunsupresif etki gösterir. Yarılanma ömrü 8-24 saattir ve en yüksek plazma konsantrasyonuna 2-4 saatte ulaşır. Karaciğerde metabolize edilir ve büyük bir kısmı safra yolu ile atılır. Siklosporin'in şiddetli enflamatuvar ve diğer tedavilere dirençli olgularda, dikkatli ve kısa süreyle kullanılması önerilir. Genellikle 2,5 mg/kg/gün dozda başlanır (139,155,156). Hızlı etkinlik sağlamak için eğer komorbid bir durum bulunmuyorsa önerilen doz 5 mg/kg/gün'dür. Obez hastalarda başlangıç dozu ideal kilo baz alınarak hesaplanır. Klinik anlamlı yanıt doz bağımlı olarak değişmekle birlikte etkinlik 2 aydan önce değerlendirilmemelidir. İlacın kesilmesi gerektiği durumda tedavi birden kesilebilir (136). Takip eden tedavi stratejisi olarak önerilen ya 3-6 aylık siklus şeklinde intermittan uygulama ya da minimal etkin doz ile devamlı idame tedavi şeklinde olup yan etki arasında fark görülmemiştir. Üç yıldan uzun süreli siklosporin kullananlarda interstisyel renal fibrozis riskinde artış görülmesi nedeniyle nefrologlara danışmadan 2 yıldan uzun süreli siklosporin kullanılmamalıdır. Yaşlı, obez ve hipertansiyonu bulunan hastalarda karaciğer fibrozis riski daha fazla bulunmuştur (136).

Siklosporin psoriasis'in diğer formlarında da oldukça etkilidir. Palmoplantar püstüloz ve tırnak psoriasis'inde düşük doz (2,5 mg/kg/gün) siklosporin ile 1 ayda remisyon, eritrodermik psoriasis'te 3-5 mg/kg/gün dozunda 2-4 ayda remisyon gözlenmiş olup topikal kalsipotriol ile kombinasyonu tırnak psoriasis'inde etkili bulunmuştur (136).

Siklosporin metotreksat gibi teratojen veya mielosupresif değildir, doğurgan kadınlarda kullanılabilmeyle birlikte yine de gebelik döneminde kullanılması tercih edilmemektedir. Özellikle yaşlı hastalarda daha sık görülen nefrotoksisite ve hipertansiyon açısından dikkatli izlem yapılmalıdır. Serum kreatinin düzeyinde başlangıca göre %30 ve üzerinde artış olursa doz düşmek gerekir. Siklosporin ayrıca özellikle daha önce uzun süreli PUVA tedavisi almış hastalarda melanom dışı deri kanseri riskinde artışa neden olur (145,154,156). Hiperlipidemi, hipomagnezemi, hiperkalemi gibi laboratuvar anormallikleri, hipertrikoz, dişeti hiperplazisi, nörolojik ve gastrointestinal yan etkilere neden olabilir. Siklosporin metotreksat, asitretin, diğer sistemik ajanlar olan mikofenolat mofetil, fumarik asit deriveleri, sülfasalazin ve biyolojik ajanlarla kombine edilebilir (89). PUVA ile kombinasyonu karsinogenez riskinden dolayı kontrendikedir (143).

1.1.13.3.4. Mikofenolat mofetil

Psoriasis tedavisinde 1970’li yıllarda denenmiş olup birçok hastada tolere edilebilir yan etki ile uzun dönem remisyon sağladığı gösterilmiştir (139). Bulantı, kusma, diare gibi gastrointestinal semptomlar sık görülür. İmmunsupresif etkisinden dolayı hastaların %11’inden fazlasında Herpes zoster infeksiyonu görülmektedir. Mikofenolat mofetil ön ilacı olan mikofenolat asit organ transplant reddinde ve birçok enflamatuvar ve otoimmün hastalıkta kullanılmaktadır. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle düşük doz ya da 4 doza bölünerek uygulanır. 3 g/gün uygulaması esnasında lökopeni görülmekle birlikte hastaların çoğu 2 g/gün doza yanıt verirler (157). Siklosporin ile kombine olarak kullanılabilir. İmmunsupresan etkisinden dolayı ciddi infeksiyon ve tedavi edilmemiş malignitesi olanlarda kullanılmamalıdır. Mikofenolat mofetil kullanan hastaların %1-2’sinde limfoproliferatif hastalık, %5,5 hastada diğer deri dışı malignite gelişimi bildirilmiştir (158). Doz 1-2 mg/gün ile başlanır, maksimum 4 mg/gün’e kadar çıkılabilir.

1.1.13.3.5. Hidroksiüre

Antimetabolit olan hidroksiüre yaklaşık 30 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (159). Monoterapide etkin olsa da hastaların %50’sinde lökopeni veya trombositopeni ile birlikte kemik iliği toksisitesi görülmektedir. Megaloblastik anemi sıklıkla görülmekte ve nadiren tedavi gerektirmektedir. Tedavi esnasında kutan reaksiyon sonucu bacak ülseri sıkça görülmekle birlikte hepatotoksisite riski oldukça azdır. Psoriasis hastalarında 1-1,5 gr/gün dozda etkili olmuştur. Siklosporin, metotreksat ve asitretin ile kombine edilebilir (160).

1.1.13.3.6. 6-Thioguanin

Lösemi tedavisinde kullanılan pürin analogu olan 6-thioguanin yaklaşık 20 yıldır şiddetli psoriasis tedavisinde de kullanılmaktadır. Bir çalışmada 81 psoriasis’li olgunun %50’sinde ortalama 33 ay remisyon sağladığı ancak hastaların %50’sinde kemik iliği supresyonu gözlenmiştir (161). Başlangıç dozu haftada 2 kez 80-100 mg ve her 2-4 haftada bir 20 mg doz artımı şeklinde ve idame dozu haftada 2 kez 120 ile haftada 3 kez 160 mg arasındadır (162). Beklenen yanıt 2-16 haftalarda (ortalama 7,4 hafta) başlamaktadır. Kemik iliği supresyonu

dışında bulantı, kusma, karaciğer enzim yüksekliği yapmakta olup hepatik venooklüzif hastalık bildirilmiştir (163).

1.1.13.3.7. Diğer sistemik ajanlar

Psoriasis tedavisinde birçok ajan kullanılmıştır. Bazı seçilmiş hastalarda kalsitriol (164), kolşisin (165), dapson (166) ve propiltiourasil'in (167) yararı gösterilmiştir. Azathioprine tedavide etkin olsa da kemik iliği supresyonu nedeniyle tercih edilmemektedir (168). Anektodal olarak karbamazepin'in eritrodermik psoriasis'te yararı gösterilmiştir (169). İnfeksiyon etkenlerinin neden olduğu psoriatik olgularda oral antibiyotiklerin yararlı olabileceği düşünülse de çift kör plasebo kontrollü çalışmalarda yararı gösterilememiştir. Aynı mantıkla tonsillektomi denenmiş ve operasyon sonrası tekrarlayan psoriasis olguları bildirilmiştir (170).

Fumarik asit esterleri Avrupa'da uzun yıllardır kullanılmakta ve PAŞİ değerinde %80 düzelme gözlenmekle birlikte gastrointestinal yan etkileri kullanımını kısıtlamaktadır. Sulfasalazin de psoriasis tedavisinde denenmiş olup 33 hastanın 7'sinde iyi yanıt alınmıştır. Baş ağrısı, gastrointestinal yan etkileri bulunmakta ve geniş popülasyonda etkinliği bilinmemektedir (171).

1.1.13.4. Fototerapi

Doğal güneş ışığının formu olan fototerapi binlerce yıl öncesinden bu yana birçok deri hastalığının tedavisinde kullanılmıştır. Günümüzde fototerapi geniş bant UVB (290-320 nm), dar bant UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer, UVA1 (340-400 nm), PUVA (Psoralen+UVA) ve fotoferez uygulamalarını kapsamaktadır.

Birçok kılavuzda dar bant UVB psoriasis tedavisinde ilk seçenek tedavi yöntemi olarak gösterilmektedir. DbUVB hastanın komorbid durumuna bakılmaksızın gebe ve çocuklarda da dahil olmak üzere hafif-orta şiddetli plak tip psoriasis tedavisinde toksisite riski olmadan PUVA kadar etkili bulunmuştur (172). PUVA ise daha çok UVB tedavisine yanıtızsız, kalın plaklı, palmoplantar ve tırnak tutulumu olan hastalarda tercih edilmektedir (173). Fototerapi

yöntemi seçilirken lezyonun lokalizasyonu, tedaviye direnci ve ışının lezyona ulaşılabilirliği göz önüne alınmalıdır (174).

Fototerapi primer lokal etkisini birçok mekanizma üzerinden gösterir. UVB'nin ana moleküler hedefi nükleer DNA ve pirimidin dimerleri olup DNA sentezini baskılamaktır. UVB ışını direkt lokal floraya etkiyle ya da indirekt olarak keratinositlerdeki antimikrobiyal peptitler üzerine etki ederek antimikrobiyal etki gösterir (175-177). Psoralenler DNA baz çiftleri arasına girerek DNA'ya kovalent bağla bağlanmaktadır. UVA fotonunun absorpsiyonuyla doğal DNA primidin bazına 3,4- veya 4',5'- siklobutan eklenme ürünleri meydana gelmektedir. Fotokimyasal olayın ilk ayağında timin ve sitozin ile bir monofonksiyonel ürün oluşur. 8-MOP, TMP ve 5-MOP'un da içinde bulunduğu bazı psoralenler 2. fotonu absorbe edebilir. Bu reaksiyon karşı zincirdeki primidin bazında 5,6 çift zincirinde bifonksiyonel ürün oluşmasına neden olur. Böylece çift heliksteki zincirler arasında çapraz bağ oluşarak DNA sentezi ve hücre bölünmesini baskırlar. Hem PUVA hem UVB enflamatuar hücrelerden sitokin üretimini azaltarak yardımcı T hücre oranını değiştirir. Ayrıca limfosit apoptozuna neden olurlar (178). UVA ışını UVB 'ye göre daha derin dermise etki ederek daha güçlü limfosit proliferasyonu supresyonuna neden olur. Fototerapi dokulardaki Langerhans hücre konsantrasyonunu da azaltır (179,180).

1.1.13.4.1. Dar bant UVB ile Fototerapi

İlk kez 1990'lı yılların ortalarında Kuzey Amerika'da kullanılmaya başlanan ve 311 nm dalga boyunda olan db-UVB etkinliği ve birçok avantajı nedeniyle psoriasis'te ilk basamak tedavi seçeneği olmuştur (181). Db-UVB'nin etkinliği ise PUVA'ya hemen hemen eşdeğer bulunmaktadır (173,181-183). Uzun süreli tedavi sonrası PUVA'ya bağlı artmış deri kanseri riski olmakla birlikte geniş ve db-UVB'ye bağlı bildirilmiş herhangi bir yayın bulunmamaktadır. Yapılan 6 çalışmada geniş ve db-UVB karşılaştırılmış ve dar bantın daha etkili olduğu gösterilmiştir (181-187). Komorbid hastalığı bulunanlarda, gebelerde ve çocuklarda güvenli olarak kullanılabilir (188).

Fototerapinin başlangıcında kişinin UV duyarlılığı fototest ile değerlendirilir. Bununla birlikte testin uygulanması zorunlu değildir ve pratik nedenlerden dolayı çoğu zaman uygulanamaz (181). Uygulanacak doz belirleme amacıyla MED değeri hesaplaması önerilmekle birlikte MED'i hesaplamadan deri tipine göre de uygulama yapılabilmektedir. Başlangıç dozu için

önerilen MED aralığı 0,5-1 olup sıklıkla 0,7 MED uygulanır (189 -194). Yüksek ve düşük doz db-UVB rejimleri karşılaştırılması amacıyla 109 hastayla yapılan çift kör çalışmada lezyonların düzelmesi açısından fark saptanmazken yüksek doz alan grupta daha kısa süreli tedaviyle uzun süreli remisyon sağlanmıştır (191).

Db-UVB’de gecikmiş eritem yanıtı 8-24 saat arasında görülmesi nedeniyle teorik olarak 24 saatte bir tedavi uygulanabilir (181). Bununla birlikte, günlük tedavinin gınaşırı tedaviye üstünlüğü gösterilememiştir (195). En sık kullanılan rejim haftada 2-3 seans olmakla birlikte bazı uzmanlar haftada 5 seans önermektedir (181-183,196,197). Haftada 2 ve 3 seansı karşılaştıran bir çalışmada, haftada 3 uygulamada lezyonlarda daha hızlı düzelme olduğu bildirilmiştir (197). Başka bir çalışmada haftada 3 ile 5 seans uygulama arasında fark saptanmamıştır (195). Bununla birlikte tedavi sıklığını belirlemede deri tipi önemlidir. Birçok deri tipinde haftada 3 seans uygulamanın daha iyi olduğu görülmektedir (198).

Dozun nasıl arttırılması gerektiği hasta ve klinisyene bağlıdır. Hedef, hastada kabul edilebilir eritem olmasıdır (181). Farklı doz artımı stratejileri mevcuttur. Kimi klinisyenler başlangıçta her seansta %10-20 ve sonraki seanslarda %10’luk artış önermekte (188,189), kimileri de haftalık %30-40 MED artımı önermektedir (186). Tedavi tam remisyona ulaşıldığında ya da mevcut durumun düzelmesinde duraklama olduğunda kesilmelidir (178). Şu an db-UVB’nin plak tip psoriasis’te uzun remisyon sağladığı bilinse de uzun süreli idame tedavisindeki etkinliği açısından ortak uzlaşısı bulunmamaktadır (188).

1.1.13.4.2. PUVA

Psoralen ile UVA fototerapisinin tarihi binlerce yıl öncesi Eski Mısır’da vitiligo tedavisinde kullanılmasına dayanmaktadır. Modern UVA uygulaması, 1947’de vitiligo ve sonrasında 1951’de Pinkus tarafından psoriasis’te kullanılmıştır. PUVA psoriasis’in tüm formlarında etkili olmakla birlikte püstüler ve eritrodermik tip psoriasis’te tam remisyon için retinoid ile kombinasyon gerekmektedir (178,199). PUVA için birçok protokol olmakla birlikte ortak bir fikir birliği bulunmamaktadır. Yapılan çalışmalarda haftada 2 kez uygulamada başarı gözlenmiştir (181,182,200). Haftada 2 kez db-UVB ile PUVA uygulaması arasında yapılan karşılaştırmada PUVA’nın daha üstün olduğu bildirilmiştir (183).

PUVA'nın en sık kullanım formları oral ve banyo PUVA olmakla birlikte son zamanlarda el-ayak, baş ve boyun gibi sınırlı alanlarda krem PUVA uygulamaları yapılmaktadır. En sık kullanılan rejim olan oral kristal 8-methoxypsoralen (8-MOP) 0,6 mg/kg dozunda UVA'dan 2 saat önce, kapsül formu ise 0,4 mg/kg dozunda 90 dakika önce alınır (200). Yan etki olarak en sık bulantı ve gastrointestinal yakınmalara neden olmakla birlikte yan etkinin azaltılması amacıyla 8-MOP dozu azaltılarak aynı oranda UVA dozu artırılabilir ya da psoralen dozu 15 dakika aralarla alınabilir. 5-MOP'da 8-MOP kadar etkin olmakla birlikte yan etkisinin daha az olması nedeniyle Avrupa'da daha sık tercih edilmektedir (201). Banyo PUVA ilk kez Fischer ve Alsins tarafından tanımlanmış (202) olup 8-MOP ve 4,5'8-trimetilpsoralen (TMP) kullanılır. 8-MOP'un banyo suyundaki konsantrasyonu 1 mg/L olacak şekilde çözündürülüp hastalara banyo küvetinde 15-20 dakika kaldıktan sonra UVA verilir. Gastrointestinal ve sistemik yan etkilerinin olmaması ve kısa ışınlanma süresi avantajı olmakla birlikte zahmetli ve maliyetli olması dezavantajlarıdır. Bununla birlikte hepatik disfonksiyonu, gastrointestinal yakınması, varfarin gibi psoralenle ilaç etkileşimi, kataraktı ve göz koruması yetersiz olan hastalarda tercih edilir (203). PUVA dozu hesaplanırken fototoksik reaksiyonun 48-72 saatler arasında olduğu dikkate alınmalıdır. Oral PUVA uygulamasında Amerika ve Avrupa protokolleri kullanılmaktadır. Bu iki protokol arasındaki en önemli fark başlangıç dozu ve artış şemasında bulunmaktadır (204). Avrupa protokolünde başlangıçta minimal fototoksik doz (MFD) belirlenir. MED'e benzer şekilde oral veya banyo psoralen uygulama sonrası UVA verilir. Şiddetli reaksiyondan kaçınmak amacıyla UVA test dozları deri tipine göre verilir. Banyo PUVA daha fazla fotosensitiviteye neden olduğu için test dozları daha düşük tutulur. Gecikmiş fototoksik eritem dozu 72 saat sonra değerlendirilir (205,206).

Amerikan protokolünde başlangıç dozu deri tipine göre 0,5-6 j/cm²'den verilir. Etkinlik açısından protokoller arasında fark olmamakla birlikte Amerikan protokolünde %25 daha fazla UVA dozuna maruz kalınmakta ve ek olarak 8 hafta daha fazla tedavi uygulanmaktadır. Deri tipine göre UVA duyarlılığı kesin olarak tahmin edilemediğinden dolayı Avrupa protokolü daha avantajlı kabul edilmektedir (207). Bununla birlikte MFD ve deri tipine dayanan PUVA uygulamasının karşılaştırılması amacıyla yapılan çalışmada fark gözlenmemiştir (207).

Son yapılan çalışmalar idame tedavisinde kümülatif PUVA dozunun azaltılması amacıyla haftalık seans sayısının düşürülmesini önermektedir. İdamede haftada 2 ile 3 seans PUVA alanların karşılaştırılmasında PAŞİ değerinde fark olmadığı (208) ve remisyon sonrası idame tedavinin erken relapsı önlemediği bildirilmiştir (209).

PUVA'nın uzun dönem yan etkileri arasında lentigolar, özellikle erkeklerde genital bölgede skuamöz hücreli karsinom, melanom ve melanom dışı deri kanseri riskinde artış bildirilmiştir (210,211).

Fotosensitivitenin arttığı genetik defektlerde veya deri kanser riskinin arttığı kseroderma pigmentosum, Bloom ve Cockayne sendromları, sistemik lupus eritematozus, gebeler, emziren anneler ve fotosensitif dermatitte kullanımı kontrendikedir (212).

1.1.13.4.3. 308 nm Excimer Lazer ile Fototerapi

308 nm excimer lazer teriminin kullanımı dar bant UVB dağılımının yoğunlaştırılmasını ifade eder. Bu tip lazerin plak tip psoriasis için ilk kez klinik kullanımı 1997 yılında bildirilmiştir (213). Takip eden raporlar (214) 4-6 gibi MED'in yüksek katlarının bazı hastalarda klasik dar bant tedavisinden daha uzun remisyon sağlayabileceğini göstermiştir. Psoriasis için excimer lazer kullanmanın diğer avantajları daha az tedavi seansı gerektirmesi, daha az kümülatif doz ve daha az karsinojenite riskidir (215,216). Kontrolsüz iki çalışmada olguların %50 sinin hedef lezyonlarında %75 ve %90'dan fazla iyileşme bulunmuştur (214). Kontrol kolu bulunan bir çalışmada ise 311 nm UVB ye göre herhangi bir üstünlüğü bulunmamıştır (216). Bununla birlikte spot büyüklüğünün 2 cm²'den daha küçük olması nedeniyle yaygın lezyonlar bu yöntemle tedavi edilemez. Excimer lazer diğer tedavilere yanıt vermeyen lokalize plaklar ve/veya el içi, ayak tabanı, diz ve dirsek gibi tedavi edilmesi güç lokalizasyonlarda uygundur. FDA tarafından psoriasis tedavisi için onaylanmıştır. Maliyetinin yüksek olması nedeniyle gerçekten avantajlı olup olmadığı kesin değildir (217,218).

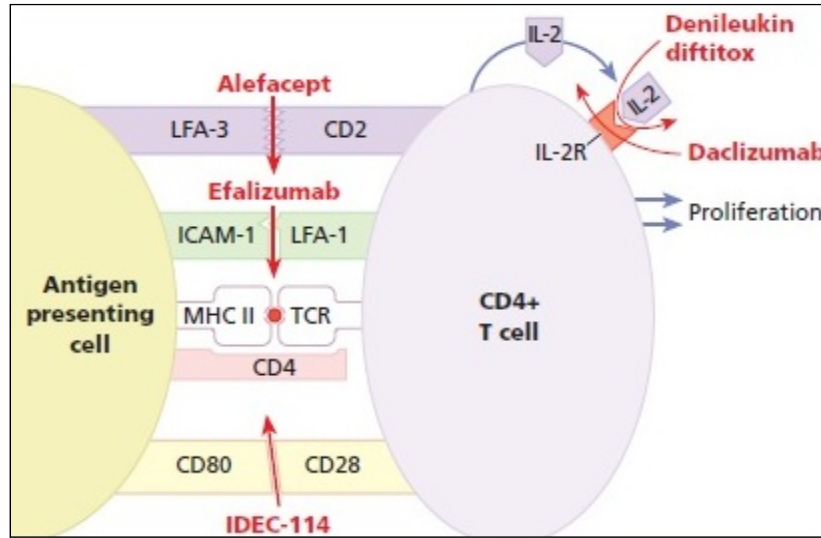
1.1.13.5. Biyolojik Tedavi

Son yıllarda psoriasis patofizyolojisinin giderek daha iyi anlaşılmasıyla birlikte tümüyle yeni bir tedavi modeli olan biyolojik ajanlar kullanıma girmiştir. "Biyolojik" sözcüğü canlı organizmaların içinde üretilen ilaçları tanımlar. Bu ilaçlar genetik mühendisliği yöntemleri ile üretilen ve hücrelerin yapı taşlarından oluşan proteinlerdir. Biyolojikler protein yapısında oldukları için mide asidinden etkilenirler ve bu nedenle de yalnızca parenteral olarak uygulanırlar (25).

Biyolojik ajanlar psoriasis patogeneğinde değişik basamaklara hedeflendirilmiştir. Bazı ajanların ise birden fazla basamakta etkisi olabilir. Günümüzde kullanıma girmiş olan ajanlar iki ana gruba ayrılmaktadır:

- T hücrelerini veya antijen sunan hücreleri hedefleyen ajanlar (efalizumab, alefacept),
- Tümör nekrozis faktör-(TNF) sitokinini hedefleyen ajanlar (etanercept, infliksimab, adalimumab).
-

Psoriasis'te T-hücre proliferasyonunu azaltmaya yönelik ilaçların etki mekanizması Şekil 7'de yer almaktadır.



Şekil 7. Psoriasis'te T-hücre proliferasyonunu azaltmaya yönelik ilaçların etki mekanizması (25)

Strateji	Amaç
Strateji 1	Spesifik patojenik T-hücrelerin sayısının azaltılması
Strateji 2	T-hücrelerin aktive olup deriye göç etmelerinin engellenmesi
Strateji 3	Sitokin sekresyonu paterninin değiştirilmesi
Strateji 4	Post-sekretuar sitokinlerin inaktivasyonu

Tablo 3. Psoriasis'te biyolojik tedavi stratejileri ve amaçları (219).

Strateji 1	Strateji 2
Alefacept	rh IL-4
Siplizumab	rh IL-10
	anti-IL-12
Strateji 3	Strateji 4
Efalizumab	Etanercept
CTLA-4Ig	Infliximab
	Adalimumab
	Anti-IFN-gamma

Tablo 4. Psoriasis için geliştirilmiş biyolojik tedaviler (rh: rekombinant human) (219)

1.1.13.5.1. T Hücrelerini veya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar

T hücre üzerinden etkiyen ajanlar

Alefacept

Geri dönüşümlü olarak CD2 eksprese eden T hücrelerine bağlanır ve CD2/LFA-3 interaksiyonunu bloke eder. Kostimulasyonun blokajı yanı sıra dolaşımdaki ve lezyonel CD4 (+) CD45RO (+) T bellek hücrelerini de azaltmaktadır (25,219-221). Psoriasis'te etkili ve güvenilir bulunmuştur (222). Alefacept iyi tolere edilen, güvenilir bir tedavidir (221,223). Yan etki olarak grip benzeri semptomlar gözlenmiştir. Fırsatçı enfeksiyon ve CD4 azalmasıyla ilişkili enfeksiyonlara rastlanmamıştır (224).

1.1.13.5.2. Tümör Nekrozis Faktör-(TNF) Sitokinini Hedefleyen Ajanlar

1.1.13.5.2.1. Etanercept

İnsan TNF tip 2 reseptörü ve insan IgG1-Fc proteinin birleşmesinden elde edilen bir füzyon proteinidir. TNF- α ile birleşerek enflamasyonu, hücre infiltrasyonunu, keratinosit proliferasyonunu, osteoklast aktivasyonunu ve metalloproteinaz sentezini inhibe eder. Etanercept ilk 3 ay haftada 2 kez 50 mg, 3 aydan sonra haftada 1 kez 50 mg dozda subkutan olarak uygulanır. Haftada 2 kez 50 mg alanlarda, 12 hafta sonunda PAŞİ-75'e ulaşan olgu

oranı %49 iken haftada 2 kez 25 mg alanlarda bu oran %34'dür. İnjesiyon yerinde hafif kaşıntılı reaksiyon görülebilir. Nadiren ciddi infeksiyonlar (tüberküloz), maligniteler ve ilaca bağı lupus bildirilmiştir (225).

1.1.13.5.2.2. İnfliksimab

Mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değışken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı kimerik monoklonal IgG₁ antikordur. Kronik orta-şiddetli plak psoriasis tedavisinde FDA onayını 2006 yılında almıştır. Ayrıca romatoid artrit, ankilozan spondilit, yetişkin ve çocuklarda Crohn hastalığı, ülseratif kolit ve psoriatik artritte onayı vardır. Hızlı etki başlangıcı ve yüksek cevap oranları gibi özellikleri göz önüne alındığında eritrodermik ve püstüler psoriasis gibi hızlı kontrol gerektiren durumlarda öncelikle tercih edilir. Eşlik eden psoriatik artrit üzerinde de olumlu etkisi vardır (224). 0., 2., 6. haftalarda ve ardından her 8 haftada bir 5 mg/kg dozda 2-3 saat içinde infüzyon şeklinde uygulanır. İnsan anti-kimerik antikor gelişme riskine infliksimab ile devamlı tedavi alan hastalarda aralıklı tedavi alan hastalardan daha az rastlanmaktadır (226). Klinik etki 1-2 hafta içinde gözlenir. Hastaların yaklaşık %80'inde 10. haftada (3 doz sonrası) PAŞİ 75'e ulaşılır (plaseboda bu oran %3'tür) ve bu yanıt oranı 24. haftada devam eder. Klinik yanıt hızlı olmakla birlikte zaman içerisinde klinik etkide azalma gelişebilir. Tedavinin 50. haftasında PAŞİ 75'e ulaşan hastaların oranı %61'e düşer. İlaça karşı gelişen otoantikorlara bağı infüzyon reaksiyonları ve serum hastalığı gelişebilir ve bu durum metotreksat ile kombine edildiğinde azalır. Nadiren tüberküloz gibi ciddi infeksiyonlar, hepatosplenik T-hücreli limfoma gibi maligniteler bildirilmiştir (227).

1.1.13.5.2.3. Adalimumab

Adalimumab ilk tam insan anti-TNF- α monoklonal antikor olup bu grup içindeki en yeni biyolojik ajandır. İnfliksimab'a benzer şekilde hem çözünür hem de transmembran TNF- α 'yı baskılar. Transmembran TNF- α 'ya bağlandığında kompleman aracılı sitolize aracılık eder (227). Yakın zamanda kronik orta-şiddetli psoriasis tedavisinde onayını almıştır. Ayrıca juvenil romatoid artrit (4 yaş üzerinde), ankilozan spondilit, psoriatik artrit, yetişkin romatoid artrit ve Crohn hastalığında da endikasyonu vardır. Dozu subkutan olarak ilk hafta 80 mg ve

ilk dozdan bir hafta sonra başlamak üzere 15 günde bir 40 mg'dır (227,228). Diğer TNF- α inhibitörleri arasında daha yeni sayılan adalimumab tedavisinde ilk izlenimler etkileyici olmakla beraber psoriasis tedavisinde etkinliği ve uzun dönemde güvenliği açısından diğer ajanlarla karşılaştırmalı çalışmalara gereksinim vardır. Hastaların %15'inde ağırlı injeksiyon alanı reaksiyonları görülebilir fakat bu reaksiyonlar tedavinin ilk 2 ayında kendiliğinden gerilemektedir. Diğer sık görülen yan etkiler baş ağrısı, nazofarenjit, rinit, bronşit, trigliserid artışı, dispepsi, bulantı, üriner sistem infeksiyonları ve yorgunluktur (221,224). Gebelikte kullanımı B kategorisindedir ve son dozdan en az 5 ay sonrasına kadar gebe kalınmamalı veya süt verilmemelidir.

1.1.13.5.2.4. Ustekinumab

IL-12 ve IL-23 sitokinlerini hedef alan insan monoklonal antikorudur. Eylül 2009'da fototerapi ve sistemik tedavilere yanıt vermeyen orta-şiddetli psoriatik olgularda kullanılmak üzere FDA onayı almıştır (229). Yapılan faz II çalışmasında orta-şiddetli psoriasis'teki yüksek etkinliği faz III çalışması ile doğrulanmıştır (230-232). Orta-şiddetli psoriasis'li 766 hastayla yapılan randomize kontrollü çalışmada 45-90 mg ustekinumab ile 12 hafta sonunda plasebo grubuna göre en az %75 iyileşme saptanmıştır (230). İlk 2 doz ayda bir, sonrasında 12 haftada bir uygulama yapılır. Dirençli olgularda ise idame tedavinin 8 haftada bir yapılabileceği bildirilmiştir (231). Ustekinumab ile etanercept'in karşılaştırıldığı bir çalışmada 12 hafta sonunda ustekinumab'ın etanercept'in yanıt vermediği olgularda da başarılı olduğu gösterilmiştir (229-232). Yan etki olarak infeksiyon ve malignite riskinde artış, kardiyovasküler morbidite oluşturduğu gösterilmiş olup şu an için yeterli çalışma bulunmamaktadır.

1.1.13.6. Kombine, Dönüşümlü ve Aşamalı Tedaviler

Fototerapi ve sistemik tedaviler sıklıkla topikal tedaviler ile kombine kullanılır. Bununla birlikte iki sistemik ajanın ya da bir sistemik ajan ile birlikte UVB veya PUVA kullanımı monoterapide kullanılan ajanın dozunu ve buna bağlı olarak toksisite riskini azaltır. Daha önce sporadik olarak kullanılan kombinasyon tedavileri 1994'te yapılan konferansta resmîyet kazanmıştır (233).

Tedavi modelleri 4 ana başlık altında toplanabilir:

- Monoterapi
- Rotasyonel tedavi
- Kombinasyon tedavisi
- Ardışık Tedavi

Monoterapi: Genellikle tedaviye tek ajanla başlanır. Böylece hem bilinen yan etkiler daha az tetkikle kontrol edilebilir hem de maliyet açısından zorlayıcı olmaz. Ancak uzun dönem tek ajan kullanımı toksisite riskini artırır. Kümülatif doza bağlı yan etkiler ortaya çıkabilir.

Rotasyonel Tedavi: Çeşitli tedavi ajanlarını rotasyonel biçimde kullanarak tek ajan toksisitesi önlenmeye çalışılır. Rotasyonlar 1-3 yıl sürelerle yapılır. Metotreksat'a bağlı hepatik yan etki, siklosporin'e bağlı renal değişiklikler ve hipertansiyon, fototerapiye bağlı deri değişiklikleri rotasyonel yöntemle kısmen veya tamamen düzeltilebilir (234-236).

Retinoidlere bağlı mukokutan yan etkiler ise kesildikleri zaman tamamen geçmektedir. Yeni ajanlar psoriasis tedavisine eklendikçe rotasyona katılan ajanların sayısı da artacaktır (Biyolojik ajanlar da bu tabloya eklenebileceklerdir). PUVA sonrası deri kanseri (aktinik keratozlar dahil) gelişen hastalarda rotasyona siklosporin katılmamalıdır.

Kombinasyon Tedavisi: Kombinasyon tedavisinde birden fazla ajan daha düşük dozda kullanılarak yüksek doza bağlı olası yan etkiler azaltılır, etkinlik artırılır. Ayrıca etkinliği arttırmak için topikal ajanlarla sistemik ajanlar da kombine edilebilir (236).

Kullanılabilecek Kombinasyonlar	Kullanılamayacak Kombinasyonlar
Retinoid + PUVA	Hidroksiüre + MTX:
MTX + Fototerapi	Kemik iliği supresyonu görülebilir
Topikal ajanlar + Retinoidler	Siklosporin + PUVA:
Retinoid + UVB (dar bant-geniş bant)	Karsinogenez riski artar
Siklosporin + Mikofenolat mofetil	
Topikal ajanlar + Fototerapi	
MTX, Asitretin veya Siklosporin (herhangi biri) + Biyolojik ajan	

Ardışık Tedavi: Ardışık tedavinin amacı süratle iyileşmeyi sağladıktan sonra yan etkileri daha az olan bir ajana yumuşak geçiş yapmaktır. Ardışık tedavi 3 aşamada gerçekleşir:

- 1- Temizleme fazı
- 2- Geçiş fazı
- 3- İdame fazı

Topikal tedaviler de ardışık biçimde kullanılabilir. Örneğin klobetazol veya betametazonla başlayıp kalsipotriol ilavesiyle potent steroidin kullanımı azaltılabilir. İdamede ise kalsipotriol ile devam edilebilir.

Sistemik Ardışık Tedavilere Örnek

Faz 1 Siklosporin 3-5 mg/kg

Faz 2 Asitretin 10-25 mg eklenip siklosporin dozu 0,5 mg/ay düşülerek kesilir.

Faz 3 Asitretin 25 mg/gün ile devam edilir.

Gerekirse fototerapi ile devam edilir.

Biyolojik Ajanlar için Ardışık Tedavi Örneği

Faz 1 Etanersept 50 mg 2x1/hafta

Faz 2 Etanersept 50 mg 1x1/hafta

Faz 3 6. aydan sonra fototerapi (UVB veya topikalle devam edilebilir).

Ardışık Tedaviye Farklı Bir Örnek

1- İnfliksımab 5 mg/kg veya siklosporin 3-5 mg/kg ile başlanır.

2- 2-3. ayda retinoid eklenir.

3- 6. aydan sonra 1. ajana son verilip 2. ajanla devam edilir.

UVB ve PUVA retinoidlerle ve MTX ile kullanılmaktadır (237). Isotretinoin'in fototerapi ile kombinasyon tedavisi asitretin ve etretinat kadar etkili olmaktadır (238). Kombinasyonda önerilen isotretinoin dozu 40 mg/gün, asitretin dozu 10-25 mg/gün'dür.

MTX ile PUVA kombinasyon tedavisinin skuamöz hücreli karsinom riskinde artışa neden olduğu bilinse de diğer tedavilere dirençli psoriatik olgularda oldukça etkilidir.

Retinoidler MTX ile kombine edilebilse de hepatotoksisite açısından dikkatli olunmalıdır. Bununla birlikte siklosporin de dahil olmakla birlikte birçok diğer ajanlarla kombine edilebilir (239).

MTX kemik iliği toksisite riski nedeniyle diğer ajanlarla kombine edilirken dikkatli olunmalıdır. Psoriasis'te hidroksiüre ile (88), psoriatik artrit'te sulfasalazin (240) ile romatoid artrit'te azathioprine (241) ile kombine edilmiştir.

Psoriasis ve psoriatik artrit'te kullanılabilecek en etkin tedavi kombinasyonlarından biri de MTX ile siklosporin'dir. 7,5-10 mg/hafta MTX ile 3 mg/kg/gün siklosporin kombinasyonunun oldukça etkin olduğu gösterilmiştir (242,243). Dirençli-şiddetli psoriasis olgularında düşük doz siklosporin ile hidroksiüre kombinasyonu oldukça etkin bulunmuştur (244).

Kombinasyon tedavileri dışında uygulanacak rotasyonel tedavi yöntemleri ile tek ajana bağlı olarak oluşacak toplam kümülatif doz azaltılabilir. Bunun için UVB, katran, PUVA, MTX ve etretinat rotasyonları uygulanabilir (245).

1.1.13.7. Gelecekteki Tedaviler

Biyolojik tedaviler psoriasis yönetiminde büyük avantaj sağlamakla birlikte sistemik tedavilerdeki hiyerarşi nedeniyle diğer geleneksel tedaviler ile yeterince karşılaştırma yapılamamaktadır.

İleriki çalışmalar psoriasis'i de içine alan immün aracılı enflamatuvar hastalıklarda spesifik hedefli biyolojik tedavilerin etkinliğini ortaya çıkarmayı amaçlamaktadır. Anti-interlökin 12/23 ajanlarla yapılan faz 2 ve faz 3 çalışmalarda tek subkutan enjeksiyonlarla anlamlı klinik başarılar gözlenmiştir (229). Psoriasis'te tanımlanmış sorumlu diğer sitokinler ile sitokin dengesi düzenlenerek Th1'e bağlı hastalıklarda Th1/Th2 dengesi düzenlenmiştir. Ayrıca psoriasis yönetiminde pan-selektin ve T hücreye spesifik hedefli diğer yaklaşımlar denenmektedir.

Yeni kuşak sistemik kalsinörin inhibitörlerinden olan pimekrolimus ile yapılan 12 haftalık çalışmada göz ardı edilebilecek düzeyde hipertansiyon veya nefrotoksisite gibi yan etkiler gözlenmekle birlikte psoriasis tedavisinde etkili bulunmuştur (246). Bununla birlikte limfoproliferatif hastalık riskinde artışa neden olabilmesi oral pimekrolimus ile ilgili uzun vadeli tedavi başarısını değerlendirmede engel oluşturmaktadır.

Diğer oral kalsinörin inhibitörü olan ISA 247 psoriasis tedavisinde 12 hafta boyunca 1-5 mg/kg/gün şeklinde uygulanmış ve hastaların %67'sinde PAŞİ 75'e ulaşılmıştır. Serum kreatinin değerinde yükselme olmakla birlikte normal sınırlar içerisinde kalmıştır (247).

Fumarat'ın enterik kaplı formu olan dimetilfumarat psoriasis tedavisinde etkin ve fumaratlara göre daha az toksik olarak bulunmuştur.

Farmakogenetik çalışmalar metotreksat'ın metabolik yolundaki anahtar enzim olan timidilat sintetazdaki polimorfizm psoriasis'teki metotreksat yanıtı ve yan etki üzerine ön görüde bulunmayı kolaylaştırabilir (248).

Vasküler endotelial büyüme faktöründeki polimorfizm retinoid tedavisindeki yanıtı öngörebilmemizi sağlayabilir (248). Bu sayede geleneksel sistemik tedavilerin etkinliği artırılıp yan etki oranı azaltılabilir.

Lokalize, dirençli plak psoriasis'te fiziksel tedavi yöntemleri olan excimer ve pulsed dye lazerler yararlı olabilirler. Psoriasis'li hastalarda pulsed dye lazerle yapılan çalışmalarda %57-82 arasında yanıt bildirilmiş ve remisyonun 15 aya kadar devam ettiği gözlenmiştir (249).

Psoriasis etkileri kişiye göre değişebilen halen etkin tedavisi olmayan bir hastalıktır. Uzun dönem hayat kalitesini düzeltebilecek ve güvenle kullanılabilecek mevcut tedavi yöntemi bulunmamakla birlikte hekim ile hasta yakın iş birliği içerisinde olmalı hastanın beklentisine göre tedavi şekillendirilmelidir.

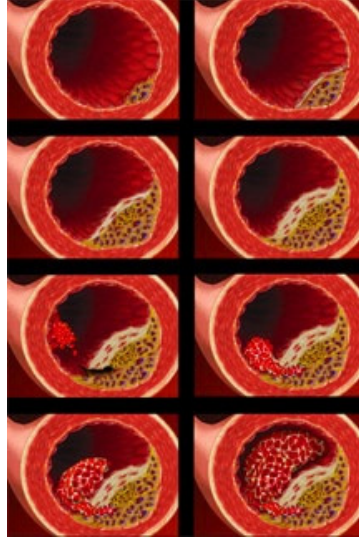
1.2. Ateroskleroz

1.2.1. Tanım

Ateroskleroz, lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri değişik oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen, ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan bir hastalıktır (250). Bu hastalık arteriyel duvarın; endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, enflamatuvar hücreler ve trombositler aracılığıyla yanıt vermesine yol açan genetik ve çevresel faktörlerinin etkileşiminin bir sonucudur (250,251). Ateroskleroz ve komplikasyonlarının, gelişmiş ülkelerdeki en sık mortalite ve morbidite nedeni olduğu bilinmektedir. Ateroskleroz esas olarak elastik arterlerin intima tabakasını etkilemektedir. Tam olarak ortaya konamayan nedenlerle bazı arteriyel yataklar diğerlerine göre daha hassastır. Koroner, karotid, serebral, renal arterler ile aort hastalıktan en çok etkilenen damarlardır. İlginç olarak, by-pass cerrahisinde sıklıkla kullanılan internal mamarian arter hemen her zaman korunmuştur (251).

1.2.2. Aterosklerotik Plak

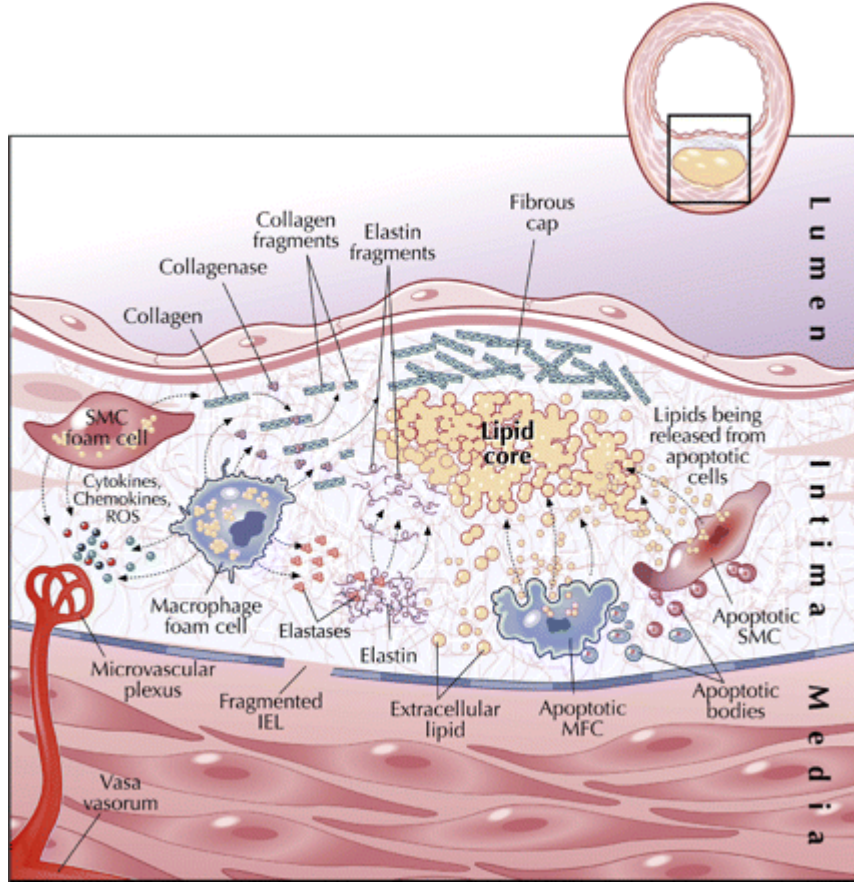
Aterosklerozun gelişimi komplike bir olaydır ancak primer olay, arter duvarında çeşitli nedenlerle olan tekrarlayıcı hasarın oluşmasıdır. Bu nedenler, türbülant akımdan oluşan fiziki stresi (dallanma noktalarında özellikle de hipertansif bireylerde olduğu gibi), enflamatuvar stresi, spesifik bazı enfeksiyonları, dolaşımdaki çeşitli kimyasal anormallikleri (diyabet ve hiperlipidemi) içerir. Enfeksiyonlar, bakteriyel (*Chlamydia pneumoniae* ya da *Helicobacter pylori*) veya viral (sitomegalovirus ya da diğerleri) olabilir (250,251). Lezyonlar arter duvarının hasarlandığı yerde çeşitli beyaz kan hücrelerinin (monositler ve T lenfositler) tutunmasını uyaran sinyaller oluşmasıyla başlar (251). Bu lezyonlar yıllar içerisinde birçok aşamadan geçerler (Şekil 8).



Şekil 8. Aterosklerotik plağın oluşum aşamaları

Histolojik olarak en erken lezyon, lipid yüklü makrofaj köpüksü hücrelerinin ve ilişkili T limfositlerin subendotelyal tabakaya akümüle olduğu, kolesterol ve diğer yağlı maddeleri topladıkları yağlı çizgilenmedir. Yağlı çizgilenmeler semptomla ya da stenoza yol açmazlar. Postmortem çalışmalar, aortada birinci, koroner dolaşımda ikinci ve serebral damarlarda üçüncü dekatta yağlı çizgilenmelerin belirdiğini göstermiştir (251). Zamanla bu lezyonlar ilerler ve plakların hücresel debris, kolesterol, enflamatuar hücreleri de içeren çekirdek kısmı nekroze olur. Nekroze çekirdek lümeninden, ekstraselüler kollajen matriks içerisinde yerleşmiş vasküler düz kas hücrelerini de içeren fibröz kılıfla ayrılır. İlerlemiş plaklar, kalsifikasyon, ülserasyon, yeni damar oluşumu, fissürasyon, hematoma oluşumu ve erozyon gibi nedenlerle giderek daha komplike hale gelirler (252,253). Bu plaklar, stenoz ya da iskemi oluşturarak semptomatik hale gelebilirler (Şekil 9).

Ateroskleroz için klasik risk faktörleri yaş, aile öyküsü, erkek cinsiyet, sigara içiciliği, hipertansiyon, dislipidemi ve diabetes mellitus'tur (254). Ancak major ve bağımsız risk faktörlerinin yanı sıra bazı diğer etkenler ve yeni tanımlanan risk faktörleri de kişinin riskini etkiler. Bu etkenler arasında obezite, fizik aktivite azlığı, aterogenik diyet, subklinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein-A yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proenflamatuar risk faktörleri sayılabilir. Henüz bu faktörler risk kategorisini belirlemekte kullanılmamaktadır. Ancak bireysel tedavi yaklaşımında bu faktörlerin de bulunması, hekime daha yoğun bir tedavi yapması için yol gösterici olabilir (251-254).



Şekil 9. Aterosklerotik plağın maturasyonu. Endotel hücrelerin inflamatuvar aktivasyonu ve birçok kemoatraktan maddenin etkisiyle monositler subintimal tabakaya göç ederler

1.2.3. Aterosklerozda Endotel Hasarı

Endotelyum, vücuttaki en büyük organ sistemidir ve damarların iç yüzeyini döşeyen tek tabakalı özelleşmiş hücrelerden oluşur. Her ne kadar önceleri, pasif vasküler bir bariyer olarak düşünülse de günümüzde vasküler homeostazdaki kritik yeri anlaşılmıştır. Endotelyumun, mekanik ve hormonal uyarıları algılama ve vasküler tonusu ayarlamamanın yanı sıra antitrombotik ve antienflamatuvar etkileri de olan birçok maddeyi salgılama yetisi vardır (255). Nitrik oksit (NO) ve endotelin (ET), bu maddelerden önemli iki tanesidir. NO, L-arginin katabolizması ile elde edilen labil bir moleküldür ve vazodilatasyon başta olmak üzere trombosit agregasyonunun, düz kas hücre proliferasyonunun, monosit adezyonunun, adezyon moleküllerinin ekspresyonunun ve ET-1 üretiminin inhibisyonu gibi etkileri vardır. ET-1 ise potent bir vazokonstriktördür. Ayrıca vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi büyüme faktörleri ile sinerjistik etkilidir ve mitojenik etkilere sahiptir (256,257). Endotelin, ayrıca glikoprotein, trombospondin, fibronektin sentez ve salgılanmasını uyarmanın yanı sıra

nötrofil ve trombosit adezyonunu artırır (258). Sağlıklı bir endotelyumun özelliklerinden biri, vazodilatör ve vazokonstriktör ajanlar salgılayarak damar tonusunu ayarlayabilmesidir. Damarlar normalde endotelial NO nedeniyle vazodilatasyon halindedirler. Endotel disfonksiyonunda ise uygunsuz vazokonstriksiyon vardır. Buna göre, endotel disfonksiyonu vazokonstriktörlerin artmış biyoyararlanımı varlığında vazodilatasyonun azalması olarak tanımlanabilir (257-260).

Ateroskleroz gibi hastalık hallerinde, NO bağımlı vazodilatasyonun kaybolması ve muhtemelen artmış ET aktivitesi ile karakterize endotel disfonksiyonu gözlenir. Endotel disfonksiyonunun aterosklerozun fizyopatolojisinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Monositlerin adezyonunda ve subendotelyuma migrasyonunda da endotelyumun aktif bir rolü vardır. Endotel düşük dansiteli lipoproteini (LDL) oksidasyonunda da etkilidir (259-261). Okside LDL monositler için kemotaktiktir, monositlerin endotele adezyonunu artırır ve arteriyel intimada toplanan makrofajların motilitesini inhibe eder (259). Aktif monositler tumor nekrozis faktör ve interlökin 1 salgılayarak endotelial hücreleri ve düz kas hücrelerindeki büyüme faktörlerini artırır. Okside LDL, endotelin ve E-selektin üretimini de uyarır (261). Lipidler (özellikle LDL) ve oksidan stres nitrik oksit biyoyararlanımını azaltarak ve proenflamatuar sinyal yollarını aktive ederek endotel fonksiyonunun bozulmasında önemli rol oynar (261). Türbülant akımdan kaynaklanan aşındırıcı stres (shear stress) gibi endotel üzerindeki biyomekanik kuvvetler de vazomotor disfonksiyona ve proaterojenik genlerin uyarılması ile enflamasyona neden olabilir (261-263).

1.2.4. Ateroskleroz Belirteçleri

Aterosklerotik hastalıklar klinik bulgu verdiklerinde çoğunlukla ileri evrededirler. Koroner arter hastalığı (KAH) nedeniyle ani ölen erkeklerin % 50'sinde, kadınların ise %64'ünde, bu hastalığa ilişkin daha önceye ait herhangi bir semptom yoktur (259-263). Ancak, arter duvarında değişiklikler klinik bulgular gözükmeden önce başlar ve bu bulgular aterosklerozun preklinik aşamada tanınmasına yardımcı olur. Aortik sertlik, karotis intima media kalınlığı ölçümü ve brakial arterin akıma bağlı dilatasyonunun değerlendirilmesi bu amaçla kullanılabilecek non-invazif tetkiklerden bazılarıdır (262,263).

1.2.5. Karotis İntima Media Kalınlığı

Aterosklerozun erken subklinik evrede neden olduğu önemli değişikliklerden biri tüm arteriyel yataktaki intima media kalınlığının (İMK) artışıdır (263). İMK B mod ultrasonografi ile ölçülebilir ve karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, görüntülenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle bu amaçla en sık kullanılan damarlardır. Karotis İMK (KİMK), yaşla artış gösterir ve erkeklerde kadınlardan daha fazladır. National Institute for Longevity Sciences- Longitudinal Study of Aging çalışmasında (264,265) KİMK her iki cinsiyette de yaşla artmıştır ($p<0,01$). Ortalama KİMK erkeklerde $0,61\pm0,15$ mm (ortalama $\pm$ standart sapma), kadınlarda $0,58\pm0,14$ olarak bulunmuştur ve her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık vardır. Avrupa Ateroskleroz Topluluğu'nun çalışmasında da yaşla beraber KİMK arttığı ve ortalama ölçümlerin erkeklerde daha yüksek olduğu bulunmuştur (266). Karotis İMK angiografik olarak kanıtlanmış KAH için son derece yüksek pozitif prediktif değere sahiptir ve yine intravasküler ultrasonografi ile tanımlanmış KAH için de iyi bir göstergedir (263,264). Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) çalışması, 45-65 yaş arasındaki geniş bir popülasyonda yaş, cinsiyet, diyabet, kolesterol, hipertansiyon ve sigara içiciliği gibi risk faktörleri düzeltildikten sonra bile KİMK'nın miyokard infarktüsü insidensi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (266). Ortalama takip süresi 6,2 yıl olan bir başka çalışmada, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 65 yaşın üzerindeki bireylerde, inme ve miyokard infarktüsü insidansının KİMK ile arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada da, geleneksel risk faktörleri düzeltildikten sonra da bu ilişkisi devam etmiştir (267). Aminbakhsh ve Mancini'nin yaptığı bir derlemede, KİMK'da yıllık 0,034 mm ya da daha fazla artış varsa, kardiyovasküler riskin önemli derecede arttığı bildirilmiştir (268). Aynı yazarlar, KİMK'nın 0,822 mm'den büyük olduğu durumlarda ilk miyokard infarktüsü riskinin, 0,75 mm'den büyük olduğu durumlarda ise inme riskinin önemli derecede arttığını hesaplamışlardır. Lorenz ve ark.nın yaptığı ve 8 klinik çalışmayı değerlendiren metaanalizde de KİMK'nın kardiyovasküler olaylar için önemli bir prediktor olduğu sonucuna varılmıştır. Metaanalizde, KİMK'ndaki 1 mm'lik farkın inme riskini %13'ten %18'e, Mİ riskini ise %10'dan %15'e çıkardığı gözlenmiştir (269). Koroner anatomiye değerlendiren diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, KİMK'nın çeşitli avantajları vardır. Birincisi, KİMK hastaya zarar vermeden tekrarlanabilen bir testtir (269). İnvazif olmadığı için damar diseksiyonu, oklüzyonu ya da spazmı gibi komplikasyonları yoktur. Yine bu testte hasta radyasyona maruz bırakılmaz. İkincisi, test, lümeni değil aterosklerotik hastalığın olduğu esas yeri yani arter duvarını gözlemleme fırsatı verir (270). Üçüncüsü, kolay ulaşılabilir ve nispeten ucuzdur. Son

olarak, koroner arter kalsifikasyon skoru gibi metotların aksine plak kalsifikasyonundan etkilenmez. KİMK ölçümünün en önemli limitasyonu, standart protokollerinin olmamasıdır. Bir diğeri ise, gözlenen arterin koroner arterler olamaması, karotis arterleri olmasıdır. Bots ve ark.nın 1999 ve 2005 yılları arasındaki KİMK ve KAH ilişkisini araştıran 33 çalışmayı dahil ettikleri derlemede, KAH ve KİMK arasında orta derecede bir ilişki bulunmuştur (271). Sonuç olarak, KİMK ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki göz önüne alındığında hastaların risk değerlendirilmesinin yapılmasında ve özellikle çeşitli risk skorlamalarına göre orta risk grubunda bulunan asemptomatik bireylerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği düşünülebilir. KİMK değerlendirirken dikkat edilmesi gereken en önemli nokta tüm insanlarda standart bir değerinin olmadığı KİMK değerlerini karşılaştırırken mutlaka yaş ve cinsiyetin göz önüne alınması gerektiğidir. Buna ek olarak, KİMK toplumlar arasında da farklılık gösterebilir. Yıllık KİMK'deki artışın $\leq 0,03$ mm/yıl olduğu ve bunun üzerindeki bir artışın kardiyovasküler olaylarda artışla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (270,271). KİMK ölçümü, klinisyene yüksek riskli ve subklinik aterosklerozlu hastaların ayırımında ve dolayısıyla bu kişilerde aşikar bulgular ortaya çıkmadan agresif koruyucu tedavilerin verilmesinde yardımcı olur.

1.2.6. Akıma Bağlı Dilatasyon

Damarların en önemli karakteristiklerinden biri fiziksel ya da kimyasal uyarılar sonucunda vazomotor tonusu değiştirebilmeleri ve böylelikle lokal koşullara göre kan akım ve dağılımını değiştirebilmeleridir (272). Birçok kan damarı aşındırıcı strese vazodilatasyonla yanıt verir ki, bu durum akıma bağlı dilatasyon (ABD) olarak isimlendirilmiştir (273). Aşındırıcı stres esas olarak kan akımı tarafından belirlenir ve bu etkinin çekici kuvvetleri damar duvarına, damar eksenine dik bir vektor ile iletilir. Endotel ise bir mekanoreseptör gibi davranarak bu uyarıyı algılar ve vazodilatatör maddelerin salgılanmasını sağlar (274). Ancak bu uyarının akut olarak nasıl algılandığı ve sonrasındaki sinyal yolları tam olarak açığa kavuşturulamamıştır. Endotel hücre membranında kalsiyumla tetiklenen ve aşındırıcı stresle aktive olan potasyum kanalları mevcuttur (275). Bu kanallar, endotel hücrelerini hiperpolarize ederek hücre içine kalsiyum girişini sağlar. Kalsiyum, hücre içi nitrik oksit sentazı uyararak NO üretimini ve ABD'yi sağlar (276). Gerçekten de, endotelyal denudasyon ya da nitrik oksit sentaz inhibitörleri ile tedavi bazı damarlardaki ABD'yi engellemektedir (233). Ancak genetik olarak NO sentaz enziminden yoksun bırakılmış farelerde de ABD gözlenmektedir. İndometazin ile

bloke edilerek bu durumun prostanoidlerle ilişkili olabileceği gösterilmiştir (276). Ancak hem NO'nun hem de prostanoidlerin yetersiz olduğu durumlarda endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör gibi çeşitli medyatörlerin ABD'yi sağlayıp sağlayamayacağı bilinmemektedir. Preklinik bir gösterge olarak ABD'nin non-Framingham (düşük ve orta) risk faktörleri ile Framingham risk faktörlerine göre daha korele olduğu düşünülmektedir (277,278). Ancak Matsushima ve ark. yüksek riskli hastalarda koroner stenozunu egzersiz testine benzer doğrulukta teşhis edebileceğini iddia etmişlerdir (279). Yine bir başka çalışmada ABD'nin miyokard infarktüsü sonrası kardiyak olayların bağımsız bir prediktörü olduğu gösterilmiştir (280). Bütün bu verilere rağmen, kişisel farklılıklar göstermesi, sirkadiyan ritme bağlı olarak farklı günlerde %25'e varan değişiklikler göstermesi, arter çapından etkilenmesi tetkikin limitasyonlarını oluşturur (281).

1.2.7. Aortik Sertlik ve Distansibilite

Bir cisme uygulanan kuvvet sonrası cismin uğradığı şekil değişikliğinin kuvvet ortadan kalktıktan sonra tekrar eski haline dönmesi olayı "elastikiyet" olarak tanımlanmaktadır (282,283). Pek çok madde, elastik katılığa ve visköz sıvıya uyan özellikler gösterir. Bu maddeler 'viskoelastik' olarak adlandırılır ve arter duvarı bu sınıfa dahildir. Viskoelastik özellikteki arterlerde, elastikiyet özelliğinin azalması ise arteriyel "stiffness" olarak nitelendirilmektedir (284). Genellikle, arteriyel stiffness olarak kullanılan bu terim yerine arteriyel kompliansta azalma, elastikiyette azalma, arteriyel sertlik terimleri de kullanılır. Arteriyel stiffness, damar duvarındaki hücresel ve yapısal elementlerdeki değişikliklerin, dinamik ve karmaşık etkileşimi ile gelişir. Bu damarsal değişiklikler glikoz regülasyonu, tuz ve hormonlar gibi ekstrinsik faktörlerden olduğu kadar, hemodinamik güçler tarafından da etkilenirler. Stiffness damar ağacının her yerinde aynı değildir, periferik damarlardan daha çok santral damarlarda meydana gelir (285,286).

Arter, pulsatil kardiyak debi ile sürekli kan akımı sağlayan genişleyebilen bir iletici sistemidir. Sistol sırasında, kalpten çıkan kan akımı tüm vücuttaki arterlere iletilen bir basınç dalgası oluşturur. Bu basınç dalgası 5-15 m/sn hızla ilerler (286). Patolojik durumlarda büyük damarların elastikiyeti kaybolur ve arteriyel ağın sertliği (stiffness) artar. Bu duruma "arteriyoskleroz" adı verilir. Makroskobik olarak arterler tortüöz ve dilate bir görünüme sahiptirler. Mikroskopik olarak ise elastik laminada kayıp ve medial tabakanın

glikozaminoglikan birikimi, fibrozis ve kalsifikasyon ile dezorganize kalınlaşması görülür. Bu bilgilerden hareketle, karotid veya aortik distansibilite, aralıklı dalga velositesi, sistemik arteriyel kompiyans ve augmentasyon indeksi gibi arteriyel sertlik ve kompiyansın bölgesel ve sistemik indeksleri ile bu sistemin mekanik özellikleri değerlendirilmeye başlanmıştır. Birçok çalışma kardiyovasküler hastalıklar ile bu indeksler arasında bir ilişkisinin varlığını göstermektedir. Aortik distansibilite, aort çapının sistolde, diastole göre rölatif genişlemesini ifade eder (294). Düşük değerler artmış bölgesel sertleşmeyi ifade eder. Ana karotis arterinin ve aortik distansibilitenin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Blacher ve ark. 79 hemodiyaliz hastasında karotis genişleyebilirliği ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında bir ilişki bulmuştur (287). Aortik genişleyebilirliğin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 54 koroner arter hastası değerlendirilmiş ve artmış genişleyebilirliğin azalmış riskle ilişkili olduğu belirtilmiştir (288). Karotis genişleyebilirliği Arteriyel Hastalığı İkincil Manifestasyonları (SMART) çalışmasında da değerlendirilmiştir. Bu çalışma, internal karotis arterinde %50 veya daha fazla stenozu olanlarda iskemik inme ve geçici iskemik atak sıklığı ile karotis genişleyebilirliği arasında ters bir ilişki göstermiştir (289). Ancak arteriyel hastalığı olan 2183 hastalık bir grupta vasküler olaylar için bağımsız bir prediktif rol gösterilememiştir (290).

1.3. Psoriasis ve Ateroskleroz

Ateroskleroz immun hücre infiltrasyonu gösteren kronik, enflamatuar bir hastalıktır. Çeşitli sitokin ve kemokinlerin pro veya anti-aterogenik faktörler olduğu gösterilmiştir (291). IL-20, IL-10 ailesine ait olup deri enflamasyonu ve hematopoietik hücre gelişiminde rol oynamaktadır (292). IL-20 psoriasis patogeneğinde rol oynamaktadır. Aterosklerozda makrofajlardan zengin alanlarda salındığı, hem IL-20 hem de IL-20R1/IL-20R2'nin endotel hücrelerinden eksprese olduğu, non-aterosklerotik arterlerdeki endotel hücrelerinden ise nadiren eksprese olduğu gösterilmiş olup, hipoksik monositlerde ve LDL ile muamele edilmiş monositlerde IL-20 transkriptleri artmış bulunmuştur (293). Monosit kemotaktik ve aktive edici faktör (MCAF/MCP1), beta kemokin ailesinin bir üyesi olup monositler için kemotaktik etki göstermektedir. Ateroskleroz ve psoriasis'te önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Bu kemokin monositlerde spontan olarak yapılmakta, kendi üretimini uyarmakta ve bu işlem IL-10 tarafından regüle edilmektedir. Lokal MCAF/MCP1 üretimi ile monositlerin enflamasyon

alanına göçü, biyoaktif MCAF/MCP1 üretimi ve salınımı sonucunda monositlerin fokal birikimi daha da artmaktadır (293).

Angiotensin II vasküler tonusu düzenlemekte, proenflamatuar sitokinlerin salınımını uyarmakta, NF-kappaB'yi aktive etmekte, oksidatif stresi arttırmakta, nitrik oksid sentezini baskılamakta ve böylelikle enflamatuar bir molekül gibi işlev görmektedir. ACE birçok dokuda bulunduğundan, angiotensin II'nin ateroskleroz ve psoriasis yanında ekzemalarda, enflamasyonun etyopatogenik faktör olduğu birçok hastalıkta rolü bulunduğu akla gelmektedir. Bu nedenle, ACE inhibitörlerinin ve/veya angiotensin II reseptör blokerlerinin bu hastalıklarda fayda sağlaması olasıdır (294).

Diyetsel omega-3 (n-3) yağ asitlerinin antienflamatuar ve immunoregülatör etkileri ile ateroskleroz ve bunun klinik sonuçları arasında ilişki bulunmaktadır. N-3 yağ asitleri en çok deniz ürünü kökenli yağlarda, başlıca eicosapentaenoic asit (EPA) ve docosahexaenoic asit (DHA) de bulunmaktadır. EPA ve DHA bulunan balık ve balık yağı ile beslenenlerde trigliseridler, HDL, trombosit fonksiyonları, endotel ve vasküler fonksiyonlar, oksidatif stres, kan basıncı, pro ve antienflamatuar sitokinler ve immun işlevler üzerine etkiler belirlenmiştir. N-3 yağ asitlerinin insanda romatoid artrit, psoriasis, astım ve enflamatuar barsak hastalıklarında faydalı olabileceği düşünülmektedir (295).

Obezitede kardiyovasküler morbidite ve mortalite artmakta olup adipoz dokunun sistemik ve lokal proenflamatuar yanıtları rol oynamaktadır. Beyaz adipoz doku (WAT) sitokinleri, kemokinleri ve hormon benzeri proteinleri salgılayan hayli aktif bir organdır. WAT, visseral ve subkutan depolanması yanında kan damarlarının yakın komşuluğunda da yer almakta (perivasküler adipoz doku) ve IL-1, TNF- α , proaterojenik kemokinler ve proangiogenik peptidleri salgılamaktadır. Bu faktörler, ateroskleroz ve kardiyovasküler komplikasyonların gelişimine doğrudan katkı sağlar görünmektedir (296). Psoriasis ve aterosklerozda rol oynayan faktörleri Tablo 5'de yer almaktadır.

Tablo 5. Psoriasis ve aterosklerozda rol oynayan faktörler (296).

	PSORIASIS	ATEROSKLEROZİS
Sitokinler		
IL 2	+	+
IL 6	+	+
IL 15	+	+
IL 17	+	+
IL 18	+	+
IL 20	+	+
IL 23	+	+
IFN a	+	+
IFN c	+	+
Onkostatın M	+	+
TNF a	+	+
VEGF	+	+
Kemokinler		
Fraktalkin	+	+
GRO a	+	+
IP 10	+	+
IL 8	+	+
MCP 1	+	+
MIG	+	+
Adipokinler		
Resistin	+	+
Leptin	+	+
PAI 1	+	+
Adezyon ve yandaş stimulator moleküller		
CD80, CD28	+	+
CD40/CD40L	+	+
ICAM/LFA 1	+	+
OX40/OX40L (CD134/CD134L)	+	+
VCAM 1/VLA 4	+	+
Lökositler		
Th1/Th17 artımı	+	+
Treg azalımı	+	+
CD4	+	+
CD8	+	+
CLA T hücreleri	+	yok
CD103 T hücreler	+	yok
NK hücreleri	+	+
NK T hücreleri	+	+
Myeloid dendritik hücreler	+	+
Plazmasitoid dendritik hücreler	+	+
Monosit/makrofajlar	+	+
Mast hücreleri	+	+
Nötrofiller	+	+
Diğer önemli moleküller		
LL 37	+	+
CRP	+	+
Endotelin 1	+	+
iNOS	+	+
HSP60	+	+
HSP65	+	+
HSP70	+	+
MMP 2	+	+
MMP 9	+	+
Okside LDL	+	+
S100A7	+	yok
S100A8/A9	+	+
TLR2	+	+
TLR4	+	+
TLR9	+	+

CLA: kutan limfosit birlikte antijen;
CRP: C-reaktif protein;
GRO-a: büyüme kontrollü onkogen-a (CXCL-1);
HSP: ısı şok proteini; **IL:** interlokin;
ICAM: interselular adezyon molekülü;
IFN: interferon;
iNOS: induklenebilir nitrik oksit sentaz;
IP-10: interferon induklenebilir protein 10 (CXCL-10);
LDL: düşük dansiteli lipoprotein;
LFA-1: limfosit fonksiyonu ilişkili antijen-1;
LL-37: katelisinidin; **MCP-1:** monosit kemotaktik protein-1 (CXCL-9);
MIG: interferon-c ile induklenebilir monokin;
MMP: matriks metalloproteinaz;
NK hücreleri: doğal öldürücü hücreler;
OX40: CD134;
PAI-1: plazminojen aktivator inhibitörü tip 1;
S100A7: psoriasin; **S100A8/A9:** kalprotektin;
TNF-a: tumor nekroz faktör-a;
Th1/Th17: T limfositlerin T-h1 ve T-h17 altgrupları;
TLR: toll-like reseptör;
Treg: T regülatuar limfositler;
VCAM-1: vasküler hücre adezyon molekülü-1;
VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü;
VLA-4: çok geç antijen-4.

Tüm bu veriler, vasküler hasarın çocukluk çağında başladığı sistemik bir hastalık olan aterosklerozda ortaya çıkan sitokin ve kemokinlerin en azından bazı psoriasis'li olgularda psoriasis'i tetikleyebileceğini, aktif seyrettirebileceğini ya da psoriasis seyrinde oluşan sitokin ekspresyonlarının ateroskleroza tetikleyip ağırlaştırabileceğini düşündürmektedir.

Yayınlanmamış tez çalışmasında, psoriasis'li olgularda serum lipid profil anomalileri, obezite, hipertansiyon, glukoz metabolizma bozukluğu gösteren bir tablo olan metabolik sendrom sıklığı artmış bulunmuştur (297). Son yıllarda psoriasis ile metabolik bozukluklar ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişkiyi ortaya koyan veriler giderek artmaktadır. Çocukluk çağından itibaren başlayan ateroskleroz gibi vasküler sistemde yaygın hasara yol açan hastalıkların, daha ileri yaşlarda obezite ve diğer metabolik sorunların kaotik ve sürekli proenflamatuar sitokinlerin ekspresyonlarına yol açarak bir kısır döngüye yol açtığı, bu sitokinlerin sürekli keratinosit proliferasyonuna yol açtığı ve hastalığı sürekli aktifleştirdiği akla gelmektedir. Ancak çocukluk çağında ve genç yaşlarda ateroskleroz ve serum lipid profillerindeki anormallikleri saptamak güçlükler arz etmektedir. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 7-18 yaş arasındaki 2896 çocukta dislipideminin önemli ölçüde prevalansa sahip olduğu ve çocukluk çağında serum non-HDL-C düzeylerinin araştırılmasının çocuklarda dislipidemiye araştırmakta uygun yöntem olabileceği bildirilmiştir (298). Başka çalışmalarda, özellikle genç hastalarda psoriasis'in miyokard infarktüsü için bağımsız risk faktörü olabileceği ileri sürülmüştür (37).

2. AMAÇ

Çocukluk ve genç yaş dönemlerinde ateroskleroz sonucu salınan proenflamatuar sitokinlerin psoriasis'i tetikleyip aktifleştirebileceği düşüncesiyle, genç psoriasis'li hasta popülasyonunda erken ateroskleroz bulgularının araştırılması amaçlanmıştır. Böylelikle çocuk ve genç psoriatik bireylerde, enflamatuar bir hastalık olan ve psoriasis'e benzer sitokin ekspresyonlarının görüldüğü aterosklerozun psoriasis'i tetikleyen bir unsur olup olmadığına ilişkin veri elde edilebileceği düşünülmüştür. Son yıllarda psoriasis'in sistemik, enflamatuar bir hastalık olduğu görüşü ağırlık kazanmaya başlamıştır (299). Bu doğrultuda psoriasis'in aterosklerozla komorbiditesine ilişkin süreçlerin değerlendirilmesine ışık tutabilecek verilerle hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi amaçlanmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hastalar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvurmuş ve psoriasis tanısı almış 6-40 yaş arasındaki 66 hasta tez çalışması için hasta grubunda (psoriasis grubu) yer aldı. Buna ek olarak, 6-40 yaş aralığında psoriasis'i bulunmayıp başka nedenlerle polikliniğe başvuran 66 hasta kontrol grubunda değerlendirildi.

3.2. Ölçümler

Hem hasta hem de kontrol grubu için yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, brakiyal kan basıncı, açlık kan şekeri, serum CRP, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, idrarda mikroalbumin düzeyleri ölçüldü. Tüm laboratuvar ölçümleri Dokuz Eylül Üniversitesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Buna ek olarak hasta grubundaki hastaların PAŞİ skorları ve hastalık süreleri kaydedildi. Yapılan ölçümlerin kaydedildiği form Şekil 10'da yer almaktadır.

3.2.1. Boy ve vücut ağırlığı ölçümü

Hafif giysili ve ayakkabısız olacak şekilde, katılımcıların kilo ve boyu hareket edebilen bir cetvel işaretleyicisi ve ağırlık ölçümü yapabilecek bir kolu olan standart bir baskül yardımı ile ölçüldü. Ağırlık, kilogram (kg) cinsinden, boy uzunluğu metre (m) olarak belirlendi.

3.2.2. Brakiyal kan basıncı ölçümü

Hastalar ve kontrol grubu, 5 dakika oturur halde dinlendikten sonra sessiz bir odada ölçümler alındı. Brakiyal kan basıncı ölçümü yarı otomatik osilometrik cihaz ile gerçekleştirildi (Omron 705CP, Omron™).

PSORİASİSTE ERKEN ATEROSKLEROTİK DEĞİŞİKLİKLERİN ARAŞTIRILMASI OLGU RAPOR FORMU

Hasta demografik verileri:

Adı Soyadı:

Protokol No:

Kadın ☐

Erke ☐

Yaş:

Klinik bulgular:

Arteriyal tansiyon:

PAŞİ skoru:

Ağırlık:

Boy:

Vücut kitle indeksi:

Hastalık süresi:

Laboratuvar incelemeleri:

Glukoz:

CRP:

Serum kreatinin düzeyi:

Spot sabah idrarında mikroalbuminüri:

Lipit profili: TK:

HDL:

LDL:

Trigliserid:

Aorta eleastisitesi ölçümleri:

Sistolik aorta çapı:

Diastolik aorta çapı:

Aorta gerilimi:

Arteria carotis communae intima media kalınlığı ölçümü:

Sağ 1.Ö:

2.Ö:

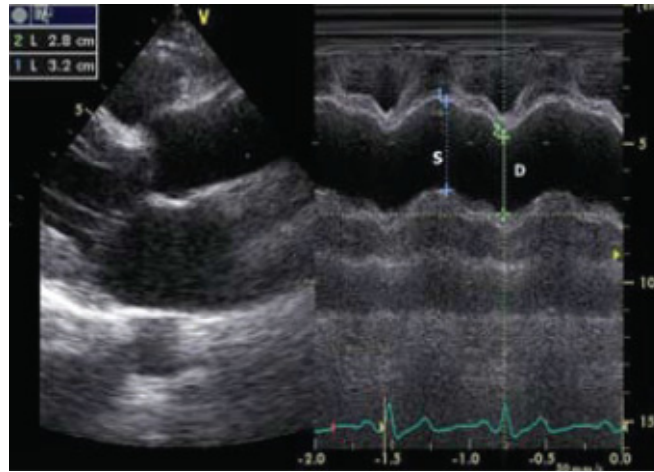
Sol 1.Ö:

2.Ö:

Şekil 10. Psoriasis'te erken aterosklerotik değişikliklerin araştırılmasına ilişkin olgu rapor formu

3.2.3. Aortik gerilim ve aortik distansibilite ölçümü

Tüm hastalarda M- mod ve 2-D imajlar ve spektral ve renkli akım Doppler kayıtları, Philips HP HD 211 Ekokardiyografi cihazı ve 2,5 MHz ekokardiyografi probu ile alındı. Rutin ekokardiyografi incelemesi sonrası hastalar hafif sırt üstü yatar pozisyona getirilip 2-D kılavuzluğunda M Mod ile asendan aort kayıtları alındı. Bu M mod asendan aorta kayıtları aort kapağının 3 cm kadar üzerinden yapıldı. Aortun sistolik çapı, aortun en fazla öne hareket ettiği noktadan, diyastolik çapı ise elektrokardiyografide QRS kompleksinin zirvesine denk gelen bölgeden 3 kardiyak atımdan ölçümler tekrarlandı ve ortalama değer alındı (Şekil 11).



Şekil 11. Parasternal uzun eksen görüntülerde, aort kapağının yaklaşık 3 cm üzerinden M-mod ekokardiyografi ile ölçülen çıkan aort sistolik (S) ve diyastolik (D) çapları.

3.2.4. Karotis İntima Media Kalınlığı Ölçümü

Hastalar supin pozisyonunda yatırılıp Hewlett-Packard 5500 system (Andover, Massachusetts) 7,5 MHz prob kullanılarak sağ kommon karotis arter incelemesi yapıldı. Arterin yakın ve uzak duvarları transdüsere manipülasyon verilerek birbirine paralel olması sağlandı. Karotis bifürkasyonunun 1 cm proksimali hedef alındı. Longitudinal ekseninde arterlerin yakın ve uzak duvarlarının birbirlerine paralel olarak görülmesinden sonra görüntüler donduruldu. Ayrıntılı değerlendirme yapılabilmesi için görüntüler büyütüldü. İntima media kalınlığı 1 mm'lik mesafelerle 4 farklı noktalardan ölçülüp ortalaması alındı. Sonrasında aynı ölçüm tekrarlanıp elde edilen iki farklı ölçümün ortalaması ile sağ ve sol karotis intima media kalınlıkları kaydedildi.

3.3. Hesaplamalar

3.3.1. Beden kitle indeksi

Beden kitle indeksi; kilonun boy uzunluğunun karesine bölünerek (kg/m^2) hesaplandı.

3.3.2. Nabız basıncı

Sistolik kan basıncı değerinden diyastolik kan basıncı değerinin çıkarılmasıyla elde edildi ve mmHg olarak kaydedildi.

3.3.3. Aortik gerilim ve aortik distansibilite hesaplaması

Aortik gerilim ve aortik distansibilite aşağıda yer alan formüllere göre hesaplandı.

$$\text{Aortik gerilim (\%)} = \frac{100 \cdot (\text{AoS} - \text{AoD})}{\text{AoD}}$$

(AoS: Aortun sistolik çapı, AoD: Aortun diyastolik çapı)

$$\text{Aortik distansibilite (cm}^2\text{.dyn}^{-1}\text{.10}^{-3}\text{)} = \frac{2 \cdot (\text{AoS} - \text{AoD})}{\text{Nabız Basıncı} \cdot \text{AoD}}$$

(AoS: Aortun sistolik çapı, AoD: Aortun diyastolik çapı)

3.3.4. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ)

Vücut yüzey alanı açısından dört bölgeye ayrılır:

- Baş: %10
- Üst ekstremité: %20
- Gövde: %30
- Alt ekstremité: %40

Sonrasında tutulmuş olan deri miktarı 0-6 arasında yüzdesel olarak derecelendirilir:

Alan Skoru 0:	%0
Alan Skoru 1:	< %10
Alan Skoru 2:	%10-29
Alan Skoru 3:	%30-49
Alan Skoru 4:	%50-69
Alan Skoru 5:	%70-89
Alan Skoru 6:	%90-100

Her bir bölge için, lezyonların şiddeti eritem, indurasyon / kalınlaşma ve skuam açısından 0-4 arası skorlanır:

- 0:** yok
- 1:** hafif
- 2:** orta
- 3:** şiddetli
- 4:** çok şiddetli

Sonrasında her bir lokalizasyon için elde edilen lezyon karakteristiklerinin skorları toplanarak PAŞİ değeri elde edilir. PAŞİ değerlendirme formu Şekil 12’de yer almaktadır.

3.3.5. İstatistiksel yöntem

Hasta ve kontrol gruplarından elde edilen verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences,TM sürüm 20.0.0) programı kullanıldı. Tüm verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testiyle kontrol edildi. Sayısal dağılımı normal olan değişkenlerin değerlerini karşılaştırmak için Student *t* testi kullanıldı. Parametrik koşullar sağlanamadığında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Çoklu parametrelerin birbiriyle ilişkisi ve bu ilişkinin yönünü saptamak için regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel analizlerde *p* değerinin 0,05’ten küçük olması istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

PAŞİ (Psoriasis Alan Şiddet İndeksi) Formu

Tarih: ____ / ____ / ____

Hasta	
Adı	
Soyadı	
Dosya No	

Dermatolog	
Adı	
Soyadı	
İmza	

Plak Özellikleri	Şiddeti	Vücut Bölgesi			
		Baş	Üst Ekstremité	Gövde	Alt Ekstremité
Eritem	0: yok				
Kalmılaşma	1: hafif				
	2: orta				
Skvam	3: şiddetli				
	4: çok şiddetli				
Her bir vücut bölgesi için hesaplanan 3 skoru ara toplama kaydediniz					
Ara Toplam		A1=	A2=	A3=	A4=
Ara toplamı ilgili vücut bölgesi çarpanı ile çarpınız ve B1, B2, B3 ve B4 değerlerini yazınız					
		A1 x 0,1= B1	A2 x 0,2= B2	A3 x 0,3= B3	A4 x 0,4= B4
		B1=	B2=	B3=	B4=
Etkilenen vücut alanı yüzdesi	0: %0				
	1: < %10				
	2: %10-29				
	3: %30-49				
	4: %50-69				
	5: %70-89				
Her bir vücut bölgesi için hesaplanan B1, B2, B3 ve B4 değerlerini, etkilenen vücut yüzdesi alan skorları (0-6) ile çarparak, C1, C2, C3 ve C4 değerlerini yazınız					
		B1 x skor= C1	B2 x skor= C2	B3 x skor= C3	B4 x skor= C4
		C1=	C2=	C3=	C4=
C1, C2, C3 ve C4 değerlerinin toplamı PAŞİ skorunu verir				PAŞİ	

Lütfen etkilenen alanları işaretleyiniz



Şekil 12. PAŞİ değerlendirme formu

4. BULGULAR

4.1. Demografik veriler

Çalışmaya 66 psoriasis hastası ve kontrol grubu olarak da 66 sağlıklı gönüllü birey dahil edildi. Her iki grupta da 27 erkek, 39 kadın (E/K = 0,69) yer almaktaydı. Psoriasis grubunda yaş ortalaması 25,72 (6-40 yaş) iken kontrol grubundaki yaş ortalaması 25,65 (6-40 yaş) idi. Elde edilen verilerin daha sağlıklı bir şekilde irdelenebilmesi için hem psoriasis hem de kontrol grubundaki bireyler 6-10; 11-20; 21-30 ve 31-40 yaş olacak şekilde dört farklı alt gruba ayrılarak karşılaştırmalar yapıldı. Her iki grup ve dört tane alt gruptaki bireylerin yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Psoriasis ve kontrol gruplarına ait demografik veriler Tablo 6'da yer almaktadır.

	Psoriasis Grubu			Kontrol Grubu		
Yaş Alt Grubu	Erkek	Kadın	Toplam	Erkek	Kadın	Toplam
6-10	3	2	5	3	3	6
11-20	4	10	14	7	9	16
21-30	10	13	23	10	8	18
31-40	10	14	24	7	19	26
Toplam	27	39	66	27	39	66

Tablo 6. Psoriasis ve kontrol gruplarına ait demografik veriler

4.2. Laboratuvar değerleri

Psoriasis grubundaki hastalardan elde edilen açlık kan şekeri, serum CRP, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, idrarda mikroalbumin değerleri hem toplamda hem de dört farklı yaş alt gruplarında kontrol grubundaki bireylerden elde edilen değerlerle ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. Laboratuvar değerlerinin karşılaştırmalarına ait p değerleri Tablo 7'de yer almaktadır.

Tüm laboratuvar değerleri karşılaştırıldığında, yaş alt grupları ikili karşılaştırmalarında anlamlı fark olmamasına karşın tüm hasta ve kontrol grubu trigliserid değerlerinin

karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,01$). Hastalardaki trigliserid değerleri kontrol grubuna göre daha yüksekti. Diğer laboratuvar değerlerinin ikili gruplar halinde karşılaştırmalarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Psoriasis Grubu ile Kontrol Grubunun Laboratuvar Değerlerinin Karşılaştırılması								
Yaş Alt Grubu	AKŞ	CRP	Krea	TK	HDL	LDL	TG	μ alb
6-10	0,86	0,48	0,90	0,70	0,63	0,94	0,06	0,91
11-20	0,67	0,26	0,61	0,87	0,12	0,48	0,29	0,97
21-30	0,29	0,46	0,25	0,65	0,73	0,33	0,98	0,23
31-40	0,57	0,99	0,10	0,28	0,16	0,35	0,09	0,54
Tüm Grup	0,10	0,45	0,60	0,61	0,62	0,39	0,01	0,52

Tablo 7. Laboratuvar değerlerinin ikili gruplar halinde karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri (AKŞ: açlık kan şekeri; Krea: kreatinin, TK: total kolesterol, μ alb: idrarda mikroalbumin) (istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değerler koyu renkli işaretlenmiştir)

4.3. Vücut ağırlığı, boy, beden kitle indeksi

Psoriasis grubundaki hastaların vücut ağırlığı, boy ve beden kitle indeksi kontrol grubundaki bireylerden elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak yaş alt grupları karşılaştırıldığında sadece 21-30 yaş grubundaki psoriasis ve kontroller arasında beden kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,04$). Bu yaş grubundaki psoriasis hastalarında beden kitle indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti.

4.4. Brakiyal kan basıncı ve nabız basıncı

Psoriasis grubundaki hastaların brakiyal kan basıncı ve nabız basıncı kontrol grubundaki bireylerden elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.5. Karotis İntima Media Kalınlığı

Karotis intima media kalınlığı sağ ve sol karotisten iki farklı değer olarak ölçülüp ortalaması alındıktan sonra her bir yaş alt grubu ve tüm hasta grupları için kontrol grubundaki değerlerle karşılaştırıldı. Buna ek olarak her bir hasta ve kontrol grubu için sağ karotis intima media kalınlığı ile sol karotis intima media kalınlıkları karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmalar sonucu elde edilen p değerleri Tablo 8’de yer almaktadır. Yapılan ikili grup karşılaştırmaları sonucu hasta sağ karotis intima media kalınlığı ile kontrol sağ karotis intima media kalınlıkları ile hasta sol karotis intima media kalınlığı ile kontrol sol karotis intima media kalınlıkları 21-30, 31-40 yaş gruplarında ve tüm grup için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p < 0, 05$).

Psoriasis Grubu ile Kontrol Grubunun Karotis İntima Media Kalınlığının Karşılaştırılması				
Yaş Alt Grubu	Hasta Sağ - Sol	Kontrol Sağ - Sol	Hasta Sağ - Kontrol Sağ	Hasta Sol - Kontrol Sol
6-10	0,58	0,53	0,13	0,43
11-20	0,51	0,89	0,72	0,89
21-30	0,17	0,88	0,01	0,02
31-40	0,09	0,17	0,05	0,02
Tüm Grup	0,68	0,74	0,002	< 0,001

Tablo 8. Karotis intima media kalınlığının hasta sağ / hasta sol; kontrol sağ / kontrol sol; hasta sağ / kontrol sağ; hasta sol / kontrol sol karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri (istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değerler koyu renkli işaretlenmiştir).

4.6. Aortik gerilim

Psoriasis grubundaki hastalardan hesaplanan aortik gerilim değerleri hem toplamda hem de dört farklı yaş alt gruplarında kontrol grubundaki bireylerden elde edilen değerlerle ikili gruplar halinde karşılaştırıldı (Tablo 9). Yaş alt gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamazken ($p > 0,05$), tüm grup birlikte karşılaştırıldığında, aortik gerilim psoriasis grubunda daha yüksek olacak şekilde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p = 0,03$).

Buna ek olarak psoriasis şiddeti ile aortik gerilim artışı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının saptanması için PAŞİ değerleri ile aortik gerilim değerleri yaş alt grupları açısından regresyon analizi testine tabi tutuldu. Regresyon analizi sonuçlarına göre 11-20; 21-30 ve 31-40 yaş alt gruplarındaki PAŞİ değerlerinin artışı ile aortik gerilim arasında pozitif korelasyon saptandı ($p < 0,05$).

Psoriasis Grubu ile Kontrol Grubunun Aortik Gerilim Değerlerinin Karşılaştırılması	
Yaş Alt Grubu	Aortik gerilim
6-10	0,53
11-20	0,28
21-30	0,55
31-40	0,10
Tüm Grup	0,03

Tablo 9. Aortik gerilim değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri (istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değerler koyu renkli işaretlenmiştir)

4.7. Aortik distansibilite

Psoriasis grubundaki hastalardan hesaplanan aortik distansibilite değerleri hem toplamda hem de dört farklı yaş alt gruplarında kontrol grubundaki bireylerden elde edilen değerlerle ikili gruplar halinde karşılaştırıldı (Tablo 10). Yaş alt gruplarından 31-40 yaş aralığında psoriasis ve kontrol grubu arasında aortik distansibilite açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$). Bu fark psoriasis grubundaki hastalarda distansibilitede azalma

yönündeydi. Ancak diğer yaş alt grubu ve tüm grup karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p > 0,05$).

Psoriasis Grubu ile Kontrol Grubunun Aortik Distansibilite Değerlerinin Karşılaştırılması	
Yaş Alt Grubu	Aortik gerilim
6-10	0,66
11-20	0,11
21-30	0,72
31-40	<0,001
Tüm Grup	0,09

Tablo 10. Aortik distansibilite değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri (istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değerler koyu renkli işaretlenmiştir)

4.8. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ)

Her bir yaş alt gruplarında psoriasis alan ve şiddet indeksi değerleri çapraz olarak karşılaştırıldı (Tablo 11). Yapılan ikili alt grup karşılaştırmalarında 6-10 ile 21-30 yaş gruplarında anlamlı fark saptanırken ($p < 0,04$), diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı ($p > 0,05$).

Yaş Alt Grubu	6-10	11-20	21-30	31-40
6-10		0,10	0,04	0,06
11-20	0,10		0,15	0,25
21-30	0,04	0,15		0,74
31-40	0,06	0,25	0,74	

Tablo 11. Farklı yaş alt gruplarında PAŞİ değerlerinin karşılaştırılması sonucu elde edilen p değerleri (istatistiksel olarak anlamlı fark saptanan değerler koyu renkli işaretlenmiştir)

4.9. Hastalık Süresi

Her bir hastanın psoriasis tanısını aldığından çalışmaya dahil edildiği zamana kadar geçen süre ay olarak hesaplandı. Ortalama hastalık süresi 41,4 ay (1-190 ay) idi. Buna ek olarak hastalık süreleri, hastaların CRP değerleri, KİMK, aortik gerilim, aortik distansibilite ve PAŞİ değerleri ile korelasyon açısından değerlendirildi.

Hastalık süresi ile hastaların CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p > 0,05$). Benzer şekilde hastalık süresi ile hastaların PAŞİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamadı ($p > 0,05$).

Bununla birlikte hastalık süresi ile hastaların KİMK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ($p < 0,01$). Aynı şekilde hastaların aortik gerilim ve aortik distansibilite değerlerinin hastalık süresi ile regresyon analizi yapıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ($p < 0,05$).

5. TARTIŞMA

Psoriasis, T hücre immunitésinin aracılık ettiği, keskin sınırlı eritemli, skuamlı papüller lezyonlar ve deride kalınlaşma ile seyreden, toplumda sık görülen enflamatuvar dermatozdur. Kronik ve tekrarlayıcı karakterde olup genetik yatkınlık ön plandadır. Birçok hastalık ve sistemik bozukluk psoriasis'e eşlik edebilir (1). İmmunoloji ve genetik alanında yapılan çalışmalar doğrultusunda psoriasis'in tek bir organı tutan bir hastalık olmaktan daha çok diğer enflamatuvar immun bozukluklar gibi sistemik bir hastalık olduğu ortaya çıkmıştır. Günümüzde teknolojinin gelişmesi ve immunoloji alanında yapılan birçok çalışma sayesinde psoriasis hakkında yeni bilgiler elde edilmiş olsa da patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Psoriasis genellikle hayati bir tehlike oluşturmaz ancak hastalığın belirsiz gidişı, relapsların önceden tahmin edilip önlenememesi ve halen kesin bir tedavisinin olmaması psoriasis'li hastalar için büyük bir sorundur.

Psoriasis'in kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi 1978 yılından bu yana bilinmektedir. Mc Donald ve Calabresi 323 psoriasis'li hastada yaptıkları araştırma sonucunda psoriasis'in arteriyel ve venöz hastalıklarla ilişkisini göstermişlerdir. (300) Bu raporu takiben birçok gözlemci psoriasis ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi incelemiş, ateroskleroz birlikteliğinin sık olduğunu göstermiş ve psoriasis'in ateroskleroz için predispozan bir faktör olabileceği sonucuna varmışlardır (77,301-304). Bununla birlikte bu iki hastalık arasında korelasyon olsa da çalışmanın sadece hastanede yatan hastalar ile yapılması ve kardiyovasküler risk faktörleri açısından yeteri kadar araştırma yapılmaması nedeniyle tam doğrulama yapılamamıştır.

Gelfand ve ark. (37) 2006 yılında ayaktan takipli psoriasis'li hastalarla yaptıkları geniş çaplı çalışmada psoriasis'in miyokard infarktüsü (Mİ) için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır. Hayatı boyunca bir kez bile sistemik tedavi alan hastaların şiddetli psoriatik hasta sınıfında kabul edildiği çalışmada, 3.827'si şiddetli psoriasis'li olmak üzere 130,976 hasta ve 556,995 kontrol grubu 5,4 yıl boyunca takip edilmiştir. Çalışma sonucunda hafif ve şiddetli psoriasis'li genç hastalarda Mİ riskinin hafif olgularda yılda 1/4115, şiddetli olgularda 1/530 olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma daha sonra hafif olgularda kardiyovasküler riskin arttığını gösteren 2 çalışma ile doğrulanmıştır (305). Psoriasis'te ateroskleroz, konjestif kalp yetmezliği (KKY), tip 2 DM, periferik vasküler hastalık için risk 1,2 kat artmış olarak bildirilmiştir. Ayrıca hastalığın şiddeti ile KKY, tip 2 DM, hipertansiyon, serebrovasküler olay (SVO) risklerinin arttığđı saptanmıştır. Başka bir çalışmada kardiyovasküler hastalık prevalansı psoriasis'li hastalarda artmış olarak bulunmakla birlikte kardiyovasküler mortalite

sadece hastanede yatarak takip edilen şiddetli psoriatik olgularda gözlemlenmiştir (306). Bununla birlikte bazı gözlemciler Gelfand ve ark.nın (37) yaptıkları çalışmayı doğrulamamıştır (307,308). Wakke ve ark. (307) yaptıkları geniş çaplı bir çalışmada psoriasis'in akut iskemik kalp hastalığı için bağımsız risk faktörü olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışmanın esas kısıtlayıcısı hastanede yatarak tedavi edilmesi gereken akut iskemik hastalığı olanlarda yapılmış olmasıdır (309). Başka bir çalışmada ise psoriasis kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkili olup kardiyovasküler olaylar (Mİ, inme) ile ilişkisiz bulunmuştur (308). Bu çalışmada izlem süresi bir yıl olması nedeniyle muhtemelen kardiyovasküler olaylar gözlemlenememiş, sadece kardiyovasküler risk faktörleri gösterilebilmiştir.

Brauchli ve ark.nın 2009 yılında yaptıkları çalışmada (310) psoriasis'li hastalar ile kontrol grubu arasında Mİ ve geçici iskemik atak insidensi arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu durum Gelfand ve ark.'nın (37) yaptıkları subanalizde gösterdikleri Mİ riski insidensindeki artışın özellikle şiddetli ve 60 yaş altı psoriasis'li hastalarda olması ile açıklanabilir.

Bu çalışmalardan sonra birçok araştırmacı psoriasis'li hastalarda subklinik aterosklerozun erken bulgularını araştırmaya yönelmişlerdir. 2007'de Ludwig ve ark. (311) 32 hastada kardiyovasküler risk faktörlerinden koroner arter kalsifikasyon oranının hasta grubunda %59, kontrol grubunda %28 oranında görüldüğünü saptamışlardır. Bu sonuca göre otörler psoriasis'in koroner arter kalsifikasyonu için bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Başka bir çalışmada 80 psoriasis'li ve 50 kontrol hastasında yüksek çözünürlüklü B-mod USG ile intima media kalınlığı ölçümü yapılmış ve hasta grubunda anlamlı yükseklik saptanmıştır. Psoriasis ile subklinik ateroskleroz arasında korelasyon olduğu ve bunun kardiyovasküler hastalıktan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (309).

Arteriyel sertliğin (stiffness) karotid-femoral ve karotid-radial nabız dalga hızı ölçümüyle değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada karotid-femoral nabız dalga hızı psoriatik grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (312,313). Nabız dalga hızı ve psoriasis süresi arasında ilişki saptanmakla birlikte hastalığın şiddeti arasında ilişki gösterilememiş ve hastalığın süresinin arteriyel sertlik ve ateroskleroz için risk faktörü olabileceği sonucuna ulaşılmıştır (312).

Prodanovich ve ark.nın 3,236 hasta ve 2,500 kontrol grubuyla yaptığı başka bir çalışmada psoriasis'li hastalarda sadece iskemik kalp hastalığında değil aynı zamanda serebrovasküler

ve periferik vasküler hastalıklar için yüksek prevalans saptanmışlardır. Aynı zamanda psoriasis'in kardiyovasküler riske ve mortaliteye neden olabilecek diğer durumlarla bağımsız ilişkisi bildirilmiş, periferik vasküler hastalık oranı 1,98, dislipidemi 1,81, sigara alışkanlığı 1,78 kat daha sık bulunmuştur (314).

Sistemik enflamasyon ve aterosklerozun patofizyolojik mekanizmasındaki ilişki nedeniyle aritmi, pulmoner hipertansiyon ve yapısal kalp hastalıkları hakkında klinik gözlemler yapılmıştır. Psoriasis'te aritmi insidensi ile ilgili veriler şu an için azdır. Carvelho ve ark. prematür atriyal atış insidensini yüksek bulmuşlardır (315). Başka bir çalışmada ise psoriatik hastalarda yüksek kalp atım sayısı ve supraventriküler taşikardi sık gözlemlenmiş ve hastalığın şiddeti ile korele bulunmuştur (316). Bununla birlikte diğer bir çalışmada artmış kalp hızı, aritmi insidensi ile psoriasis arasında ilişki saptanmamıştır (317). Yetersiz ve tutarsız veriler nedeniyle bu konu ile ilgili net bir sonuca varılamamaktadır (37,318-323). Bıyık ve ark. 216 psoriasis'li hastada ekokardiyografi ile morfolojik değişiklikleri incelemiş ve psoriatik grupta sol ventrikül hipertrofisi, ventrikül duvar hareketi ve valvüler bozukluk oranı ile sistolik ve diyastolik kan basıncının artmış olduğunu bildirmişlerdir (321). Buna karşın psoriatik artritli hastalarda yapılan başka bir çalışmada yapısal kalp patolojileri açısından anlamlı fark bulunamamıştır (317,324). Güneş ve ark. yaptıkları çalışmada psoriasis'li hastalarda hafif dereceli pulmoner hipertansiyon sıklığının artmış olduğunu bildirmişlerdir (317).

Psoriasis ile dilate kardiyomiyopati arasında ilişki olduğunu gösteren az sayıda olgu bildirilmiştir. Bu durumun rastlantısal olabileceği gibi patogenezdaki genetik ve enflamatuvar mekanizmaya bağlı oluşabileceği göz ardı edilmemelidir.

Tüm bu çalışmalar patogenezdaki benzer mekanizma ve psoriasis ile kardiyovasküler risk arasında güçlü ilişkiyi göstermektedir. Bununla birlikte kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkinin araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edilmiş olup bu durum çalışmalardaki örneklemelerin ve baz aldığı kriterlerin farklı olması ile açıklanabilir. Bu nedenle geniş çaplı araştırmalara gereksinim vardır.

Tüm bu veriler ile çocukluk ve genç yaş dönemlerinde ateroskleroz sonucu salınan proenflamatuvar sitokinlerin psoriasis'i tetikleyebileceği konusunda yapılan çalışmaların (37,299) ışığı altında bizim çalışmamızda, genç psoriasis'li hasta popülasyonunda ateroskleroza eşlik eden bulguların araştırılması amaçlanmıştır. Bu doğrultuda çocuk ve genç

olgulardaki psoriasis ile enflamatuvar bir hastalık olan ve psoriasis'e benzer sitokin ekspresyonlarının görüldüğü aterosklerozun birbirlerini tetikleyip ağırlaştırabileceğine yönelik veri elde edilebileceği düşünülmüştür. Sonuç itibarıyla psoriasis'in aterosklerozla komorbiditesine ilişkin süreçlerin değerlendirilmesine ışık tutabilecek verilerle hastalık patogenezinin daha iyi anlaşılabilmesi amaçlanmaktadır.

Bu çalışmada psoriasis tanısı almış 6-40 yaş arasındaki 66 hasta ile psoriasis'i bulunmayıp başka nedenlerle Dermatoloji Polikliniğine başvuran 66 hasta kontrol grubunda yer aldı. Her bir hasta ve kontrol grubu için yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, brakiyal kan basıncı, açlık kan şekeri, serum CRP, kreatinin, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserid, idrarda mikroalbumin, aortik gerilim, aortik distansibilite ve karotis intima media kalınlığı ölçüldü. Buna ek olarak psoriasis grubundaki hastaların PAŞİ skorları hesaplandı.

5.1. Yaş

Bu çalışmanın amacı doğrultusunda hasta ve kontrol gruplarından elde edilen parametrik verilerin daha sağlıklı bir şekilde karşılaştırılması için yaş grupları 6-10; 11-20; 21-30 ve 31-40 yaş olacak şekilde alt gruplara ayrıldı. Yaş alt gruplarında yer alan bireylerin sayı dağılımlarının istatistiksel olarak karşılaştırmaya uygun olup olmadığı post hoc test ile test edildi. Her iki grup ve dört tane alt gruptaki bireylerin yaşları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Psoriasis grubunda yaş ortalaması 25,72 (6-40 yaş) iken kontrol grubundaki yaş ortalaması 25,65 (6-40 yaş) idi. Psoriasis ve kontrol gruplarına ait demografik veriler Tablo 6'da yer almaktadır.

5.2. Cinsiyet

Psoriasis, kadın ve erkeklerde eşit oranda görülmektedir (3). Bazı çalışmalarda ise psoriasis'in erkeklerde kadınlara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir (325). Bununla birlikte, 20 yaş altında psoriasis insidensi kadınlarda erkeklere göre biraz daha yüksektir (37,325). Bizim çalışmamızda her iki grupta da 27 erkek, 39 kadın (E/K = 0,69) yer almaktaydı. Yaş alt gruplarına bakıldığında literatür verileriyle uyumlu olarak erken yaşlarda (6-20 yaş) psoriasis'e kadınlarda daha sık rastlanmıştır.

5.3. Beden Kitle İndeksi - BKİ

Obezite psoriasis için tetikleyici faktörlerden biri olarak kabul edilmektedir. Henseler ve ark. 2941 psoriasis'li hastada obezitenin kontrol grubuna göre iki kat fazla görüldüğünü saptamışlar ve psoriasis ile obezite arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (304). Naldi ve ark. yeni psoriasis tanısı almış 560 hastada psoriasis ile beden kitle indeksi arasında pozitif ilişki saptamışlardır (75). Bununla birlikte Herron ve ark. ise psoriasis'li hastalarda obezitenin daha sık olduğunu bildirmişler, ancak bu durumun hastalığın başlangıcında değil seyri sırasında ortaya çıktığını vurgulamışlardır (74). Yeni tanı almış 500 psoriasis hastasında beden kitle indeksi normal sınırlarda saptanırken, izlem sırasında %71 hastada beden kitle indeksinin artarak obezite geliştiği bildirilmiştir. Obezitenin, hastalığın başlangıcını tetiklemediği tam tersine psoriasis'in, hastanın fiziksel, sosyal ve mental durumunu etkileyerek obezitenin oluşması için predispozisyon yarattığı sonucuna varmışlardır. Öte yandan psoriasis'in, aşırı yemek yeme, sedanter yaşam, sigara ve alkol kullanımı gibi alışkanlıklar edinmeye neden olduğu üzerinde durmuşlardır (74). Yapılan başka bir çalışmada ise Mc Gowan ve ark. psoriasis'li hasta grubu ile kontrol grubu arasında beden kitle indeksi açısından fark olmadığını saptamışlardır (326).

Yapılan çalışmalarda psoriasis'li hastalar psoriasis'i olmayan hastalara göre daha obez bulunmuş, ancak hastalığın başlangıcında obezite ile ilişki gösterilememiştir. Bununla birlikte obezitenin psoriasis'li hastalarda kardiyovasküler hastalık için morbidite nedeni olduğu bildirilmiştir (74).

Neimann ve ark. 130000 psoriasis hastasını yaşam boyu izledikleri çalışmada, psoriasis hastalarındaki diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve obezite insidensinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir (327,328).

Beden kitle indeksi ile psoriasis'in şiddeti arasında da pozitif korelasyon olduğunu bildirilmiştir. Obezite ile kronik enflamasyon arasındaki ilişki bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda BKİ ile IL-6, TNF- α ve CRP arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Obezitede adipoz dokunun makrofajlar ile infiltrasyonu proenflamatuar sitokinlerin salınımına sebep olmaktadır (329).

Düşük enerjili diyet ve kilo kaybının hastalığın şiddetinin azalmasında etkili olduğu gösteren yayınlar da beden kitle indeksi ile psoriasis arasındaki pozitif ilişkiyi desteklemektedir (330,331). Birçok mekanizmadan şüphelenilmekle birlikte düşük enerjili diyetin araşidonik

asit alınımının azalmasına sebep olacağı, bu durumun lökotrien B4 üretimini azaltacağı ve enflamatuar sürecin baskılanması ile sonuçlanabileceği üzerinde durulmaktadır.

Diyet süresince CD4+ T hücre aktivasyonu azalmakta ve IL-4 gibi antienflamatuar sitokinlerin salınımı artmaktadır. Ayrıca diyetin kısıtlanması oksidatif stresin de azalmasını sağlamaktadır. Psoriasis ve oksidatif stres arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (331,332).

Obezite sadece sağlık sorunlarına yol açmamakta aynı zamanda psoriasis'te tedavi yanıtını etkilemektedir. Yapılan çalışmalarda sadece siklosporin tedavisi alanlarda tedavi başarı oranı %29 iken siklosporin ve beraberinde düşük kalorili diyet alan hastalarda bu oran %66,7 olarak bulunmuştur (333).

Diğer yandan TNF- α gibi proenflamatuar sitokinlerin salgılanmasını tetikleyen ghrelin ve leptin gibi metabolik hormonların seviyesinin değişmesi patogeneizde etkili olabilir (329). Leptin, ghrelin ve alfa-melanosit stimulan hormon gibi birçok hormonun gıda alımı ve enerji dengesi üzerine etkisi vardır. Bu hormonların seviyesi obezite ile değişir ve kilo kaybından etkilenir. Santral sinir sistemi üzerine etkileri dışında bu hormonların immun fonksiyon ve enflamasyon gibi birçok fizyolojik olayda da önemli rolleri vardır (329).

Rodentler üzerinde yapılan bir çalışmada leptin ve leptin reseptörlerindeki genetik defektlerin makrofaj fagositozunu etkilediği ve proenflamatuar sitokin salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (329). Wang ve ark. 144 psoriasis hastasında leptin seviyelerini kontrol grubuna göre belirgin şekilde yüksek saptamışlardır. Leptin'in tip I sitokin sentezini arttırıp, tip 2 sitokin sentezini baskılayarak psoriasis patogenezinde önemli rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır (334).

Pediyatrik yaş grubundaki hastalarda yapılan çalışmalar çok kısıtlı olsa da eldeki veriler erişkinlerdeki durumla paralellik göstermektedir. TNF blokerinin (etanercept) psoriasis'li çocuklardaki ilk klinik denemesinde çalışmaya dahil edilen 211 çocuğun %37'sinin aşırı kilolu olduğu, bu oranın normal populasyonda %17 olduğu gösterilmiştir. Buna ek olarak pediyatrik psoriasis grubunda CRP düzeylerinin yüksek olduğu, bu yüksekliğin artmış beden kitle indeksi ile birliktelik gösterdiği saptanmıştır. Bu durum erişkinlerdeki verilerle paralellik göstermektedir (335,336). Juvenil psoriasis'li 1074 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada sadece kızlarda 12-13 yaşları için artmış kilo ile psoriasis arasında ilişki bulunurken

erkeklerde ilişki saptanmamıştır (337). Bununla birlikte 18 yaş altı psoriasis hastalarında BKİ'nin normal olduğu bildirilmiştir (338).

Bizim çalışmamızda, psoriasis grubundaki hastaların beden kitle indeksi kontrol grubundaki bireylerden elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Ancak yaş alt grupları karşılaştırıldığında sadece 21-30 yaş grubundaki psoriasis ve kontroller arasında beden kitle indeksi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ($p = 0,04$). Bu yaş grubundaki psoriasis hastalarında beden kitle indeksi kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti. Bu durum literatürdeki birçok çalışma ile uyumluluk göstermekteydi (74,326).

5.4. Brakiyal kan basıncı ve nabız basıncı

Psoriasis'li hastalarda yapılan 353 epidemiyolojik çalışmanın kesitsel olarak karşılaştırıldığı bir çalışmada, kontrol gruplarına göre psoriatik hastalarda metabolik sendrom insidensinin arttığı, obeziteye eğilim olduğu saptanmış, ancak hipertansiyon, hiperlipidemi ve diyabet arasında pozitif korelasyon bulunamamıştır (339). Inerot ve ark. da benzer şekilde psoriasis'li hastalarla yaptıkları çalışmalarda hipertansiyon riskinde artış saptamamışlardır (340). Buna karşın Lindegard ve ark. ile Henseler ve Christophers'in yaptıkları çalışmalarda psoriasis'li hastalarda HT riskinin normal popülasyona göre iki kat arttığı bildirilmiştir (302,304). Henseler ve Christophers'in yaptıkları çalışmadaki deneklerin çoğunu tanı alır almaz hastaneye yatışı yapılan hastalar oluştururken Inerot'un çalışmasındaki hastalar 40 yaş altı ve hafif psoriasis'li hastalardan oluşmaktaydı. Bu tür farklılıklar hipertansiyon riskindeki değişkenlikle açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda da psoriasis grubundaki hastaların brakiyal kan basıncı ve nabız basıncı kontrol grubundaki bireylerden elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$). Bu durum, literatür verileriyle uyumluluk göstermektedir.

5.5. Laboratuvar değerleri

5.5.1. Açlık Kan ekeri

Psoriasis'te AK değerleri ve insülin direncinin normal popülasyona göre bozulduğunu gösteren çalışmalar vardır (341,342). Ancak alışmalar ileri yaşlarda ortaya çıkan Tip II psoriasis'te insülin direncinin bozulduğu yönündedir. İnsülin direnci (İR) tip 2 diyabet ve obeziteyi de içine alan farklı hastalıklarla birlikte olabilen yaygın bir metabolik bozukluktur. İR, diyabet olmayan populasasyonda %20-25 oranında görülmekte, hipertansiyon, dislipidemi, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, bozulmuş glukoz intoleransı gibi birçok kardiyovasküler ve metabolik hastalığın ortaya çıkmasında etkilidir. İnsulin direncinin kronik enflamasyonda önemli rol oynadığı ve birçok hcrenden farklı proenflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1, IL-6 gibi) salınımına sebep olduğu gösterilmiştir (343-345).

Obezitede adipoz dokuda enflamasyon oluşmakta ve adipositler sitokin salgılamaya başlamaktadır. Obez hastalarda TNF- α 'nın artması da bu durumu desteklemektedir (343). Artmış TNF- α retimi insülin direncini arttırmakta ve tip 2 diyabet ve ateroskleroz gelişimine sebep olmaktadır (344). TNF- α 'nın yanında hiperlipidemi ve hipertrigliseridemiye bağlı gelişen intrasellüler stres de enflamasyon aktivasyonuna sebep olmakta ve insülin sinyalizasyonunu inhibe etmektedir.

Kilo kaybı ve diyetin kısıtlanmasıyla TNF- α ve IL-6 konsantrasyonu düşer, oksidatif stres ve insülin direnci azalır. Sonuç olarak insülinin antienflamatuvar etkisi belirginleşir (343). Bu noktadan yola çıkarak psoriasis ve insülin direnci üzerinde durulmuş ve psoriasis'li hastalarda insülin direnci veya diyabet birlikteliği ile ilgili bugüne kadar birçok çalışma yapılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (345,346).

Uçak ve ark.nın yaptıkları çalışmada obez olmayan 110 kişide (70 psoriasis hastası, 40 kontrol) insülin direnci değerlendirilmiştir. Psoriasis'li hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre insülin direnci yüksek olarak saptanmıştır. Ayrıca hastaları erken ve geç başlangıçlı olarak iki gruba ayırmışlar ve geç başlangıçlı grubun İR gelişimine daha yatkın olduğu sonucuna varmışlardır (344). İnsülin direncinin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Çalışmaya alınan hastaların ileri yaşta olması İR gelişimini etkilemiş olabilir. Bununla birlikte bu çalışmada PAŞİ skoru ile İR arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Psoriasis'te diyabet gelişimi iki önemli faktöre bağlıdır: Hastalığın süresi ve enflamasyonun şiddeti. Özellikle uzun süreli ve şiddetli psoriasis'li hastaların sürekli kullandıkları, sistemik olarak da emilebilen topikal kortikosteroidler diyabet gelişiminde predispozisyon yaratabilmektedir. Diğer taraftan psoriasis'te bozulmuş hayat kalitesi, depresyon oranlarının artması bu durumlara bağlı sigara ve alkol alışkanlığı, obezitenin artması ve fiziksel aktivitenin azalması da İR ve diyabet gelişimini etkilemektedir (345).

Cohen ve ark. yaptıkları çalışmada 16851 hastada diyabet sıklığını değerlendirmişlerdir. Psoriasis'li grupta diyabet %13,8 kontrol grubunda ise %5,4 olarak saptanmıştır (346). Ancak yapılan bu çalışmada İR ve diyabeti etkileyecek yukarıda belirtilen faktörlerin hiçbiri dışlanmamıştır.

Bizim çalışmamızda psoriasis'li hasta ve kontrol gruplarının AKŞ değerleri tüm yaşlar ve alt yaş grupları için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7). Bu durum, bizim serimizdeki hastaların daha genç hastalar olması ve bu hastaların beden kitle indekslerinin yüksek olmaması ile açıklanabilir.

5.5.2. C-reaktif protein (CRP)

CRP enflamasyon belirleyicisidir ve IL-6 etkisiyle karaciğerden sentezlenir. IL-1, TNF- α gibi diğer proenflamatuvar sitokinler de CRP sentezine katkıda bulunur. Yükselmiş CRP değerinin kardiyovasküler hastalıklar ve metabolik sendrom için bağımsız bir risk faktörü olabileceği rapor edilmiştir. Chodorowska ve ark. PAŞİ ortalaması 29,2 olan aktif psoriasis'li 175 hastada CRP seviyesini kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlar ve psoriasis'in lokal ve sistemik tedavisi sonrasında düşmekle beraber CRP yüksekliğinin devam ettiğini saptamışlardır (347). Buna ek olarak CRP ile psoriatik artrit derecesi arasında korelasyon saptanmıştır. Öte yandan psoriasis'te kullanılan topikal tedavi, metotreksat, fototerapi, oral retinoid ve siklosporin gibi tedavi seçeneklerinin serum CRP düzeyini azalttığı, klinik bulguların düzelmesi ile CRP düzeyinin azalması arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (348). Sigara, obezite ve diyabet gibi kardiyovasküler risk faktörlerinde CRP düzeyi yükselmekte ve kardiyovasküler olaylarda prediktif bir değer taşımaktadır (349). Orta şiddetli ve şiddetli psoriasis'i olan erkeklerde CRP düzeyi değerlendirilmiş, psoriasis tedavisi ile CRP düzeylerinde azalma gösterilmiştir (347).

Çalışmamızda CRP değerleri tüm yaşlar ve alt yaş grupları için karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 7). CRP'nin bir enflamasyon belirleyicisi olması nedeniyle CRP yüksekliği ile PAŞİ arasında korelasyon olduğunu gösteren çalışmalar vardır (350). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grupları arasında CRP ile PAŞİ ilişkisini ve bu ilişkinin yönünü ortaya çıkarmak üzere regresyon analizi yapıldı. Bunun sonucuna göre 21-30 yaş alt grubundaki CRP yüksekliklerinin PAŞİ yükseklikleri ile korelasyon gösterdiği saptandı. Bu durum, literatür verileriyle paralellik göstermektedir.

5.5.3. Kreatinin

Psoriasis'te hastalığın şiddeti ile serum kreatinin düzeyleri arasında net bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte özellikle siklosporin tedavisi alan psoriasis hastalarında renal fonksiyonların serum kreatinin değerleri ile izlenmesi önerilmektedir. Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında serum kreatinin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$, Tablo 7).

5.5.4. Lipid profili

Trigliserid ve kolesterol plazma lipid düzeylerinin değerlendirmesinde önemli parametrelerdir. Bu lipidlerin taşınabilmesi için çeşitli proteinlerle birleşerek lipoproteinleri oluşturmaları gerekmektedir. Şilomikronlar, HDL, LDL, VLDL olmak üzere 4 (dört) tip lipoprotein bulunmaktadır. Apolipoprotein A HDL' de bulunan major protein, apolipoprotein B ise diğer lipoproteinlerde bulunan major proteindir. Apolipoprotein A' nın plazma konsantrasyonu ile koroner kalp hastalığı arasında ters orantı vardır. Apolipoprotein B ise aterosklerozla ilişkisi en belirgin olan lipoproteindir (351).

Plazma lipid konsantrasyonları ile psoriasis arasındaki ilişki bugüne kadar birçok çalışmada değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Plazma lipid metabolizasyonundaki bozukluklar ve artmış oksidatif stresin kardiyovasküler hastalıklar açısından risk oluşturduğu birçok yayında ortaya konmuştur. Lipid profilindeki değişikliklerin birincil bir neden mi olduğu ya da sigara, alkol alışkanlığı, hastalık süresi, obezite veya ilaçların etkisiyle ikincil olarak mı ortaya çıktığı kesinlik kazanmamıştır (77).

Literatürde psoriasis hastalarındaki lipid profili değişikliklerini ve bu değişikliklerin etkilerinin araştırıldığı ve farklı sonuçların alındığı çalışmalar vardır. Hastaların total kolesterol ve LDL kolesterol düzeylerinin sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığı çalışmaların birçoğunda hasta grubunda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yüksek bulunmuştur (352,353). Bununla birlikte Toker ve ark. ile Dreiherr ve ark. yaptığı çalışmalarda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri normal bulunurken Tam ve ark.nın yaptığı çalışmada daha düşük düzeyler saptanmıştır (354-356). Benzer bir durum HDL kolesterol ve serum trigliserid düzeyleri için de geçerlidir. Literatürde serum HDL kolesterol düzeylerinin yüksek (357), normal (354,356) ve düşük (352,355) bulunduğu çalışmalar mevcuttur. Buna benzer şekilde serum trigliserid düzeylerinin yüksek (354-356), normal (358) ve düşük (362,363) saptandığı araştırmalar literatürde yer almaktadır.

Reynoso ve ark. obez olmayan 22 psoriasis'li ve 22 sağlıklı bireyde serum total kolesterol, trigliserid, HDL, LDL, VLDL karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında HDL-c dışında lipid profili benzer olarak değerlendirilmiştir. Psoriasis'in genetik bir hastalık olduğu ve HDL-c genlerindeki değişikliğin psoriasis ile ilişkili olabileceği üzerinde durulmuştur. Psoriasis'li hastalarda düşük HDL-c değerlerinin oklüzif vasküler hastalık açısından risk oluşturabileceği sonucuna varmışlardır (359).

Mallbris ve ark. yaptıkları çalışmada yeni tanı almış 200 psoriatik hastada total kolesterol, VLDL ve HDL seviyelerinin normal gruba göre yüksek olduğunu, ancak istatistiksel olarak sadece HDL-c' de farklılık olduğunu bildirmişlerdir (360).

Farshchian ve ark. 30 psoriasis'li hasta değerlendirmişler ve lipid profili açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark saptamamışlardır. Ayrıca lipid profili PAŞİ skoru ile de pozitif korelasyon göstermemiştir (361).

Bazı çalışmalarda eşlik eden hiperlipidemini tedavi edilmesi durumunda psoriasis'te klinik düzelmeler ya da iyileşmeler olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir pilot çalışmada kolesterol düşürücü bir ilaç olan simvastatin'in etkinliği şiddetli psoriasis'i olan hastalarda denenmiştir (362). Otörler tedavi süresince yükselmiş HDL değerleri ile birlikte azalmış PAŞİ skorları saptamışlardır. Buradan statinlerin lipid metabolizmasını düzenleyerek ve psoriasis'teki deri lezyonlarını azaltabileceği sonucuna varılabilir. Wolkenstein ve ark. 356'sı 15 yaş üstü psoriasis tanısı almış toplam 10.000 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada statin kullanımının psoriasis riskini azalttığını bildirmişlerdir (363).

Belirgin olarak hastalık şiddeti ile lipid profilindeki değişiklik arasında net bir ilişki olmamakla birlikte lipid anormalliklerinin hastalığın başında mı olduğu ya da psoriasis'in lipid metabolizmasında değişikliğe mi neden olduğu ileriki çalışmalarda netliğe kavuşacaktır. Çalışmalarda bulunan farklı sonuçlar, çalışmaya alınan hasta grubunun yaş, cinsiyet ve BKİ'lerinin kontrol grubu ile eşdeğer alınmaması, lipid profilini etkileyecek diğer faktörlerin dışlanmaması ve olguların hastalık ve tedavi sürelerinin dikkate alınmadan seçilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Bizim çalışmamızda lipid profilinde yer alan total kolesterol, HDL, LDL, ve trigliserid değerleri tüm yaş alt grupları için hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında, trigliserid değerleri hasta grubunda yüksek bulunurken ($p = 0,01$), lipid profilinde yer alan diğer değerler için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 7). Literatürde de çok yönlü farklılık gösteren bu durum, bazı çalışmalarla da paralellik sergilemektedir (354-356). Ayrıca hastalarımızın yeni tanı almış olması veya daha önce tanı alan hastaların uzun süredir sistemik ve topikal tedavi kullanmıyor olması da serum lipid profilinin normal çıkmasında etkisinin olduğu düşünülebilir.

5.5.5. İdrarda mikroalbumin

Cecchi ve ark. yaptığı bir çalışmada yaş ve cinsiyet bakımından eşleştirilmiş 32 diyabetik olmayan ve normotansif psoriasis hastasında, idrarda mikroalbumin ekskresyonunun kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu saptanmıştır (364). Benzer şekilde psoriasis'li hastalarda mikroalbuminüri ve IgA nefropatisi saptanan başka çalışmalar da bulunmaktadır (365,366).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında idrarda mikroalbumin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$, Tablo 7).

5.5.6. Kardiyovasküler hastalıklar

ABD’de kardiyovasküler hastalıklar %29,2’lik oranla ölümlerin birinci en sık nedenidir (319). Psoriasis'le kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ilk kez 1961’de bildirilmiştir (320). Şiddetli hastalığı olan gençlerde daha yüksek olmak üzere psoriasis ile Mİ arasında ilişki

saptanmıştır. Buna ek olarak psoriasis'in koroner arter kalsifikasyonu için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (321). Gelfand ve ark. 130000 hasta ve 556000 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, orta ve şiddetli psoriasis'te, 60 yaş üstü hastalarda 30 yaş altı hastalara göre Mİ riskinin arttığını, buna ek olarak 30 yaş altı hastalarda bile bu riskin normal popülasyona göre daha yüksek olduğunu saptamışlardır (73,322).

Mehta ve ark. 3603 şiddetli psoriasis hastasını 15 yıl boyunca izledikleri çalışmalarında bu hastalarda kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle mortalite riskinin genel popülasyona oranla daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (327).

Gelfand ve ark. çalışmalarında ise hafif lezyonları olan hastalarda Mİ riskinin 1,29 kat, şiddetli lezyonları olan hastalarda ise 3,1 kat arttığı gösterilmiş ve psoriasis'in Mİ için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varılmıştır (37).

Psoriasis hastaları kardiyovasküler hastalık gelişiminin bir göstergesi olarak kabul edilen koroner arter kalsifikasyonu açısından incelendiğinde psoriasis hastalarındaki kalsifikasyonun sıklık ve şiddetinin kontrol grubuna oranla yüksek olduğu gösterilmiştir (367). Bununla birlikte Stern ve ark. tarafından yapılan bir başka çalışmada 1380 psoriasis hastası 10 yıl boyunca izlenmiş ve kardiyovasküler hastalık görülme sıklığında bir artış saptanmamıştır (368). Bu durum önceki çalışmalarla farklılık göstermektedir.

Kardiyovasküler risk profilinin psoriasis hastalarında oluşmasında önemli üç etken vardır. Bunlardan en önemlisi psoriasis'te oluşan sistemik enflamasyondur. Psoriasis şiddeti arttıkça kardiyovasküler mortalite riskinin de artması bu durumu desteklemektedir (369). İkizlerde yapılan çalışmalar psoriasis'in genetik temelini ortaya koymuştur. HLA-Cw0602 allelinin pozitif olması hastalığın erken başlangıcının ve daha ciddi seyredeceğinin bir göstergesidir. Bu şekilde yaygın enflamasyonun olması ise kardiyovasküler riski de arttırmaktadır. Psoriasis'li hastalarda lezyonel deride ve serumda artmış TNF- α düzeyi olan hastalarda miyokardda da enflamasyon olabileceği ve bu durumun kalp yetmezliği ile sonuçlanabileceği fareler üzerinde yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (370).

İkinci etken, antienflamatuvar etkileri veya aterojenik yan etkileri olan sistemik tedavilerin kullanımıdır. MTX sıklıkla reçete edilen bir ajandır. MTX plazmada ve eritrositlerde folik asit düzeyini düşürmektedir. Bu durum ise homosistein seviyesinin sıklıkla artması ve ateroskleroz ve koagülasyon sisteminde bozukluklar ile sonuçlanmaktadır. Sıklıkla kullanılan bir diğer ajan olan siklosporin, hipertrigliseridemi ve hiperkolesterolemiye sebep

olabilmektedir. Asitretin retinoik asit reseptörlerine bağlanan oral retinoiddir. En sık görülen yan etkisi keilit olmakla birlikte hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi ve HDL seviyelerinde azalmaya sebep olabilmektedir (370,371). Efalizumab, infliksimab gibi hedefe yönelik tedavi oluşturan biyolojik ajanlar psoriasis'in tedavisinde büyük ilerlemeler kat etmişlerdir. Bu ilaçlar hem psoriasis hem de aterosklerozun altında yatan enflamasyonu hedef alarak psoriasis'teki kardiyovasküler riski azaltmaktadırlar (218).

Üçüncü etken ise sigara içme veya obezite gibi yaşam biçimi ile ilgili faktörlerdir (370). Yaş, cinsiyet ve BKİ de serum lipid profilini etkileyebilir (371).

Sonuç olarak hem psoriasis hem de aterosklerozun altında yatan mekanizmaları hedefleyen tedavi stratejilerinin her iki duruma da etkisi olduğu söylenebilir. Statinler gibi hem hiperlipidemiye azaltan hem de enflamasyonu baskılayan ilaçlar üzerine daha çok klinik çalışmalar yapılması gerekmektedir. Hiperlipidemi ile birlikte olan psoriasis'in tedavisinin mi yoksa psoriasis'in tedavisinin mi kardiyovasküler riski azalttığı ortaya çıkarılmalıdır. Bazı çalışmalar psoriasis'in tedavisinin oksidatif stres ve enflamasyonu azaltarak kardiyovasküler morbiditeyi azalttığını göstermiştir. Bununla birlikte aterogenik lipidik profil ve rezidüel enflamasyonun psoriasis'in tedavisinden sonra da devam ettiğini gösteren bazı çalışmalar bulunmaktadır. Shafiq ve ark. thizolidindione olan rosiglitazon ile yaptıkları 70 orta-şiddetli psoriasis'li hastada PAŞİ skorlarında gerileme saptamışlar ve önemli yan etkilerle karşılaşmamışlardır. Hastaların %40'ında psoriasis lezyonlarında hemen hemen tam iyileşme görülürken bu oran plasebo alan grupta %12,5 ile sınırlı kalmıştır (372). Hiperlipideminin dışındaki diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin de değerlendirilip bunları azaltmaya yönelik yaklaşım psoriasis tedavisinde de başarıya neden olacaktır.

5.5.6.1. Karotis İntima Media Kalınlığı (KİMK)

Son yapılan çalışmalarda aterosklerozun erken subklinik evrede neden olduğu önemli değişikliklerden birinin tüm arteriyel yataktaki intima media kalınlığının artışı olduğu gösterilmiştir (271). Artmış karotis intima media kalınlığının karotiste plak ve aterosklerotik lezyonla ilişkili olarak inme, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalık, miyokard infarktüsü ile bağlantılı olduğu yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır (373-377). Koroner arter hastalığı nedeniyle ani ölen erkeklerin %50'sinde, kadınların %64'ünde bu hastalığa ilişkin daha önceden herhangi bir semptom yoktur. Ancak arter duvarındaki değişiklikler

klirik bulgular görülmeden önce başlar. Aterosklerotik süreç, özellikle aterosklerozun erken evrelerinde intima tabakasıyla sınırlıdır. K MK, B mod ultrasonografi ile ölçülebilir ve karotis arterleri yüzeyel yerleşimleri, g r nt lenmelerinin kolay olması, büyüklükleri ve hareketsiz olmaları nedeniyle bu amaçla en sık kullanılan damarlardır.

Koroner anatomiye değerlendiren diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında, K MK'nın çeşitli avantajları vardır. Birincisi, K MK hastaya zarar vermeden tekrarlanabilen bir testtir (269). İnvazif olmadığı için damar diseksiyonu, oklüzyonu ya da spazmı gibi komplikasyonları yoktur. Yine bu testte hasta radyasyona maruz bırakılmaz. İkincisi, test, lümeni değil aterosklerotik hastalığın oluştuğu esas yeri yani arter duvarını gözlemleme fırsatı verir (270). Üçüncüsü, kolay ulaşılabilir ve nispeten ucuzdur. Son olarak, koroner arter kalsifikasyon skoru gibi yöntemlerin aksine plak kalsifikasyonundan etkilenmez.

Bununla birlikte K MK  l m n n en önemli limitasyonu, standart protokollerinin olmamasıdır. Bir diğeri ise, gözlenen arterin koroner arterler olamaması, karotis arterleri olmasıdır. Bots ve ark.nın 1999 ve 2005 yılları arasındaki K MK ve KAH ilişkisini araştıran 33 çalışmayı dahil ettikleri derlemede, KAH ve K MK arasında orta derecede bir ilişki bulunmuştur (271).

Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)  alışması, 45-65 yaş arasındaki geniş bir populyasyonda yaş, cinsiyet, diyabet, kolesterol, hipertansiyon ve sigara içiciliği gibi risk faktörleri düzeltildikten sonra bile K MK'nın miyokard infarktüsü insidensi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (266). Ortalama izlem süresi 6,2 yıl olan bir başka çalışmada, kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan 65 yaşın üzerindeki bireylerde, inme ve miyokard infarktüsü insidensinin K MK ile arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, geleneksel risk faktörleri düzeltildikten sonra da bu ilişki devam etmiştir (267). Aminbakhsh ve Mancini'nin yaptığı bir derlemede, K MK'da yıllık 0,034 mm ya da daha fazla artış varsa, kardiyovasküler riskin önemli derecede arttığı bildirilmiştir (276). Aynı yazarlar, K MK'nın 0,822 mm'den büyük olduğu durumlarda ilk M  riskinin, 0,75 mm'den büyük olduğu durumlarda ise inme riskinin önemli derecede arttığını hesaplamışlardır. Lorenz ve ark.nın yaptığı ve 8 klinik çalışmayı değerlendiren meta-analizde de K MK'ın kardiyovasküler olaylar için önemli bir prediktör olduğu sonucuna varılmıştır. Meta-analizde, K MK'daki 1 mm'lik farkın inme riskini %13'ten %18'e, M  riskini ise %10'dan %15'e çıkardığı gözlenmiştir (269).

Çocukluk yaş grubu ve genç erişkinlerde, henüz klinik bulgular ortaya çıkmadan önce karotis intima media kalınlığının ölçümüyle prematür ateroskleroz bulguları saptanarak kardiyovasküler risk faktörlerinin belirlenebileceği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir (375-378).

Son yıllarda metabolik ve enflamatuar hastalıkların kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi sıkça araştırılmaktadır. Psoriasis ve psoriatik artrit kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisinin ortaya konmasıyla birlikte araştırmacılar psoriasis hastalarında subklinik ateroskleroza ve endotel disfonksiyonunu göstermek amacıyla karotis intima media kalınlık ölçümleri ile çok sayıda çalışma yapmışlardır. Birçok çalışmada psoriatik artrit KİMK'nı arttırdığı bildirilse de az sayıda çalışmada PAŞİ ve psoriatik artrit süresinin ciddi aterosklerozla ilişkili olduğu gösterilebilmiştir. Çoğu çalışmada ise psoriasis hastalarında kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili riski gösteren prediktör değerler ile KİMK arasında ilişki gösterilememiştir.

Balcı ve ark.nın 43 psoriasis'li ve 43 kontrol hastasıyla yaptıkları çalışmada psoriasis'li hastalarda bozulmuş endotel fonksiyonu ve KİMK'nda artış saptamışlar ve psoriasis'in subklinik ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olabileceği sonucuna varmışlardır (379).

Enany ve ark. nın 50 psoriatik hasta ve 10 sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada hasta grubunda serum leptin düzeyi ve KİMK'larında artış saptamışlar ve hastalığın süresi, vücut kitle indeksi, PAŞİ değeri, kan basıncı ve HDL hariç diğer lipid değerleri arasında anlamlı ilişki saptamışlardır (380). Gonzalez-Juanatey ve ark. (381) psoriatik artritli hastalarda, Kimhi ve ark. (382) ise psoriasis'li hastalarda benzer sonuçlar elde etmişlerdir.

Yüksek çözünürlüklü B-mod ultrasonografi ile intima media kalınlığı ölçümü yapılan 80 psoriasis ve 50 kontrol hastasının karşılaştırıldığı çalışmada hasta grubunun KİMK değerlerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır. Psoriasis ile subklinik ateroskleroz arasında korelasyon olduğu ve bunun kardiyovasküler hastalıktan sorumlu olabileceği bildirilmiştir (309).

Eder ve ark. (383) çalışmasında psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda KİMK ve total plak alanını değerlendirmişler ve her iki grupta anlamlı yükseklik saptamakla birlikte psoriatik artritli grupta daha şiddetli subklinik ateroskleroz saptamışlardır. Bu durumu psoriatik artritteki enflamasyonun daha yoğun olması ile ilgili olabileceği görüşünü sunmuşlardır.

Yiu ve ark. kardiyovasküler hastalığı bilinmeyen erken başlangıçlı 67 psoriasis'li hasta ile 50 kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada uzun hastalık süresinin koroner kalsifikasyon gelişiminde bağımsız risk faktörü olduğu sonucuna varmışlardır (384).

Mazlan ve ark. 63 psoriatik artritli hasta ile yaptıkları çalışmada, KİMK'nın yaş, HT, diyabet ve metabolik sendrom ile ilişkisi gösterilmiş olup KİMK ile cinsiyet, hastalığın süresi ve şiddeti arasında korelasyon saptanmamıştır (385).

KİMK ile aynı zamanda mevcut tedavilerin kardiyovasküler sistem üzerine olumlu ya da olumsuz etkileri de değerlendirilebilmektedir. Korotaeva ve ark. çalışmasında psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda adalimumab tedavisi sonrası arteriyel stiffness ve KİMK ölçümlerinde anlamlı iyileşme olduğunu, arteriyel stiffness ve KİMK'nın subklinik ateroskleroza gösteren iyi bir belirteç olduğunu bildirmişlerdir (386).

Bizim çalışmamızda hasta ve kontrol grupları arasında her bir yaş alt grupları için yapılan ikili karşılaştırmalarda, hasta sağ karotis intima media kalınlığı ile kontrol sağ karotis intima media kalınlıkları ve hasta sol karotis intima media kalınlığı ile kontrol sol karotis intima media kalınlıkları, 21-30, 31-40 yaş alt grupları ve tüm grup için istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı. Cinsiyetlere göre olan ilişkiye bakıldığında KİMK erkek hastalarda kadınlara göre daha yüksek saptanmakla birlikte erkek hasta ve kontrol grubuna göre ($p<0,05$) kadın hasta ve kontrol grupları arasındaki istatistiksel anlamlılık daha fazla bulunmuştur ($p<0,01$). Bu durum bize erkeklerde aterosklerozun kadınlara göre daha erken yaşta başladığını ve psoriasis'in premenapoz kadınlarda aterosklerotik değişikliklere yol açarak kardiyovasküler hastalık riskini arttıran bir faktör olabileceğini göstermektedir. Sonuçlar yaşla birlikte karotis intima media kalınlığının arttığını gösteren çalışmalarla uyumludur (387-389).

CRP enflamasyon belirteci olup kardiyovasküler hastalıklarda bağımsız risk faktörü olduğu pek çok çalışmada gösterilmiştir (274). Bizim çalışmamızda Youssef ve Mease'nin yaptıkları çalışmalara benzer şekilde KİMK ile CRP düzeyleri arasında ilişki saptanmıştır. Bunun dışında Enany ve ark.nın çalışmasından farklı olarak bizim hastalarımızda diğer kardiyovasküler risk parametrelerinden sadece trigliserid düzeyinde anlamlı yükseklik saptanmıştır (390,391). Kimhi ve ark.nın çalışmalarından farklı olarak bu çalışmada da hastalık şiddeti ile KİMK arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Psoriasis ataklar ve remisyonlarla seyreden bir hastalık olması nedeniyle PAŞİ değerlerinde de sıklıkla tedaviye bağlı olarak sürekli değişiklikler gözlenebilir. Bu nedenle doğru değerlendirme yapabilmek

için kümülatif PAŞİ değeri hesaplamasının kullanılmasının daha anlamlı olabileceği düşünülmektedir.

Biz çalışmamızda yapılan birçok çalışmayla benzer şekilde psoriasis'in subklinik ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olabileceği, artan yaş, PAŞİ, CRP ve trigliserid değerleri ile KİMK'nın arasında pozitif korelasyonun olduğu sonucuna vardık. Bununla birlikte, Mazlan ve ark.nın çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamızda KİMK değerleri ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu sonuca göre, uzamış hastalık süresiyle ilişkili olarak proenflamatuvar sitokinlerin sürekli salınımının erken ateroskleroz gelişiminde önemli bir faktör olabileceği kanaatine varılmıştır (385).

Sonuç olarak, KİMK ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişki göz önüne alındığında hastaların risk değerlendirilmesinin yapılmasında ve özellikle çeşitli risk skorlamalarına göre orta risk grubunda bulunan asemptomatik bireylerin değerlendirilmesinde KİMK ölçümünün faydalı olabileceği düşünülebilir.

5.5.6.2. Aortik strain, distansibilite ve arteriyel stiffness

Aortik strain (gerilim) ve aortik distansibilite (elastikiyet), aortanın elastik özelliklerini ifade eden ve sol ventrikül fonksiyonu ile koroner kan akımını gösteren önemli belirteçlerdendir (392). Yapılan çalışmalarda aortik gerilimin oluşumuna neden olan faktörlerin başında aterosklerotik lezyonlar geldiği gösterilmiştir. Bu tür lezyonlar esneyebilirliği azaltmakta dolayısıyla aortik gerilimi arttırmaktadırlar. Psoriasis'te ortaya çıkan proenflamatuvar sitokinlerin de aterosklerotik lezyonların oluşumuna katkıda bulundukları öngörülmektedir (347,348).

Aortik distansibilite, aort çapının sistolde, diastole göre rölatif genişlemesini ifade eder (286). Düşük değerler artmış bölgesel sertleşmeyi ifade eder. Ana karotis arterinin ve aortik distansibilitenin tüm nedenlere bağlı mortalite ve kardiyovasküler mortalite ile ilişkisi çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Aortik distansibiliteyi etkileyen faktörler arasında yaş, cinsiyet, sigara, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon ve koroner arter hastalığı sayılabilir (393). Blacher ve ark. 79 hemodiyaliz hastasında karotis genişleyebilirliği ile tüm nedenlere bağlı mortalite arasında bir ilişki bulmuşlardır (287). Aortik genişleyebilirliğin değerlendirildiği bir başka çalışmada ise 54 koroner arter hastası değerlendirilmiş ve artmış genişleyebilirliğin azalmış riskle ilişkili olduğu belirtilmiştir (288). Karotis elastikiyeti, Arteriyel Hastalığı

İkincil Manifestasyonları (SMART) çalışmasında da değerlendirilmiştir. Bu çalışma, internal karotis arterinde %50 veya daha fazla stenoza olanlarda iskemik inme ve geçici iskemik atak sıklığı ile karotis genişleyebilirliği arasında ters bir ilişki göstermiştir (289). Ancak arteriyel hastalığı olan 2183 hastalık bir grupta vasküler olaylar için bağımsız bir prediktif rol gösterilememiştir (290).

Aortik stiffness (aortik sertlik) aort duvarının mekaniksel gerilimini ve elastikiyetini yansıtır. Yapılan çalışmalarda, hipertansiyon, diyabet, ateroskleroz, Marfan sendromu, sigara içme ve yaşlanma ile birlikte aort sertliğinin arttığı gösterilmiştir. Aort elastikiyeti kardiyovasküler mortalite ile yakından ilişkilidir. KAH varlığında, aort sertliğinin arttığı bilinmektedir (391). KAH ile aortik stiffness arasındaki ilişki, asendan aortanın koroner arterlerden kaynaklanan vaza vazorumlarla beslenmesi ve genellikle yaygın tutulum gösteren aterosklerozun koroner arterlerin yanı sıra aortu da etkilemesi ile açıklanabilir. KAH ciddiyeti ile aortun aterosklerozu ciddiyeti arasında kuvvetli bir ilişki vardır ve aortun aterosklerozu aortik stiffness üzerinde direkt etkiye sahiptir. Aortik stiffness nisbeten basit, non invazif yöntemlerle değerlendirilebilir. Aortik distansibilite (AD) ve aortik strain (AS) aortun elastikiyet indekslerindendir ve aortik stiffness'ı yansıtırlar (391,392).

Sistemik enflamasyon ve aterosklerozun patofizyolojik mekanizmasındaki ilişki nedeniyle son zamanlarda psoriasis'li hastalarda arteriyel erken yaşlanmanın göstergesi olan aortik distansibilite ve stiffness ölçümleri yapılmaktadır. Yiu ve ark.nın 52 şiddetli psoriasis'li olan genç hastada yaptıkları çalışmada arteriyel stiffness ile psoriasis arasındaki ilişki gösterilmiştir. Ancak periferik arteriyel tonometri ile dijital hiperemik yanıt ölçülerek mikrovasküler disfonksiyon değerlendirilmiş ve herhangi bir patoloji saptanmamıştır. Bu durum, psoriasis'teki Th1 yanıtı ile oluşan enflamasyonun erken dönemde daha ön planda makrovasküler disfonksiyon oluşturmamasından kaynaklanıyor olabilir (350).

Jensen ve ark. 18 yaşından büyük hafif ve orta şiddetli 30 psoriasis'li hasta ile kontrol grubu arasında dijital periferik arteriyel tonometri ile endotel fonksiyonlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmada hasta grubunda metabolik sendrom komponentleri olan artmış bel çevresi, kan basıncı, kan şekeri ve lipid yükseklikleri saptanmış ve endotel disfonksiyonu gösterilmiştir. (394).

Shang ve ark.nın 73 psoriatik artritli hasta ve 50 sağlıklı kişi arasında yaptıkları çalışmada 10 yıldan uzun süreli hastalığın sol ventrikül diastolik elastikiyeti için bağımsız risk faktörü

olduğu sonucuna varmışlardır (395). Karadağ ve ark. ise insülin direnci, orta akım dilatasyonu ve transtorasik EKO ile endotel disfonksiyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında psoriatik hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı fark bulmuşlardır (341).

Arteriyel sertliğin (stiffness) karotid-femoral ve karotid-radial nabız dalga hızı ölçümüyle değerlendirildiği kesitsel bir çalışmada karotid-femoral nabız dalga hızı psoriatik grupta anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (312,313). Nabız dalga hızı ve psoriasis süresi arasında ilişki saptanmakla birlikte hastalığın şiddeti arasında ilişki gösterilememiş ve hastalığın süresinin arteriyel sertlik ve ateroskleroz için risk faktörü olabileceği sonucuna ulaşılmıştır. (312).

Costa ve ark.nın 20 psoriatik artritli hasta ve 20 sağlıklı birey arasında yaptıkları çalışmada, hasta grubunda arteriyel sertliğin arttığını ve hastalık süresi ile arteriyel sertlik arasında pozitif korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (396). Biçer ve ark. da benzer sonuçlar elde etmişlerdir (393).

Soy ve ark. psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda subklinik aterosklerozu değerlendirmek için 9'u psoriatik artritli 25 hastada femoral-karotid nabız dalga hızı ile arteriyel distansibilite ölçümü yapmışlar ve psoriasis ve psoriatik artritli hastalarda anlamlı düşüklük saptamışlardır (313).

Bizim çalışmamızda aortik gerilimde tüm yaş gruplarında anlamlı fark saptanmıştır. ($p = 0,03$). Öte yandan PAŞİ ile aortik gerilim artışı arasında herhangi bir ilişki olup olmadığının saptanması yaş alt grupları açısından yapılan regresyon analizinde 11-20; 21-30 ve 31-40 yaş alt gruplarındaki PAŞİ değerlerinin artışı ile aortik gerilim arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Aortik distansibilite ölçümlerinde ise sadece 31-40 yaş alt grubunda hasta grubunda anlamlı azalma bulunmuştur. PAŞİ ile aortik distansibilite arasında yapılan regresyon analizinde 21-30 ve 31-40 yaş alt gruplarında ilişki saptanmıştır. Bu bulgular, literatür verilerine de paralellik göstermektedir (347,348,392,393). Bu durum ileri yaşla birlikte, hastalığın şiddetinin artışıyla etkili olduğu düşünülen proenflamatuar sitokinlerin aterosklerotik lezyonların oluşumuna katkıda bulunarak aortik distansibiliteyi azalttıkları ve arteriyel stiffness'ı arttırdığı şeklinde bir sonuç çıkarılabilir.

Çalışmamızda, Costa ve Biçer'in yaptıkları çalışmalara benzer şekilde, aortik gerilim ve elastikiyet ile hastalık süresi arasında pozitif korelasyon saptanmıştır (393,396). Bu sonuca göre, proenflamatuar sitokinlerin damar endotelinde yarattığı kronik hasara bağlı olarak

uzun süreli hastalığın ateroskleroz gelişiminde önemli bir risk faktörü olabileceği görüşüne varılmıştır.

Bununla birlikte Jensen ve ark.nın (394) çalışmalarından farklı olarak bizim çalışmamızda CRP dışında BKİ, açlık kan şekeri, brakial kan basıncı, lipid değerleri ile arteriyel elastikiyet arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bu sonuçlarla psoriasis'in diğer kardiyovasküler risk faktörleri olmaksızın arteriyel elastikiyetin bozulmasına yol açarak kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız risk faktörü olabileceği yorumuna ulaşılabilir.

Çalışmamızda psoriasis'li hastalarda ekokardiyografi ile belirlenen aortun elastik parametreleri ile psoriasis şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Aterosklerotik vasküler hastalık ilerlemiş olsa da eğer kan akımı korunmuş ise klinik olarak sessiz seyredebilir. Dolayısıyla noninvazif bir yöntemle kardiyovasküler hastalık kliniği ortaya çıkmadan aterosklerotik damar hastalığının tespit edilmesi hastalığın önlenmesi ve komplikasyonların gelişmesinin engellenmesi açısından önem taşımaktadır.

5.6. Genel Tartışma

Bu verilerin ışığında şu anki bilgilerimize göre çocukluk çağından başlayan ateroskleroz gibi vasküler sistemde yaygın hasara yol açan hastalıkların ileri yaşlarda obezite ve diğer metabolik sorunların sürekli proenflamatuar sitokin salınımına yol açarak keratinosit proliferasyonuna neden olduğu ve psoriasis'i sürekli aktifleştirdiği görüşü kabul görmektedir. Bununla birlikte aterosklerotik hastalıklar klinik bulgu verdiklerinde çoğunlukla ileri evrededirler. Bugün için arter duvarındaki değişikliklerin ve aterosklerozun klinik bulgular görülmeden önce tanınmasına yardımcı olan güvenli ve etkin maliyetli yöntemler olan aortik sertlik ve karotis intima media kalınlık ölçümlerinin psoriatik hastaların hem kardiyovasküler risk değerlendirilmesinin yapılmasında hem de komorbid durumların hastalıkla ilgili kronolojik ilişkisinin gösterilmesinde yardımcı yöntemler olarak günlük pratikte yerini alacağı düşünülmektedir. Bununla birlikte psoriasis'in komorbid durumları ortaya çıkarıp alevlendirdiği mi yoksa bu hastalıkların mı psoriasis'i şiddetlendirdiği ileriki araştırmalar sonucunda netlik kazanacaktır.

İleriki araştırmalar çok şiddetli olmayan psoriasis'li olgularda, kişinin fiziksel ve psikososyal gelişimini engelleyip yaşam kalitesini bozarak anlamlı morbiditeye neden olabilmesi nedeniyle optimal tedavi yöntemlerini araştırmak olmalıdır.

şu ana kadarki veriler, psoriasis'li olguların önemli bir kısmında multidisipliner, metabolik ve kardiyovasküler sorunları düzeltmeye yönelik tedavi yaklaşımlarının önemli ve gerekli olduğunu, bu bağlamda topikal psoriasis tedavilerinin yeniden değerlendirilmesinin gerekli olabileceğini düşündürmektedir.

Bu doğrultuda genetik incelemeler, enflamasyon belirteçleri, yaşam şekli değişiklikleri, sistemik tedavilerin etkileri, komorbiditelerin taranması gibi araştırmalar psoriasis'in daha iyi anlaşılmasına da olanak sağlayacaktır.

6. SONUÇ

Psoriasis; etyolojisi belli olmayan genetik zeminde birçok tetikleyici faktörün etkisi ile ortaya çıkabilen kronik bir hastalıktır. Psoriasis ile birçok hastalığın birlikteliği bugüne kadar bildirilmiştir. Çalışmamızda, 40 yaş altı genç psoriasis olgularında erken ateroskleroz bulgularının araştırılması amaçlanmıştır.

Bu çalışma 40 yaş altı genç psoriasis hastalarında erken ateroskleroz tanısında karotis intima media kalınlığı ve aortik elastikiyetin birlikte değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamız sonucunda;

1. PAŞİ değerleri yaşla birlikte artmış olup her iki cinsiyet arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.
2. Hasta ve kontrol grubu ortalama değerler açısından karşılaştırıldığında psoriatik grupta serum trigliserid düzeyinde anlamlı yükseklik saptanırken total kolesterol, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, açlık kan şekeri, idrarda mikroalbümin ve kan basıncı değerleri açısından anlamlı fark saptanmamıştır.
3. CRP değerleri açısından hasta ile kontrol grubu arasında fark izlenmemekle birlikte 21-30 yaş hasta alt grubunda CRP yüksekliklerinin PAŞİ yükseklikleri ile korelasyon gösterdiği saptanmıştır.
4. KİMK tüm psoriasis'li hastalarda artmış olarak bulunmuştur. Hastalık süresi ve şiddeti ile KİMK arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
5. Aortik gerilim psoriatik hastalarda artmış olarak saptanmış olup hastalık süresi ve PAŞİ değeri ile arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.
6. Aortik elastikiyet 31-40 yaş alt grubundaki psoriasis'li hastalarda azalmış olarak saptanmıştır.
7. Yaş ve cinsiyete göre değerlendirilen hastalarda özellikle her iki cinsiyette de aortik sertleşme ve elastikiyet kaybının genç psoriatik grupta yaşla birlikte arttığı ve PAŞİ ile korele olduğu sonucuna varılmıştır.
8. Yaş, hastalık süresi ve PAŞİ değerlerindeki artışın aortik sertlik ve karotis intima media kalınlığını artırırken aortik elastikiyeti azaltarak kardiyovasküler risk faktörlerini arttırdığı görülmüştür.

Psoriasis'in şiddetinin artışında etkili olduğu düşünülen proenflamatuar sitokinlerin aterosklerotik lezyonların oluşumuna katkıda bulunarak aortik gerilimi arttırıp aortik distansibilibiteyi azalttıkları şeklinde yorumlanabilir.

Çalışmamızın sonuçları literatürdeki bazı çalışmaların sonuçları ile paralellik gösterirken, bazıları ile göstermemektedir. Sonuçlar arasındaki çelişki bazı çalışmalarda lipid metabolizması ve insülin direncini etkileyen faktörlerin dışlanmaması, oluşturulan hasta gruplarında hastalığın şiddetini, hastaların yaşlarının, cinsiyetlerinin, alışkanlıklarının, beslenme ve kilolarının farklı olması ile açıklanabilir.

Bizim çalışmamızda ise genç populasyonun ele alınması, yaşın artmasıyla daha sık görülebilen diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin ve bunlara yönelik çoğu zaman psoriasis için de tetikleyici olabilen sistemik ilaç kullanımının elimine edilmesine olanak sağlamıştır. Öte yandan çalışmaya dahil edilen hastaların herhangi bir sistemik antipsoriatik tedavi almıyor olmaları hem ilaçların neden olabileceği sistemik yan etkilerinin görülmemesi hem de bu ilaçların sağladığı antienflamatuar etkilerin oluşmaması bu çalışma için ayrı bir avantaj oluşturmaktadır.

Artmış kardiyovasküler hastalık riski nedeniyle özellikle şiddetli psoriatik hastalarda genç yaştan itibaren uygun izlem yapılmalı ve hastalara oluşabilecek kardiyovasküler riskler açısından bilgi verilmelidir.

Bu veriler ışığında, özellikle genç psoriasis hasta populasyonunda invazif olmayan ve kolayca ulaşılabilen yöntemler olan B-mod ultrasonografi ve transtorasik ekokardiyografi ile erken vasküler yaşlanmanın bir göstergesi olan arteriyel sertlik ve karotis intima media kalınlıkları kolayca değerlendirilebilir ve risk faktörlerine yönelik daha yoğun önlem ve tedavi ile kardiyovasküler hastalıklar ve mortalitede azalma sağlanabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Griffiths CEM. Psoriasis. In: Rook's Textbook of Dermatology (Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C). Vol II, Oxford: Blackwell Publishing, 7th ed. 2004;35.1-36-69.
2. Güneş AT, Altın D. Psoriyazisin tarihçesi ve epidemiyolojisi. Türkiye Klinikleri J Int Med Sci 2005;1:1-4.
3. Gelfand JM, Stern RS, Nijsten T, Feldman SR, Thomas J, Kist J, Rolstad T, Margolis DJ. The prevalence of psoriasis in African Americans: results from a population-based study. J Am Acad Dermatol 200;52(1):23-6.
4. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J am Acad Dermatol 1985;13:450-6.
5. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J ve ark. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. J Invest Dermatol 2005;124:103-6.
6. Braun-Falco, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Dermatology 2nd ed., Berlin: Springer-Verlag 2000:585-607.
7. Travers JB, Hamid QA, Norris DA, Kuhn C ve ark. Epidermal HLA-DR and the enhancement of cutaneous reactivity to superantigenic toxins in psoriasis. J Clin Invest 1999;104:1181-1189.
8. Boehncke WH, Dressel D, Zolner TM, Kaufmann R. Pulling the trigger on psoriasis. Nature 1996;379:777.
9. Boehncke WH. Graft persistence in animal models of psoriasis. Nat Med 1997;3:702-3.
10. Tagami H. Triggering factors. Clin Dermatol 1997;15:677-85.
11. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF Jr, Kalb RE. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. J Am Acad Dermatol 2012;67(2):279-88.
12. Tasankov N, Kazandjieva J, Drenovska K. Drugs in exacerbation and provocation of psoriasis. Clin Dermatol 1998;16:333-51.
13. Ros AM, Eklund G. Photosensitive psoriasis. An epidemiologic study. J Am Acad Dermatol 1987;17:752-8.
14. Fortune DG, Richards HL, Kirby B, McEhane K. Psychological distress impairs clearance of psoriasis in patients treated with photochemotherapy. Arch Dermatol 2003;139:752-6.
15. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. Clin Exp Dermatol 2000;25:107-10.
16. Lazar AP, Roenig HH. Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) can exacerbate psoriasis. J Am Acad Dermatol 1998;18:144.
17. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. Clin Dermatol 2005;23:491-502.
18. Ozawa M, Aiba S. Immunopathogenesis of psoriasis. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2004;3:137-44.
19. Gudjonsson JE, Johnston A, Simundsdottir H, Valdimarsson H. Immunopathogenic mechanisms in psoriasis. Clin Exp Immunol 2004;135:1-8.
20. Ong PY, Ohtake T, Brandt C, Strickland I. Endogenous antimicrobial peptides and skin infections in atopic dermatitis. N Engl J Med 2002;347:1151-60.
21. Nomura I, Goleva E, Howell MD, Hamid QA. Cytokine milieu of atopic dermatitis, as compared to psoriasis, skin prevents induction of innate immune response genes. J Immunol 2003;171:3262-69.

22. Frohm M, Agerberth B, Ahangari G, Stahle-Backdahl M ve ark. The expression of the gene coding for the antibacterial peptide L-37 is induced in human keratinocytes during inflammatory disorders. *J Biol Chem* 1997;272:15258-63.
23. Bos JD, Rie MA, Teunissen MBM, Piksin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br Journal Dermatol* 2005;152:1098-107.
24. Nickoloff BJ. Skin innate immune system in psoriasis: friend or foe? *J Clin Invest* 1999;104:1161-4.
25. Krueger JG. The immunologic basis for the treatment of psoriasis with new biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:1-23.
26. Nickoloff BJ, Nestle FO. Recent insights into the immunopathogenesis of psoriasis provide new therapeutic opportunities. *J Clin Invest* 2004;113:1664-75.
27. Walsh SRA, Shear NH. Psoriasis and the new biologic agents: interrupting a TAP dance. *CMAJ* 2004;170:1933-41.
28. Di Meglio P, Perera GK, Nestle FO. The multitasking organ: recent insights into skin immune function. *Immunity* 2011;23;35(6):857-69.
29. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H. Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. *J Dermatol* 2012;39(3):231-41.
30. Tas S, Avci O. Rapid clearance of psoriatic skin lesions induced by topical cyclopamine. A preliminary proof of concept study. *Dermatology* 2004;209:126-31.
31. Kuenzli S, Sorg O, Saurat JH. Cyclopamine, hedgehog and psoriasis. *Dermatology* 2004;209:81-3.
32. Zenz R, Eferl R, Kenner L, Florin L ve ark. Psoriasis-like skin disease and arthritis caused by inducible epidermal deletion of Jun proteins. *Nature* 2005;437:369-75.
33. Capon F, Munro M, Barker J, Trembath R. Searching for the major histocompatibility complex psoriasis susceptibility gene. *J Invest Dermatol* 2002;118:745-51.
34. Nickoloff BJ. The immunologic and genetic basis of psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1104-10.
35. Elder JT, Fisher GJ, Lindquist PB, Bennett GL ve ark. Overexpression of transforming growth factor alpha in psoriatic epidermis. *Science* 1989;243:811-4.
36. Gaspari AA. Innate and adaptive immunity and the pathophysiology of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:67-80.
37. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA* 2006;296(14):1735-41.
38. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Jackson-Bernitsas D, Ahn KS, Sethi G, Ichikawa H. TNF blockade: an inflammatory issue. *Ernst Schering Res Found Workshop* 2006;(56):161-86.
39. Popa C, Netea MG, van Riel PL, van der Meer JW, Stalenhoef AF. The role of TNF-alpha in chronic inflammatory conditions, intermediary metabolism, and cardiovascular risk. *J Lipid Res* 2007 Apr;48(4):751-62.
40. Christophers E, Mrowietz U. Psoriasis. In: *Dermatology in General Medicine*. Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI. 6th ed. Newyork: Mc Graw Hill, 2003;1:407-27.
41. Fry L. *An Atlas of Psoriasis*. 2nd ed. London: Taylor and Francis, 2000;1-89.
42. Tüzün Y, Kotoğyan A, Aydemir EH, Baransu O. Psoriasis ve benzeri dermatozlar. *Dermatoloji'de.*, 2. Baskı. İstanbul Nobel Tıp Kitapevleri, 1994;315-32.
43. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol* 2007;57(1):1-27.

44. Ortonne JP, Chimenti S. Scalp psoriasis: European consensus on grading and treatment algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2009;1435-44.
45. Puig L, Ribera M, Hernanz JM, Belinchón I, Santos-Juanes J, Linares M, Querol I, Colomé E, Caballé G. Treatment of scalp psoriasis: review of the evidence and Delphi consensus of the Psoriasis Group of the Spanish Academy of Dermatology and Venereology. *Actas Dermosifiliogr* 2010;101(10):827-46.
46. Watson W, Cann HM, Farber EM et al. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol* 1972;105:197-207.
47. Ozden MG. Çocukluk Çağında Psöriazis. *Turkderm* 2011;45(2):127-32.
48. Burden AD. Management of psoriasis in childhood. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:341-5.
49. Farber J, Burden D. Psoriasis in children: a guide to its diagnosis and management. *Pediatr Drugs* 2001;3:673-80.
50. Kumar B, Jain R, Sandhu K et al. Epidemiology of childhood psoriasis: a study of 419 patients from Northern India. *Int J Dermatol* 2004;43:654-8.
51. Fan X, Xiao FL, Yang S et al. Childhood psoriasis: a study of 227 patients from China. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2007;21:762-5.
52. Morris A, Rogers M, Fischer G, Williams K. Childhood psoriasis: a clinical review of 1262 cases. *Pediatr Dermatol* 2001;18:188-98.
53. Ferrandiz C, Pujol RM, Garcia-Patos V et al. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiological study from Spain. *J Am Acad Dermatol* 2002;46:867-73.
54. Kundakci N, Tursen U, Babiker MOA, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol* 2002;41:220-4.
55. Cassandra M, Conte E, Cortez B. Childhood pustular psoriasis elicited by the streptococcal antigen: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003;20:506-10.
56. Stahle M, Atakan N, Boehncke W-H, Chimenti S et al. Juvenile psoriasis and its clinical management: A European expert group consensus. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2010-8;812-8.
57. Bard S, Torchia D, Schachner LA. Managing pediatric patients with psoriasis. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(1):15-7.
58. Akyol A. Numuler ekzema ve diğer idiyopatik dermatitler. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006, 2(48):58-61.
59. Treadwell PA. Papulosquamous disorders: atopic dermatitis, psoriasis, seborrheic dermatitis, and nickel contact dermatitis. *Adolesc Med State Art Rev* 2011;22(1):157-68.
60. Chuh AA, Dofitas BL, Comisel GG, Reveiz L, Sharma V, Garner SE, Chu F. Interventions for pityriasis rosea. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18(2).
61. Mullooly C, Higgins SP. Secondary syphilis: the classical triad of skin rash, mucosal ulceration and lymphadenopathy. *Int J STD AIDS* 2010;21(8):537-45.
62. Browning JC. An update on pityriasis rosea and other similar childhood exanthems. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(4):481-5.
63. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
64. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580-4.
65. Brockbank J, Gladman D. Diagnosis and management of psoriatic arthritis. *Drugs* 2002;62:2447-51.
66. Erdem HR. Psöriatik artrit'in klinik özellikleri Romatizma 2000;15(1):31-8.
67. Gelfand JM, Gladman DD, Mease PJ et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:573-8..

68. Eder L, Chandran V, Shen H et al. Incidence of arthritis in a prospective cohort of psoriasis patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63:619.
69. Oriente P, Biondi-Oriente C, Scarpa R. Psoriatic arthritis. Clinical manifestations. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8:277.
70. Helliwell PS, Hickling P, VVright V. Do the radiological changes of classic ankylosing spondylitis differ from the changes found in the spondylitis associated with inflammatory bowel disease, psoriasis and reactive arthritis? *Ann Rheum Dis* 1998;57:135-40.
71. Jones SM, Armas JB, Cohen MG et al. Psoriatic Arthritis: Outcome of disease subsets and relationship of joint disease to nail and skin disease. *Br J Rheumatol* 1994;33:834-9.
72. Christophers E: Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-34.
73. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
74. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
75. Naldi L, Chatenoud L, Linder D et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-7.
76. Kirby B, Richards HL, Mason DL et al. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:138-40.
77. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E: Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1490-3.
78. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM et al. National psoriasis foundation. Clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-42.
79. Schmitt JM, Ford DE. Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 2007;215:17-27.
80. Gupta MA, Gupta AK. Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997;36:259-262.
81. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH. Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-up Study. *N Engl J Med* 1997;10:1041-5.
82. Akkaya VB, Ceyhan AM. Psoriyazisde tanı ve ayırıcı tanı. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:62-7.
83. Akkaya VB. Psoriasiste güncel medikal tedavi seçenekleri ve hastaya yönelik yaklaşımlar. *Dermatolojide Gelişmeler* 6. ed. Tüzün Y. Has Matbaacılık İstanbul 2006;163-70.
84. Lebwohl M. A clinician's paradigm in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:59-69.
85. Lebwohl M and Suad A. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:649-61.
86. Onsun N. Psoriasis Tedavi Yöntemleri ve Algoritmik Yaklaşım. *Turkderm* 2008;42(2):31-41.
87. Erdem C. Psoriyazisde biyolojik tedavi ajanları. *T Klin J Int Med Sci* 2005;1:84-8.
88. Arnold W.P. Tar. *Clin Dermatol* 1997;15(5):739-44.
89. Menter A, Griffiths Ce. Current and future management of psoriasis. *Lancet* 2007;370:272-84.
90. Prinz JC. The role of T cells in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:257-70.
91. Jullien D. Psoriasis physiopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:10-23.

92. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part I. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
93. Volden G, Kragbelle K, van de Kerkhof PC, Aberg K, White RJ. Remission and relapse of chronic plaque psoriasis treated once a week with clobetasol propionate occluded with a hydrocolloid dressing versus twice daily treatment with clobetasol propionate alone. *J Dermatolog Treat* 2001;12:141-44.
94. Mason J, Mason AR, Cork MJ. Topical preparations for the treatment of psoriasis: a systemic review. *Br J Dermatol* 2002;146:351-64.
95. Queille-Roussel C, Paul C, Duteil L et al. The new topical ascomycin derivative SCZ ASM 981 does not induce skin atrophy when applied to normal skin for 4 weeks: a randomized, double-blind controlled study. *Br J Dermatol* 2001;144:507-13.
96. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A et al. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol* 1998;111:396-98.
97. Katz HI, Prawer SE, Medansky RS et al. Intermittent corticosteroid maintenance treatment of psoriasis: a double-blind multicenter trial of augmented betamethasone dipropionate ointment in a pulse dose treatment regimen. *Dermatologica* 1991;183:269-74.
98. McGill A, Frank A, Emmett N, Turnbull DM, Birch-Machin MA, Reynolds NH. The anti-psoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J* 2005;19:1012-4.
99. Skevington SM, Bradshaw J, Hepplewhite A, Dawkes K, Lovell CR. How does psoriasis affect quality of life? Assessing an Ingram-regimen outpatient programme and validating the WHOQOL-100. *Br J Dermatol* 2006;154(4):680-91.
100. Swinkels OQ, Prins M, Kucharekova M et al. Combining lesional short-contact dithranol therapy of psoriasis with a potent topical corticosteroid. *Br J Dermatol* 2002;146:621-6.
101. Monastirli A, Georgiou S, Pasmatzis E et al. Calcipotriol plus short-contact dithranol: a novel topical combination therapy for chronic plaque psoriasis. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002;15:246-51.
102. Hutchinson PE, Marks R, White J. The efficacy, safety and tolerance of calcitriol 3 microg/g ointment in the treatment of plaque psoriasis: a comparison with short-contact dithranol. *Dermatology* 2000;201:139-45.
103. Ramsay B, Lawrence CM, Bruce JM, Shuster S. The effects of triethanolamine application on anthralin-induced inflammation and therapeutic effect in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1990;23:73-6.
104. Kormeili T, Lowe NJ, Yamauchi PS. Psoriasis: Immunopathogenesis and evolving immunomodulators and systemic therapies;U.S. experiences. *Br J Dermatol* 2004;151:3-15.
105. Fiala Z, Borska L, Pastorkova A et al. Genotoxic effect of Goeckerman regimen of psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:243-51.
106. Davis MD, McEvoy MT, Camilleri M, Bridges AG, Gibson LE, El-Azhary RA. Goeckerman treatment: neglected in the consensus approach for critically challenging case scenarios in moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62(3):508.
107. Kaur I, Saraswat A, Kumar B. Comparison of calcipotriol and coal tar in conjunction with sun exposure in chronic plaque psoriasis: a pilot study. *J Dermatol* 2001;28:448-50.
108. Abdallah MA, El-Khateeb EA, Abdel-Rahman SH. The influence of psoriatic plaques pretreatment with crude coal tar vs. petrolatum on the efficacy of narrow-band ultraviolet

109. Trémezaygues L, Reichrath J. Vitamin D analogs in the treatment of psoriasis: Where are we standing and where will we be going? *Dermatoendocrinol* 2011;3(3):180-6.
110. Lebwohl M, Menter A, Koo J, Feldman SR. Combination therapy to treat moderate to severe psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:416-30.
111. Duweb G, Alhaddar J, Abuhamida M. Psoriasis vulgaris: once-versus twice-daily application of calcipotriol cream. *Int J Tissue React* 2005;27:155-8.
112. Ortonne JP, Humbert P, Nicolas JF et al. Intra-individual comparison of the cutaneous safety and efficacy of calcitriol 3 microg g(-1) ointment and calcipotriol 50 microg g(-1) ointment on chronic plaque psoriasis localised in facial, hairline, retroauricular or flexural areas. *Br J Dermatol* 2003;148:326-33.
113. Ashcroft DM, Po AL, Williams HC, Griffiths CEM. Systematic review of comparative efficacy and tolerability of calcipotriol in treating chronic plaque psoriasis. *BMJ* 2000;320:963-7.
114. Kragballe K, Fogh K, Sogaard H. Long-term efficacy and tolerability of topical calcipotriol in psoriasis: results of an open study. *Acta Derm Venereol* 1991;71:475-8.
115. Ramsay CA, Berth-Jones J, Brundin G et al. Long-term use of topical calcipotriol in chronic plaque psoriasis. *Dermatology* 1994;189:260-4.
116. Miyachi Y, Ohkawara A, Ohkido M et al. Long-term safety and efficacy of high-concentration (20 microg/g) tacalcitol ointment in psoriasis vulgaris. *Eur J Dermatol* 2002;12:463-8.
117. van de Kerkhof PC, Berth-Jones J, Griffiths CEM et al. Long-term efficacy and safety of tacalcitol ointment in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;146:414-22.
118. Gerritsen MJ, Van De Kerkhof PC, Langner A. Long-term safety of topical calcitriol 3 microg g(-1) ointment. *Br J Dermatol* 2001;144(58):17-9.
119. Bruner CR, Feldman SR, Ventrapragada M, Fleischer AB Jr. A systematic review of adverse effects associated with topical treatments for psoriasis. *Dermatol Online J* 2003;9:2.
120. Giannetti A, Coppini M, Bertazzoni MG et al. Clinical trial of the efficacy and safety of oral etretinate with calcipotriol cream compared with etretinate alone in moderate-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1999;13:91-95.
121. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE et al. The effect of addition of calcipotriol ointment (50 micrograms/g) to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84-9.
122. Grossman RM, Thivolet J, Claudy A et al. A novel therapeutic approach to psoriasis with combination calcipotriol ointment and very low-dose cyclosporine: results of a multicenter placebo-controlled study. *J Am Acad Dermatol* 1994;31:68-74.
123. Kokelj F, Torsello P, Plozzer C. Calcipotriol improves the efficacy of cyclosporine in the treatment of psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998;10:143-6.
124. Ring J, Kowalzik L, Christophers E et al. Calcitriol 3 microg g(-1) ointment in combination with ultraviolet B phototherapy for the treatment of plaque psoriasis: results of a comparative study. *Br J Dermatol* 2001;144:495-9.
125. Ramsay CA, Schwartz BE, Lowson D, Papp K, Bolduc A, Gilbert M. Calcipotriol cream combined with twice weekly broad-band UVB phototherapy: a safe, effective and UVB-sparing antipsoriatic combination treatment. *Dermatology* 2000;200:17-24.

126. Woo WK, McKenna KE. Combination TL01 ultraviolet B phototherapy and topical calcipotriol for psoriasis: a prospective randomised placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2003;149:146-50.
127. Lahfa M, Mrowietz U, Koenig M, Simon JC. Calcitriol ointment and clobetasol propionate cream: a new regimen for the treatment of plaque psoriasis. *Eur J Dermatol* 2003;13:261-65.
128. Lebwohl M, Yoles A, Lombardi K, Lou W. Calcipotriene ointment and halobetasol ointment in the long-term treatment of psoriasis: effects on the duration of improvement. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:447-50.
129. Tzung TY, Wu JC, Hsu NJ, Chen YH, Ger LP. Comparison of tazarotene 0,1% gel plus petrolatum once daily versus calcipotriol 0,005% ointment twice daily in the treatment of plaque psoriasis. *Acta Derm Venereol* 2005;85:236-9.
130. Weinstein GD, Koo JY, Krueger GG, Lebwohl MG, Lowe NJ, Menter MA, Lew-Kaya DA, Sefton J, Gibson JR, Walker PS. Tazarotene cream in the treatment of psoriasis: Two multicenter, double-blind, randomized, vehicle-controlled studies of the safety and efficacy of tazarotene creams 0.05% and 0.1% applied once daily for 12 weeks. Tazarotene Cream Clinical Study Group. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(5):760-7.
131. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A, Tacrolimus Ointment study group. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:723-30.
132. Gribetz C, Ling M, Lebwohl M et al. Pimecrolimus cream 1% in the treatment of intertriginous psoriasis: a double-blind, randomised study. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:731-38.
133. Lebwohl M, Suad A. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:487-98.
134. Moy RL, Kingston TP, Lowe NJ. Isotretinoin versus etretinate therapy in generalized pustular and chronic psoriasis. *Arch Dermatol* 1985;121:1297-301.
135. Gollnick HP, Dummer U. Retinoids. *Clin Dermatol* 1997;15:799-810.
136. Paul C, Gallini A et al., Evidence based recommendations on conventional systemic treatments in psoriasis: systemic review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Am Acad Dermatol* 2011;25, 2-11.
137. Van Zander JE, Orlow SJ. Efficacy and safety of oral retinoids in psoriasis. *Expert Opin Drug Saf* 2005;4:129-38.
138. Iest J, Boer J. Combined treatment of psoriasis with acitretin and UVB phototherapy compared with acitretin alone and UVB alone. *Br J Dermatol* 1989;120:665-70.
139. Tanew A, Guggenbichler A, Honigsman H, Geiger JM, Fritsch P. Photochemotherapy for severe psoriasis without or in combination with acitretin: a randomized, double-blind comparison study. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:682-4.
140. DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC. Osteoporosis is a toxic effect of long-term etretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:1263-67.
141. Kaur I, Saraswat A, Kumar B. Comparison of calcipotriol and coal tar in conjunction with sun exposure in chronic plaque psoriasis: a pilot study. *J Dermatol* 2001;28:448-50.
142. van de Kerkhof PC, Cambazard F, Hutchinson PE et al. The effect of addition of calcipotriol ointment to acitretin therapy in psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;138:84-89.
143. Pathriana D, Burmester G-R, Girolomoni G, Karvenon S-L, Naldi L, Richards H. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 2009;23:5-70.

144. Haustin UF, Rytter M. Methotrexate in psoriasis: 26 years' experience with low dose long-term treatment. *Dermatol* 2009;23:5-70.
145. Bae YS, van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M et al. National Psoriasis Foundation: review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol* 2011;21:1-19.
146. Sandhu K, Kaur I, Kumar B, Saraswat A. Efficacy and safety of cyclosporine versus methotrexate in severe psoriasis: a study from north India. *J Dermatol* 2003;30(6):458-63.
147. Heydendaal VM, Spuls PI, Opmeer BC, de Borgie CA, Reitsma JB, Goldschmidt WF et al. Methotrexate versus cyclosporine in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *N Engl J Med* 2003;349(7):658-65.
148. Salim A, Tan E, Ilchyshyn A, Berth-Jones J. Folic acid supplementation during treatment of psoriasis with methotrexate: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Br J Dermatol* 2006;154:1169-74.
149. Duhra P. Treatment of gastrointestinal symptoms associated with methotrexate therapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;288:466-9.
150. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis. In: Wolff K, Goldsmith LA, Katz SI, et al (eds), *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine* (7th ed). Mc Graw Hill Inc, New York 2008, 169-93.
151. van de Kerkhof PCM. Psoriasis. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, et al (eds), *Dermatology*. Mosby, Edinburgh 2003, 125-49.
152. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol* 2005;152:597-615.
153. Zachariae H, Heickendorff L, Sogaard H. The value of aminoterminal propeptide of type III procollagen in routine screening for methotrexateinduced liver fibrosis: a 10- year follow-up. *Br J Dermatol* 2001;14:100-3.
154. Bawle EV, Conard JV, Wiess L. Adult and two children with fetal methotrexate syndrome. *Teratology* 1998;57:51-55.
155. Mazzanti G, Coloni L, De Sabbata G, Paladini G. Methotrexate and cyclosporin combined therapy in severe psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:116-7.
156. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279-82.
157. Kirby B, Yates VM. Mycophenolate mofetil for psoriasis. *Br J Dermatol* 1998;139:357.
158. Mathew TH. A blinded, long-term, randomized multicenter study of mycophenolate mofetil in cadaveric renal transplantation: results at three years. *Tricontinental Mycophenolate Mofetil Renal Transplantation Study Group. Transplantation* 1998;65:1450-4.
159. Layton AM, Sheehan-Dare RA, Goodfield MJ, Cotterill JA. Hydroxyurea in the management of therapy resistant psoriasis. *Br J Dermatol* 1989;121:647-53.
160. Smith CH. Use of hydroxyurea in psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 1999;24:2-6.
161. Zackheim HS, Glogau RG, Fisher DA, Maibach HI. 6-Thioguanine treatment of psoriasis: experience in 81 patients. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:452-8.
162. Silvis NG, Levine N. Pulse dosing of thioguanine in recalcitrant psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:433-7.

163. Kao NL, Rosenblate HJ. 6-Thioguanine therapy for psoriasis causing toxic hepatic venoocclusive disease. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:1017-8.
164. Perez A, Raab R, Chen TC, Turner A, Holick MF. Safety and efficacy of oral calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D3) for the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 1996;134:1070-8.
165. Seideman P, Fjellner B, Johannesson A. Psoriatic arthritis treated with oral colchicine. *J Rheumatol* 1987;14:777-9.
166. Macmillan AL, Champion RH. Generalized pustular psoriasis treated with dapsone. *Br J Dermatol* 1973;88:183-5.
167. Elias AR, Barr RJ. Low-dose oral propylthiouracil in the treatment of plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 1995;34:519-20.
168. Hecker M, Ramos-Caro FA, Ford MJ, Flowers FP. Azathioprine: a forgotten alternative for treatment of severe psoriasis. *Int J Dermatol* 1992;31:873-4.
169. Smith KJ, Skelton HG. Accidental success with carbamazepine for psoriatic erythroderma. *N Engl J Med* 1996;335:1999-2000.
170. Home SW, Donnelly MJ, Powell F, Blayney AW. Clearance of recalcitrant psoriasis after tonsillectomy. *Clin Otolaryngol* 1996;21:546-7.
171. Gupta AK, Ellis CN, Siegel MT, Duell EA, Griffiths CE, Hamilton TA et al. Sulfasalazine improves psoriasis: a double-blind analysis. *Arch Dermatol* 1990;126:487-93.
172. Feldman SR, Koo JY, Lebwohl MG, Menter A, Van Voorhees A. The Psoriasis and Psoriatic Arthritis Pocket Guide: Treatment algorithms and management options. National Psoriasis Foundation 2005:57-9.
173. Kostovic K, Pasic A. Phototherapy of psoriasis: review and update. *Acta Dermatovenereol Croat* 2004;12:42-50.
174. Mysore V. Targeted phototherapy. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2009;75:119-25.
175. Yoshimura M, Namura S, Akamatsu H, Horio T. Antimicrobial effects of phototherapy and photochemotherapy in vivo and in vitro. *Br J Dermatol* 1996;135:528-32.
176. Dotterud LK, Wilsgaard T, Vorland LH, Falk ES. The effect of UVB radiation on skin microbiota in patients with atopic dermatitis and healthy controls. *Int J Circumpolar Health* 2008;67:254-60.
177. Glaser R, Navid F, Schuller W, Jantschitsch C, Harder J, Schroder JM et al. UV-B radiation induces the expression of antimicrobial peptides in human keratinocytes in vitro and in vivo. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1117-23.
178. Honigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol* 2001;26:343-50.
179. Gruner S, Zwirner A, Strunk D, Sonnichsen N. The influence of topical dermatological treatment modalities on epidermal Langerhans cells and contact sensitization in mice. *Contact Dermatitis* 1992;26:241-7.
180. DeSilva B, McKenzie RC, Hunter JA, Norval M. Local effects of TL01 phototherapy in psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2008;24:268-9.
181. Yones SS, Palmer RA, Garibaldinos TT, Hawk JL. Randomized double-blind trial of the treatment of chronic plaque psoriasis: efficacy of psoralen-UV-A therapy vs narrowband UV-B therapy. *Arch Dermatol* 2006;142:836-42.
182. Markham T, Rogers S, Collins P. Narrowband UV-B (TL-01) phototherapy vs oral 8-methoxypsoralen psoralen-UV-A for the treatment of chronic plaque psoriasis. *Arch Dermatol* 2003;139:325-8.

183. Gordon PM, Diffey BL, Matthews JN, Farr PM. A randomized comparison of narrow-band TL-01 phototherapy and PUVA photochemotherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:728-32.
184. Storbeck K, Holzle E, Schurer N, Lehmann P, Plewig G. Narrow-band UVB (311 nm) versus conventional broadband UVB with and without dithranol in phototherapy for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:227-31.
185. Walters IB, Burack LH, Coven TR, Gilleaudeau P, Krueger JG. Suberythemogenic narrow-band UVB is markedly more effective than conventional UVB in treatment of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:893-900.
186. Coven TR, Burack LH, Gilleaudeau R, Keogh M, Ozawa M, Krueger JG. Narrowband UV-B produces superior clinical and histopathological resolution of moderate-to-severe psoriasis in patients compared with broadband UV-B. *Arch Dermatol* 1997;133:1514-22.
187. Pasic A, Ceovic R, Lipozencic J, Husar K, Susic SM, Skerlev M et al. Phototherapy in pediatric patients. *Pediatr Dermatol* 2003;20:71-7.
188. Jury CS, McHenry P, Burden AD, Lever R, Bilsland D. Narrowband ultraviolet B (UVB) phototherapy in children. *Clin Exp Dermatol* 2006;31:196-9.
189. Zanolli M. Phototherapy arsenal in the treatment of psoriasis. *Dermatol Clin* 2004;22:397-406, viii. 18. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008;26:464-76.
190. Valkova S. UVB phototherapeutic modalities. Comparison of two treatments for chronic plaque psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat* 2007;16:26-30.
191. Kleinpenning MM, Smits T, Boezeman J, van de Kerkhof PC, Evers AW, Gerritsen MJ. Narrowband ultraviolet B therapy in psoriasis: randomized double-blind comparison of high-dose and low-dose irradiation regimens. *Br J Dermatol* 2009;161:1351-6.
192. Boztepe G, Akinci H, Sahin S, Karaduman A, Evans SE, Erkin G et al. In search of an optimum dose escalation for narrowband UVB phototherapy: is it time to quit 20% increments? *J Am Acad Dermatol* 2006;55:269-71.
193. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C et al. An update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol* 2004;151:283-97.
194. Wainwright NJ, Dawe RS, Ferguson J. Narrowband ultraviolet B (TL-01) phototherapy for psoriasis: which incremental regimen? *Br J Dermatol* 1998;139:410-4.
195. Dawe RS, Wainwright NJ, Cameron H, Ferguson J. Narrowband (TL-01) ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis: three times or five times weekly treatment? *Br J Dermatol* 1998;138:833-9.
196. Leenutaphong V, Nimkulrat P, Sudtim S. Comparison of phototherapy two times and four times a week with low doses of narrow-band ultraviolet B in Asian patients with psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000;16:202-6.
197. Cameron H, Dawe RS, Yule S, Murphy J, Ibbotson SH, Ferguson J. A randomized, observer-blinded trial of twice vs. three times weekly narrowband ultraviolet B phototherapy for chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol* 2002;147:973-8.
198. Lapolla W, Brad A. A review of phototherapy protocols for psoriasis Treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;64:936-49.
199. Karrer S, Eholzer C, Ackermann G, Landthaler M, Szeimies RM. Phototherapy of psoriasis: comparative experience of different phototherapeutic approaches. *Dermatology* 2001;202:108-15.
200. Morison WL. Phototherapy and photochemotherapy: an update. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:297-306.

201. Tanew A, Ortel B, Rappersberger K, Honigsmann H. 5-Methoxypsoralen (Bergapten) for photochemotherapy. Bioavailability, phototoxicity, and clinical efficacy in psoriasis of a new drug preparation. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:333-8.
202. Nazari S, Ozarmagan G, Erzen D, Akar U. A randomized comparison of narrow-band UVB phototherapy and PUVA photochemotherapy in the management of plaque-type psoriasis. *Turkderm* 2005;39(2):103-8.
203. Gawlik C, Gibis B, Sander G, Rheinberger P. [Usefulness and necessity of unsynchronized photosolotherapy and bath-PUVA two variants of balneophototherapy—in funded ambulatory health care]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2001;95:509-12.
204. Henseler T, Wolff K, Honigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet* 1981;1:853-7.
205. Ibbotson SH, Farr PM. The time-course of psoralen ultraviolet A (PUVA) erythema. *J Invest Dermatol* 1999;113:346-50.
206. Behrens-Williams S, Gruss C, Grundmann-Kollmann M, Peter RU, Kerscher M. Assessment of minimal phototoxic dose following 8-methoxypsoralen bath: maximal reaction on average after 5 days. *Br J Dermatol* 2000;142:112-5.
207. Collins P, Wainwright NJ, Amorim I, Lakshmipathi T, Ferguson J. 8-MOP PUVA for psoriasis: a comparison of a minimal phototoxic dose-based regimen with a skin-type approach. *Br J Dermatol* 1996;135:248-54.
208. Valbuena MC, Hernandez O, Rey M, Sanchez G, de Quintana LP. Twice- vs. thrice-weekly MPD PUVA in psoriasis: a randomized-controlled efficacy study. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23:126-9.
209. Radakovic S, Seeber A, Honigsmann H, Tanew A. Failure of short-term psoralen and ultraviolet A light maintenance treatment to prevent early relapse in patients with chronic recurring plaque-type psoriasis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2009;25:90-3.
210. Stern RS, Lange R. Non-melanoma skin cancer occurring in patients treated with PUVA five to ten years after first treatment. *J Invest Dermatol* 1988;91:120-4.
211. Stern RS. Genital tumors among men with psoriasis exposed to psoralens and ultraviolet A radiation (PUVA) and ultraviolet B radiation. The Photochemotherapy Follow-up Study. *N Engl J Med* 1990;322:1093-7.
212. Braun-Falco O, Plewig G, Wolff HH, Burgdorf WHC. Physical Methods of Therapy. In: *Dermatology*. 2nd Springer-Verlag, Berlin 2000;1767-80.
213. Bonis B, Kemeny L, Dobozy A, Bor Z, Szabo G, Ignacz F. 308 nm UVB excimer laser for psoriasis. *Lancet North Am Ed* 1997;350:1522.
214. Asawanonda P, Anderson RR, Chang Y, Taylor CR. 308 nm excimer laser for the treatment of psoriasis: a dose-response study. *Arch Dermatol* 2000;136:619-24.
215. Feldman SR. Remissions of psoriasis with excimer laser treatment. *Dermatol Online J* 2002;8:23.
216. Kollner K, Wimmershoff MB, Hintz C, Landthaler M, Hohenleutner U. Comparison of the 308-nm excimer laser and a 308-nm excimer lamp with 311-nm narrowband ultraviolet B in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;152:750-4.
217. Honigsmann H, Schwarz T. Ultraviolet Therapy. In: *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Spain, Mosby Elsevier, 2nd ed, 2008;2053-69.
218. Schneider LA, Hinrichs R, Scharffetter-Kochanek K. Phototherapy and photochemotherapy. *Clin Dermatol* 2008;26:464-76.
219. Gordon K. Biologic immunotherapy of psoriasis. In: *Handbook of Psoriasis*. Blackwell Publishing 2nd ed. 2004;329-3.

220. Gottlieb AB, Krueger JG, Wittkowski K, Dedrick R, Walicke PA, Garovoy M. Psoriasis as a model for T-cell-mediated disease: immunobiologic and clinical effects of treatment with multiple doses of efalizumab, an anti-CD11a antibody. *Arch Dermatol* 2002;138:591-600.
221. Singri P, West DP, Gordon KB. Biologic therapy for psoriasis. The new therapeutic frontier. *Arch Dermatol* 2002;138:657-63.
222. Lebwohl MG. Psoriasis. In: Lebwohl MG, Heymann WR, Berth-Jones J, Corlson (eds). *Comprehensive therapeutic strategies. Treatment of Skin Disease* (1st ed). London, Mosby Co, 2002;533-43.
223. Nelson A, Pearce DJ, Fleisher AB, Balkrishnan R, Feldman SR. New treatments for psoriasis: which biologic is best? *J Dermatol Treat* 2006;17(2):96-107.
224. Tzu J, Kerdel F. From conventional to cutting edge: the new era of biologics in treatment of psoriasis. *Dermatol Ther* 2008;21(2):131-41.
225. Vergou T, Moustou AE, Sfrikakis PP, Antoniou C, Stratigos AJ. Pharmacodynamics of TNF- α inhibitors in psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2011;4(4):515-23.
226. De Simone C, Murri R, Maiorino A, Venier A, Caldarola G. Management of recurrent cutaneous abscesses during therapy with infliximab. *Clin Ther* 2011;33(12):1993-6.
227. Graves JE, Nunley K, Heffernan MP. Off-label uses of biologics in dermatology: rituximab, omalizumab, infliximab, and alefacept (part 2 of 2). *J Am Acad Dermatol* 2007;56:55-79.
228. Traczewski P, Rudnicka L. Adalimumab in dermatology. *Br J Clin Pharmacol* 2008;618-25.
229. Kruger GG, Langley RG. A human interleukin 12/23 antibody for the treatment of psoriasis. *N Engl J Med* 2007;356:580-92.
230. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, Li S, Dooley LT, Gordon KB, PHOENIX 1 study investigators. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet* 2008;371(9625):1665.
231. Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, Guzzo C, Hsu MC, Wang Y, Li S, Dooley LT, Reich K, PHOENIX 2 study investigators: Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 2). *Lancet* 2008;371(9625):1675.
232. Lebwohl M, Yeilding N, Szapary P, Wang Y, Li S, Zhu Y, Reich K, Langley RG, Papp KA. Impact of weight on the efficacy and safety of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis: rationale for dosing recommendations. *J Am Acad Dermatol* 2010;63(4):571.
233. Menter MA, See JA, Amend WJ, Ellis CN, Krueger GG, Lebwohl M et al. Proceedings of the Psoriasis Combination and Rotation Therapy Conference. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:315-21.
234. Lebwohl M, Drake I, Menter A et al. Consensus conference: acitretin with UVB or PUVA in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2001;45:544-53.
235. Roenigk HH Jr. Acitretin combination therapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:18-21.
236. Lebwohl M. Acitretin in combination with UVB or PUVA. *J Am Acad Dermatol* 1999;4:22-4.
237. Lapolla W, Yentzer BA, Bagel J, Halvorson CR, Feldman SR. A review of phototherapy protocols for psoriasis treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011;64(5):936-49.

238. Roenigk RK, Gibstine C, Roenigk HH Jr. Oral isotretinoin followed by psoralens and ultraviolet A or ultraviolet B for psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:153-5.
239. Silverberg NB. Update on pediatric psoriasis, Part 2: Therapeutic management. *Cutis* 2010;86(4):172-6.
240. Dougados M, Combe B, Cantagrel A, Goupille P, Olive P, Schattenkirchner M et al. Combination therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled, double blind 52-week clinical trial of sulphasalazine and methotrexate compared with the single components. *Ann Rheum Dis* 1999;58:220-5.
241. Munster T, Furst DE. Pharmacotherapeutic strategies for disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) combinations to treat rheumatoid arthritis (RA). *Clin Exp Rheumatol* 1999;17(18):29-36.
242. Mazzanti G, Coloni L, De Sabbata G, Paladini G. Methotrexate and cyclosporin combined therapy in severe psoriatic arthritis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1994;186:116-7.
243. Clark CM, Kirby B, Morris AD, Davison S, Zaki I, Emerson R et al. Combination treatment with methotrexate and cyclosporin for recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;141:279-82.
244. Kirby B, Harrison PV. Combination low-dose cyclosporin (Neoral) and hydroxyurea for severe recalcitrant psoriasis. *Br J Dermatol* 1999;140:186-7.
245. Weinstein GD, White GM. An approach to the treatment of moderate to severe psoriasis with rotational therapy. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:454-9.
246. Gottlieb AB, Griffiths CEM. Oral pimecrolimus in the treatment of moderate to severe plaque type psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;152:1219-27.
247. Campalani E, Arenas M. Polymorphism in folate, pyrimidine and purine metabolism are associated with efficacy and toxicity of methotrexate in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2007;127(8):1860-7.
248. Young HS, Summers AM, Read IR et al. Interaction between genetic control of vascular endothelial growth factor production and retinoid responsiveness in psoriasis. *J Invest Dermatol* 2006;126:453-9.
249. Tibjee SM, Cheung ST, Laube S, Lanigan SW. Controlled study of excimer and pulsed dye lasers in the treatment of psoriasis. *Br J Dermatol* 2005;153:960-66.
250. Halvorsen B, Otterdal K, Dahl TB, Skjelland M, Gullestad L, Øie E et al. Atherosclerotic plaque stability what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008;51:183-94.
251. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868-74.
252. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of gene for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;93:2393-402.
253. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
254. Toth PP. Subclinical atherosclerosis: what it is, what it means and what we can do about it. *Int J Clin Pract* 2008;62:1246-54.
255. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004;109:27-33.

256. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Salvetti A. Vascular effects of endothelin-1 in essential hypertension: relationship with cyclooxygenase-derived endothelium dependent contracting factors and nitric oxide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2000;35(4):37-40.
257. Douglas SA, Loudon C, Vickery-Clark LM, Storer BL, Hart T, Feuerstein GZ. A role for endogenous endothelin-1 in neointimal formation after rat carotid artery balloon angioplasty. Protective effects of the novel nonpeptide endothelin receptor antagonist SB 209670. *Circ Res* 1994;75:190-7.
258. Hahn AW, Resink TJ, Kern F, Buhler FR. Peptide vasoconstrictors, vessel structure, and vascular smooth-muscle proliferation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:37-43.
259. Cyrus T, Praticò D, Zhao L, Witztum JL, Rader DJ, Rokach J et al. Absence of 12/15-lipoxygenase expression decreases lipid peroxidation and atherogenesis in apolipoprotein e-deficient mice. *Circulation* 2001;103:2277-82.
260. Gimbrone MA Jr, Topper JN, Nagel T, Anderson KR, Garcia-Cardena G. Endothelial dysfunction, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 2000;902:230-9.
261. Galley HF, Webster NR. Physiology of the endothelium. *Br J Anaesth* 2004;93:105-13.
262. Falaknazi K, Tajbakhsh R, Sheikholeslami FH, Taziki O, Bagheri N, Fassihi F, Rahbar K, Haghighi AN. Evaluation of association between intima-media thickness of the carotid artery and risk factors for cardiovascular disease in patients on maintenance hemodialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(1):31-6.
263. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007;115:459-67.
264. Taylor AJ, Kent SM, Flaherty PJ, Coyle LC, Markwood TT, Vernalis MN. ARBITER: Arterial Biology for the Investigation of the Treatment Effects of Reducing Cholesterol: a randomized trial comparing the effects of atorvastatin and pravastatin on carotid intimal medial thickness. *Circulation* 2002;106:2055-60.
265. Ando F, Takekuma K, Niino N, Shimokata H. Ultrasonic evaluation of common carotid intima-media thickness (IMT)—influence of local plaque on the relationship between IMT and age. *J Epidemiol* 2000;10:10-7.
266. Allan PL, Mowbray PI, Lee AJ, Fowkes FG. Relationship between carotid intima-media thickness and symptomatic and asymptomatic peripheral arterial disease. The Edinburgh Artery Study. *Stroke* 1997;28:348-53.
267. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson SK. Jr. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
268. Aminbakhsh A, Mancini GB. Carotid intima-media thickness measurements: what defines an abnormality? A systematic review. *Clin Invest Med* 1999;22:149-55.
269. Kastelein JJ, de Groot E. Ultrasound imaging techniques for the evaluation of cardiovascular therapies. *Eur Heart J* 2008;29:849-58.
270. Cobble M, Bale B. Carotid intima-media thickness: knowledge and application to everyday practice. *Postgrad Med* 2010;122:7-15.
271. Bots ML, Baldassarre D, Simon A, de Groot E, O'Leary DH, Riley W et al. Carotid intima-media thickness and coronary atherosclerosis: weak or strong relations? *Eur Heart J* 2007;28:398-406.
272. Korkmaz H, Onalan O. Evaluation of endothelial dysfunction: flow-mediated dilation. *Endothelium* 2008;15:157-63.

273. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:257-65.
274. Kelm M. Flow-mediated dilatation in human circulation: diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002;282:1-5.
275. Anderson, TJ, Gerhard, MD, Meredith, IT, Charbonneau, F, Delagrangé D, Creager, MA et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:71-4.
276. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of the endothelium in the vasodilator response to flow in vivo. *Hypertension* 1985;8:37-44.
277. Sun D, Huang A, Smith CJ et al. Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilatation in eNOS knockout mice. *Circ Res* 1999;85:288-93.
278. Mo Al-Qaisi, Rajesh K Kharbanda, Tarun K Mittal, and Ann E Donald Measurement of endothelial function and its clinical utility for cardiovascular risk. *Vasc Health Risk Manag* 2008;4:647-52.
279. Witte DR, Westerlink J, de Koning EJ et al. Is the association between flow-mediated dilation and cardiovascular risk limited to low-risk populations? *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1987-93.
280. Matsushima Y, Takase B, Uehata A et al. Comparative predictive and diagnostic value of flow-mediated vasodilation in the brachial artery and intima media thickness of the carotid artery for assessment of coronary artery disease severity. *Int J Cardiol* 2007;117:165-72.
281. Karatzis EN, Ikonomidis I, Vamvakou GD, Papaioannou TG, Protogerou AD, Andreadou I et al. Long-term prognostic role of flow-mediated dilatation of the brachial artery after acute coronary syndromes without ST elevation. *Am J Card* 2006;98:1424-8.
282. Nichols WW, O'Rourke M: Mc Donald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, 4th ed. London, Arnold, 1998;54:401.
283. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-9.
284. Chae CU, Pfeffer MA, Glynn RJ, Mitchell GF, Taylor JO, and Hennekens CH. Increased pulse pressure and risk of heart failure in the elderly. *JAMA* 1999;281:634-9.
285. Lakatta EG. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation* 2003;107:490-7.
286. Avolio A, Jones D, Tafazzoli-Shadpour M. Quantification of alterations in structure and function of elastin in the arterial media. *Hypertension* 1998;32:170-5.
287. Blacher J, Pannier B, Guerin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Carotid arterial stiffness as a predictor of cardiovascular and all-cause mortality in end-stage renal disease. *Hypertension* 1998;32:570-4.
288. Stefanadis C, Dernellis J, Tsiamis E et al. Aortic stiffness as a risk factor for recurrent acute coronary events in patients with ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 2000;21:390-6.
289. Dijk JM, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness indicates risk of ischemic stroke and TIA in patients with internal carotid artery stenosis: The SMART study. *Stroke* 2004;35:2258-62.

290. Dijk JM, Algra A, van der Graaf Y, Grobbee DE, Bots ML. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART Study. *Eur. Heart J* 2005;26:1213-20.
291. Chen WY, Cheng BC, Jiang MJ, Hsieh MY, Chang MS. IL-20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(9):2090-5.
292. Wei CC, Hsu YH, Li HH, Wang YC, Hsieh MY, Chen WY, Hsing CH, Chang MS. IL-20: biological functions and clinical implications. *J Biomed Sci* 2006;13(5):601-12.
293. Vestergaard C, Gesser B, Lohse N, Jensen SL, Sindet-Pedersen S, Thestrup-Pedersen K, Matsushima K, Larsen CG. Monocyte chemotactic and activating factor (MCAF/MCP-1) has an autoinductive effect in monocytes, a process regulated by IL-10. *J Dermatol Sci* 1997;15(1):14-22.
294. Das UN. Angiotensin-II behaves as an endogenous pro-inflammatory molecule. *J Assoc Physicians India* 2005;53:472-6.
295. Mori TA, Beilin LJ. Omega-3 fatty acids and inflammation. *Curr Atheroscler Rep* 2004;6(6):461-7.
296. Thalmann S, Meier CA. Local adipose tissue depots as cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res* 200;75(4):690-701.
297. Mustafa Yazıcı. Psoriasisli hastalarda metabolik sindrom sıklığı. Uzmanlık Tezi. DEÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı, İzmir, 2009.
298. Ucar B, Kilic Z, Dinleyici EC, Colak O, Gunes E. Serum lipid profiles including non-high density lipoprotein cholesterol levels in Turkish school-children - Original Investigation. *Kardiyol Derg* 2007;7(4):415-20.
299. Boehncke WH, Sterry W. Psoriasis--a systemic inflammatory disorder: clinic, pathogenesis and therapeutic perspectives. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(11):946-52.
300. Tobin AM, Veale DJ, Fitzgerald O, Rogers S, Collins P, O'Shea D, Kirby B. Cardiovascular disease and risk factors in patients with psoriasis and psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2010;37(7):1386-94.
301. Ena P, Madeddu P, Glorioso N, Cerimele D, Rappelli A. High prevalence of cardiovascular diseases and enhanced activity of the renin-angiotensin system in psoriatic patients. *Acta Cardiol* 1985;40:199-205.
302. Lindegard B. Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172:298-304.
303. Krueger GG, Duvic M. Epidemiology of psoriasis: clinical issues. *J Invest Dermatol* 1994;102:14-8.
304. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-6.
305. Kimball AB, Robinson D Jr, Wu Y et al. Cardiovascular disease and risk factors among psoriasis patients in two US healthcare databases, 2001-2002. *Dermatology* 2008;217:27-37.
306. Mallbris L, Akre O, Granath F et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol* 2004;19:225-30.
307. Wakkee M, Herings RM, Nijsten T. Psoriasis may not be an independent risk factor for acute ischemic heart disease hospitalizations: results of a large population-based Dutch cohort. *J Invest Dermatol* 2010;130(4):962-7.
308. Schmitt J, Ford DE. Psoriasis is independently associated with psychiatric morbidity and adverse cardiovascular risk factors, but not with cardiovascular events in a population based sample. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(8):885-92.

309. El-Mongy S, Fathy H, Abdelaziz A et al. Subclinical atherosclerosis in patients with chronic psoriasis: a potential association. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(6):661-6.
310. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident myocardial infarction, stroke or transient ischaemic attack: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *Br J Dermatol* 2009;160:1048-56.
311. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156:271-6.
312. Gisondi P, Fantin F, Del Giglio M et al. Chronic plaque psoriasis is associated with increased arterial stiffness. *Dermatology* 2009;218:110-3.
313. Soy M, Yildiz M, Sevki Uyanik M et al. Susceptibility to atherosclerosis in patients with psoriasis and psoriatic arthritis as determined by carotid-femoral (aortic) pulsewave velocity measurement. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:96-9.
314. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol* 2009;145:700-3.
315. Vena GA, Vestita M, Cassano N. Psoriasis and cardiovascular disease. *Dermatol Ther* 2010;23(2):144-51.
316. Markuszeski L, Bissinger A, Janusz I, Narbutt J, Jedrzejowska AS, Zalewska A. Heart rate and arrhythmia in patients with psoriasis vulgaris. *Arch Med Res* 2007;38:64-9.
317. Gunes Y, Tuncer M, Calka O et al. Increased frequency of pulmonary hypertension in psoriasis patients. *Arch Dermatol Res* 2008;300:435-40.
318. Moya JL, SanchezM, Morales MD, Brito E. Mitral valve prolapse in psoriatic arthritis. *Arch Intern Med* 1987;147:992-8.
319. Muna WF, Roller DH, Craft J, Shaw RK, Ross AM. Psoriatic arthritis and aortic regurgitation. *JAMA* 1980;244:363-5.
320. Saricaoglu H, Gullulu S, Bulbul BE, Cordan J, Tunali S. Echocardiographic findings in subjects with psoriatic arthropathy. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2003;17:414-7.
321. Biyik I, Narin A, Bozok MA, Ergene O. Echocardiographic and clinical abnormalities in patients with psoriasis. *J Int Med Res* 2006;34:632-9.
322. Piérard-franchimont C, Quatresooz P, Piérard GE, Scheen AJ. The psoriasis--metabolic syndrome comorbidity, a complex multigenic disease. *Rev Med Liege* 2012;67(5-6):337-40.
323. Shapiro J, Cohen AD, David M et al. The association between psoriasis, diabetes mellitus, and atherosclerosis in Israel: a case-control study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:629-34.
324. Gonzalez-Juanatey C, Amigo-Diaz E, Miranda-Fillooy JA et al. Lack of echocardiographic and Doppler abnormalities in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerotic risk factors. *Semin Arthritis Rheum* 2006;35:333-9.
325. Naldi L, Mercuri SR. Epidemiology of comorbidities in psoriasis. *Dermatol Ther* 2010;23(2):114-8.
326. JW, Pearce DJ, Chen J, Richmond D et al. The Skinny on Psoriasis and Obesity. *Arch Dermatol* 2005;141(12):1601-2.
327. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J* 2010;31(8):1000-6.

328. Neimann AL, Shin DB, Wang X et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
329. Loffreda S, Yang SQ, Lin HZ, Karp CL, Brengman ML, Wang DJ, et al. Leptin regulates proinflammatory immune responses. *FASEB J* 1998;12(1):57-65.
330. Wolters M. Diet and psoriasis: experimental data and clinical evidence. *Br J Dermatol* 2005;153(4):706-14.
331. Okcam I, Naziroglu M. Antioxidants and lipid peroxidation status in the blood of patients with psoriasis. *Clin Chim Acta* 1999;289(1-2):23-31.
332. Menter A, Griffiths CE, Tebbey PW, Horn EJ, Sterry W;International Psoriasis Council. Exploring the association between cardiovascular and other disease-related risk factors in the psoriasis population: the need for increased understanding across the medical community. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(12):1371-7.
333. Hamminga EA, Lely AJ, Neumann HA, Thio HB. Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006;67(4):768-73.
334. Wang Y, Chen J, Zhao Y, Geng L, et al. Psoriasis is associated with increased levels of serum leptin. *Br J Dermatol* 2008;158:1134-65.
335. Strober B, Teller C, Yamauchi P et al. Effect of etanercept on C-reactive protein levels in psoriasis and psoriatic arthritis. *Br J Dermatol* 2008;159:322-30.
336. Lofgren S, Krol A. New therapies in pediatric dermatology. *Curr Opin Pediatr* 2011;23(4):399-402.
337. Bryld LE, Sørensen TI, Andersen KK, Jemec GB, Baker JL. High body mass index in adolescent girls precedes psoriasis hospitalization. *Acta Derm Venereol* 2010;90(5):488-93.
338. De Jager, MEA, De Jong EMGJ, Meeuwis KAP, Van De Kerkhof, Seyger MMB. No evidence found that childhood onset of psoriasis influences disease severity, future body mass index or type of treatments used. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(11):1333-9.
339. Prey S, Paul C, Bronsard V, Puzenat E, Gourraud PA, Aractingi S, Aubin F, Bagot M, Cribier B, Joly P, Jullien D, Le Maitre M, Richard-Lallemand MA, Ortonne JP. Cardiovascular risk factors in patients with plaque psoriasis: a systematic review of epidemiological studies. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(2):23-30.
340. Inerot A, Enerbäck C, Enlund F, Martinsson T, Samuelsson L, Wahlström J, Swanbeck G. Collecting a set of psoriasis family material through a patient organisation; clinical characterisation and presence of additional disorders. *BMC Dermatol* 2005;14(5):10-9.
341. Karadag AS, Yavuz B, Ertugrul DT, Akin KO, Yalcin AA, Deveci OS, Ata N, Kucukazman M, Dal K. Is psoriasis a pre-atherosclerotic disease? Increased insulin resistance and impaired endothelial function in patients with psoriasis. *Int J Dermatol* 2010;49(6):642-6.
342. Pereira RR, Amladi ST, Varthakavi PK. A study of the prevalence of diabetes, insulin resistance, lipid abnormalities, and cardiovascular risk factors in patients with chronic plaque psoriasis. *Indian J Dermatol* 2011;56(5):520-6.
343. Sopasakis VR, Nagaev I, Smith U. Cytokine release from adipose tissue of nonobese individuals. *Int J Obes* 2005;29(9):1144-7.
344. Ucak S, Ekmekci TR, Basat O, Koslu A. Comparison of various insulin sensitivity indices in psoriatic patients and their relationship with type of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006;20:517-22.
345. Tilg H, Moschen AR. Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Mol Med* 2008;14:222-31.

346. Cohen AD, Dreier J, Shapiro Y, Vidavsky L, Vardy DA, Davidovici B, Meyerovitch J. Psoriasis and diabetes: a population-based cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:585-9.
347. Chodorowska G, Wojnowska D, Juskiewicz-Borowiec M. C-reactive protein and alpha2-macroglobulin plasma activity in medium-severe and severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venerol* 2004;18:180-3.
348. Friedewald VE, Cather CJ, Gordon KB, Kavanagh A, Ridker PM, Roberts WC. The Editor's Roundtable: Psoriasis, inflammation, and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2008;101:1119-26.
349. Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;92:10-18.
350. Yiu KH, Yeung CK, Chan HT, Wong RM, Tam S, Lam KF, Yan GH, Yue WS, Chan HH, Tse HF. Increased arterial stiffness in patients with psoriasis is associated with active systemic inflammation. *Br J Dermatol* 2011;164(3):514-20.
351. Piskin S, Gurkok F, Ekuklu G, Senol M. Serum lipid levels in psoriasis. *Yonsei Med J* 2003;44:24-6.
352. Akhyani M, Ehsani AH, Robati RM, Robati AM. The lipid profile in psoriasis: a controlled study *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21(10):1330-2.
353. Bajaj DR, Mahesar SM, Devrajani BR, Iqbal MP. Lipid profile in patients with psoriasis presenting at Liaquat University Hospital Hyderabad. *J Pak Med Assoc* 2009;59(8):512-5.
354. Toker A, Kadi M, Yildirim AK, Aksoy H, Akçay F. Serum lipid profile paraoxonase and arylesterase activities in psoriasis. *Cell Biochem Funct* 2009;27(3):176-80.
355. Dreier J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidemia: a population based study. *Acta Derm Venereol* 2008;88(6):561-5.
356. Tam LS, Tomlinson B, Chu TT, Li M, Leung YY, Kwok LW, Li TK, Yu T, Zhu YE, Wong KC, Kun EW, Li EK. Cardiovascular risk profile of patients with psoriatic arthritis compared to controls--the role of inflammation. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):718-23.
357. Seckin D, Tokgozoglu L, Akkaya S. Are lipoprotein profile and lipoprotein (a) levels altered in men with psoriasis? *J Am Acad Dermatol* 1994;31(3):445-9.
358. Jones SM, Harris CP, Lloyd J, Stirling CA, Reckless JP, McHugh NJ. Lipoproteins and their subfractions in psoriatic arthritis: identification of an atherogenic profile with active joint disease. *Ann Rheum Dis* 2000;59(11):904-9.
359. Reynoso Von Drateln C, Martinez Abundis E, Balcazar Munoz BR, Bustos Saldana R, Gonzalez Ortiz M. Lipid profile, insulin secretion, and insulin sensitivity in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2003;48(6):882-5.
360. Mallbris L, Granath F, Hamsten A. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:614-21.
361. Farshchian M, Zamanian A, Farshchian M, Monsef AR. Serum lipid level in Iranian patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007;21:802-5.
362. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest* 2005;115(5):1111-9.
363. Shirinsky IV and Shirinsky VS. Efficacy of simvastatin in plaque psoriasis: A pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2007;57:529-31.
364. Cecchi R, Seghieri G, Gironi A, Tuci F, Giomi A. Relation between urinary albumin excretion and skin involvement in patients with psoriasis. *Dermatology* 1992;185(2):93-5.

365. Wolkenstein P, Revuz J, Roujeau JC et al. Psoriasis in France and associated risk factors: results of a case-control study based on a large community survey. *Dermatology* 2009;218:103-9.
366. Singh NP, Prakash A, Kubba S, Ganguli A, Singh AK, Sikdar S, Agarwal SK, Dinda AK, Grover C. Psoriatic nephropathy: does an entity exist? *Ren Fail* 2005;27(1):123-7.
367. Szepietowski JC, Szepietowski T. Is renal function altered in patients with psoriasis vulgaris?: A short review. *J Dermatol* 2000;27(9):569-72.
368. Stern RS, Lange R. Cardiovascular disease, cancer, and cause of death in patients with psoriasis: 10 years prospective experience in a cohort of 1380 patients. *J Invest Dermatol* 1988;91:197-201.
369. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, Kaufmann R, Vogl TJ, Boehncke WH. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol* 2007;156(2):271-6.
370. Wakkee M, Thio HB, Prens EP. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190(1):1-9.
371. Javidi Z, Tayyebi NM, Nahidi Y. Serum lipids abnormalities and psoriasis. *Indian J Dermatol* 2007;52(2):89-92.
372. Shafiq N, Malhotra S, Pahndhi P et al. Pilot trial: pioglitazone versus placebo in patients with plaque psoriasis. *Int J Dermatol* 2005;44:328-33.
373. O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *N Engl J Med* 1999;340:14-22.
374. Chambless LE, Folsom AR, Clegg LX et al. Carotid wall thickness is predictive of incident clinical stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am J Epidemiol* 2000;151:478-87.
375. Chambless LE, Heiss G, Folsom AR et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *Am J Epidemiol* 1997;146:483-94.
376. Burke GL, Evans GW, Riley WA et al. Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular disease in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke* 1995;26:386-91.
377. Bonithon-Kopp C, Touboul P, Berr C et al. Relation of intima-media thickness to atherosclerotic plaques in the carotid arteries: the Vascular Aging (EVA) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:310-6.
378. Davis PH, Dawson JD, Riley WA, Lauer RM. Carotid intimal-medial thickness is related to cardiovascular risk factors measured from childhood through middle age: The Muscatine Study. *Circulation* 2001;104(23):2815-9.
379. Balci DD, Balci A, Karazincir S, Ucar E, Iyigun U, Yalcin F, Seyfeli E, Inandi T, Egilmez E. Increased carotid artery intima-media thickness and impaired endothelial function in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23(1):1-6.
380. Enany B, El Zohiery AK, Elhilaly R, Badr T. Carotid intima-media thickness and serum leptin in psoriasis. *Herz* 2012;37(5):527-33.
381. Gonzalez-Juanatey C, Llorca J, Amigo-Diaz E, Dierssen T, Martin J, Gonzalez-Gay MA. High prevalence of subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease or classic atherosclerosis risk factors. *Arthritis Rheum* 2007;57:1074-80.
382. Kimhi O, Caspi D, Bornstein NM et al. Prevalence and risk factors of atherosclerosis in patients with psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36:203-9.

383. Eder L, Zisman D, Barzilai M et al. Subclinical atherosclerosis in psoriatic arthritis: a case-control study. *J Rheumatol* 2008;35:877-82.
384. Yiu KH, Yeung CK, Siu CW, Tse HF. Prevalence and extent of systemic atherosclerosis in patients with psoriasis and the relationship with duration of disease. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(13):1-13.
385. Mazlan SA, bin Mohamed Said MS, Hussein H, binti Shamsuddin K, Shah SA, Basri H. A study of intima media thickness and their cardiovascular risk factors in patients with psoriatic arthritis. *Acta Medica (Hradec Kralove)* 2009;52(3):107-16.
386. Korotaeva V, Loginova EY, Novikova DS, Mach ES, Denisov LN, Klimova NV. Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor Treatment On the Arterial Stiffness, Carotid Intima-Media Thickness and Rheological Parameters of Blood in Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;60(10):535-43.
387. Gamble G, Beaumont B, Smith H et al. B-mode ultrasound images of the carotid artery wall: correlation of ultrasound with histological measurements. *Atherosclerosis* 1993;102(2):163-73.
388. Graf S, Garipey J, Massonneau M et al. Experimental and clinical validation of arterial diameter waveform and intimal media thickness obtained from B-mode ultrasound image processing. *Ultrasound Med Biol* 1999;25(9):1353-63.
389. Wong M, Edelstein J, Wollman J, Bond MG. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall and verification of intima-media thickness. *Arterioscler Thromb* 1993;13(4):482-6.
390. Mease PJ, Antoni CE, Gladman DD, Taylor WJ. Psoriatic arthritis assessment tools in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2005;64(2):49-54.
391. Eren M, Gorgulu S, Uslu N, Celik S, Dagdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43.
392. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetiere P, Benetos A. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension* 2001;37(5):1236-41.
393. Bicer A, Acikel S, Kilic H, Ulukaradag Z, Karasu BB, Cemil BC, Dogan M, Baser K, Cagirci G, Eskioglu F, Akdemir R. Impaired aortic elasticity in patients with psoriasis. *Acta Cardiol* 2009;64(5):597-602.
394. Jensen P, Zachariae C, Hansen PR, Skov L. Normal endothelial function in patients with mild-to-moderate psoriasis: A case-control study. *Acta Derm Venereol* 2011;91(5):516-20.
395. Shang Q, Tam LS, Yip GW, Sanderson JE, Zhang Q, Li EK, Yu CM. High prevalence of subclinical left ventricular dysfunction in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2011 Jul;38(7):1363-70.
396. Costa L, Caso F, D'Elia L, Attano M, Peluso R, Del Puente A, Strazzullo P, Scarpa R. Psoriatic arthritis is associated with increased arterial stiffness in the absence of known cardiovascular risk factors: a case control study. *Clin Rheumatol* 2012;31(4):711-5.