

**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**PSORİASİSLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM,
KARDİYOASKÜLER HASTALIK RİSKİ VE TİYOL-DİSÜLFİD
HOMEOSTAZİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nihan YÜKSEL ÇANAKÇI

**Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ESKİŞEHİR
2020**

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**PSORİASİSLİ HASTALARDA METABOLİK SENDROM,
KARDİYOASKÜLER HASTALIK RİSKİ VE TİYOL-DİSÜLFİD
HOMEOSTAZİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Nihan YÜKSEL ÇANAKÇI

Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI
Dr. Öğretim Üyesi Ersoy ACER

ESKİŞEHİR
2020

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI**T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,**

Dr. Nihan YÜKSEL ÇANAKÇI'ya ait "Psoriasisli hastalarda metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık riski ve tiyol-disülfid homeostazının değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

		Tarih
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Z. Nurhan SARAÇOĞLU Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Dr. Öğretim Üyesi Ersoy ACER Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza
Üye	Doç. Dr. Serkan YAZICI Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı	İmza

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun tarih ve sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. İ. Özkan ALATAŞ
Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalında yapmış olduğum uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren sayın hocalarım Prof. Dr. Zeynep Nurhan SARAÇOĞLU'na, Doç. Dr. Hilal KAYA ERDOĞAN'a, Dr. Öğretim üyesi Ersoy ACER'e; tezimin finansal desteğini sağlayan Türk Dermatoloji Derneği'ne; her zaman birbirimizi gözettiğimiz, birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, desteğini hep hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarım Dr. Esra AĞAOĞLU'na, Dr. Hatice PARLAK'a, Dr. Ali İĞREK'e, Dr. Tayfun BATAN'a, Dr. Esra KAYMAZ'a; sevgi ve saygılarını hiçbir zaman benden esirgemeyen kliniğimizin değerli hemşireleri, sekreterleri ve diğer çalışanlarına; bugünlere gelmemde sonsuz emeği ve desteği olan canım annem ve babam Gönül ve Adnan YÜKSEL'e; yol göstericim, en büyük destekçim, hayatımı paylaşmaktan onur ve mutluluk duyduğum eşim Dr. Mustafa Emin ÇANAKÇI'ya sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

YÜKSEL ÇANAKÇI, N. Psoriasisli hastalarda Metabolik Sendrom, Kardiyovasküler Hastalık riski ve Tiyol/Disülfid Homeostazının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2020. Bu çalışmaya, 01.04.2019-31.09.2019 tarihleri arasında son 6 aydır sistemik tedavi almamış 60 psoriasis hastası ile sistemik ve dermatolojik hastalığı olmayan 60 gönüllü dahil edildi. Psoriasis grubunda hastalık şiddetinin hesaplanması için Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) kullanıldı. Metabolik Sendrom (MetS) varlığı NCEP III kriterlerine göre belirlendi. Kardiyovasküler risk Framingham Risk Skorlamasına (FRS) göre hesaplandı. Katılanların hemogram, glukoz, insülin, trigliserit, kolesterol, düşük ve yüksek dansiteli lipoprotein, C-reaktif protein ile oksidatif stres belirteci olarak total tiyol, native tiyol ve disülfid değerleri ölçüldü. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş dağılımı açısından benzerdi. Psoriasis grubunda kontrol grubuna göre total tiyol ve native tiyol daha düşük; disülfid daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. PAŞİ ile disülfid arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptandı. MetS olanlarda total tiyol ve native tiyol hem psoriasis hem kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulundu. Psoriasis hastalarında FRS kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek; FRS ile total tiyol ve native tiyol arasında da ters yönlü anlamlı ilişki saptandı. Sonuç olarak çalışmamızda psoriasis hastalarında MetS varlığı ve FRS yüksekliği ile tiyol-disülfid homeostazının disülfid lehine bozulmuş olduğunun görülmesi psoriasis hastalarında kardiyometabolik komorbiditelerin gelişmesinde oksidatif stresin de bir etken olduğunu desteklemektedir. Psoriasis hastalarında tiyol-disülfid homeostazının değerlendirilmesi; hangi hastaların kardiyometabolik hastalıklar açısından risk altında olduğunu tahmin edebilmek ve bu hastalar için uygun tedavi seçenekleri oluşturmak adına yararlı ve prediktif bir yöntem olabilir.

Anahtar Kelimeler: psoriasis, metabolik sendrom, framingham risk skoru, tiyol disülfid homeostazı

Destekleyen kurumlar: Türk Dermatoloji Derneği

ABSTRACT

YÜKSEL ÇANAKÇI, N. Evaluation of metabolic syndrome, risk of cardiovascular diseases and thiol-disulfide homeostasis in psoriasis patients. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venerology Thesis, Eskişehir 2020. This study was conducted between 120 people, including 60 psoriasis patients who have not received any systemic treatment for the last 6 months and 60 volunteers without any systemic and dermatological disease, between 01.04.2019-31.08.2019. Psoriasis Area Severity Index (PASI) was used to calculate the severity of the disease in the psoriasis group. The presence of Metabolic Syndrome (MetS) was determined according to the NCEP III criteria. Cardiovascular risk was calculated using the Framingham Risk Scoring (FRS). The hemogram, glucose, insulin, triglyceride, cholesterol, low-and -high density lipoprotein, C-reactive protein and total thiol, native thiol and disulfide values were measured. The patient and control groups were similar in terms of gender and age distribution. Although total thiol and native thiol values were lower in psoriasis group than the control group and disulfide values were higher, no statistically significant difference was found between the groups. There was a significant positive correlation between PASI and disulfide. In those with MetS, total thiol and native thiol values were significantly lower in both psoriasis and control groups. FRS was significantly higher in psoriasis patients than in the control group and a significant negative correlation was found between total thiol and native thiol values. In conclusion, the presence of MetS and elevation of FRS, and the fact that thiol-disulfide homeostasis is impaired in favor of disulfide supports oxidative stress in the development of cardiometabolic comorbidities in psoriasis patients. Evaluation of thiol-disulfide homeostasis in psoriasis patients can be a useful and predictive method to predict which patients are at risk for cardiometabolic diseases and to create appropriate treatment options for these patients.

Key Words: psoriasis, metabolic syndrome, framingham risk score, thiol-disulfide homeostasis

Supported by: Turkish Association of Dermatology

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Tarihçe	3
2.1.3. Epidemiyoloji	3
2.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler	3
2.1.5. İmmünopatogenez	5
2.1.6. Klinik Özellikler	9
2.1.7. Histopatoloji	12
2.1.8. Tanı ve Hastalığın Şiddetinin Belirlenmesi	13
2.1.9. Tedavi	15
2.2. Psoriasis ve Komorbiditeler	24
2.3. Tiyol-Disülfid Dengesi	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA	47
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	55
KAYNAKLAR	56
EKLER	
EK 1: Gönüllü veri toplama formu	
EK 2: Psoriasis veri toplama formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AKŞ	Açlık kan şekeri
Ark.	Arkadaşları
ASH	Antijen sunan hücre
ASO	Antistreptolizin O
ATP III	Yetişkin Tedavi Paneli III (<i>Adult Treatment Panel III</i>)
BKİ	Beden kitle indeksi
CRP	C-reaktif protein
D	Disülfid
dbUVB	Dar-band Ultraviyole B
DH	Dendritik hücre
DKB	Diyastolik kan basıncı
DTNB	Ditiobis-2-nitrobenzoik asit
DYKİ	Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
DM	Diyabetes Mellitus
ESH	Eritrosit sedimentasyon hızı
EULAR	Avrupa Romatoloji Birliği (<i>European League Against Rheumatism</i>)
FDA	Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (<i>Food and Drug Association</i>)
FRS	Framingham Risk Skoru
GPP	Generalize püstüler psoriasis
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein (<i>High-density lipoprotein</i>)
Hgb	Hemoglobin
HLA	İnsan lökosit antijeni (<i>Human leukocyte antigen</i>)
HIV	İnsan immün yetmezlik virüsü (<i>Human immunodeficiency virus</i>)
HT	Hipertansiyon

ICAM	Hücre içi adezyon molekülü (<i>Intercellular adhesion molecule</i>)
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu (<i>International Diabetes Federation</i>)
IFN	İnterferon
Ig	İmmünoglobulin
IL	İnterlökin
İBH	İnflamatuvar barsak hastalıkları
K EDTA	Potasyum Etilendiamin tetraasetik asit
KOL	Kolesterol
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein (<i>Low-density lipoprotein</i>)
MED	Minimal eritem dozu
MetS	Metabolik Sendrom
MHC	Major histokompatibilite kompleksi (<i>Major histocompatibility complex</i>)
MI	Miyokard infarktüsü
NAYKH	Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (<i>National Cholesterol Education Programme</i>)
NT	Native Tiyol
PAŞİ	Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PNL	Polimorf nüveli lökosit
PP	Palmoplantar püstülozis
PPD	Tüberkülin deri testi (<i>Purified protein derivative</i>)
PsA	Psoriatik artrit
PUVA	Psoralen Ultraviyole A
ROR	Reaktif oksijen radikali
-SH	Sülfidril
SHK	Skuamoz hücreli karsinom
SKB	Sistolik kan basıncı

TG	Trigliserit
TGF	Dönüştürücü büyüme faktörü (<i>Transforming growth factor</i>)
Th	T helper
TNF	Tümör nekroz faktör (<i>Tumor necrosis factor</i>)
TT	Total Tiyol
UV	Ultraviyole
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü (<i>Vascular endothelial growth factor</i>)
VLA	Çok geç antijen (<i>Very late antigen</i>)
VYA	Vücut yüzey alanı
WBC	Beyaz küre (<i>White blood cell</i>)

TABLÖLAR

	Sayfa
2.1. Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) hesaplaması	15
6.1. Psoriasis ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı	35
6.2. Psoriasis ve kontrol grubu genel özellikleri	36
6.3. Psoriasis ve kontrol grubu sigara-alkol kullanım özellikleri	37
6.4. Psoriasis ve kontrol grubu laboratuvar verileri karşılaştırması	38
6.5. Psoriasis ve kontrol grubunda total tiyol, native tiyol, disülfid ve oranların ilişkisi	39
6.6. PAŞİ ve hastalık süresinin total tiyol, native tiyol, disülfid ve oranlar ile ilişkisi	40
6.7. PAŞİ ile FRS, CRP, WBC, nötrofil ilişkisi	41
6.8. PAŞİ ile sigara kullanımı ve PAŞİ ile MetS ilişkisi	41
6.9. Tüm katılanlarda sigara kullanımı ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi	42
6.10. Psoriasis ve kontrol grubunda sigara kullanımı ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi	42
6.11. Psoriasis ile kontrol grubunun MetS varlığı açısından karşılaştırılması	43
6.12. Psoriasis ve kontrol grubunda MetS ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi	44
6.13. Psoriasis ile kontrol grubunun FRS'ye göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması	44
6.14. Psoriasis ve kontrol grubunda FRS ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi	45
6.15. Psoriasis ve kontrol grubunda MetS ile FRS ilişkisi	45
6.16. Tüm katılanlarda ve ayrı ayrı gruplarda FRS ile sigara kullanımı arasındaki ilişki	46
6.17. Psoriasis ve kontrol grubunda CRP ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi	46

1. GİRİŞ

Psoriasis, toplumda sık görülen kronik seyirli, inflamatuvar, hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Etyopatogenezi multifaktöriyel olup oluşumunda genetik yatkınlığı olan bireylerde çevresel tetikleyiciler ve immün mekanizmalar rol oynamaktadır. Klinikte en sık vücutta kaşıntılı, iyi sınırlı, eritemli, gümüş renginde skuamlarla karakterize plak tip lezyonlarla karşımıza çıkmakla birlikte guttat, generalize ve lokalize püstüler, eritrodermik gibi farklı klinik varyantları da vardır (1).

Psoriasis tanısı için spesifik bir laboratuvar testi olmayıp tanı klinik ve histopatolojik değerlendirme ile konmaktadır. Hastalık şiddetini belirlemek adına en sık Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ) kullanılmakta; seçilecek tedavi yöntemleri de PAŞİ değerine göre belirlenmektedir (1).

Psoriasis T helper (Th)-1 sitokinlerinin baskın olduğu kronik bir inflamasyon zemininde gelişmektedir. Psoriasis eşlik eden diyabet, dislipidemi, kardiyovasküler, psikiyatrik, otoimmün hastalıklar ve inflamatuvar barsak hastalıklarının da etyopatogenesinde benzer inflamatuvar mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır. Bu komorbiditelerin sayısı gün geçtikçe artmakta olup psoriasis artık sistemik bir hastalık olarak düşünülmektedir (2).

Metabolik sendrom (MetS); diabetes mellitus (tip 2 veya insülin direnci), hipertansiyon (HT), hiperlipidemi ve santral obezitenin birlikte görüldüğü metabolik bir bozukluktur. MetS tanısı 2001 yılında Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATP III)'te belirlenen kriterlere göre konmaktadır (3). Psoriasis hastalarında MetS ve tüm komponentlerine yatkınlık artmıştır (4).

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri olan sigara kullanımı, obezite, dislipidemi, HT ve MetS prevalansı psoriasis hastalarında önemli ölçüde artmıştır. Framingham Risk Skoru (FRS) 30-74 yaş bireylerde 10 yıllık kardiyovasküler olay riskini gösteren önemli bir skorlama sistemidir. Psoriasis hastalarında FRS'nin arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (4).

Tiyoller, vücut oksidan-antioksidan dengesinin sağlanmasında önemli rolü olan, karbon atomuna bağlı sülfidril grubu (-SH) içeren organik bileşiklerdir. Sahip oldukları bu sülfidril grubu sayesinde kolaylıkla oksidasyon-redüksiyon

reaksiyonlarına girerek geri dönüşümlü disülfid bağları oluştururlar. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenir böylece tiyol-disülfid dengesi sürdürülmüş olur. Tiyol ve disülfid değerleri arasındaki oran vücuttaki oksidan-antioksidan durumun dengesini göstermektedir. Bu denge dinamik bir süreç olup karşılıklı reaksiyonlarla sürekli değişim göstermektedir (5).

Daha önce yapılan çalışmalarda tiyol-disülfid homeostazındaki bozukluğun diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, romatoid artrit gibi inflamatuvar hastalıkların ve psoriasis, liken planus, atopik dermatit, vitiligo gibi cilt hastalıklarının etyopatogenezinde yeri olabileceği gösterilmiştir (6). Bu çalışmada psoriasis hastalarında metabolik sendrom ve kardiyovasküler hastalık risk faktörleri tiyol-disülfid homeostazı ile birlikte değerlendirilerek psoriasis ve bu komorbiditelerin etyopatogenezinde oksidan-antioksidan mekanizmaların rolünü incelemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

2.1.1. Tanım

Psoriasis, çeşitli klinik bulgulara sahip; genetik, çevresel ve immünolojik faktörlerin etkileşimi ile oluşan kronik seyirli inflamatuvar bir cilt hastalığıdır (1).

2.1.2. Tarihçe

Psoriasis, bilinen en eski cilt hastalıklarından biridir. Hipokrates (MÖ. 460-377) “lepra” ve “psora” terimlerini kuru skuamlı erupsiyonlar için aynı anlamda kullanmıştır. 19. yüzyılın başlarında Robert Wilan (1757-1812) lepra ve psora terimlerinin ayrı antiteler olduğunu vurgulamış; 1841 yılında Ferdinand von Hebra (1816-1880) hastalığı ayrıntılarıyla tanımlamış ve “psoriasis” adını vermiştir (1, 7).

2.1.3. Epidemiyoloji

Psoriasis, toplumda sık görülen bir cilt hastalığı olup dünya genelinde 125 milyondan fazla kişiyi etkilediği tahmin edilmektedir (8). Batı toplumlarında yaklaşık %2-4 arasında görülen hastalığın prevalansı yaş, cinsiyet, yaşanılan coğrafya, etnik köken, genetik ve çevre faktörlerine bağlı olarak çeşitlilik göstermektedir (7, 9).

Hastalığın görülme sıklığı soğuk kuzey ülkelerinden sıcak tropikal bölgelere gidildikçe azalmaktadır (7). Kuzey Amerika ve Batı Avrupa’da sık; Japonlar ve Çinliler gibi sarı ırkta, Latin Amerikalılarda, Kızılderililerde, Eskimolarda ve siyah ırkta ise daha nadir görülmektedir (10). Literatürde bildirilen en yüksek prevalans %11,4 ile Norveç’tedir (11). Ülkemizdeki prevalansı ise %1,3’tür (12).

Psoriasis her yaşta görülebilmekle birlikte erişkinlerdeki görülme sıklığı çocuklardan fazladır. Hastalık başlangıç yaşı 20-30 yaş ve 50-60 yaş aralığında iki pik yapmaktadır. Hastaların yaklaşık %75’inde başlangıç yaşı 40 yaş öncesidir. Her iki cinsiyet eşit oranda etkilenmekte ancak kadınlarda erkeklere göre genellikle daha erken yaşta başlamaktadır (7).

2.1.4. Etiyoloji ve Tetikleyici Faktörler

Psoriasis etyopatogenezi multifaktöriyel olup oluşumunda genetik yatkınlık zemininde çevresel tetikleyiciler ve immün mekanizmalar sorumlu tutulmaktadır.

2.1.4.1. Genetik

Yapılan araştırmalarda psoriasis hastalarının %35 ila %90'ında pozitif aile öyküsü olduğu gösterilmiştir (7). Almanya'da yapılan bir çalışmada yaşam boyu psoriasis olma riski, anne veya babada hastalık varlığında %14, her ikisi de etkilenmişse %41, bir kardeş etkilenmişse %6 olarak bulunmuştur (13). İkiizler üzerinde yapılan çalışmalarda psoriasis görölme oranı tek yumurta ikiizlerinde %64, çift yumurta ikiizlerinde ise %15 bulunmuştur (14).

Histokompatibilite antijenleri (HLA) insan hücrelerinin yüzey antijenleridir ve onlara karşılık gelen kromozomal bölge majör histokompatibilite kompleksi (MHC) olarak adlandırılır. Psoriasis için bazı özđün gen loküsleri tanımlanmıştır. En sık saptanan kromozom 6p üzerinde MHC içindeki PSORS1 geni; hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur ve HLA-CW6 ile sıkıca ilişkilendirilmektedir (7).

Yapılan alışmalar sonucunda psoriasisin klinik bulguları benzer ancak başlangıç yaşı, patogenezi ve genetik özellikleri farklı olan iki tipi tanımlanmıştır. Erken başlangıçlı psoriasis tipinde (*Tip1* - 40 yaşından önce) HLA-CW6, HLA-B57 ve HLA-DR7 genel popölasyona göre daha sık saptanır ve ailesel geçiş belirgindir (15). Geç başlangıçlı tipte (*Tip2* - 40 yaşından sonra) genetik geçiş nadir, HLA ilişkisi zayıf olup en sık HLA-CW2 ve HLA-B27 birlikteliği bildirilmiştir (16, 17).

Klinik alt tiplere bakıldığında püstüler psoriasisde HLA-B17 ve HLA-B27; eritrodermik ve guttat psoriasisde HLA-B13 ve HLA-B17 ve psoriatik artritde HLA-B27 birlikteliği gösterilmiştir (18).

Tüm bu bulgular etiyolojide genetik faktörlerin önemini destekler niteliktedir.

2.1.4.2. Tetikleyici Faktörler

a. Enfeksiyonlar

Çeşitli enfeksiyonlar, özellikle bakteriyal enfeksiyonlar, hastalığın başlamasına veya alevlenmesine neden olabilmektedir. Guttat psoriasis, sıklıkla çocuklarda streptokokal farenjit ve perianal streptokokal dermatit ile ilişkilidir(19). İnsan immun yetmezlik virüsü tip 1 (HIV-1) de psoriasisde alevlenmelere neden olabilmektedir. HIV pozitif kişilerde psoriasis insidansı artmış olup HIV ilişkili psoriasis standart tedavilere dirençlidir (20).

b. Fiziksel travma

Psoriasisde en önemli tetikleyici faktörlerden biri de travmadır. Travmaya maruz kalan sağlam deride 10-20 gün sonra lezyon oluşması Koebner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak tanımlanmıştır (21). Psoriasis hastalarının yaklaşık %25'inde Koebner fenomeni pozitifdir (7). Deriye uygulanan her türlü travma bu yanıtı neden olabileceği gibi en sık kaşıma, hayvan veya artropod ısırığı, yanık, friksiyon, enjeksiyon, güneş yanığı, tatuaj ve aşı ile tetiklenir (22).

c. İlaçlar

Beta blokörler, lityum, antimalaryaller, terbinafin, kalsiyum kanal blokörleri, kaptopril, gliburid, granülosit koloni stimulan faktör, interlökin ve interferon tedavileri, non-steroid anti inflamatuvarlar ve lipit düşürücü ilaçlar psoriasis alevlenmesinde rol oynayabilmektedir. Sistemik steroidlerin hızlı kesilmesi püstüler psoriasis atağı gelişmesine veya plak psoriasis alevlenmesine neden olabilmektedir (7, 18). Puberte, menapoz, gebelik ve östrojen alımının da hastalığı aktifleştirebileceğine dair bilgiler mevcuttur (23).

d. Endokrin Faktörler

Hipokalseminin generalize püstüler psoriasis tetiklediği bilinmektedir. Vitamin D3 analogları psoriasis tedavisinde kullanılmasına karşın anormal vitamin D seviyeleri hastalığı kötüleştirebilmektedir. Gebelikte mevcut hastalık şiddetlenebilir veya impetigo herpetiformis de denilen generalize püstüler psoriasis atağı gelişebilir (7).

e. Stres

Stres hem hastalığın ilk ortaya çıkışında, hem de var olan hastalığın alevlenmesinde önemli rol oynamaktadır (7). Strese maruz kalan psoriasis hastalarında stres algılama eşiğinin düştüğü ve kortizol yanıtının arttığı gösterilmiştir (24). Stres aynı zamanda vazointestinal peptit ve substans P gibi nöropeptidleri artırarak hem inflamatuvar yanıtı, hem de keratinosit proliferasyonunu indüklemektedir (25). Yapılan çalışmalarda sigara ve alkol tüketiminin de hastalığı alevlendiren faktörler olduğu gösterilmiştir (26).

2.1.5. İmmünopatogenez

Psoriasis, 1980'lerin başlarına kadar epidermal keratinositlerden kaynaklanan bir hastalık olarak düşünölmüş; son 30 yılda patogeneizde ağırlıklı olarak T hücre aracılı adaptif immün yanıtın rol oynadığı gösterilmiştir (7). Siklosporin, metotreksat gibi T hücre proliferasyonunu ve sitokin salınımını baskılayan immünsupresif tedaviler ile psoriasisin iyileşmesi; psoriasisli olmayan sağlıklı bir donörden psoriasisli bir hastaya yapılan kemik iliğı nakli ile hastalığın gerilemesi; ağır kombine immün yetmezliğı olan farelere psoriatik hastaların lezyonsuz derisi ve otolog periferik beyaz kan hücrelerinin nakli ile farelerde psoriasis gelişmesi de bu durumu destekleyen çalışmalara örnektir (27). Günümüzdeki görüş ise psoriasisin tek bir hücre grubu tarafından oluşturulmadığı ve T lenfositler, dendritik hücreler, makrofajlar, mast hücreleri, nötrofiller ve keratinositler arasındaki karmaşık ilişkiler sonucu ortaya çıktığı görüşüdür (28, 29).

Psoriasisin karakteristik özellikleri epidermis ve dermiste inflamatuvar hücre infiltrasyonu, keratinosit proliferasyonu ve dermis damarlarında genişlemedir. Bu değişiklikler hem doğal hem de kazanılmış immün sistemin aktivasyonu sonucu ortaya çıkmaktadır (29).

Hastalığın ilk ortaya çıkışı, derideki antijen sunan hücrelerin (ASH) tetikleyici faktör veya antijenleri T hücrelerine sunması ve bu hücrelerden sitokin salınımı ile başlar. Genetik olarak predispoze bireyde çevresel tetikleyiciler veya antijenler ile temas sonrasında stres altında kalan keratinositlerden salgılanan çeşitli sitokinler ile epidermal (Langerhans) ve dermal (plasmasitoid ve myeloid) dendritik hücreler (DH) aktive olur (7). Bu hücreler deride hem antijen sunumunda görev alır hem de salgıladığı sitokinler ile immün yanıtın hangi yönde gelişeceğini belirler. Antijen DH içinde işlenir, küçük peptidler haline getirilir ve MHC peptidleri ile birleştirilerek hücre yüzeyine taşınır. Bu süreç immatür DH'nin matür hale gelmesine, migrasyon yeteneğı kazanarak lenf noduna gidip naif T hücrelerine antijen sunmasına olanak tanır(29). Hastalığın başlaması da bu antijen sunumu ile ASH ve T hücrelerinden salınan sitokinler ile olur (16).

Naif T hücreleri aldıkları uyarı ile ürettikleri sitokinlerin türü ve işlevine göre farklılaşma gösterirler. Psoriasisde T hücreleri, DH'den salgılanan sitokinlere göre Th1, Th17 ve Th22 olmak üzere 3 farklı tipe farklılaşır (7).

DH'den interferon (IFN) -gama ve interleokün (IL) -2 salınımı ile T hücreleri

Th1'e farklılaşır. Th1 tümör nekroz faktörü (TNF) -alfa, IFN-gama ve IL2 salgılayarak keratinositler ve dermal dendritik hücreler üzerinden inflamasyonu artırır (7); IL8 ile nötrofil aktivasyonunu sağlar (18).

Psoriasisde IFN-gama, IL2 gibi Th1 sitokinlerinin fazla buna karşılık IL4, IL10 gibi Th2'ye ait anti-inflamatuvar sitokinlerin az olması psoriasisin Th1 ağırlıklı bir hastalık olduğunu göstermektedir (7, 16, 18). Yapılan hayvan modellerinde Th1'den Th2'ye şift ile psoriasisin düzeldiğinin gösterilmesi bu düşünceyi destekler niteliktedir (18).

DH'den IL23 salınımı ile T hücresi Th17'ye farklılaşır. Son yıllarda IL23/Th17 yolağının psoriasis patogenezinde daha üstün role sahip olduğunu savunan görüşler bulunmaktadır (28). Th17 salgıladığı IL17A, IL17F, IFN-gama ve IL22 ile psoriasis patogenezinin karakteristik özelliği olan keratinosit proliferasyonunu ve nötrofil toplayıcı sitokinlerin salınımını stimüle eder (7). Psoriatik epidermiste IL17 salgılayan bazı T hücreleri sitotoksik özelliğe sahip olabilir; onlar Tc17 olarak nitelendirilmektedir (30).

Th22 salgıladığı IL22 ile keratinosit kaynaklı T hücre toplayıcı kemokinlerin salınımını artırır. Aynı zamanda dolaşan IL22 seviyesi hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (31, 32).

Aktifleşen T hücreleri lenf nodundan çıkarak lenfatik ve hematojen yolla dermise göç eder. Dermoepidermal bileşkede bulunan CD8+ sitotoksik hafıza T hücreleri çok-geç antijen (VLA) -1 salgılayarak tip 4 kollajeni bağlar bu sayede aktifleşen T hücrelerinin epidermal girişini kolaylaştırır ve psoriatik plak oluşumu başlamış olur (7).

Keratinosit proliferasyonu, psoriasisin en karakteristik özelliklerinden biridir ve psoriatik lezyonda normal deriye göre 50 kat artmıştır (27). Keratinositlerin aktivasyonu ve proliferasyonu öncelikle Th1 ve Th17'den salgılanan sitokinlerle başlamakta; nötrofil, makrofaj ve DH'lerden salgılanan kemokin ve sitokinler ile devam etmektedir (27). T hücrelerinden salgılanan IL20 ve IL22 epidermal proliferasyonu uyaran en önemli faktörlerdir. IL22 hem keratinosit proliferasyonunu hem de keratinositlerden beta-defensin gibi antimikrobiyal peptidlerin yapımını uyarır (29). Psoriasisde anormal keratinizasyon nedenli epidermal bariyer fonksiyonunun bozulmuş olmasına rağmen infeksiyon görülmemesinin nedeni bu peptidlerdir (33,

34).

Aktive keratinositlerden salgılanan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF) -alfa, nöronal büyüme faktörü, IL19, IL20 gibi mediyatörler daha fazla keratinosit proliferasyonuna ve maturasyonlarının farklılaşmasına neden olur (27). Normal deride keratinositlerin bazal tabakadan stratum korneuma doğru maturasyonu 28 günde olur. Bu maturasyonun son basamağı olan terminal farklılaşma, hücre çekirdeğini kaybettiği apoptotik bir süreçtir (27). Psoriatik lezyonlarda bu maturasyon süresi 5 güne kısalmıştır. Maturasyonun süresinin kısalması keratinositlerin terminal farklılaşmasının bozulması, granüler tabakanın yok olması ve stratum korneumda çekirdeklerini kaybetmemiş hücrelerin bulunması (parakeratoz) ile sonuçlanmaktadır (27). Aktive keratinositler aynı zamanda salgıladıkları kemoatraktanlar ile bir pozitif feed-back oluşturarak bölgeye daha fazla immün hücrenin göç etmesini böylece inflamatuvar yanıtın artmasını sağlar (27, 28).

Yoğun inflamasyon ve keratinosit proliferasyonundan sonra artmış anjiogenez psoriasis patogenezinde üçüncü anahtar basamaktır. İnflamatuvar zeminin stimülasyonu ve proanjiojenik faktörlerin aktivasyonu neticesinde vasküler endotelial hücrelerin fonksiyonu önemli ölçüde artmıştır (28). Keratinositlerden salgılanan anjiopietin, basit fibroblast büyüme faktörü ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi kemokinler de neoanjiogenezi stimüle etmektedir (7).

Nötrofillerin yeni lezyonlarda özellikle parakeratotik alanlarda yoğun; eski lezyonlarda sayıca az bulunması özellikle hastalığın erken döneminde önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. Nötrofiller epidermis ve stratum korneumu infiltre eder, salgıladığı lökosit esteraz enzimi ile keratinosit proliferasyonuna katkıda bulunur (29, 35). Aynı zamanda reaktif oksijen radikalleri (ROR) ve antimikrobiyal özelliğe sahip alfa-defensin salgılar, IL6 salınımı ile mevcut inflamasyonu stimüle eder (7). Histopatolojik incelemede nötrofillerin oluşturduğu intraepidermal püstüller (Kogoj'un spongioform püstülleri) ve stratum korneumda parakeratoz ile çevrilmiş nötrofil kümeleri (Munro mikroabseleri) erken dönem psoriasis için tanı koydurucudur (35).

Makrofajların patogeneze en önemli katkıları ise TNF-alfa'nın majör kaynağını oluşturmalarıdır. Aktive makrofajlar papiller dermiste, bazal membranın hemen altına yerleşir ve epidermise uzanarak hem direk temas hem de IL6 ve IL8

salgılayarak keratinositleri uyarırlar (27, 29, 35).

2.1.6. Klinik Özellikler

2.1.6.1. Kronik Plak Psoriasis

Kronik plak psoriasis, diğer adı ile psoriasis vulgaris, klinikte hastaların %90'ında görülen en sık psoriasis formudur (36). Klasik olarak simetrik yerleşimli, keskin sınırlı, belirgin eritemli, gümüş rengi skuamli plaklar ile karakterizedir. Plaklar sıklıkla diz, dirsek, el ve ayak dorsali gibi ekstansör yüzeylerde, saçlı deri, lumbosakral bölgede simetrik olarak yerleşir. Hastaların yaklaşık %45'inde genital bölge tutulumu da vardır (7).

Aktif inflamatuvar dönemdeki hastalık Koebner fenomeni olarak adlandırılan travmaya uğrayan yerlerde yeni lezyon çıkışı ile karakterizedir (36). Eritemli, skuamli plağın üstü künt bir bistüri ile kazınırsa skuamlar kuru, beyaz lameller halinde dökülür ve buna "Mum lekesi fenomeni" denir (37). Skuamlar kazınmaya devam ederse ortaya çıkan ıslak zeminde noktacık şeklinde kanama odakları görülür ve "Auspitz fenomeni" olarak adlandırılır. Bu bulgu histopatolojide görülen suprapapiller epidermise temas eden uzamış ve incelmış dermal papilla damarlarının uçlarına karşılık gelmektedir. Lezyonların rutin seyrinde veya tedavi sırasında plakların çevresinde açık renkli bir zon oluşabilir ve bu görünüm Woronoff halkası olarak adlandırılır (7).

2.1.6.2. Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis daha çok çocuklar ve adölesanlarda sıklıkla *Beta-hemolitik Streptokokal* bir üst solunum yolu enfeksiyonu sonrasında görülen çok sayıda eritemli, ince skuamli papül veya para büyüklüğünde plaklarla karakterize akut formdur. Genellikle kendi kendini sınırlayan bir seyirle 3-4 hafta içinde iyileşme gösterir (36). Hastaların yarısından fazlasında streptokokal enfeksiyon göstergesi olarak Antistreptolizin-O (ASO), Anti-Dnase B veya streptozim titresinde yükselme görülür (7).

2.1.6.3. Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasis, vücudun %75'inden fazlasını kaplayan diffüz eritem ve skuamlanma ile karakterize en nadir (%1-%2,25) ve en şiddetli formudur (1). Akut başlangıçlı veya mevcut plakların şiddetlenmesi ile gelişebilir. Ateş, halsizlik, miyalji

gibi sistemik semptomların yanısıra generalize vazodilatasyon ile hipotermi, hipoalbuminemi ve yüksek debili kalp yetersizliğine neden olarak hayati tehlike oluşturur (1, 36).

2.1.6.4. Püstüler Varyantlar

a. Generalize Püstüler Psoriasis (Von Zumbush psoriasis)

Generalize püstüler psoriasis (GPP) akut ataklarla seyreden, eritemli inflame deride yaygın monomorfik steril püstüllerle karakterize, nadir görülen bir psoriasis formudur (36). Genellikle hızlı kesilen sistemik steroid tedavisi, hipokalsemi ve enfeksiyonlar ile tetiklenir. Gebelikte alevlenen formun özel adı “impetigo herpetiformis”tir. Yüksek ateş ve halsizlik ile başlar, birkaç gün içinde püstüllerin açılması ile geniş deskuamasyonlara ve eritrodermiye yol açarak hayatı tehdit edebilir (7).

b. Palmoplantar Püstülozis

Palmoplantar püstülozis (PP), el ve ayak tabanına lokalize steril püstüller ve sarı-kahverengi maküllerle karakterizedir. Hastaların az kısmında vücutta veya palmoplantar bölgede eşlik eden psoriasis plakları görülebilir. GPP’den farkı sistemik semptomlara yol açmaması, sadece palmoplantar bölgeye lokalize ve kronik seyirli olmasıdır. Lokal enfeksiyonlar ve sigara en önemli tetikleyicisidir (7, 36).

c. Akrodermatitis Kontinua (Hallopeau Hastalığı)

Akrodermatitis kontinua, sıklıkla el nadiren ayak parmaklarının distal falanklarından başlayıp proksimale doğru yayılan steril püstüllerle karakterize nadir görülen kronik seyirli püstüler formudur. En sık tırnak kenarında başlar, zamanla deskuame olur ve proksimale doğru ilerler. Tırnak yatağında ve matrikste de oluşan püstüller onikodistrofiye ve tırnak plağı kaybına yol açabilir (7, 37).

2.1.6.5. Özel Bölgeler

a. Saçlı Deri Psoriasis

Saçlı deri, psoriasisin en önemli tutulum alanlarından. Sıklıkla oksipital ve frontal bölgede görülen keskin sınırlı kalın skuamlı plaklar retroaurikular bölgeye,

alna ve enseye doğru ilerleyebilir, tüm saçlı deri tutulabilir. Seboreik dermatit, tinea kapitis gibi saçlı deriyi tutan diğer hastalıklarda da görülen pitriazis amiantaseanın (kıl shaftına sıkıca yapışmış kalın skuamalar) en sık nedeni saçlı deri psoriasisidir (7, 14).

b. İnvers Psoriasis

Psoriasisin aksiller, inguinal, inframamarian, intergluteal ve retroaurikular kıvrımlarda görülen keskin sınırlı, parlak eritemli ince plaklarla karakterize özel formu “İnvers Psoriasis” olarak adlandırılır. Sıklıkla ortasında fissür oluşur ve skuam eşlik etmez. Lokalize dermatofitler, kandidal ve bakteriyel enfeksiyonlar tetikleyici olabilir (7).

c. Oral Mukoza

Psoriasisde mukozal tutulum sık olmamakla birlikte püstüler formlar olan GPP ile akrodermatitis kontinua ve eritrodermik psoriasisde sıklıkla dil üzerinde ve bukkal mukozalarda migratuvar anüler eritemli plaklar ile seyreden anulus migrans veya coğrafik dil görülebilir (7).

d. Tırnak Psoriasis

Psoriasis hastalarının %10-80’inde tırnak tutulumu olur. Sıklıkla el tırnakları tutulmakla birlikte nadiren ayak tırnakları da tutulabilir. Tırnak matriksi, tırnak yatağı ve hiponişyumda olan histopatolojik değişiklikler klinikte farklı görünümlere yol açar. Proksimal tırnak matriksinde oluşan küçük parakeratotik odaklar “pitting” denilen tırnak üzerinde küçük çukurcuklara neden olur (7). Alopesi areatada görülen pittingden, çukurcukların dağılımındaki düzensizlik ve boyutlarındaki farklılık ile ayırt edilir (38). Tırnak yatağındaki psoriatik değişiklikler “yağ lekesi” veya “salmon lekesi” olarak adlandırılan tırnak ortasında yağlı-kırmızı lekeler şeklinde görülür. Tırnak plağının tırnak yatağından ayrılması ile hiponişyum altına hava girmesi sonucu oluşan distal onikoliz ve subungal hiperkeratoz ise distal tırnak yatağındaki parakeratoz sonucunda oluşur (7, 38). Kapiller fragilite artışı sonucu splinter hemorajiler de görülebilir (7). Erken başlangıçlı ve familyal olgularda tırnak tutulumu artmış hastalık şiddeti ile ilişkilidir(14). Tırnak tutulumu olan hastalarda psoriatik artrit insidansı da artmıştır (7, 14, 36).

2.1.6.6. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PsA), psoriasis hastalarının yaklaşık %7-40'ında görülen, romatoid faktör negatif inflamatuvar bir artropatidir (39, 40). Hastaların çoğunda önce psoriasis lezyonları başlamakta olup artrit gelişimi için geçen süre ortalama 10-15 senedir (41, 42). Ancak hastaların yaklaşık %10-15'inde artrit, psoriasis lezyonlarından önce oluşur (7, 36). PsA gelişiminde psoriasis gibi çeşitli genetik, çevresel ve immünolojik faktörler rol oynar. Genetik incelemelerde en sık (%40-50 oranında) HLAB27 pozitifliği gösterilmiştir (41). Aynı zamanda tırnak tutulumu olan ve kliniği şiddetli seyreden psoriasis olgularında PsA insidansı artmaktadır (40). Erken başlangıç, kadın cinsiyet, poliartiküler tutulum, genetik yatkınlık ve erken dönemde radyografik değişikliklerin oluşması ise şiddetli artrit risk faktörlerini oluşturur (7).

PsA tutulan bölgeye göre 5 ana gruba ayrılır (43):

1. Romatoid artrit benzeri poliartiküler simetrik artrit (%5-20)
2. Oligo-monoartrit, asimetrik artrit (%70-80)
3. Distal interfarengal eklem tutulumu baskın artrit (%10)
4. Spondiloartrit (%5-20)
5. Artritis mutilans (nadir)

PsA'da artrit yanısıra juksta-artiküler tendonların inflamasyonu ile tendinit ve tendonların kemiğe yapıştığı yerin inflamasyonu ile entezit görülebilir. Parmakların distal ve proksimal interfarengal eklemlerinin birlikte tutulması ile "sosis parmak" olarak adlandırılan tüm parmakta şiddetli eritem, ödem ve hassasiyet ile seyreden daktilit tablosu oluşur (7).

PsA için birçok yeni tedavi modaliteleri geliştirilmesine rağmen hastalık ilerleyici eklem hasarına neden olarak kalıcı deformite ve morbiditelere yol açabilmektedir. Bu nedenle psoriasis hastalarının eklem tutulumu adına doğru sorgulanmaları ve muayeneleri morbiditelerin önlenmesi adına önem taşımaktadır.

2.1.7. Histopatoloji

Psoriasis histopatoloji lezyonunun tipine, süresine ve lokalizasyonuna göre değişkenlik gösterir (7, 44). "Aktif lezyon" olarak adlandırılan tam gelişmiş bir guttat lezyon veya genişlemekte olan bir psoriatik plağın marjinal zonunda görülen histopatolojik bulgular psoriasis için tanı koydurucudur (7).

Erken dönemde papiller dermis kapillerinde elongasyon ve dilatasyonla birlikte ödem; lenfosit, makrofaj ve nötrofillerin oluşturduğu hafif perivasküler infiltrasyon görülür. Bu dönemde epidermal değişiklik minimaldir (7, 45).

Zamanla epidermal hiperplazi artar; stratum granulosum tabakası hiç görülmezken stratum korneum tabakasında “parakeratoz” olarak nitelendirilen yassı çekirdekli keratinositler görülür. Bu epidermal turnover zamanının kısaldığının bir göstergesidir. Keratinositler hızla proliferer ve matüre olur ancak terminal diferansiyasyon safhası tamamlanamaz. Diferansiye olamamış, çekirdeklerini sıkıca tutan keratinositlerden korneositlerin birbirine sıkıca yapışmasını sağlayan ekstraselüler lipit salınımı daha az olur. Adezyonu zayıflamış stratum korneum klinikte psoriasis lezyonlarının karakteristik skuamalarını oluşturur (7, 45).

İlerlemiş lezyonlarda dermisteki infiltrasyon daha yoğun hale gelir ve ağırlıklı olarak T lenfosit ve makrofajlardan oluşur. Dermal kapillerler daha dilate ve kıvrımlı şekilde uzamış papilla uçlarına kadar uzanır. Burada kılcal damarlar suprapapiller bölgelerin incilmesi nedeniyle bazal membran keratinositleri ile temas halindedir. Bu durum klinikte kendini Auspitz fenomeni olarak göstermektedir (7). Epidermiste regüler akantoz (stratum spinosum kalınlaşması), rete sırtlarında regüler uzama ve suprapapiller plağın incilmesi ile karakterize “psoriaziform hiperplazi” görülür. Parakeratoz daha belirgin hale gelmiştir. Nötrofillerin hiperplazik epidermis içinde küme oluşturması ile “Kogoj’un spongioform püstülü”, stratum korneumda parakeratotik odaklar içinde küme oluşturması ile “Munro mikroabseleri” oluşur. Bu iki bulgu da psoriasis için patognomiktir (7, 44, 45).

Psoriasisın püstüler formlarında nötrofilik infiltrasyon hakimdir ve ana histopatolojik bulgu intraepidermal püstüllerdir. Kogoj’un spongioform püstülleri ve Munro mikroabseleri daha belirgin ve büyüktür. Dermiste mikst inflamatuvar infiltrasyon görülebilir (7, 44).

2.1.8. Tanı ve Hastalığın Şiddetinin Belirlenmesi

Psoriasisde tanı ayrıntılı anamnez ve dermatolojik muayene, hastalığa özgü fenomenler ve histopatolojik inceleme yardımı ile konur. Tanı koydurucu spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. Nonspesifik olarak C-reaktif protein (CRP), makroglobulin, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH) hastalığın aktivitesine, yaygınlığına ve şiddetine bağlı olarak artmaktadır. Yaygın ve geniş lezyonu olan

hastalarda hızlı epitel proliferasyonu sonucu artmış nükleik asit seviyesine bağlı olarak hiperürisemi ve folat eksikliği görülebilmektedir (36). Guttat psoriasis olgularında boğaz kültüründe streptokok üreme sıklığında artış; kanda ASO, Anti-Dnase B ve streptozim titresinde yükselme görülür (7).

Hastalığın şiddetinin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler birlikte kullanılır. En sık kullanılan yöntemlerden biri eritem, skuam ve endürasyonu anatomik lokalizasyonuna göre değerlendiren PAŞİ'dir. Bu değerlendirmede baş (h), üst ekstremiteler (u), gövde (t), alt ekstremiteler (l) olmak üzere dört bölgede lezyonların kapladığı vücut yüzey alanı (A) 0-6 arasında (1=%10'dan az, 2=%10-29, 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70-89, 6=%90'dan çok); eritem (E), endürasyon (I) ve deskuamasyon (D) şiddeti 0-4 arasında skorlanmaktadır. $PAŞİ = 0,1x(Eh+Ih+Dh)xAh + 0,2x(Eu+Iu+Du)xAu + 0,3x(Et+It+Dt)xAt + 0,4x(El+Il+Dl)xAl$ formülüne göre her bölgenin kat sayısı (baş=0,1; üst ekstremiteler=0,2; gövde=0,3; alt ekstremiteler=0,4), lezyonların bölgede kapladığı yüzey alanı skoru (A) ve eritem, endürasyon, deskuamasyon skorlarının toplamı çarpılır. Her bölge için ayrı ayrı elde edilen şiddet değerlerinin toplanması ile PAŞİ skoru elde edilmiş olur. Maksimum PAŞİ skoru 72'dir (46, 47) (Tablo 2.1'de gösterilmiştir).

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde diğer bir ölçek lezyonların vücutta kapladığı alanın yüzde olarak ifade edildiği vücut yüzey alanı (VYA)'dır. VYA, genellikle PAŞİ'nin yapılamadığı durumlarda kullanılan pratik bir yöntemdir. Psoriasisin hasta üzerindeki emosyonel etkisi de hastalığın şiddetini arttıran ayrı bir parametredir. Bunu ölçmek adına hastalığın yaşam kalitesi üzerine etkisinin hasta tarafından değerlendirildiği Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ) kullanılır (47).

Tüm bu değerlendirmeler ile $VYA \leq 10$, $PAŞİ \leq 10$ ve $DKYİ \leq 10$ ise psoriasis hafif şiddetli olarak kabul edilir. $VYA > 10$, $PAŞİ > 10$ ve $DKYİ > 10$ ise hastalık daha yaygındır ve şiddetli olarak kabul edilir. $VYA \leq 10$ ve $PAŞİ \leq 10$ ancak $DKYİ > 10$ olması hastalığın hasta üzerindeki olumsuz etkisini yansıtır ve orta-şiddetli hastalık olarak kabul edilir. Özellikle görünür alan, saçlı deri ve genital bölge tutulumu, palmoplantar tutulum, en az iki tırnakta onikoliz olması, dirençli plakların varlığı, eklem tutulumu, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetlerin günlük hayatı etkilemesi hastaları olumsuz etkileyen durumlardır (47).

Tablo 2.1. Psoriasis Alan Şiddeti İndeksi (PAŞİ) hesaplaması.

Plak Karakteristiği	Lezyon Skoru	Baş	Üst Ekstremiteler	Gövde	Alt Ekstremiteler
Eritem (E)	0=yok 1=hafif				
Endürasyon (I)	2=orta 3=şiddetli				
Deskuamasyon (D)	4=çok şiddetli				
Her bölge için eritem endürasyon ve skuam skorunun toplamı hesaplanmalı					
Lezyon skoru					
Etkilenmiş alan yüzdesi	Alan skoru	Baş	Üst ekstremiteler	Gövde	Alt ekstremiteler
Lezyonların kapladığı vücut yüzey alanı	0=%0				
	1=%1-9				
	2=%10-29				
	3=%30-49				
	4=%50-69				
	5=%70-89				
6=%90-100					
Her bölge için toplam lezyon skoru her bölgenin etkilendiği alan skoruna çarpılır					
Subtotal skor					
Vücut yüzey alanı		x0,1	x0,2	x0,3	x0,4
Toplam skor					
PAŞİ skoru hesaplanması için subtotal skor bölgelere uygun vücut yüzey alanı ile çarpılır					

2.1.9. Tedavi

Psoriasis tedavisi hastalık şiddeti ve eşlik eden komorbiditeler birlikte değerlendirilerek planlanır. Hafif şiddetli, sınırlı yayılım gösteren psoriasisde topikal

tedavi veya dirençli durumlarda fototerapi tercih edilir. Orta şiddetli hastalıkta ise fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler, biyolojik tedaviler veya kombinasyon tedavileri kullanılır (47).

2.1.9.1. Topikal Tedavi

Hafif şiddetli ($VYA \leq 10$, $PA\dot{S}\dot{I} \leq 10$ ve $DYK\dot{I} \leq 10$) ve sınırlı tutulum olan hastalıkta ilk aşamada topikal tedaviler tercih edilir. Topikal tedavide ilk seçenek kortikosteroidler, D vitamini analogları, kortikosteroid/D vitamini analogu kombine preparatı, tazaroten ve topikal kalsinörin inhibitörleridir. İkinci seçenek ilaçlar salisilik asit ve antralin, destekleyici olarak da nemlendiricileri içerir. Bunlar tek başına veya fototerapi ve sistemik tedavilerle kombine şekilde kullanılabilir (47). Topikal tedavi etkinliği hasta uyumuna bağlıdır.

2.1.9.1.1. Kortikosteroidler

Sınırlı ve hafif şiddetli hastalıkta birinci tedavi seçeneğidir. Anti-inflamatuvar, anti-proliferatif, immüsupresif ve vazokonstriktif etki gösterir. Vazokonstriktif etkilerine göre yedi güç sınıfına ayrılırlar (48). Plakların lokalizasyonu ve klinik özelliklerine göre topikal kortikosteroid seçimi yapılır. Ekstremiteler ve gövdedeki kalın, kronik plaklarda yüksek güçte; yüz, kıvrım yerleri ve bebeklerde sınırlı süre ile düşük güçte kortikosteroidler tercih edilir. Lokal ve sistemik yan etkileri olması nedeniyle çok güçlü ve güçlü kortikosteroidlerle günde 1 kez uygulama ile en fazla 4 hafta hastalık kontrol altına alındıktan sonra daha zayıf güçte kortikosteroidlerle uygulama sıklığı haftada 1-2 güne düşerek devam edilmelidir. En sık görülen yan etki atrofi ve sistemik emilim riski olup kortikosteroidin gücü arttıkça yan etki riski de artmaktadır. İdamede düşük güçte kortikosteroid kullanımı, aralıklı ve diğer kortikosteroid dışı preparatlarla kombine kullanım bu yan etkileri azaltmak için uygulanan yöntemlerdir (47).

2.1.9.1.2. D Vitamini Analogları

Topikal D vitamini analogu olarak kullanılan kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol, hafif şiddetli hastalıkta topikal kortikosteroidlerle birlikte ilk tedavi seçeneğini oluşturur. D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe ederek etki gösterir. Önerilen kullanım şekli günde 2 kez uygulama olup idamede kortikosteroidlerle kombine veya dönüşümlü olarak

kullanılması her iki ilacın yan etkisinin azalıp etkinin artmasını sağlar. Bu uygulamayı kolaylaştırmak ve hasta uyumunu arttırmak adına kalsipotriol-betametazon dipropiyonat kombine preperatları kullanılmaktadır (47).

2.1.9.1.3. Tazaroten

Tazaroten, topikal bir retinoid türevi olup antipsoriatik etkisini keratinosit hiperproliferasyonu ve farklılaşmasını sınırlayarak ve inflamatuvar mediatörlerin salınımını inhibe ederek göstermektedir (47, 49). Lokal iritasyon etkisinden dolayı günde 1 kez, yalnızca lezyon üzerine, kortikosteroid veya nemlendiricilerle kombine, gün aşırı veya 30-60 dakikalık kısa kontakt tedavi şeklinde uygulanması önerilmektedir (47).

2.1.9.1.4. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus, 2 yaş ve üzeri çocuklarda ve erişkinlerde atopik dermatitin topikal tedavi seçenekleri arasındadır. Psoriasisde özellikle kortikosteroid kullanımının görece riskli olduğu yüz ve kıvrım yerlerinde sık tercih edilmektedir. Bunlar etkilerini başta IL2 olmak üzere çeşitli inflamatuvar sitokinlerin salınımını baskılayarak gösterirler. Günde 2 kez kullanımı önerilmektedir. En sık yan etkileri uygulama yerinde kaşıntı ve yanma olup kullandıkça azalma gösterir. İnsanlarda kanıtlanan veri olmamasına rağmen Ultraviyole (UV) ile kombinasyonunda karsinojenite riskinde artış olabileceği için fototerapi alan hastalarda dikkatli kullanımı önerilmektedir (47).

2.1.9.1.5. Diğer Topikal Tedaviler

Psoriasis hastalarının günlük cilt bakımlarında nemlendiricilerin düzenli kullanımı önerilmektedir. Etkinlikleri ile ilgili veriler sınırlı olmakla birlikte topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanımının ihtiyaç duyulan steroid miktarını azalttığı gösterilmiştir (50).

Kalın ve dirençli plaklarda stratum korneum tabakasındaki pH'ı düşürüp keratinositlerin birbirine bağlanmasını zayıflatarak keratolitik etki gösteren salisilik asit kullanılmaktadır. Nemlendiriciler ve topikal kortikosteroidlerle birlikte %5-10 konsantrasyonda kullanılabilir (47). Bu sayede diğer topikal ajanların ve fototerapinin plaklara penetrasyonu arttırılmış olur (7). Sistemik emilim sonucu oluşturabileceği

toksosite riskinden dolayı yaygın hastalıkta, hepatik ve renal yetersizliği olanlarda, sistemik salisilik asit preparatı kullananlarda dikkatli olunmalıdır (47).

2.1.9.2. Fototerapi

Fototerapi, hafif şiddetli dirençli ve orta-şiddetli hastalıkta tek başına veya kombine tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Etkisini anti-proliferatif, anti inflamatuvar, immünsupresif ve immünmodülatör mekanizmalar ile gösterir. Klasik psoriasis fototerapisinde UVB (dar veya geniş band) ve UVA [oral veya topikal psoralen duyarlandırması ile (PUVA)] kullanılmaktadır. Son dönemde sınırlı lezyonu olanlarda hedefe yönelik 308 nm excimer lazer de etkili şekilde kullanılmaktadır (7, 47).

Fototerapi öncesi tüm hastalar kazanılmış ve genetik fotosensitif hastalıklar, fotosensitif ilaç kullanımı, melanom ve melanom dışı deri kanseri öyküsü, displastik nevüs varlığı, gebelik ve emzirme açısından sorgulanmalı; hastaların detaylı dermatolojik muayeneleri yapılmalıdır (51).

UVB tedavisine başlamadan önce ciltte pembe renkte görülebilir bir eriteme yol açan en düşük ışımaya dozu olan minimal eriteme dozu (MED) hesaplanmalıdır. UVB'nin başlangıç dozu yanık riskini azaltmak için MED'in %35-75'i arasında olmalıdır. Etkin bir tedavi için haftada 2-3 kez uygulama yapılması; klinik olarak saptanabilir düzeyde minimal eriteme sağlayabilmek için her uygulama sonrası %10-20 civarında doz artışı yapılması önerilmektedir. Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmelidir. Gebelerde, emzirenlerde ve çocuklarda etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemidir (47).

Dar-band UVB (dbUVB) tedavisine yanıtın yetersiz olduğu veya PAŞİ'nin yüksek olduğu durumlarda PUVA tedavisi tercih edilebilir. UVA öncesi hasta topikal veya oral psoralen ile duyarlandırılır. En sık kullanılan duyarlandırıcı 8-metoksipsoralendir. Lezyon yaygınlığı ve yerine göre topikal olarak krem, immersiyon veya banyo uygulaması tercih edilebilir. PUVA'nın kronik yan etkilerinden olan katarakt gelişimini engellemek için oral uygulamadan sonra hastalar UV absorban gözlük ile en az 12 saat gözlerini korumalıdır. Gebe ve emzirenlerde PUVA kontraendikedir. Çocuklarda, 12 yaş üzerinde yaygın ve dbUVB'ye dirençli olgularda kısa süre uygulanabilir. Geriatrik hastalarda çok çeşitli ilaç kullanımı nedeniyle PUVA yerine öncelikle dbUVB tercih edilmelidir (47).

Fototerapinin psoriasis tedavisinde kullanılan sistemik ajanlardan asitretin ile kombinasyonu önerilirken; siklosporin ile kombinasyonu kontraendikedir. Bir hastanın hayat boyu alacağı UVB seansı 350'yi; PUVA seansı 200'ü geçmemeli; hastalar tüm hayatları boyunca gelişebilecek deri karsinomu açısından takip edilmelidir (47).

2.1.9.3. Sistemik Tedaviler

Orta ve şiddetli (VYA>10, PAŞİ>10, DYKİ>10 veya VYA≤10, PAŞİ≤10, DYKİ>10) hastalıkta veya topikal tedavi ve fototerapiye dirençli olguların tedavisinde sistemik konvansiyonel tedaviler tercih edilmelidir.

2.1.9.3.1. Metotreksat

Metotreksat, 1971 yılından beri psoriasis tedavisinde *Food and Drug Association (FDA)* onayı ile kullanılan; psoriasisin tüm klinik formları ve psoriatik artritte etkili birinci basamak sistemik tedavi seçeneklerindedir (7). Bir folik asit analogu olarak dihidrofolat redüktazı inhibe eder ve DNA sentezini engellemiş olur. Keratinosit proliferasyonunu baskılayarak anti-proliferatif; T hücre apoptozunu indükleyerek, nötrofil kemotaksisi ve TNF-alfa, IL1 gibi sitokinlerin salınımının engelleyerek anti-inflamatuvar etki gösterir. Tek başına kullanıldığında etkisi siklosporine göre geç başlar ancak etkinlikleri aynı bulunmuştur. Fototerapi veya biyolojik ajanlar ile kombine kullanımı etkinliğini arttırmaktadır (47).

Metotreksat haftada tek doz oral veya subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. 5-10 mg/hafta dozunda başlanıp klinik yanıtı göre 7,5-20 mg/hafta olacak şekilde idame doz ile devam edilir. Etkinliğin ortaya çıkması için ortalama 1-7 hafta beklenmeli, remisyon elde edildikten sonra uzun süre etkili en düşük doz ile devam edilmelidir (7, 47).

Tedaviye başlamadan önce hastalar tam kan sayımı, karaciğer enzimleri, böbrek fonksiyonları, gebelik testi, viral hepatit ve HIV belirteçleri, tüberkülin deri testi (PPD), akciğer grafisi ve karaciğer ultrasonu ile değerlendirilmeli; uygun takip aralıklarında bu tetkikler yinelenmelidir. Kronik alkol tüketimi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, diyabet, obezite, hiperlipidemi, hepatotoksik ajan maruziyeti, kronik karaciğer hastalığı gibi risk faktörlerinin varlığında başlangıçta ya da tedavinin ilk 2-6 ayı içinde başlangıç karaciğer biyopsisi, kümülatif doz 1-1,5 gr'a ulaşınca

kontrol biyopsisi yapılmalıdır. Düşük riskli hastalarda 1-3 ayda bir tekrarlanan karaciğer enzimlerinde 12 ay içinde 9 taneden 5'inde yükseklik olması veya albümin düzeyinin düşük olması durumunda veya kümülatif metotreksat dozu 3,5-4 gr'a ulaşınca karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir (47).

Mide bulantısı, kusma, ağızda yara, baş ağrısı, halsizlik gibi yan etkiler sık görülmekte; daha nadir ancak ciddi yan etkiler olan hepatotoksisite, nefrotoksisite, pulmoner toksisite ve miyelosupresyon açısından hastalar dikkatle takip edilmelidir. Tedaviye metotreksat alımından 24 saat sonra folik asit desteğinin eklenmesinin gastrointestinal yan etkileri ve toksisiteyi azalttığı gösterilmiştir. Gebelik kategorisi X olan metotreksat hem kadın hem erkek için teratojeniktir. Her iki cinsiyet için de tedavi süresince ve tedavi sonrası 3 ay boyunca mutlak kontrasepsiyon önerilmektedir (47).

2.1.9.3.2. Siklosporin

Siklosporin sistemik bir kalsinörin inhibitörü olup T hücrelerin aktivasyonunu, dolayısı ile IL2 yapımını bloke ederek etki gösterir. Güçlü immüsupresif etkisinin yanı sıra keratinosit proliferasyonunu da azaltmaktadır. Psoriasis tüm klinik varyantlarında kısa sürede etki elde etmek istenildiğinde tercih edilir. Önerilen başlangıç dozu 2,5 mg/kg/gün, günde 2 doza bölünerek alınır. İhtiyaç halinde dozda 2. haftadan itibaren 0,5-1 mg/kg artışlar yapılabilir. En fazla 12 hafta etkili olduğu dozda kullanılması sonrasında azaltılıp kesilmesi, toplam kullanım süresinin 2 yılı geçmemesi önerilmektedir. Kullanımında kombinasyondan ziyade tek başına aralıklı tedavi veya asitretin ile ardışık tedavi önerilmektedir. İmmüsupresif etkisinden dolayı fototerapi, metotreksat ve biyolojik ajanlarla kombinasyon önerilmemektedir (47).

Siklosporinin en önemli yan etkileri immüsupresyon, nefrotoksisite ve HT'dir. Nefrotoksisite ve HT, doz ve süre bağımlı olarak gelişir. Siklosporin böbreğe giden afferent arteriyollerde vazokonstrüksiyon yaparak glomeruler filtrasyon hızını azaltır, serum üre ve kreatinin düzeyleri artarken kreatinin klirensi azalır. Genellikle iki yan etki de ilacın kesilmesiyle geriler (47). Ancak nadir de olsa tübüler atrofiye neden olarak kalıcı hasarlar bırakabilir (7). Gerekli durumlarda siklosporinin neden olduğu HT tedavisinde anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri ve tiazid diüretikler yerine nifedipin gibi bir kalsiyum kanal blokörünün kullanılması önerilir. Siklosporinin güçlü bir immüsupresif olması enfeksiyon ve maligniteye yatkınlık oluşturmaktadır. Fototerapi öyküsü (özellikle PUVA) olan psoriasis hastalarında

skuamoz hücreli kanser (SHK) gelişme sıklığını arttırdığı görülmüştür (7). Diğer yan etkileri gingival hiperplazi, hipertrikoz, hiperlipidemi, baş ağrısı, bulantı ve kusmadır (47). Siklosporinin gebelik kategorisi C olup, şiddetli püstüler psoriasis olgularında kullanılabilirliğini gösteren çalışmalar mevcuttur (52).

2.1.9.3.3. Asitretin

Etretinatın aktif metaboliti olan asitretin psoriasis tedavisinde kullanılan tek retinoid türevidir. Keratinosit proliferasyonunu, VEGF yapımını, nötrofillerin kemotaksisini ve aktivasyonunu baskılayarak anti-psoriatik etki gösterir. Diğer konvansiyonel ve biyolojik tedaviler gibi immunsupresif ve sitotoksik değildir. Önerilen başlangıç dozu 25 mg/gündür. Gerekirse doz keilit ve kserozis oluşana kadar 2 haftada bir arttırılabilir. Optimal doz aralığı 25-50 mg/gün veya 0,3-05 mg/kg/gündür. Plak psoriasisde etkisi geç ortaya çıktığı için kombinasyon tedavileri önerilmekteyken, püstüler psoriasisde tek başına hızlı ve etkin olması ile ilk tedavi seçeneği olarak kullanılmaktadır. Püstüler psoriasis olgularında başlangıç dozu 0,5-1 mg/kg/gün olup alevlenmelere karşı bu dozda idame edilmesi önerilmektedir (47, 52).

Asitretin kullanımı planlanan her hasta karaciğer ve böbrek hastalıkları açısından değerlendirilmeli, hastaların ilaç kullanımı ve alkol bağımlılığı sorgulanmalıdır. Tedavi öncesinde hastaların tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, açlık kan şekeri ve lipit panelleri değerlendirilmeli, önce aylık daha sonra üç aylık aralıklarla bu tetkikler yinelenmelidir. Kadın hastalarda her kontrolde gebelik testi yapılmalıdır. İlk 2-8 haftada gelişen karaciğer enzimlerinde %15 oranında artış beklenen bir etkidir ve genellikle geçicidir. Ancak bu artış normalin 2 katı olur ise doz azaltılmalı, 3 katı olur ise tedaviye ara verilmelidir. Transaminazlarda ciddi artış olması durumunda hepatotoksisiteden şüphelenilmeli ve tedavi kesilerek ilgili uzman görüşü alınmalıdır. Diğer yan etkiler doz bağımlı ve geçici olup kserozis zemininde gelişen keilit, burunda kuruluk ve kanama, gözde ve ağızda kuruluk, avuç içi ve ayak tabanında soyulma, saç dökülmesi ve tırnak etrafında piyojenik granülomdur. Asitretinin gebelik kategorisi X olup, kadınlarda güçlü teratojenik etkiye sahiptir. İlacın kullanımı ve kesilmesinden 3 yıl sonraya kadar mutlak kontrasepsiyon önerilmektedir (47).

2.1.9.4. Biyolojik tedaviler

Psoriasis patogenezinde inflamatuvar mekanizmaların ve sitokinlerin öneminin anlaşılması ile son yıllarda direk bu sitokinleri hedef alan tedavi seçenekleri geliştirilmiştir. Ülkemizde psoriasis tedavisi için onaylı olarak kullanılan biyolojik ajanlar anti-TNF (etanersept, adalimumab, infliksimab, sertolizumab), anti-IL23/23 (ustekinumab) ve anti-IL17A (sekukinumab, iksekizumab) etki göstermektedir.

Biyolojik ajanlar; konvansiyonel sistemik tedavilere veya fototerapiye dirençli veya bu tedavilerin kontrendike olduğu orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde endikedir. Tedaviye başlamadan önce tüm hastaların detaylı dermatolojik muayenesi yapılmalı, daha önce kullanılan tedaviler ve bu tedavilerin sonuçları, varsa kesilme nedenleri not edilmelidir. Her hasta tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, ESH ve CRP değerleri, viral hepatit ve HIV belirteçleri, tam idrar tetkiki, PPD (istenebiliyorsa Quantiferon) ve akciğer grafisi ile değerlendirilmelidir. Hastalar akut ve kronik enfeksiyon, geçirilmiş tüberküloz ve enfekte kişi ile yakın temas, kendinde ve 1.derece akrabalarında demiyelinizan hastalık varlığı açısından sorgulanmalıdır. Aktif enfeksiyon, tüberküloz, malignite, demiyelinizan hastalık ve 3. ve 4. derece konjestif kalp yetmezliğinde biyolojik ajanlar kullanılmamalıdır (47).

Anti-TNF'lerin ve ustekinumabın gebelik kategorisi B'dir. Biyolojik ajanların gebelikte kullanımları ile ilgili sınırlı veri bulunmakla beraber ülkemizde yayınlanan son tedavi kılavuzunda doğurganlık çağındaki kadınlarda tedavi sırasında ve sonrasında 6 ay boyunca kontrasepsiyon önerilmektedir (47). Pediatrik popülasyonda ise 4 yaş üzerinde adalimumab ve etanercept, 12 yaş ve üzerinde ustekinumab FDA tarafından onaylı olarak kullanılmaktadır (47).

Etanersept, TNF-alfa'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmalı olarak inhibe eden insan reseptör füzyon proteinidir. Artrit, Crohn hastalığı ve psoriasis gibi birçok inflamatuvar hastalıkta önemli rolü olan TNF-alfa'yı bağlar ve nötralize eder. Psoriasis tedavisinde indüksiyon fazında 0-12 hafta, haftada 2x25 mg veya 2x50 mg subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır. Eğer 12. haftada PAŞİ75 elde edilmiş ise 2x25 mg/hafta veya 50 mg/hafta dozunda devam edilir. Eğer minimum PAŞİ50'ye ulaşılmış, ancak PAŞİ75 elde edilememiş ise 2x50 mg/hafta dozunda devam edilir. Etanerseptin metotreksat ile kombinasyonu etkinliği arttırmaktadır. Asitretin ile kombinasyonu, asitretinin monoterapi olarak etkinliğinden üstün

bulunmuştur. DbUVB ile kısa süreli kullanım uygulanabilir. PUVA ve siklosporin ile kombinasyonu önerilmemektedir (47).

İnfliksımab, TNF-alfa antagonisti olan insan ve fare kimerik bir monoklonal antikordur. Hem çözünür hem transmembran TNF-alfa'ya bağlanabilir. Aynı zamanda TNF-alfa ile stabil kompleksler oluşturması hızlı etkisini açıklar. İnfliksımab indüksiyon fazında 5 mg/kg dozunda 250 ml serum fizyolojik içine hazırlanarak 0., 2. ve 6. haftalarda intravenöz yavaş infüzyon şeklinde uygulanır; daha sonra 8 haftada bir aynı dozdan idame fazına geçilir. Yanıtın azalması durumunda 4 haftadan kısa olmayacak şekilde doz araları kısaltılabilir. Artrit varlığında ve nötralizan antikor gelişimini azaltıp etkinliğini arttırmak amacı ile düşük doz metotreksat ile kombinasyon yapılabilir (47).

Adalimumab, tamamı insan monoklonal antikor olup, TNF-alfa ile hücre-yüzey reseptör ilişkisini bloke ederek etki gösterir. Psoriasis tedavisinde subkutan enjeksiyon şeklinde ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg olacak şekilde indüksiyon yapıldıktan sonra, 2 haftada bir 40 mg ile idame fazı devam edilir. En sık görülen yan etki enjeksiyon bölgesinde kızarıklık ve ağrıdır. Etkinliği arttırmak için metotreksat ile kombine edilebilir. PAŞİ50'nin altına düşmeden başlanan aralıklı tedavide benzer tedavi etkinliği sağlanabilmektedir(47).

Sertolizumab pegol, TNF-alfa'ya karşı oluşturulmuş insan monoklonal antikorun, rekombinan ve polietilen glikol ile pegilize edilmiş antijen bağlayıcı fragmanı (Fab) kısmından oluşur. Hem çözünür hem membrana bağlı TNF-alfa'ya bağlanarak etki eder. Romatoid artrit, ankilozan spondilit, PsA ve psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Diğer anti-TNF'lerden farklı olarak sertolizumab pegolün Fc bölgesi yoktur. Bu durumun iki artısı vardır: Birincisi, kompleman proteinleri ile etkileşime giremediği için kompleman aracılı sitotoksiste ve antikora bağımlı hücrel toksiste reaksiyonlarına yol açmaz. İkincisi, neonatal Fc reseptörüne de bağlanamadığı için plasental geçişi ihmal edilebilir düzeyde olur. Bu durum gebelikte de kullanımını kolaylaştırmaktadır. İndüksiyon fazında 0., 2. ve 4. haftalarda 400 mg başlanır, idamede 2 haftada bir 200 mg subkutan enjeksiyon uygulama şeklinde devam edilir (53).

Ustekinumab, immünoglobulin (Ig) G1 yapıda, tamamı insan rekombinan monoklonal antikor olup, IL12 ve IL23 sitokinlerinin ortak p40 alt birimlerine

bağlanarak etki göstermektedir. Farmakokinetiği vücut ağırlığından etkilendiği için kiloya göre doz ayarlaması yapılır. 100 kg ve üzeri hastalar için 90 mg, 100 kg altı hastalar için 45 mg dozu kullanılır. İndüksiyon fazında 0. ve 4. haftalarda bir doz, sonrasında 12 haftada bir doz subkutan enjeksiyon olarak devam edilir (47). Yapılan çalışmalarda uzun doz aralarına sahip olması ve etkinliğinin yüksek olması ile en uzun tedavide kalımın ustekinumab ile olduğu gösterilmiştir (54, 55)

Sekukinumab, IgG yapıda insan rekombinan monoklonal antikoru olup etkisini IL17A'ya selektif ve yüksek afiniteli bağlanarak IL17 reseptörü ve IL17 etkileşimini inhibe ederek gösterir. İndüksiyon fazında 0., 1., 2., ve 3. haftada 300 mg subkutan enjeksiyon uygulanır ve sonrasında 4 haftada bir 300 mg şeklinde idame edilir. Etkinliği hızlı ve yüksek olup yapılan bir çalışmada 16. hafta sonunda PAŞİ90 yanıtı açısından ustekinumaba üstün bulunmuştur. En sık görülen yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu, herpes labialis, rinore, oral kandidiyazis, tinea pedis, otitis eksterna ve konjonktivittir. İnflamatuvar barsak hastalıklarını şiddetlendirebilme riskinden ötürü bu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (47).

İksekizumab, IgG4 yapıda insan monoklonal antikoru olup etkisini IL17A'yı nötralize ederek gösterir. İndüksiyon fazında 0. hafta 160 mg, 2., 4., 6., 8., 10. ve 12. haftalarda 80 mg subkutan enjeksiyon şeklinde başlanıp, devamında 4 haftada bir 80 mg uygulamalarla devam edilmektedir (56).

2.2. Psoriasis ve Komorbiditeler

Son yıllarda psoriasise eşlik eden kronik inflamasyona bağlı değişiklikler ve komorbiditeler yeni bir araştırma konusu olmuştur. Obezite, MetS, kardiyovasküler hastalıklar, inflamatuvar barsak hastalıkları, otoimmün hastalıklar, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı gibi kronik inflamasyon zemininde gelişen hastalıkların görülme sıklığı psoriasis hastalarında normal popülasyona göre artmıştır. Bu durum psoriasisin sadece deriye sınırlı olmadığı, sistemik bir hastalık olduğu düşüncesini doğurmuştur (2).

Psoriasis Th1 hücrelerinin baskın olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Th1 inflamasyonu aynı zamanda obezite, MetS, diyabet, ateroskleroz ve miyokardiyal infarktüs (MI) patofizyolojisinde de önemli yere sahiptir. Psoriasisdeki kronik inflamasyon süresince Th1 sitokinlerinin, hücre içi adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin, VEGF gibi anjiojenik faktörlerinin artışı;

obezite ve koroner arter hastalığında da görülmektedir. Bu inflamatuvar mediyatörler epidermal proliferasyona yol açtığı gibi diğer metabolik durumların altında yatan angiogenez, insülin sinyalizasyonu ve adipogenez üzerine de etki etmektedir. Bununla birlikte obezite, ateroskleroz ve diyabette gelişen inflamatuvar ve hormonal yanıtın da psoriasis patogenezinde hastalığın oluşması veya şiddetlenmesi üzerine etkileri bulunmaktadır (57).

2.2.1. Psoriasis ve Metabolik Sendrom

MetS; insülin direnci veya glukoz intoleransı, abdominal obezite, dislipidemi ve kan basıncı yüksekliğinin birlikte görüldüğü sistemik bir bozukluktur (2). MetS ve kendini oluşturan her bir komponent kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörüdür (4). MetS tanısı NCEP ATP III tarafından 2001 yılında oluşturulan ve 2005 yılında Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF) tarafından revize edilen 5 kriterden 3'ünü sağlaması ile konur (3):

MetS kriterleri:

1. Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya anti-diyabetik ilaç kullanıyor olmak
2. Sistolik kan basıncı ≥ 130 mmHg veya diyastolik kan basıncı ≥ 85 mmHg veya anti-hipertansif ilaç kullanıyor olmak
3. Trigliserit (TG) ≥ 150 mg/dl veya TG düşürücü ilaç kullanıyor olmak
4. Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) erkekte <40 mg/dl kadında <50 mg/dl veya HDL yükseltici ilaç kullanıyor olmak
5. Bel çevresi erkekte ≥ 102 cm, kadında ≥ 88 cm

Benzer inflamatuvar zemin nedeniyle psoriasis hastalarında MetS ve tüm komponentlerinin görülme sıklığı normal popülasyona göre anlamlı düzeyde artmıştır (4, 58, 59). Özellikle TNF-alfa gibi proinflamatuvar sitokinlerin bu birliktelikteki payı büyüktür. Psoriasis hastalarında MetS prevalansı %14-40 civarında olup hastalık şiddeti ve yaş ile MetS prevalansı arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur (4).

Birçok çalışmada psoriasis ile MetS'in ana komponenti olan obezite arasında birbirini tetikleyici ilişkiler olduğu gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında obezite prevalansında artış görülmekte ve bu prevalans hastalık şiddeti ile korelasyon göstermektedir (2, 4, 59). Buna karşılık obezite de psoriasis gelişimi için bağımsız bir risk faktörü oluşturmaktadır (57, 60).

Yağ doku vücuttaki en önemli IL6 kaynağını oluşturur. Vücuttaki inflamasyon ana olarak yağ doku ve karaciğerden salgılanan IL1, IL6 ve TNF-alfa tarafından kontrol edilir. Obezitede görülen artmış yağ dokusunda leptin yönetiminde gerçekleşen inflamasyon, proinflamatuvar sitokinlerin artmasına neden olarak psoriasis, MetS ve kardiyovasküler hastalıklara da yatkınlık oluşturur (2, 4, 60, 61). Aynı zamanda artmış serbest yağ asitleri DH'den Th1/Th17 yanıtını indükleyerek artmış IL17, IL22 ve IL23 salınımı ile psoriaziform inflamasyona ve insülin direncine zemin oluşturur (60).

Psoriasis patogenezinde yer alan TNF-alfa, IL1 ve IL6'nın bir diğer etkisi de lipolizi arttırmak ve hepatik de novo yağ asidi sentezini uyarmaktır. Bu da hastalarda dislipidemiye yatkınlık oluşturur. Yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında hastalık şiddeti ile korele olarak hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük dansiteli lipoprotein (LDL) yüksekliği ile birlikte HDL düşüklüğü riskinin arttığı gösterilmiştir (4, 60).

2.2.2. Psoriasis ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Geleneksel kardiyovasküler hastalık risk faktörleri olan obezite, HT, diyabetes mellitus (DM), dislipidemi, MetS ve sigara içme prevalansı psoriasis hastalarında artmıştır (60).

Ateroskleroz, damar duvarında kan akımını engelleyecek stenoza neden olan kolesterol plaklarının bulunması durumu; endotelial disfonksiyon, arter duvarında lipit depozitleri ve makrofaj infiltrasyonuna neden olan kronik inflamasyon zemininde oluşan bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Özellikle proinflamatuvar sitokinler olan IL1-beta, IL6, TNF-alfa ve son zamanlarda IL17'nin ateroskleroz gelişiminde önemli yeri olduğu gösterilmiştir (60).

Psoriasis patogenezindeki kronik inflamatuvar süreçte üretilen TNF-alfa, IL1, IL6 gibi sitokinlerin endotelial fonksiyonları bozması ile birlikte yağ dokudan anjiyotensin-2 üretiminin artması, artmış oksidatif stres, endotelin-1, renin ve anjiyotensin dönüştürücü enzim düzeyindeki artış damar duvarında aterosklerotik değişikliklere ve HT'ye zemin hazırlamaktadır (2, 4). Psoriasis hastalarında HT prevalansı normal popülasyona göre yüksek olup bu prevalans hastalık şiddeti ile orantılı olarak artmaktadır (4, 62). Buna karşılık kontrolsüz HT, psoriasis şiddetini arttıran bağımsız bir risk faktörüdür (60).

Psoriasis hastalarında aterosklerotik değişiklikler ile oluşan kardiyovasküler ve serebrovasküler olayların prevalansı da artmaktadır. Yapılan toplum bazlı epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis hastalarında MI ve inme riskinin arttığı; bu riskin hastalık şiddeti ve süresi ile korele olduğu gösterilmiştir (62-64). Akut kardiyovasküler olay riski özellikle genç yaş ve PAŞI yüksek olan hastalarda daha yüksek bulunmuştur (62). Psoriasis tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlar ve metoteraksat, ortak patogenezdaki inflamasyonu baskılayarak en iyi kardiyoprotektif etkiyi göstermektedir (2, 7).

FRS, 30-74 yaş arasındaki bireyler için 10 yıllık koroner veya serebrovasküler olay gelişme riskini göstermek amacıyla kullanılan bir skrolama sistemidir. Hastalar yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, kan basıncı, DM varlığı ve sigara kullanımı değerlendirilerek puanlandırılır. Risk skalası düşük ($\leq 10\%$), orta ($10-20\%$) ve yüksek ($\geq 20\%$) olmak üzere 3 kategoriye ayrılır (65, 66). FRS, çok geniş popölasyonlarda geçerliliğini kanıtlamış, hastaların en uzun süre takip edilebildiği yöntem olması ile güvenilir bir skrolama sistemi olarak uzun yıllardır kullanılmaktadır (67). Amerika Birleşik Devletleri, Avustralya ve Yeni Zelandada kılavuzlarında 10 yıllık süre içinde koroner arter hastalığı veya MI nedenli mortalite riskini hesaplamak için FRS kullanımı önerilmektedir (68).

Psoriasis hastalarında kardiyovasküler risk durumunun değerlendirilmesi için FRS kullanımı ile ilgili yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında FRS değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiş ancak PAŞI ile olan ilişkisi açısından farklı sonuçlar elde edilmiştir (68, 69). Avrupa Romatizma Birliği (EULAR) romatoid artrit, ankilozan spondilit ve PsA hastalarında yıllık FRS hesaplanmasını önermekte (70) olup, son zamanlarda bu hastalıklara psoriasisin de eklenmesi gerektiğini savunan bir görüş oluşmuştur (68).

2.2.3. Psoriasis ve İnflamatuvar Barsak Hastalıkları

Psoriasis hastalarında ülseratif kolit ve Crohn hastalığı prevalansı belirgin olarak yüksek bulunmuştur. Bu birlikteliğin patogenezdaki ortak Th1 baskın inflamatuvar süreç ve ortak gen lokusundan kaynaklanıyor olabileceği düşünölmektedir. İnflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) ile ilgili IBD3 geni ve psoriasis ile ilgili PSORS1 geni aynı 6p21 gen lokusunda bulunmaktadır. Ayrıca İBH olan psoriasis hastalarında komorbiditelerin görölme riski daha yüksek olarak

bulunmuştur (4). Psoriasis tedavisinde kullanılan anti-TNF ajanlar İBH tedavisinde de kullanılmaktadır. Ancak TNF-alfa inhibitörleri paradoksik olarak psoriasisı indükleyebilmektedir. Bununla birlikte psoriasis tedavisinde kullanılan IL17A antagonistlerinin de İBH alevlendirebileceği, bu hastalarda dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır (4, 71).

2.2.4. Psoriasis ve Karaciğer Hastalıkları

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH), steatoza neden olabilecek ilaç ve alkol kullanımı olmaksızın hepatositlerde aşırı yağ birikmesi sonucu oluşan durumdur. Hastalık spektrumunu basit yağlanmadan, fibrozis ve siroza, nadiren hepatosellüler karsinom gelişimine kadar değişkenlik gösterebilir. NAYKH ve MetS, insülin direnci oluşumundaki benzer patogeneze sahiptir. Psoriasis hastalarında NAYKH görülme sıklığı ve şiddeti artmıştır. Bu ikisi arasındaki ilişki diğer komorbiditelerdeki gibi kronik inflamasyon ve periferik insülin direncine dayanmaktadır. Psoriasis kliniği şiddetli ve özellikle MetS kriterlerine sahip olan hastalarda NAYKH gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (4, 72). Hastaların abdominal ultrason ve transaminaz takipleri düzenli yapılmalı, tedavi seçiminde hepatotoksik ilaçların kullanımından kaçınılmalıdır.

2.2.5. Psoriasis ve Otoimmün Hastalıklar

Psoriasis hastalarında otoimmün hastalıkların görülme sıklığı sağlıklı popülasyona göre artmıştır. Yapılan bir çalışmaya göre psoriasis, belirlenen 21 otoimmün hastalıktan 14'ü ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur. En sık romatoid artrit ile birliktelik görülürken bunu alopesi areata, çölyak hastalığı, sistemik sklerozis, Crohn hastalığı, Sjögren sendromu, vitiligo, ülseratif kolit, sistemik lupus eritematozus ve diğer hastalıklar izlemiştir. Psoriasis ile PsA birlikteliğinin otoimmün hastalık geliştirme riskini arttırdığı gösterilmiştir (73).

2.2.6. Psoriasis ve Malignite

Psoriasisin malignite ile ilişkisi tartışmalıdır. Yapılan bazı çalışmalarda psoriasis hastalarında, hastalık süresi ve şiddeti ile ilişki olarak malignite riskinde artış saptanmıştır. Sıklıkla pankreas kanseri ve lenfopoetik kanserler başta olmak üzere kolorektal kanser, mesane ve böbrek kanseri, hematopoetik kanser insidansında artış görülmüştür (74). Bu durumun psoriasis zeminindeki kronik inflamasyon, alınan

tedaviler, alkol ve sigara kullanımının artması ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (4). Tedavi modaliteleri ile malignite ilişkisi değerlendirildiğinde birbirine yakın oranlar elde edilmiş; sadece fototerapi ile artmış non-melanom cilt kanseri insidansı saptanmıştır. Özellikle daha önce PUVA alan hastalarda siklosporin kullanımı ile SHK riskinde anlamlı artış görülmüştür (7, 75).

2.2.7. Psoriasis ve Psikososyal Durum

Psikojenik stresin psoriasisın başlamasında ve alevlenmesinde önemli bir etkisinin olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Bununla birlikte psoriasisın de etkilediği alanların klinik şiddetinden bağımsız olarak hastaların yaşam kalitesi üzerine önemli psikososyal etkileri olmaktadır. Psoriasis hastalarında görüntülerinden dolayı utanma ve damgalanma hissi, özgüven eksikliği, seksüel disfonksiyon, uyku bozuklukları, anksiyete, depresyon ve intihar düşüncesinde artış görülmektedir. Bunlar zamanla hastalarda sosyal işlevsellikte bozulma, iş veya okulda üretkenlikte azalma, kendine bakım ve saygıda azalmaya yol açmaktadır (76, 77). Aynı zamanda psoriasis hastalarında görülen psikiyatrik hastalıklar, uyku bozuklukları ve depresyonun iskemik kalp hastalıkları, kardiyovasküler olay (MI, inme) ve mortaliteyi de arttığı gösterilmiştir (60, 62).

2.2.8. Diğer Komorbiditeler

Psoriasis hastalarına oküler tutulum da eşlik edebilmektedir. Özellikle püstüler formlarda ve PsA olan hastalarda HLAB27 pozitifliği ile ilişkili olarak anterior üveit gelişme riskinin arttığı gösterilmiştir (78, 79). Eklem tutulumu ve oküler semptomu olan hastalar ilerleyici ve kalıcı oftalmopati gelişmemesi için dikkatli takip edilmelidir.

Psoriasis hastalarında sigara ve alkol kullanma insidans ve prevalansı artmıştır. Alkol ve sigara kullanımının psoriasis şiddetini arttırdığı; hastalığın daha şiddetli seyrettiği vakalarda alkol ve sigara kullanımının da arttığı gösterilmiştir (4, 59). Alkol kullanımının artması ile siroz, depresyon ve anksiyete riskinde artma; tedaviye uyum ve yanıtta azalma gözlenmiştir (4).

Daha nadir olarak psoriasisın kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı, obstruktif apne sendromu, osteoporoz gibi kronik inflamasyonla seyreden diğer hastalıklarla ilişkisini gösteren az sayıda çalışma da mevcuttur (4).

2.3. Tiyol-Disülfid Dengesi

Tiyoller, diğer adı ile merkaptanlar, karbon atomuna bağlı sülfidril grubu (-SH; sülfür atomunun hidrojen atomuna bağlanması ile) içeren organik bileşiklerdir. Plazmadaki tiyol havuzu ana olarak albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve hafif molekül ağırlıklı tiyollerden (sistein, sisteinilglisin, glutatyon, homosistein ve gama-glutamilsistein) oluşmaktadır (5).

Tiyoller karşılaşılan oksidatif stres durumunda hücreleri korumak için önemli role sahip bileşiklerdir. Sahip oldukları -SH sayesinde kolaylıkla oksidasyon-redüksiyon reaksiyonlarına girerek geri dönüşümlü disülfid bağları oluştururlar. Dolayısı ile oksidatif stres durumunda plazma tiyol seviyeleri düşme eğilimindedir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenir böylece tiyol-disülfid dengesi sürdürülmüş olur (5, 80).

Tiyol ve disülfid değerleri arasındaki oran vücuttaki oksidan-antioksidan durumun dengesini göstermektedir. Bu denge dinamik bir süreç olup karşılıklı reaksiyonlarla sürekli değişim göstermektedir (80). Tiyol-disülfid homeostazı antioksidanların korunması, detoksifikasyon, sinyal aktarımı, hücre apoptozu ve enzimsel aktivitelerin düzenlenmesinde önemli role sahiptir (5). Bu homeostazın bozulması ile oluşan oksidatif stres ve doku inflamasyonunun, bazı hastalıkları tetikleyebileceği düşünülmektedir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar, kanserler, polikistik over sendromu, romatoid artrit, kronik böbrek hastalığı gibi kronik inflamasyon zemininde gelişen hastalıkların patogenezinde bozulmuş tiyol-disülfid homeostazının da yerinin olduğu yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir (5, 6).

Total tiyol hem intrasellüler hem ekstrasellüler indirgenmiş ve indirgenmemiş tiyollerin toplamını; native tiyol ise sadece indirgenmemiş tiyolleri ifade etmektedir (80). Erel ve Neşelioğlu tiyol-disülfid homeostazını değerlendirmek için yeni ve otomatik bir yöntem geliştirmiştir. Bu yöntem sayesinde reaksiyonun her iki parametresi de hem toplamsal hem ayrı ayrı ölçülebilmeye başlanmıştır. Yaptıkları ilk değerlendirmeler ile diyabet, pnömoni, obezite gibi dejeneratif hastalıklarda plazma disülfid miktarının arttığını; multiple miyelom, kolon kanseri, renal kanser, mesane kanseri gibi proliferatif hastalıklarda plazma disülfid miktarının azaldığını saptamışlardır (5).

Son dönemde psoriasis (81) de dahil olmak üzere alopesi areta (82), vitiligo (83), telogen effluvium (84), atopik dermatit (80), ürtiker (85) gibi bir çok dermatolojik hastalığın da etyopatogenezinde dinamik tiyol-disülfid homeostazının rolü araştırılmaktadır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.02.2019 gün ve 32 sayılı izni ile yapıldı. Çalışmaya 01.04.2019-31.08.2019 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Dermatoloji Polikliniği'ne başvuran klinik ve/veya histopatolojik olarak tanı almış, hiç veya son 6 aydır sistemik tedavi almamış 60 plak tip psoriasis hastası ile psoriasis ve başka kronik inflamatuvar dermatolojik hastalığı ve sistemik hastalığı olmayan 60 kontrol dahil edildi.

Her iki grupta da sistemik hastalığı olanlar, gebe ve emzirenler, 18 yaş altı olanlar; kontrol grubunda psoriasis dışında başka bir inflamatuvar cilt hastalığı olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar ve gönüllüler çalışma hakkında bilgilendirildi, her iki gruptan da yazılı onam alındı.

Araştırmaya katılanların yaş, cinsiyet, sigara ve alkol kullanımı, eşlik eden sistemik hastalık ve ilaç kullanımı sorgulandı; boy, kilo, bel çevresi, sistolik kan basıncı (SKB) ve diyastolik kan basıncı (DKB) ölçüldü ve bilgiler veri toplama formuna kaydedildi. Psoriasis grubunda hastalığın şiddetinin hesaplanması için PAŞİ kullanıldı; hastalık süresi, tırnak tutulumu, ailede psoriasis varlığı ve şimdiye kadar alınan tedaviler kaydedildi (EK 1 ve 2). Tansiyon ölçümü için, katılımcılar 15 dakika sessiz bir odada dinlendiriliktikten sonra manuel tansiyon aleti ile sağ arteria brakialis tansiyonu ölçüldü. Bel çevresi ölçümü mezura ile, arkus kosta ile spina iliaka anterior superiorlar arasındaki mesafenin orta noktasından yapıldı. Katılımcıların beden kitle indeksi (BKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığı, metre cinsinden boyun karesine bölünerek hesaplandı. Geçmişte düzenli sigara kullanım öyküsü olanlar ve aktif olarak sigara kullananlar "sigara içiyor", kullanmayanlar "sigara içmiyor" olarak sınıflandırıldı.

Tüm katılımcılardan en az 8 saatlik açlık sonrası 15'er cc kan örneği alındı. Potasyum Etilendiamin tetraasetik asitli (K EDTA) tüpe alınan kan örneklerinde tam kan sayımı Sysmex XN 9100 (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) hematoloji analizöründe yapıldı. Vakumlu jelli tüplere alınan kan örnekleri 1500 g'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve aynı gün glukoz, LDL, HDL, TG, total kolesterol (KOL) düzeyleri enzimatik kalorimetrik, CRP partikül yüzeyi genişletilmiş

immünotürbidimetrik, insülin elektrokemilüminesans immün ölçüm yöntemiyle Cobas 8000 (c702 ve e602) otoanalizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) tespit edildi.

Ayrıca -80°C'de çalışma gününe kadar saklanan serum örneklerinden native tiyol ve total tiyol ölçümleri şu şekilde gerçekleştirildi: İndirgenabilir disülfid bağları, serbest fonksiyonel tiyol grupları oluşturmak üzere indirgenildi. Kullanılmayan indirgeyici sodyum borohidrür tamamen tüketildi ve formaldehit ile ortamdan uzaklaştırıldı. İndirgenmiş ve native tiyol grupları dahil tüm tiyol grupları, 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoik) asit (DTNB) ile reaksiyondan sonra tespit edildi. Total tiyol ile native tiyol arasındaki farkın yarısı dinamik disülfid miktarı olarak kaydedildi. Native tiyol ve total tiyol belirlendikten sonra, disülfid miktarları, total tiyol/disülfid yüzde oranları, native tiyol/disülfid yüzde oranları ve total tiyol/native tiyol yüzde oranları hesaplandı.

Katılımcılarda MetS varlığı, NCEP ATP III kriterlerine göre değerlendirildi (3). Aşağıdaki beş kriterden üç veya üzerinde olanlarda MetS var olarak kabul edildi: Abdominal obezite (bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm), hipertrigliseridemi (TG ≥ 150 mg/dl veya TG düşürücü ilaç kullanıyor olmak), HDL erkeklerde < 40 mg/dl; kadınlarda < 50 mg/dl veya HDL yükseltici ilaç kullanıyor olmak, yüksek kan basıncı (SKB ≥ 130 mmHg veya DKB ≥ 85 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak) ve yüksek açlık glukoz değeri (açlık glukoz değeri ≥ 100 mg/dl) veya Tip 2 DM tanılı olmak.

Katılımcıların kardiyovasküler risk açısından FRS ile değerlendirildi. FRS, Wilson ve ark. belirlediği risk skorlamasına göre hesaplandı (66). Skorlama yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, antihipertansif ilaç kullanımı bilgileri ile KOL, HDL ve SKB değerleri ile yapıldı. FRS 30-74 yaş arası popülasyonda geçerliliği gösterilmiş olduğundan çalışmamıza katılanlardan sadece bu yaş aralığındakilerin skorları hesaplanarak değerlendirmeye alındı.

İstatistiksel Analiz

Sürekli veriler ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Kategorik veriler ise yüzde (%) olarak verilmiştir. Verilerin normal dağılıma uygunluğunun araştırılmasında Shapiro Wilk testinden yararlanılmıştır. Normal dağılım gösteren grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için bağımsız örnek t testi

analizi kullanılmıştır. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen grupların karşılaştırılmasında, grup sayısı iki olan durumlar için Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Değişkenler arası ilişkinin (korelasyon) yönü ve büyüklüğünün belirlenmesi normal dağılım gösteren değişkenler için Pearson korelasyon katsayıları, normal dağılıma uygunluk göstermeyen değişkenler için ise Spearman korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Oluşturulan çapraz tabloların analizinde Pearson ki-kare ve Pearson kesin (Exact) ki-kare analizleri kullanılmıştır. Risk faktörlerin belirlenmesinde lojistik regresyon analizi kullanılmıştır. Analizlerin uygulanmasında IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) programlarından yararlanılmıştır. İstatistiksel önemlilik için $p < 0.05$ değeri kriter kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya 60 plak tip psoriasis hastası ve 60 kontrol olmak üzere 120 kişi dahil edildi. Kontrol grubunu kliniğimize verrü, kallus, lipom ve nevüs muayenesi için başvurmuş başka inflamatuvar deri hastalığı ve sistemik hastalığı olmayan gönüllüler oluşturmaktaydı. Psoriasis hastalarının %51,7'si (n=31) kadın, %48,3'ü (n=29) erkek; kontrol grubunun %66,7'si (n=40) kadın, %33,3'ü (n=20) erkekti. Ortalama yaş psoriasis grubunda $43,5 \pm 15,1$; kontrol grubunda $38,4 \pm 14,1$ 'di. Hasta ve kontrol grubu cinsiyet ve yaş dağılımı açısından benzer olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (*sırasıyla* $p=0,095$; $p=0,053$). Psoriasis ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı Tablo 6.1'de verilmiştir.

Tablo 6.1. Psoriasis ve kontrol grubu yaş ve cinsiyet dağılımı.

		n (%)		p
		Psoriasis	Kontrol	
Cinsiyet	Kadın	31 (%51,7)	40 (%66,7)	0,095*
	Erkek	29 (%48,3)	20 (%33,3)	
		Ort. \pm S. Sapma		
		Medyan		
Yaş (yıl)		$43,5 \pm 15,1$	$38,4 \pm 14,1$	0,053**
		44,5	35,5	

* Pearson Ki-Kare Testi

** Mann Whitney U Testi

Hastaların ortalama PAŞİ değeri $5,04 \pm 5,18$; ortalama hastalık süresi $10,50 \pm 11,00$ yıldır. Hastaların %21,6'sında (n=13) ailede psoriasis öyküsü; %35'inde (n=21) tırnak tutulumu vardı.

Psoriasis ve kontrol grubunun kilo, boy, bel çevresi, SKB ve DKB poliklinik şartlarında ölçüldü ve bu değerler açısından gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi. Elde edilen veriler ile vücut ağırlığı(kg)/boy²(m²) formülü ile BKİ hesaplandı ve gruplar arasında anlamlı farklılık görülmedi ($p=0,086$). Psoriasis ve kontrol grubunun genel özellikleri Tablo 6.2’de verilmiştir.

Tablo 6.2. Psoriasis ve kontrol grubu genel özellikleri.

	Ort. ± S. Sapma		p
	Psoriasis	Kontrol	
Vücut ağırlığı (kg)	75,52±15,06	70,95±13,61	0,840*
Boy (cm)	167,13±9,55	161,02±29,19	0,647**
Bel çevresi (cm)	91,28±21,12	89,12±13,66	0,063**
SKB (mmHg)	120,73±22,62	116,15±16,29	0,369**
DKB (mmHg)	71,28±13,72	71,20±14,26	0,495**
BKİ (kg/m²)	27,00±5,21	32,6±44,9	0,086**

* Student’s T Testi

** Mann Whitney U Testi

(kg: kilogram, cm: santimetre, mmHg: milimetre civa, m²: metrekare)

Psoriasis hastaları alkol ve sigara kullanımı açısından sorgulandı. Hastaların %68,3’ünün (n=41) sigara içtiği, %31,7’sinin (n=19) içmediği; kontrol grubunun %43,3’ünün (n=26) sigara içtiği, %56,7’sinin (n=34) içmediği; hastaların %23’ü (n=14) ve kontrol grubunun %31’inin (n=19) düzenli alkol tükettiği saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasında alkol tüketimi açısından anlamlı farklılık saptanmazken ($p=0,307$); sigara kullanımı psoriasis grubunda anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p=0,006$). Ayrıca sigara kullananlarda psoriasis gelişme riski ise 2,82 kat artmış olarak saptandı ($OR:2,82$; %95 GA 1,34-5,95) (Tablo 6.3).

Tablo 6.3. Psoriasis ve hasta grubu sigara-alkol kullanım özellikleri.

		n (%)		p
		Psoriasis	Kontrol	
Sigara kullanımı	Var	41 (%68,3)	26 (%43,3)	0,006*
	Yok	19 (%31,7)	34 (56,7)	
Alkol kullanımı	Var	14 (%23,3)	19 (%31,7)	0,307*
	Yok	46 (%76,7)	41 (%68,3)	

*Pearson Ki Kare Testi

Psoriasis ve kontrol grubunun açlık kan şekeri, insülin, TG, KOL, LDL, HDL, CRP, hemoglobin (Hgb), beyaz küre (WBC), nötrofil değerleri biyokimya laboratuvarında ölçüldü. Elde edilen veriler ile (Açlık kan şekeriXAçlık insülin) / 405 formülü kullanılarak insülin direncini gösteren HOMA-IR indeksi hesaplandı. İki grup arasında açlık kan şekeri, insülin, HOMA-IR açısından anlamlı farklılık görülmedi (sırasıyla $p=0,560$; $p=0,508$; $p=0,367$). Lipit paneli değerlerinde hasta ve kontrol grubu arasında KOL açısından anlamlı farklılık görülmezken; TG ve LDL hasta grubunda anlamlı derecede yüksek ve HDL hasta grubunda anlamlı derecede düşük bulundu. Hgb iki grupta da benzerken CRP, WBC ve nötrofil sayısı psoriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,638$; $p<0,001$; $p=0,044$; $p=0,004$). Psoriasis ve kontrol grubunun laboratuvar verilerinin karşılaştırılması Tablo 6.4'te verilmiştir.

Tablo 6.4. Psoriasis ve kontrol grubu laboratuvar verileri karşılaştırması.

	Ort. ± S. Sapma		p
	Psoriasis	Kontrol	
Glukoz (mg/dL)	91,77±13,33	90,48±13,69	0,560*
İnsülin (uU/ml)	12,76±8,41	12,33±9,10	0,508*
TG (mg/dL)	139,65±71,72	122,87±89,39	0,026*
KOL (mg/dL)	189,70±46,76	177,67±46,01	0,123*
LDL (mg/dL)	130,56±38,53	116,28±41,19	0,018*
HDL (mg/dL)	46,82±13,04	53,03±14,74	0,020*
CRP (mg/L)	4,42±7,06	1,80±2,35	<0,001*
Hgb (g/dL)	14,33±1,70	14,19±1,50	0,638**
WBC (10³/uL)	7748,83±2179,05	6908,17±1396,00	0,044*
Nötrofil (10³/uL)	4553,83±1746,92	3794,50±972,38	0,004*
HOMA-IR İndeksi	2,98±2,21	2,90±2,69	0,367*

*Mann Whitney U Testi

** Student's T testi

(dL: desilitre, g: gram, L:litre, mg: miligram, ml: mililitre, uL: mikrolitre, uU: mikroünite)

Total tiyol ortalaması psoriasis grubunda $483,25 \pm 55,99$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $493,28 \pm 45,17$ $\mu\text{mol/L}$ idi. Native tiyol ortalaması psoriasis grubunda $426,98 \pm 50,58$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $439,42 \pm 39,75$ $\mu\text{mol/L}$ idi. Disülfid ortalaması hasta grubunda $28,13 \pm 6,69$ $\mu\text{mol/L}$, kontrol grubunda $26,93 \pm 6,62$ $\mu\text{mol/L}$ idi. Psoriasis grubunda kontrol grubuna göre total tiyol ve native tiyol değerleri daha düşük; disülfid değerleri daha yüksek olmakla beraber gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı (*sırasıyla* $p=0,282$; $p=0,137$; $p=0,325$). Total tiyol/disülfid (TT/D) ve native tiyol/disülfid (NT/D) oranları psoriasis grubunda kontrol grubuna göre daha düşük; total tiyol/native tiyol (TT/NT) oranları psoriasis grubunda daha yüksek olmasına karşın gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (*sırasıyla* $p=0,089$; $p=0,089$; $p=0,093$) (Tablo 6.5).

Tablo 6.5. Psoriasis ve hasta grubunda total tiyol, native tiyol, disülfid ve oranların ilişkisi.

	Ort. \pm S. Sapma		p
	Psoriasis	Kontrol	
Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	483,25 \pm 55,99	493,28 \pm 45,17	0,282*
Native tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	426,98 \pm 50,58	439,42 \pm 39,75	0,137*
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	28,13 \pm 6,69	26,93 \pm 6,62	0,325*
TT/D (%)	18,01 \pm 4,15	19,28 \pm 4,54	0,089**
NT/D (%)	16,01 \pm 4,15	17,28 \pm 4,54	0,089**
TT/NT (%)	1,13 \pm 0,03	1,12 \pm 0,03	0,093*

* Student's T Testi

** Mann Whitney U Testi

(μmol : mikromol, L: litre)

Psoriasis grubunda PAŞİ ile total tiyol, native tiyol ve disülfid arasındaki ilişki incelendiğinde PAŞİ ile total tiyol ve native tiyol arasında anlamlı ilişki saptanmazken (*sırasıyla* $p=0,382$; $p=0,806$); disülfid ile aynı yönlü anlamlı ilişki saptandı ($p=0,005$). Hastalığın şiddetli seyrettiği hastalarda disülfid değerleri anlamlı derecede yüksek bulundu. PAŞİ ile TT/D ve NT/D oranları arasında ters yönlü (*sırasıyla* $p=0,044$; $p=0,004$); TT/NT oranları arasında aynı yönlü anlamlı ilişki bulundu ($p=0,044$). Hastalık süresi ile total tiyol, native tiyol, disülfid ve oranlar arasında anlamlı ilişki bulunmadı (*sırasıyla* $p=0,875$; $p=0,899$; $p=0,858$; $p=0,778$; $p=0,778$; $p=0,827$) (Tablo 6.6).

Tablo 6.6. PAŞİ ve hastalık süresinin total tiyol, native tiyol, disülfid ve oranlar ile ilişkisi.

		PAŞİ	Hastalık süresi (yıl)
Total tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	r	0,115	-0,021
	p	0,382	0,875
Native tiyol ($\mu\text{mol/L}$)	r	0,032	-0,017
	p	0,806	0,899
Disülfid ($\mu\text{mol/L}$)	r	0,358	-0,024
	p	0,005	0,858
TT/D (%)	r	-0,261	-0,037
	p	0,044	0,778
NT/D (%)	r	-0,261	-0,037
	p	0,004	0,778
TT/NT (%)	r	0,261	-0,029
	p	0,044	0,827

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

(μmol : mikromol, L: litre)

PAŞİ ile FRS arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,036$). PAŞİ ile CRP, WBC ve nötrofil arasında ise anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 6.7). MetS varlığı ile PAŞİ arasında ise aynı yönlü anlamlı ilişki saptandı ($p=0,045$). MetS'i olan psoriasis hastalarında PAŞİ'nin daha yüksek seyrettiği görüldü. Sigara kullanımı ve PAŞİ arasında anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,855$) (Tablo 6.8).

Tablo 6.7. Psoriasis hastalarında PAŞİ ile FRS, CRP, WBC, nötrofil ilişkisi.

		PAŞİ
FRS	r	0,309
	p	0,036
CRP	r	0,194
	p	0,137
WBC	r	0,126
	p	0,336
Nötrofil	r	0,210
	p	0,108

r: Pearson korelasyon katsayısı

Tablo 6.8. PAŞİ ile sigara kullanımı ve MetS ilişkisi.

		PAŞİ	p
		Ortalama \pm S. Sapma	
Sigara kullanımı	Var	5,06 \pm 5,21	0,855*
	Yok	4,99 \pm 4,70	
Metabolik Sendrom	Var	6,89 \pm 6,36	0,045*
	Yok	4,37 \pm 4,59	

* Mann Whitney U Testi

Tüm katılımcılarda sigara kullanımı ve total tiyol, native tiyol ve disülfid değerleri birlikte değerlendirildiğinde sigara içenlerde total tiyol ve native tiyol değerleri anlamlı derecede düşük bulundu (*sırasıyla* $p=0,022$; $p=0,011$). Disülfid değerleri de sigara içenlerde daha düşüktü ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p=0,247$) (Tablo 6.9).

Tablo 6.9. Tüm katılanlarda sigara kullanımı ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi.

		Sigara kullanımı		p
		Var	Yok	
Ort. ± S. Sapma	Total tiyol (µmol/L)	478,5±49,94	500,7±49,83	0,022*
	Native tiyol (µmol/L)	424,4±44,89	444,3±44,77	0,011*
	Disülfid (µmol/L)	27,0±6,91	28,2±6,31	0,247*

*Mann Whitney U Testi

Gruplar ayrı ayrı ele alınarak değerlendirildiğinde kontrol grubunda sigara kullananlarda total tiyol ve native tiyol değerleri anlamlı derece düşük bulundu (*sırasıyla* $p=0,011$; $p=0,018$); psoriasis grubunda ise anlamlı farklılık bulunmadı (*sırasıyla* $p=0,473$; $p=0,463$). Disülfid değerleri ile sigara kullanımı arasında hem psoriasis hem kontrol grubunda anlamlı ilişki bulunmadı (*sırasıyla* $p=0,823$; $p=0,128$) (Tablo 6.10).

Tablo 6.10. Psoriasis ve kontrol grubunda sigara kullanımı ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi.

		Sigara kullanımı					
		Psoriasis			Kontrol		
		Var	Yok	p	Var	Yok	p
Ort ± S. Sapma	Total tiyol (µmol/L)	479,68 ±55,99	490,95 ±57,56	0,473*	476,54± 40,40	506,09± 44,95	0,011*
	Native tiyol (µmol/L)	423,68 ±48,08	434,11 ±56,30	0,463*	425,65 ±40,23	449,94 ±36,55	0,018*
	Disülfid (µmol/L)	28,00 ±7,37	28,42 ±5,08	0,823*	25,44 ±5,92	28,07 ±6,97	0,128*

* Student's T Testi

Psoriasis grubunun %26,7'sinde (n=16) ve kontrol grubunun %20'sinde (n=11) MetS tespit edildi; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,388$). Psoriasis grubunda MetS tespit edilen hastalarda PAŞİ değerlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu saptandı ($p=0,045$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.11. Psoriasis ile kontrol grubunun MetS varlığı açısından karşılaştırılması.

		n (%)		p
		Psoriasis	Kontrol	
Metabolik Sendrom	Var	16 (%26,7)	11 (%20)	0,388*
	Yok	44 (%63,3)	49 (%80)	

* Pearson Ki-Kare Testi

MetS olanlarda total tiyol ve native tiyol değerleri hem psoriasis hem kontrol grubunda anlamlı derecede düşük bulundu (*sırasıyla* $p<0,001$, $p<0,001$; $p=0,004$, $p=0,004$). Disülfid değerleri de hem hasta hem kontrol grubunda MetS olanlarda daha düşük saptandı ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (*sırasıyla* $p=0,126$; $p=0,449$) (Tablo 6.12).

Yaşları 30-74 arasında değişen, psoriasis grubundan 46 kişi ve kontrol grubundan 37 kişi FRS ile değerlendirildi ve düşük riskli (≤ 10), orta riskli (%10-20) ve yüksek riskli (≥ 20) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Psoriasis hastalarında yüksek ve orta risk sınıfında olan hastaların sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek; düşük riskli sınıfında bulunan hasta sayısı anlamlı derecede düşük saptandı ($p=0,014$). FRS psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,021$). Hastalığın şiddeti ile değerlendirildiğinde PAŞİ ve FRS arasında aynı yönde anlamlı ilişki saptandı ($p=0,030$) (Tablo 6.13).

Tablo 6.12. Psoriasis ve kontrol grubunda MetS ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi.

	Psoriasis		p	Kontrol		p
	MetS var	MetS yok		MetS var	MetS yok	
Total Tiyol (µmol/L)	436,3 ±51,32	500,3 ±47,55	<0,001*	460,1 ±39,86	501,6 ±42,87	0,004*
Native Tiyol (µmol/L)	384,4 ±43,92	442,5 ±43,78	<0,001*	408,8 ±38,76	447,1 ±36,52	0,004*
Disülfid (µmol/L)	25,9 ±7,87	28,9 ±6,12	0,126*	25,6 ±5,40	27,3 ±6,90	0,449*

* Student's T Testi

Tablo 6.13. Psoriasis ile kontrol grubunun FRS'ye göre sınıflandırılması ve karşılaştırılması.

FRS	n (%)		p
	Psoriasis	Kontrol	
Düşük riskli (≤%10)	30 (%65,2)	33 (%89,1)	0,014*
Orta riskli (%10-20)	11 (%23,9)	1 (%2,70)	
Yüksek riskli (≥%20)	5 (%10,8)	3 (%8,1)	
FRS	Ort. ± S. Sapma		0,021**
	7,78±9,97	4,11±6,64	

*Pearson Ki Kare Testi

**Mann Whitney U Testi

Psoriasis hastalarında FRS ile total tiyol, native tiyol ve disülfid değerleri arasındaki ilişkiye bakıldığında disülfid ile FRS arasında anlamlı ilişki görülmezken ($p=0,549$); total tiyol ve native tiyol değerleri arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptandı (*sırasıyla* $p=0,002$; $p<0,001$). Kontrol grubunda ise FRS ile total tiyol, native tiyol ve disülfid değerleri arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 6.14).

Tablo 6.14. Psoriasis ve kontrol grubunda FRS ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi.

		Psoriasis			Kontrol		
		Total Tiyol	Native Tiyol	Disülfid	Total Tiyol	Native Tiyol	Disülfid
FRS	r	-0,436	-0,496	0,091	-0,254	-0,244	-0,022
	p	0,002	<0,001	0,549	0,130	0,145	0,895

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

MetS ve FRS ilişkisi değerlendirildiğinde hem hasta hem kontrol grubunda MetS olan hastalarda FRS anlamlı derecede yüksek bulundu (Tablo 6.15).

Tablo 6.15. Psoriasis ve kontrol grubunda MetS ile FRS ilişkisi.

		FRS		p	
		Ort ± S. Sapma			
Metabolik Sendrom	Var	Psoriasis	Kontrol	<0,001*	
	Yok	16,5±12,6	8,33±8,31		3,59±4,40

*Mann Whitney U Testi

Tüm katılanlarda sigara kullanımı ve FRS ilişkisi değerlendirildiğinde sigara kullananlarda FRS daha yüksek saptandı ($p<0,001$). Hasta ve kontrol grubu ayrı ayrı incelendiğinde; psoriasis grubunda sigara kullanımı ile FRS arasında anlamlı ilişki yok iken kontrol grubunda sigara kullananlarda FRS anlamlı derecede yüksek bulundu (*sırasıyla* $p=0,062$; $p<0,001$) (Tablo 6.16). İki grup birlikte değerlendirildiğinde sigara kullanımı ve MetS varlığı arasında anlamlı ilişki yoktu ($p=0,058$).

Tablo 6.16. Tüm katılanlar ve ayrı ayrı gruplarda FRS ile sigara kullanımı arasındaki ilişki.

		FRS		
		Ort. ± S. Sapma		
		Psoriasis	Kontrol	Total
Sigara kullanımı	Var	9,01±10,1	6,88±7,94	8,20±9,32
	Yok	4,68±9,28	0,84±1,85	2,51±6,42
p		0,062*	<0,001*	<0,001*

*Mann-Whitney U Testi

Tüm katılanlar birlikte değerlendirildiğinde CRP değerleri ile total tiyol ve native tiyol değerleri arasında ters yönde anlamlı ilişki saptanırken (*sırasıyla* $p=0,041$; $p=0,026$); disülfid değerleri ile anlamlı ilişki görülmedi ($p=0,858$). Gruplar ayrı ayrı ele alındığında psoriasis grubunda CRP ile total tiyol ve native tiyol arasında anlamlı ilişki görülmezken (*sırasıyla* $p=0,299$; $p=0,263$) kontrol grubunda CRP ile total tiyol ve native tiyol arasında ters yönlü anlamlı ilişki bulundu (*sırasıyla* $p=0,014$; $p=0,015$). Her iki grupta da CRP ile disülfid arasında anlamlı ilişki görülmedi (Tablo 6.17).

Tablo 6.17. Psoriasis ve kontrol grubunda CRP ile total tiyol, native tiyol ve disülfid ilişkisi.

		Psoriasis			Kontrol		
		Total Tiyol	Native Tiyol	Disülfid	Total Tiyol	Native Tiyol	Disülfid
CRP	r	-0,136	-0,147	-0,016	-0,317	-0,312	-0,054
	p	0,299	0,263	0,905	0,014	0,015	0,681

r: Pearson Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Son zamanlarda psoriasis de dahil olmak üzere birçok inflamatuvar hastalığın etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü üzerinde durulmaktadır. Psoriasis (86) ve birlikteliklerinden kronik inflamasyonun sorumlu tutulduğu komorbiditeleri olan MetS ve kardiyovasküler hastalıkların da oksidatif stres ile ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (87-89).

ROR eksojen olarak UV ışınları, hava kirliliği, sigara ve mikroorganizmalar nedeniyle veya endojen olarak normal hücre metabolizmasındaki oksidasyon-redüksiyon reaksiyonları sırasında oluşan moleküllerdir (90). Oksidatif stres, ROR'un aşırı miktarda üretimi ve buna karşılık koruyucu antioksidan mekanizmalarda defekt sonucu oluşmaktadır. ROR oksidatif hasarın asıl sorumlusudur (91). Psoriasis lezyonları dermiste yoğun polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu (PNL) ile karakterizedir. PNL kemotaksisini indükleyen bir çok faktör bulunmakta olup yapılan çalışmalarda keratinosit, fibroblast ve endotelial hücrelerden salınan ROR'ların nötrofiller üzerinde kemotaktik etkisinin olduğu gösterilmiştir (92). Nötrofillerin aşırı birikimi, içerdikleri NADPH-oksidad, indüklenebilir nitrik oksit sentaz ve myeloperoksidaz (MPO) gibi enzimlerin aktivitesinin artması sonucu ROR sentezine katkıda bulunur (86, 93). Kronik inflamasyonun da tetiklediği ROR artışı özellikle hücre DNA'sının, membran lipitlerinin ve proteinlerin yapısına zarar verir (90). Hücre membranındaki lipit peroksidasyonu sonucu adenil siklaz enziminin deaktive; guanil siklaz enziminin aktive olması ile cAMP/cGMP oranı azalır ki bu da psoriasisdeki epidermal hiperproliferasyondan sorumlu tutulmaktadır (94).

Psoriasis patogenezinde oksidatif stresin rolü uzun süredir araştırılmakta; bu konuda belirleyici nitelikte olabilecek birçok oksidan ve antioksidan belirteç incelenmektedir. Yazıcı ve ark.'ın psoriasisde oksidatif stres ve inflamasyonun yerini araştırdıkları çalışmada nötrofil ve monosit aktivitesini gösteren MPO ve neopterin düzeyleri ile lipit ve protein oksidasyon belirteçlerini yüksek; endojen bir antioksidan olan tiyol düzeylerini anlamlı derecede düşük bulmuşlardır. Bu bulgular psoriasisde aktivitesi artmış nötrofil ve monositlerin salgıladıkları sitokin ve enzimler ile inflamasyon ve oksidatif hasarda önemli rol oynadığını destekler niteliktedir (95). Emre ve ark. psoriasis hastalarında sigara kullananlarda, kullanmayanlara göre PAŞI

skorlarının daha yüksek olduğunu; hem sigara kullanan hem de kullanmayan hastalarda total oksidatif stres (TOS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) seviyelerinin artmış; total antioksidan kapasitesinin (TAK) azalmış olduğunu bulmuşlardır (90). Peluso ve ark.'ın yaptıkları derlemede psoriasis hastalarında okside-LDL ve malondialdehit (MDA) gibi lipit peroksidasyon belirteçlerinin daha yüksek olduğunu; psoriasisde oksidatif stresi göstermek için peroksidasyon belirteçlerinin TAK'tan daha duyarlı olduğunu bulmuşlardır (86). Cannavo ve ark.'ın yaptıkları derlemede de MDA, TOS ve OSİ'nin psoriasisdeki oksidatif stresi göstermek için belirteç olarak kullanılabileceği; bunlardan MDA'nın PAŞİ ile anlamlı ilişki içinde olmasından dolayı psoriasisli hastaları takip etmek için en uygun belirteç olacağını belirtmişlerdir (96).

Vücudu ROR'dan korumak için birçok enzimatik ve non-enzimatik antioksidan mekanizmalar görev almaktadır. Bu önemli antioksidan moleküllerden biri de tiyollerdir. Tiyoller, karbon atomuna bağlı -SH grubu içeren organik bileşiklerdir. Plazmadaki tiyol havuzu ana olarak albümin tiyolleri, protein tiyolleri ve hafif molekül ağırlıklı tiyollerden oluşmaktadır (5). ROR'un ana hedefi protein yapısında metiyonin ve sistein gibi kükürt içeren amino asitlerin tiyol gruplarıdır. İnsan hücrelerinde en yaygın olarak bulunan tiyol tipi glutatyondur (91, 97). Oksidatif stres durumunda tiyoller taşıdıkları -SH grubu sayesinde kolaylıkla oksidasyon-redüksiyon reaksiyonuna girerek geri dönüşümlü disülfid bağları oluştururlar. Dolayısı ile oksidatif stres durumunda plazma tiyol seviyeleri düşme eğilimindedir. Oluşan disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına indirgenir böylece tiyol-disülfid dengesi sürdürülmüş olur (5, 80).

Son dönemde Erel ve Neşelioğlu'nun (5) geliştirdiği yeni ve pratik otomatize yöntem sayesinde çeşitli durum ve hastalıklar ile tiyol-disülfid dengesinin ilişkisi daha çok incelenmeye başlanmıştır. Literatürde psoriasis ile tiyol-disülfid homeostazının ilişkisini inceleyen az sayıda çalışma bulunmakla birlikte sonuçlar arasında bazı çelişkiler bulunmaktadır (6, 81, 97-100).

Relhan ve ark. akut fazdaki ve remisyonadaki psoriasis hastaları ile kontrol grubunu karşılaştırdığı çalışmasında akut fazdaki psoriasis hastalarında total tiyol değerlerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulmuştur. Remisyon fazındaki hastalar ile kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmemiştir.

Remisyon fazındaki hastalar ile akut fazdaki hastalar karşılaştırıldığında remisyonadaki hastalarda akut fazdakilere göre total tiyol seviyesinin anlamlı derecede yüksek olduğu ancak yine kontrol grubuna göre düşük olduğu görülmüştür. Aktif ve şiddetli hastalıkta görülen total tiyol seviyelerinde anlamlı düşüklüğün muhtemel nedeni olarak kronik inflamasyon ve proliferasyon nedeniyle sürekli artan pro-oksidan maddeleri nötralize etmek için antioksidan tüketiminin artması gösterilmiştir (98). Aksoy ve ark. yaptıkları çalışmada disülfid seviyelerinde psoriasis ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülmezken; total tiyol, native tiyol, NT/TT oranları psoriasis grubunda anlamlı derecede düşük; D/TT ve D/NT oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (97). Pektaş ve ark. yaptıkları çalışmada ise psoriasis hastalarında disülfid seviyeleri, D/NT ve D/TT oranları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek; native tiyol değerleri ve NT/TT oranları anlamlı derecede düşük saptanmıştır (99).

Bizim çalışmamızda da psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre total tiyol ve native tiyol değerlerinin daha düşük, disülfid değerlerinin daha yüksek seyrettiği görülmüş; ancak gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. TT/D, NT/D ve TT/NT oranlarına bakıldığında yine gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Bu sonuçlara göre psoriasis hastalarında total tiyol ve native tiyol seviyelerinin düşmesi; disülfid seviyelerinin artması ile tiyol-disülfid dengesinde disülfid tarafına doğru şifte eğilim olduğunu görülmektedir. Tiyollerin oksidatif stresin yüksek olduğu durumlarda organizmayı korumak için oksidasyon reaksiyonlarına girerek tüketime bağlı azaldığı; protein oksidasyonu sonucunda difülsid bağlarının arttığı düşünüldüğünde bu dengede disülfid yönüne şift görülmesi psoriasisde oksidatif stresin yüksek olduğunu desteklemektedir. Çalışmamızda anlamlı fark çıkmamasının nedeninin örneklem hacminin düşük olması ve çalışmaya sistemik tedavi almayan hastaların dahil edilmesinden dolayı, hastalık şiddetinin daha düşük olması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Ancak literatüre baktığımızda aksini belirten çalışmalar da mevcuttur. Emre ve ark. yaptıkları çalışmada total tiyol ve native tiyol değerlerini psoriasis grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Disülfid değerlerini ise hasta grubunda daha yüksek saptamışlar ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlardır (100). Kılıç ve ark.'ın çalışmasında psoriasis hastalarında total tiyol ve native tiyol değerlerini kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş; ancak

istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir. Disülfid değerleri ise psoriasis grubunda anlamlı derecede düşük bulunmuştur(81). Başka bir çalışmada ise psoriasis ve kontrol grubunda total ve native tiyol değerleri psoriasis grubunda daha yüksek bulunmuş ancak istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Disülfid değerleri ise psoriasis hastalarında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. D/TT oranları açısından ise gruplar arasında anlamlı fark görülmemiştir (6).

Çalışmamızda hastalık şiddeti ile tiyol-disülfid homeostazı arasındaki ilişki incelenmiş; PAŞİ ile total tiyol ve native tiyol arasında anlamlı ilişki görülmezken disülfid ile aynı yönlü anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur. Oranlar arasındaki ilişkiye bakıldığında PAŞİ ile TT/D ve NT/D oranları arasında ters yönlü; TT/NT oranları arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Pektaş ve ark. da PAŞİ ile disülfid seviyesi, D/TT ve D/NT oranları arasında aynı yönde; NT/TT oranları ile ters yönde anlamlı ilişki bulmuştur (99). Bu bulgular hastalık şiddeti arttıkça oksidatif stresin de arttığını desteklemektedir. Bununla birlikte literatürde PAŞİ ile tiyol-disülfid arasında anlamlı ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (6, 81, 98). Emre ve ark. yaptıkları çalışmada total tiyol ile PAŞİ ve hastalık süresi arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptamışlardır (100). Bizim çalışmamızda ise hastalık süresi ile tiyol-disülfid homeostazı arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

MetS psoriasisın en önemli komorbiditelerinden biri olup psoriasis hastalarında görülme sıklığı %14-40 civarındadır (4). Literatürde psoriasis hastalarında MetS ve komponentlerinin görülme sıklığının arttığını gösteren bir çok çalışma mevcuttur (4, 58, 59). Bizim çalışmamızda da psoriasis hastalarında MetS sıklığı kontrol grubuna göre yüksek ve psoriasis hastalarındaki genel prevalans ile uyumlu bulunmuştur. Psoriasis hastalarının %26,7'sinde ve kontrol grubunun %20'sinde MetS saptanmış; ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu durum örneklem hacminin küçük olması ve sistemik tedavi alan hastaların dışlanarak çalışmaya hastalık şiddeti daha az olan psoriasis hastalarının dahil edilmiş olması ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte MetS kriterlerinin içinde değerlendirilen açlık kan glukozu, bel çevresi, SKB ve DKB ölçümlerinin iki grupta da benzer olması anlamlı fark çıkmamasına sebep olmuş olabilir.

Çalışmamızda hem psoriasis hem kontrol grubunda MetS ile tiyol-disülfid homeostazı arasındaki ilişki değerlendirilmiş, iki grupta da MetS olanlarda total tiyol ve native tiyol seviyeleri anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. Disülfid seviyeleri ise iki grupta da MetS olan ve olmayanlarda benzerdir.

Literatürde MetS ile tiyol-disülfid homeostazının ilişkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamakla birlikte MetS'in en önemli komponenti olan prediyabet ve DM ile yapılan çalışmalar mevcuttur. Ateş ve ark. tip 1 DM ve tiyol oksidasyonu ile ilişkili faktörleri inceledikleri çalışmada total tiyol ve native tiyol seviyeleri Tip 1 DM hastalarında anlamlı derecede düşük; disülfid seviyeleri ve D/TT, D/NT, NT/TT oranları anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır. Ayrıca HbA1c ile total tiyol ve native tiyol arasında ters yönlü, disülfid ve oranlar arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptamışlardır. Bu dengede disülfide çift olmasını kronik inflamasyon ve hipergliseminin tip 1 DM hastalarında daha fazla olması ile ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, CRP değerlerinin hasta grubunda daha yüksek olması; CRP ile total tiyol ve native tiyol arasında ters yönlü, disülfid ile aynı yönlü anlamlı ilişkinin olması da bu düşüncüyü desteklemektedir (101). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CRP seviyesi psoriasis grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. Tüm katılanlar birlikte değerlendirildiğinde CRP ile total tiyol ve native tiyol arasında ters yönlü anlamlı ilişki görülürken disülfid ile anlamlı ilişki görülmemiştir. Elde edilen bu veriler DM ve psoriasis zemininde yatan artmış kronik inflamasyonun tiyol-disülfid homeostazında bozulmalara neden olduğunu desteklemektedir.

Ateş ve ark. yaptıkları çalışmada prediyabetik hastaları değerlendirmiş; total tiyol ve native tiyol seviyeleri ile NT/TT oranlarını prediyabetik grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük; disülfid seviyeleri, D/TT ve D/NT oranlarını anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (102). Gülpamuk ve ark. tip 2 DM tanılı hastalarda retinopati ile tiyol-disülfid homeostazı ve iskemi-modifiye albümin seviyesini değerlendirdikleri çalışmada hastaları diyabetik retinopatisi olan (Grup1), progresif diyabetik retinopatisi olmayan (Grup2) ve progresif retinopatisi olan (Grup3) olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Total tiyol, native tiyol seviyeleri ve NT/TT oranları Grup 3'te, grup 1 ve 2'ye göre anlamlı derecede düşük; disülfid seviyeleri, D/TT ve D/NT oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Grup 1 ve 2 arasında anlamlı farklılık görülmemiştir (103). Akkurt ve ark. yaptıkları çalışmada BKİ ile

native tiyol ve total tiyol seviyeleri arasında ters yönlü; D/TT, D/NT, NT/TT oranları arasında aynı yönlü anlamlı ilişki bulmuşlardır (104). Mevcut çalışmalar değerlendirildiğinde diyabete eğilim durumunda ve tip 2 DM hastalarında tiyol-disülfid homeostazında disülfid yönünde bozulma olduğu gözlemlenmiş olup; bu iki klinik durumun da ana komponentini oluşturduğu MetS varlığında da tiyol-disülfid dengesinde bozulmalar görülmesi kuvvetle beklenebilir. Bizim çalışmamızda da hem psoriasis hem hasta grubunda MetS olanlarda total tiyol ve native tiyol seviyelerinde anlamlı düşüklük saptanmıştır. Bu verileri desteklemek için yeni ve geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Psoriasis hastalarında MetS ile birlikte geleneksel kardiyovasküler risklerin arttığı bilinmektedir (60). 30-74 yaş arası bireylerde 10 yıllık kardiyovasküler olay geçirme riskini gösteren FRS, psoriasis hastalarında da kullanımını önerilen önemli bir skorlama sistemidir (68). Çalışmamızda psoriasis ve kontrol grubundan yaşları 30-74 arasında olan katılımcılar kardiyovasküler risk açısından FRS ile değerlendirilmiş; psoriasis hastalarında FRS kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş; PAŞİ ile FRS arasında aynı yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu da psoriasis hastalarında hastalık şiddeti arttıkça kardiyovasküler hastalık riskinde artış olduğunu desteklemektedir.

Gisoni ve ark. da yaptıkları çalışmada psoriasis hastalarında FRS'nin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu bulmuşlardır. Ayrıca bu çalışmada psoriasis hastalığının bağımsız bir şekilde yüksek FRS ile ilişkili olduğu, ancak PAŞİ ve hastalık süresi ile FRS arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir (68). Başka bir çalışmada Rosa ve ark. psoriasis hastalarını FRS ile değerlendirmiş, 40 yaş üzeri hastalarda kardiyovasküler olay riskini orta ve yüksek; 40 yaş altında ise düşük bulmuşlardır. Hastalık şiddeti ile FRS arasında ise anlamlı ilişki saptamamışlardır (105). Aksu ve ark. yaptıkları çalışmada ise psoriasis hastalarında FRS'nin kontrol grubuna göre daha yüksek seyrettiğini ancak aralarındaki farkın 60 yaş üzeri hasta ve kontrol grubu değerlendirildiğinde anlamlı olduğunu bulmuşlardır. FRS ile hastalık şiddeti arasında anlamlı ilişki saptamamışlardır (106).

Çalışmamızda ayrıca tiyol-disülfid homeostazı ile FRS'nin ilişkisi incelenmiş ve psoriasis hastalarında FRS ile total tiyol ve native tiyol arasında ters yönlü anlamlı

ilişki bulunurken, kontrol grubunda FRS ile tiyol-disülfid dengesi arasında anlamlı ilişki görülmemiştir.

Literatürde FRS ile tiyol-disülfid dengesini inceleyen çalışma bulunmamaktadır. Ancak FRS hesaplamasında değerlendirilen kriterler ve kardiyovasküler olaylar ile yapılan çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Ateş ve ark. yaptıkları çalışmada primer HT olgularında native tiyol ve total tiyol değerleri ile NT/TT oranları kontrol grubuna göre düşük; disülfid, D/NT ve D/TT oranları yüksek bulunmuştur. 24 saatlik SKB ve DKB değerleri ile D/NT oranları arasında aynı yönde anlamlı ilişki görülmüştür. Sonuç olarak bu çalışmada primer HT olgularında tiyol-disülfid homeostazında disülfide şift gözlemlenmiştir (101). Bilir ve ark. yaptıkları çalışmada ise orta ve şiddetli koroner arter hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre native tiyol değerleri ve NT/D oranları anlamlı derecede düşük bulunmuşlardır (107). Ülkemizde son zamanlarda yapılan bir çalışmada, Altıparmak ve ark. 161 hastayı; kontrol (Grup1), yeni tanı almış kritik olmayan koroner arter stenozu (<%50) olan (Grup2) ve kritik koroner arter stenozu (>%50) olan (Grup3) olmak üzere 3 gruba ayırmışlardır. Gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında en yüksek total tiyol, native tiyol ve disülfid değerleri kontrol grubunda saptanırken; en düşük değerler grup 3'te saptanmıştır. Grup 2'nin total tiyol, native tiyol ve disülfid seviyeleri grup 3'e göre yüksek seyretmekle birlikte kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Koroner arter hastalığı şiddetini gösteren Gensini skoru kontrol grubunda 0 iken grup 3'te en yüksek bulunmuş; Gensini skoru ile native tiyol ve total tiyol arasında ters yönlü anlamlı ilişki saptanmıştır (108).

FRS kriterlerinden biri olan sigara, bilinen en önemli oksidatif stres kaynaklarından. Çalışmamızda psoriasis hastalarında sigara kullanımının daha fazla olduğu ve sigara içenlerde psoriasis gelişme riskinin 2,82 kat (*OR*) arttığı saptanmıştır. Sigara kullanımı ile PAŞİ arasında anlamlı ilişki görülmemiştir. Tüm katılımcılar birlikte değerlendirildiğinde sigara kullananlarda total tiyol ve native tiyol seviyesinin kullanmayanlara göre anlamlı derece düşük olduğu görülmüştür. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde psoriasis grubunda sigara kullanımı ile tiyol-disülfid dengesi arasında ilişki görülmezken; kontrol grubunda sigara kullananlarda total tiyol ve native tiyol seviyesinin anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür. Bu durum sigara

kullanımının oksidatif stres oluşturarak tiyol-disülfid dengesinde bozulmaya neden olabilecek bağımsız bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

Literatürde tiyol-disülfid dengesi ile sigaranın ilişkisini inceleyen 2 çalışma bulunmaktadır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde, Solak ve ark.'nın yaptıkları çalışmada sigara içenlerde native tiyol, total tiyol değerlerini anlamlı derecede düşük; disülfid, D/NT ve D/TT oranlarını ise anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Karbonmonoksit miktarı ile native tiyol, total tiyol ve NT/TT oranları arasında ters yönde; disülfid, D/NT ve D/TT oranları arasında aynı yönde anlamlı ilişki görülmüştür. Bu bulgular sigara kullanımının oksidatif stresi arttırdığını, bunun sonucunda da disülfide doğru kayma olduğunu göstermektedir (109). Ancak bu sonuçtan farklı olarak Emre ve ark. psoriasis hastalarında sigara ile tiyol-disülfid dengesinin ilişkisine de baktıkları bir çalışmada, sigara içenlerde total tiyol ve native tiyol seviyelerini içmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (100).

MetS'in kendisi ve komponentleri kardiyovasküler hastalıklar ve olaylar için risk oluşturmaktadır. Psoriasis hastalarında da hem kronik inflamasyon, hem buna bağlı artmış oksidatif stres neticesinde MetS sıklığının dolayısı ile kardiyovasküler hastalıkların da arttığı düşünülmektedir (59, 60). Çalışmamızda psoriasis hastalarında MetS varlığı toplumdaki psoriasis hastalarında görülen prevalans ile uyumlu bulunmuş; artmış kardiyovasküler riski gösteren FRS'nin kontrol grubuna göre daha yüksek seyrettiği görülmüştür. Bununla birlikte psoriasis hastalarında MetS varlığında ve FRS yüksekliğinde tiyol-disülfid homeostazında disülfid lehine anlamlı düzeyde bozulma olduğu gözlemlenmiştir.

Bizim literatür araştırmalarımıza göre ilk defa bu çalışmada psoriasis hastalarında MetS varlığı ve kardiyovasküler risk göstergesi olarak FRS birlikte değerlendirilerek tiyol-disülfid homeostazı ile ilişkileri incelenmiştir. Psoriasis ve komorbiditelerinin etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü ve tiyol-disülfid homeostazının önemini açığa çıkarmak için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Hem psoriasis hem kardiyometabolik hastalıkların etyopatogenezinde kronik inflamasyonla birlikte oksidatif stresin de önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda psoriasis hastalarında MetS varlığı ve FRS yüksekliği ile tiyol-disülfid homeostazının disülfid lehine bozulmuş olduğunun görülmesi psoriasis hastalarında kardiyometabolik komorbiditelerin gelişmesinde oksidatif stresin de bir etken olduğunu düşündürmektedir. Psoriasis hastalarında tiyol-disülfid homeostazının değerlendirilmesi; hangi hastaların kardiyometabolik hastalıklar açısından risk altında olduğunu tahmin edebilmek ve bu hastalar için uygun tedavi seçenekleri oluşturmak için yararlı ve prediktif bir yöntem olabilir. Bu konuda yapılacak daha geniş ve detaylı çalışmalar ile psoriasis ve komorbiditelerinin etyopatogenezinde oksidatif stresin rolü ve yönetiminin aydınlatılmasına ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. In: Oro AE, Watt FM, editors. Perspectives in Medicine. 4: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2014.
2. Atakan N, Dogan S. Psoriasis sistemik bir hastalık mıdır? Turk J Dermatol. 2012;6(3):119.
3. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. Circulation. 2005;112(17):2735-52.
4. Kalkan G. Comorbidities in psoriasis: The recognition of psoriasis as a systemic disease and current management. Turkderm. 2017;51(3):71-7.
5. Erel O, Neselioglu S. A novel and automated assay for thiol/disulphide homeostasis. Clin Biochem. 2014;47(18):326-32.
6. Üstüner P, Balevi A, Özdemir M, Olmuşçelik O, Ülfer G, Yiğitbaşı T. The role of thiol/disulfide homeostasis in psoriasis: Can it be a new marker for inflammation? Turkderm. 2018;52:120-25.
7. Peter CM van de Kerkhof, Nestle FO. Psoriasis. In: Jean L Bolognia, Julie V Schaffer, Cerroni L, editors. Dermatology. 1. 4th ed: Elsevier; 2018. p. 138-60.
8. Raise awareness: International Federation of Psoriasis Associations; 2019 [cited 2019 30.11]. Available from: <https://ifpa-pso.com/our-actions/world-psoriasis-day/>.
9. Parisi R, Symmons D, Griffiths C, Ashcroft D. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. J Invest Dermatol. 2013;133(2):377-85.
10. Gurer M, Adisen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. Turkderm. 2008;42(6):15-7.

11. Michalek I, Loring B, John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(2):205-12.
12. Kundakci N, Tursen U, Babiker MO, Gurgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):220-24.
13. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt*. 1982;33(4):214-7.
14. Griffiths CEM, Barker JNWN. Psoriasis. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. 1. 8. ed: Wiley-Blackwell; 2010. p. 1-60.
15. Cassia F, Carneiro S, Marques M, Pontes L, Filgueira A, Porto L. Psoriasis vulgaris and human leukocyte antigens. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(3):303-10.
16. Ortonne J. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *Br J Dermatol*. 1999;140:1-7.
17. Kim T-G, Han H, Lee HJ, Youn JI, Kim TY. The association of psoriasis with human leukocyte antigens in Korean population and the influence of age of onset and sex. *J Invest Dermatol*. 2000;114(2):309-13.
18. William D. James, Dirk M. Elston, James R. Treat, Misha A. Rosenbach, Neuhaus IM. Seborrheic Dermatitis, Psoriasis, Recalcitrant Palmoplantar Eruptions, Pustular Dermatitis and Erythroderma. *Andrews' Diseases of The Skin*. 13. ed: Elsevier; 2020. p. 191-204.
19. Al-Mutairi N. Childhood psoriasis. In: P.Oranje A, Al-Mutairi N, Shwayder T, editors. *Practical Pediatric Dermatology*: Springer; 2016. p. 37-49.
20. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606-15.
21. Weiss G, Shemer A, Trau H. The Koebner phenomenon: review of the literature. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(3):241-48.
22. Sagi L, Trau H. The koebner phenomenon. *Clin Dermatol*. 2011;29(2):231-36.

23. Braun Falco O, Plewing G, Wolff HH, WHC B. Erythematopapulosquamous disease. *Dermatology*. 2. ed: Springer-Verlag; 2000. p. 585-607.
24. de Brouwer S, van Middendorp H, Stormink C, Kraaimaat F, Sweep F, de Jong E, et al. The psychophysiological stress response in psoriasis and rheumatoid arthritis. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):824-31.
25. Kumbasar H, Yılmaz A. Psoriyazis Patogenezinde Psikonöroimmünolojik Mekanizmalar ve Hastalığın Yaşam Kalitesi Üzerine Etkileri. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci*. 2005;1(13):50-5.
26. Higgins E. Alcohol, smoking and psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(2):107-10.
27. Sabat R, Philipp S, Höflich C, Kreutzer S, Wallace E, Asadullah K, et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp Dermatol*. 2007;16(10):779-98.
28. Boehncke W-H. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41(4):665-75.
29. Ergun T. Psoriasisın Etiyopatogenezi. *Turkderm*. 2008;42(2):18-22.
30. Ortega C, Fernández-A S, Carrillo JM, Romero P, Molina IJ, Moreno JC, et al. IL-17-producing CD8⁺ T lymphocytes from psoriasis skin plaques are cytotoxic effector cells that secrete Th17-related cytokines. *J Leukoc Biol*. 2009;86(2):435-43.
31. Eyerich S, Eyerich K, Pennino D, Carbone T, Nasorri F, Pallotta S, et al. Th22 cells represent a distinct human T cell subset involved in epidermal immunity and remodeling. *J Clin Invest*. 2009;119(12):3573-85.
32. Duhon T, Geiger R, Jarrossay D, Lanzavecchia A, Sallusto F. Production of interleukin 22 but not interleukin 17 by a subset of human skin-homing memory T cells. *Nat Immunol*. 2009;10(8):857.
33. Tschachler E. Psoriasis: the epidermal component. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):589-95.
34. Bos J, de Rie M, Teunissen M, Piskin G. Psoriasis: dysregulation of innate immunity. *Br J Dermatol*. 2005;152(6):1098-107.

35. van de Kerkhof P. The evolution of the psoriatic lesion. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):4-15.
36. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370(9583):263-71.
37. Gülekon A. Psoriasis ve Benzeri Dermatozlar. In: Tüzün Y, Gürer MA, Serdaroğlu S, Oğuz O, Aksungur VL, editors. *Dermatoloji.* 1. 3 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2008. p. 745-65.
38. Tosti A, Piraccini BM. Nail Disorders. In: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L, editors. *Dermatology.* 1. 4th ed: Elsevier; 2018. p. 1203-18.
39. Gezer İA, Levendoğlu F, Özerbil ÖM. Psöriasis Hastalarında Psöriatik Artrit Görülme Sıklığı ve Psöriatik Artritin Klinik Özellikleri. *Gen Tip Der.* 2016;26(2):58-61.
40. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum.* 2009;61(2):233-39.
41. Bilgen ŞA. Psöriatik artrit. *Türkiye Klinikleri J Dermatol-Special Topics.* 2008;1(3):49-54.
42. Mease PJ, Gladman DD, Papp KA, Khraishi MM, Thaçi D, Behrens F, et al. Prevalence of rheumatologist-diagnosed psoriatic arthritis in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(5):729-35.
43. Moll J, Wright V, editors. *Psoriatic arthritis. Semin Arthritis Rheum;* 1973.
44. Kimmel GW, Lebwohl M. *Psoriasis: Overview and Diagnosis. Evidence-Based Psoriasis:* Springer; 2018. p. 1-16.
45. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo.* 2007(59):46-8.
46. Bilaç C, Şahin MT, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalık şiddeti skoru sistemleri. *Turkderm.* 2016;50(2).

47. Akyol M, Alper S, Atakan N, Baskan EB, Gürer MA, Koç E, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm*. 2016;50:2.
48. Cornell RC, Stoughton RB. Correlation of the vasoconstriction assay and clinical activity in psoriasis. *Arch Dermatol*. 1985;121(1):63-7.
49. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(4):643-59.
50. Watsky K, Freije L, Leneveu M, Wenck H, Leffell D. Water-in-oil emollients as steroid-sparing adjunctive therapy in the treatment of psoriasis. *Cutis*. 1992;50(5):383-86.
51. Kundakci N, Bulbul Sen B, Akdeniz N. Fototerapi Hasta Kabulü ve Takibi. In: Kundakci N, Ozturk G, editors. *Fototerapi Tedavi Kılavuzu*. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018.
52. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo Jr BF, et al. Treatment of pustular psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(2):279-88.
53. Keser G. Sertolizumab pegolün moleküler yapısı ve etki mekanizması. *RAED Dergisi*. 2015;7(1):8-13.
54. Roche H, Bouiller K, Puzenat E, Deveza E, Roche B, Pelletier F, et al. Efficacy and Survival of Biologic Agents in psoriasis: A practical real-life 12-year experience in a French dermatology department. *J Dermatolog Treat*. 2019;30(6):540-44.
55. No DJ, Inkeles MS, Amin M, Wu JJ. Drug survival of biologic treatments in psoriasis: a systematic review. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(5):460-66.
56. Chiricozzi A, Krueger J. IL-17 targeted therapies for psoriasis. *Expert Opin Investig Drugs*. 2013;22(8):993-1005.
57. Azfar RS, Gelfand JM. Psoriasis and metabolic disease: epidemiology and pathophysiology. *Curr Opin Rheumatol*. 2008;20(4):416.

58. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(4):654-62.
59. Gottlieb AB, Chao C, Dann F. Psoriasis comorbidities. *J Dermatolog Treat*. 2008;19(1):5-21.
60. Puig L. Cardiometabolic comorbidities in psoriasis and psoriatic arthritis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(1):58.
61. Kumar S, Han J, Li T, Qureshi A. Obesity, waist circumference, weight change and the risk of psoriasis in US women. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(10):1293-98.
62. Hu SC, Lan C-CE. Psoriasis and cardiovascular comorbidities: focusing on severe vascular events, cardiovascular risk factors and implications for treatment. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10):2211.
63. 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.
64. Lai YC, Yew YW. Psoriasis as an independent risk factor for cardiovascular disease: an epidemiologic analysis using a national database. *J Cutan Med Surg*. 2016;20(4):327-33.
65. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation*. 1998;97(18):1837-47.
66. Eichler K, Puhon MA, Steurer J, Bachmann LM. Prediction of first coronary events with the Framingham score: a systematic review. *Am Heart J*. 2007;153(5):722-31. e8.
67. Haraoui B, Liu PP, Papp KA. Managing cardiovascular risk in patients with chronic inflammatory diseases. *Clin Rheumatol*. 2012;31(4):585-94.

68. Gisondi P, Farina S, Giordano MV, Girolomoni G. Usefulness of the framingham risk score in patients with chronic psoriasis. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1754-57.
69. Fernández-Torres R, Pita-Fernández S, Fonseca E. Psoriasis and cardiovascular risk. Assessment by different cardiovascular risk scores. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(12):1566-70.
70. Peters M, Symmons D, McCarey D, Dijkmans B, Nicola P, Kvien T, et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(2):325-31.
71. Kaushik SB, Lebwohl MG. Psoriasis: which therapy for which patient: psoriasis comorbidities and preferred systemic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):27-40.
72. Carrascosa J, Bonanad C, Dauden E, Botella R, Oliveira-Martín A, Group SIIpW. Psoriasis and nonalcoholic fatty liver disease. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;108(6):506-14.
73. Wu JJ, Nguyen TU, Poon K-YT, Herrinton LJ. The association of psoriasis with autoimmune diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):924-30.
74. Brauchli Y, Jick S, Miret M, Meier C. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case–control analysis. *J Invest Dermatol.* 2009;129(11):2604-12.
75. Kimball A, Schenfeld J, Accortt N, Anthony M, Rothman K, Pariser D. Incidence rates of malignancies and hospitalized infectious events in patients with psoriasis with or without treatment and a general population in the USA: 2005–09. *Br J Dermatol.* 2014;170(2):366-73.
76. Russo PA, Ilchef R, Cooper AJ. Psychiatric morbidity in psoriasis: a review. *Australas J Dermatol.* 2004;45(3):155-59.
77. de Arruda L, De Moraes A. The impact of psoriasis on quality of life. *Br J Dermatol.* 2001;144:33-6.

78. Fraga NAdA, Oliveira MdFPd, Follador I, Rocha BdO, Rêgo VR. Psoriasis and uveitis: a literature review. *An Bras Dermatol.* 2012;87(6):877-83.
79. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Association of psoriatic disease with uveitis: a Danish nationwide cohort study. *JAMA Dermatol.* 2015;151(11):1200-5.
80. Uysal P, Avcil S, Neşelioğlu S, Biçer C, Çatal F. Association of oxidative stress and dynamic thiol-disulphide homeostasis with atopic dermatitis severity and chronicity in children: a prospective study. *Clin Exp Dermatol.* 2018;43(2):124-30.
81. Kilic A, Yorulmaz A, Erdogan S, Cakmak SK, Guney E, Sen O, et al. An evaluation of thiol/disulphide homeostasis in patients with psoriasis. *Postępy Dermatol Alergol.* 2017;34(5):464-67.
82. Pektaş SD, Alataş ET, Doğan G, Neşelioğlu S, Erel Ö. A Marker for evaluation of oxidative stress in patients with alopecia areta: thiol-disulphide homeostasis. *Meandros Med Dent J.* 2018;19(3):205-10.
83. Pektaş G, Pektaş SD, Öztekin A, Oztekin C, Neşelioglu S, Erel Ö, et al. Dynamic thiol/disulfide homeostasis in serum of patients with generalized vitiligo. *Arch Biol Sci.* 2019;71(1):55-62.
84. Savci U, Sahin M, Senel E, Oztekin A, Muslu U, Sungur M, et al. Thiol/disulfide homeostasis in patients with telogen effluvium: is oxidative stress important in the pathogenesis of telogen effluvium? *Turk J Dermatol.* 2019;13(4):131-34.
85. Akbas A, Kilinc F, Sener S, Aktaş A, Baran P, Ergin M. Investigation of thiol-disulphide balance in patients with acute urticaria and chronic spontaneous urticaria. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(3):205-10.
86. Peluso I, Cavaliere A, Palmery M. Plasma total antioxidant capacity and peroxidation biomarkers in psoriasis. *J Bio Sci.* 2016;23(1):52.
87. Elahi MM, Kong YX, Matata BM. Oxidative stress as a mediator of cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2009;2(5):259-69.

88. Jay D, Hitomi H, Griendling KK. Oxidative stress and diabetic cardiovascular complications. *Free Radic Biol Med.* 2006;40(2):183-92.
89. Furukawa S, Fujita T, Shimabukuro M, Iwaki M, Yamada Y, Nakajima Y, et al. Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *J Clin Invest.* 2017;114(12):1752-61.
90. Emre S, Metin A, Demirseren D, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(3):370-5.
91. Ates I, Ozkayar N, Inan B, Yilmaz FM, Topcuoglu C, Neselioglu S, et al. Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 2016;10(2):159-66.
92. Raynaud F, Evain-Brion D, Gerbaud P, Marciano D, Gorin I, Liapi C, et al. Oxidative modulation of cyclic AMP-dependent protein kinase in human fibroblasts: possible role in psoriasis. *Free Radic Biol Med.* 1997;22(4):623-32.
93. Turner CP, Toyte AM, Jones OT. Keratinocyte superoxide generation. *Free Radic Biol Med.* 1998;24(3):401-7.
94. Yildirim M, Inaloz H, Baysal V, Delibas N. The role of oxidants and antioxidants in psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2003;17(1):34-6.
95. Yazici C, Köse K, Utaş S, Tanrikulu E, Taşlıdere N. A novel approach in psoriasis: first usage of known protein oxidation markers to prove oxidative stress. *Arch Dermatol Res.* 2016;308(3):207-12.
96. Cannavò SP, Riso G, Casciaro M, Di Salvo E, Gangemi S. Oxidative stress involvement in psoriasis: a systematic review. *Free Radic Res.* 2019;53(8):829-40.
97. Aksoy M, Kirit A. Thiol/disulphide balance in patients with psoriasis. *Adv Dermatol Allergol.* 2018.
98. Relhan V, Gupta SK, Dayal S, Pandey R, Lal H. Blood thiols and malondialdehyde levels in psoriasis. *J Dermatol.* 2002;29(7):399-403.

99. Demir Pektas S, Pektas G, Tosun K, Dogan G, Neselioglu S, Erel O. Evaluation of erythroid disturbance and thiol-disulphide homeostasis in patients with psoriasis. *Biomed Res Int.* 2018;2018.
100. Emre S, Demirseren DD, Alisik M, Aktas A, Neselioglu S, Erel O. Dynamic thiol/disulfide homeostasis and effects of smoking on homeostasis parameters in patients with psoriasis. *Cutan Ocul Toxicol.* 2017;36(4):393-6.
101. Ates I, Kaplan M, Yuksel M, Mese D, Alisik M, Erel Ö, et al. Determination of thiol/disulphide homeostasis in type 1 diabetes mellitus and the factors associated with thiol oxidation. *Endocrine.* 2016;51(1):47-51.
102. Ates I, Kaplan M, Inan B, Alısık M, Erel O, Yilmaz N, et al. How does thiol/disulfide homeostasis change in prediabetic patients? *Diabetes Res Clin Pract.* 2015;110(2):166-71.
103. Gulpamuk B, Tekin K, Sonmez K, Inanc M, Neselioglu S, Erel O, et al. The significance of thiol/disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels to assess the oxidative stress in patients with different stages of diabetes mellitus. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018;78(1-2):136-42.
104. Akkurt G, Alimoğulları M, Bulut B, Altay SB, Sunay D, Alışık M. Relationship between body mass index and a novel oxidative stress marker thiol/disulfide homeostasis. *Med J of Islamic World Acad Sci.* 2019;27(2):61-4.
105. Rosa D, Machado R, Matias F, Cedrim S, Noronha F, Gaburri D, et al. Influence of severity of the cutaneous manifestations and age on the prevalence of several cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2012;26(3):348-53.
106. Aksu AEK, Saraçoğlu ZN, Metintaş S, Sabuncu İ, Çetin Y. Age and gender differences in Framingham risk score and metabolic syndrome in psoriasis patients: A cross-sectional study in the Turkish population. *Anatol J Cardiol.* 2017;17(1):66.
107. Bilir B, Akkoyun DC, Aydin M, Gur DO, Degirmenci H, Albayrak N, et al. Association of coronary artery disease severity and disulphide/native thiol ratio. *Eur J Gen Med.* 2017;14(2):30-3.

108. Altıparmak IH, Erkuş ME, Sezen H, Demirbag R, Gunebakmaz O, Kaya Z, et al. The relation of serum thiol levels and thiol/disulphide homeostasis with the severity of coronary artery disease. *Kardiol Pol.* 2016;74(11):1346-53.
109. Solak I, Cetinkaya C, Gederet Y, Kozanhan B, Erel O, Eryilmaz M. Effects of smoking on thiol/disulfide homeostasis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22(8):2477-82.

