

# Psoriasis ve Komorbiditeler

## Psoriasis and Co-morbidities

Ayla Gülekon, Esra Adışen

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Özet

Psoriasis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen, immün aracılı mekanizmalarla geliştiği için Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Son yıllarda, psoriasisdeki kronik inflamasyonun metabolik ve vasküler bozuklukların gelişimine neden olduğu öne sürülmekte ve çalışmalar psoriasisde eşlik eden komorbiditeler ve mekanizmaları üzerine yoğunlaşmaktadır. Psoriasis ile ilişkili komorbiditeler arasında olan psoriatik artrit, Crohn hastalığı, püstüler hastalıklar, metabolik sendrom, malignansiler, tedavilerle ilişkili komorbiditeler, akciğer hastalıkları, sigara, enfeksiyonlar, yaşam kalitesine etki ve depresyon ile alkol bulunmaktadır. (*Turkderm 2008; 42 Özel Sayı 2: 23-5*)

**Anahtar Kelimeler:** Psoriasis, kronik inflamasyon, komorbidite

### Summary

Psoriasis is a chronic inflammatory skin disorder affecting about 1-3% of general population, is defined among Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) since it develops with immune associated mechanisms. It has been proposed that the chronic inflammation in psoriasis have role in the development of metabolic and vascular disorders related with psoriasis and recent studies have focused on the psoriasis associating comorbidities and their mechanisms. Psoriasis comorbidities include psoriatic arthritis, Crohn's disease, pustular disorders, metabolic syndrome, malignities, comorbidities related to treatments, pulmonary diseases, smoking, infections, impact on life quality and depression, and alcohol. (*Turkderm 2008; 42 Suppl 2: 23-5*)

**Key Words:** Psoriasis, chronic inflammation, comorbidities

### Giriş

Psoriasis genel popülasyonda %1-3 oranında görülen ve immün aracılı mekanizmalarla geliştiği için Immune Mediated Inflammatory Disease (IMID) olarak tanımlanan kronik inflamatuvar hastalıklardan biridir. Bu gruptaki diğer hastalıklar arasında ülseratif kolit, Crohn hastalığı gibi gastrointestinal sistem hastalıkları, psoriatik artrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilit gibi romatolojik hastalıklar bulunmaktadır. Psoriasis IMID grubu hastalıklar içinde en sık görülendir ve bu gruptaki diğer hastalıklar gibi psoriasisde de komorbiditeler ortaya çıkmaktadır<sup>1,2</sup>.

Son yıllarda, psoriasisde eşlik eden komorbiditelerin araştırıldığı çalışmalar psoriasisdeki kronik inflamasyonun üzerinde durmaktadırlar. Kronik inflamasyonun

metabolik ve vasküler bozuklukların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Proinflamatuvar sitokinlerin aterogenez ve periferik insülin direncine, dolayısıyla da hipertansiyon ve tip 2 diyabet gelişimine neden oldukları öne sürülmektedir<sup>3-11</sup>.

### Psoriasisde Eşlik Eden Komorbiditeler

**Psoriatik artrit:** Psoriatik artrit gibi inflamatuvar hastalıklar ile birlikte ankilozan spondilit ve HLA-B27 pozitif spondiloartropatiler görülebilirler. Psoriatik artrit özellikle HLA-B27 pozitifliği ile ilişkili olup, sıklıkla tip 2 psoriasisde (erken başlangıçlı psoriasis) eşlik eder<sup>2</sup>.

**Crohn hastalığı:** Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis olmayan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında psoriatik hastalarda 7 kat daha sık Crohn hastalığı saptanmıştır.

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Ayla Gülekon, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye  
Gsm: 0532 377 14 33 E-posta: gulekona@gazi.edu.tr

*Turkderm-Deri Hastalıkları ve Frengi Arşivi Dergisi, Galenos Yayıncılık tarafından basılmıştır. Her hakkı saklıdır.  
Turkderm-Archives of the Turkish Dermatology and Venereology, published by Galenos Publishing. All rights reserved.*



Crohn hastaları ve ülseratif kolit hastalarında ise kontrol grubuna oranla daha fazla psoriasis bulunmaktadır. Kromozom 1p31'e lokalize olan interlökin (IL)-23R geni Crohn hastalarında ve ülseratif kolitli hastalarda anlamlı ölçüde birliktelik göstermiştir. Psoriasis patofizyolojisi konusundaki çalışmalarda IL-23'ün psoriasis gelişiminde rolü olduğunun anlaşılması Crohn ve ülseratif kolitli hastalarda bu genin belirlenmesini daha anlamlı kılmaktadır<sup>2</sup>.

**Püstüler hastalıklar:** Psoriasis eşlik eden püstüler hastalıklar arasında "Acrodermatitis Continua of Hallopeau" ve palmoplantar püstüloz yer almaktadır. Palmoplantar püstülozlu hastaların yaklaşık dörtte birinde ailede psoriasis öyküsü, %10'unda ise vücudun başka bir yerinde psoriasis lezyonları bulunmaktadır. Bununla birlikte palmoplantar püstüloz ve psoriasisin genetik olarak farklı özellikler gösterdiği belirlenmiştir<sup>2,12</sup>.

**Metabolik sendrom:** Henseler ve Christopher<sup>13</sup> çeşitli deri hastalıkları bulunan 40 bin hastada eşlik eden hastalıkları araştırmışlar ve psoriasis nedeniyle yatırılarak tedavi edilen hastalarla karşılaştırmışlardır. Yaş ve cinsiyet kontrollü bu çalışmada, kontrol grubuna göre bir grup hastalığın psoriasisli hastalarda daha sık olduğu tespit edilmiştir. Bu hastalıklar arasında obezite, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar yer almaktadır<sup>13</sup>. Sommer ve ark.ları<sup>3</sup> da plak tip psoriasisli 581 hastanın verilerini 1044 psoriasis olmayan hasta ile karşılaştırmışlar ve psoriasisli hastalarda diyabetes mellitusu 2.48 kat, hipertansiyonu 3.27 kat, koroner kalp hastalığını 1.95 kat ve hiperlipidemiye 2.09 kat daha fazla bulmuşlardır.

Bütün bu bilgilerden yola çıkılarak son yıllarda psoriasisli hastalarda metabolik sendrom ile ilişki araştırılmaya başlanmıştır. Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, insülin direnci, hipertrigliseridemi ve yüksek densiteli lipoproteinin düşük olduğu klinik ve metabolik bozukluklarının genel ismidir. Metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve felç gelişme riskinin önemli göstergelerinden biridir<sup>1</sup>. Metabolik sendrom sıklığı özellikle ileri yaşlarda artar. Prevalansı ülkeler arasında değişmekle birlikte %15-35'tir ve gelişmekte olan ülkelerde prevalans daha düşüktür<sup>1,3</sup>.

**Obezite:** Obezite, psoriasisle ilişkili morbiditenin önemli komponentlerinden biridir. Psoriasisli hastalarda obezite prevalansının genel popülasyondan daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>4,6</sup>. Vücut kitle indeksi, psoriasisli hastalarda özellikle de kadınlarda normal popülasyondan daha yüksektir<sup>4,5</sup>. Bu nedenle de vücut kitle indeksinin 30'dan büyük olmasının psoriasis gelişme riskini arttırdığı öne sürülmektedir<sup>3,5,7,8</sup>. Sakai ve ark.ları<sup>10</sup>, 169 psoriasisli hastayı 10 yıldan uzun sürelerle takip ettikleri çalışmalarında vücut kitle indeksinin 25'in üzerinde olmasının psoriasisde kötü prognoza ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Psoriasisli hastalarda obezite sıklığındaki artış, psoriasisin kronik seyri ve yaşam kalitesini önemli ölçüde etkilemesi nedeniyle hastaların sedanter yaşaması ile ilişkili olabilir, bununla birlikte son yıllarda psoriasis ile obezitenin patofizyolojik olarak da ortak yönleri bulunduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Utah çalışmasında obezitenin psoriasis seyrinde ortaya çıktığı ve psoriasisle yol açan inflamatuvar sürecin obezite gelişimine katkısının olduğu iddia edilmiştir<sup>4</sup>. Bu çalışmada obez/aşırı kilolu psoriasisli olguların %71'i hastalık başladıktan sonra kilo değişimi tariflemişlerdir. Adipoz doku ile psoriasis arasındaki ilişki konusunda ise çeşitli hipotezler vardır<sup>4,7</sup>. Lenf nodları, dalak ve deri gibi immün mekanizmalarda hayati fonksiyonları olan organların komşuluğundaki adipositler de dolaylı olarak doğal immünitinin parçası olurlar. Adipositlerin yabancı antijenlere erken immün yanıt oluşturmaya ve IL-6 ve TNF- $\alpha$  gibi sitokinlerin salınmasına ara-

cı olan toll benzeri reseptörler tanımlanmıştır. Bu sitokinler psoriasis gelişimiyle yakından ilişkili olan sitokinlerdir. Leptin adipoz doku sitokinidir ve hem vücut ağırlığı hem de doğal ve adoptif immün yanıtın oluşturulmasında önemli rolleri vardır. Leptinin T lenfosit yanıtını uyarıcı etkisi vardır. Bu nedenle de derideki inflamasyon ve komşuluğundaki yağ dokunun sitokinleri birbirinin hiperproliferasyonuna olanak sağlayabilir<sup>6</sup>.

**Genel kardiyovasküler riskler:** Psoriasisin kronik inflamasyona neden olan seyri, şifa sağlanamaması, yaşam kalitesini olumsuz etkilemesi gibi nedenlerle bu hastalarda obezite ve alkol kullanımına yatkınlık gibi davranışsal bozukluklar gelişmektedir. Psoriasisde oklüzif vasküler hastalıkların sıklığı konusunda yapılan çalışmalarda, davranışsal bozukluklar ve eşlik eden diğer riskler nedeniyle; koroner arter hastalığı ve myokard enfarktüsü gibi mortalitesi yüksek olan durumların söz konusu olabileceği belirtilmektedir. Ancak daha yakın zamanda yapılan çalışmalarda psoriasisin özellikle de şiddetli olduğu durumlarda risk faktörleri olmaksızın da kardiyovasküler riskin arttığı gösterilmiştir. Bu sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırmalı çalışmalarda da belirgin olarak ortaya konmaktadır. Popülasyon bazlı çalışmalarda psoriasis tedavilerinin kardiyovasküler riske etkileri ise açıklığa kavuşturulamamıştır. Psoriasisli hastalarda kardiyovasküler riskin artmasında, depresyon, alkol, obezite ve sigara kullanımı gibi kardiyovasküler risk oluşturan davranışsal faktörlerin de etkili olduğu düşünülmektedir<sup>4,15</sup>.

Psoriasisdeki gibi kronik inflamasyon durumlarında vasküler endotel hasarı ortaya çıkmaktadır. Ayrıca psoriasisli hastalarda prevalansı artan sigara içiciliği, obezite, hiperinsülinemi ve hipertansiyon durumları da endotel hücre fonksiyon bozukluğuna yol açan önemli risk faktörleridir. Psoriasisli hastalarda hiperhomosisteinemi, oksidan ve antioksidan sistem dengesinde bozulma ve endotel hücre fonksiyonundaki bozuklukların kardiyovasküler hastalık riskinde artışa neden olan faktörler olduğu iddia edilmektedir<sup>15</sup>.

**Maliniter:** Psoriasis immünojenik bir hastalık olduğu için psoriasisli hastalarda lenfoma gelişimine yatkınlık olabileceği öne sürülmüştür<sup>14</sup>. Bu konuda yapılan en kapsamlı çalışmada Gelfand ve ark.ları<sup>16</sup> 153.197 psoriasis hastası ile 765.950 psoriasis olmayan olgu karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada psoriasisli hastalarda lenfoma riski özellikle de nonhodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma gelişme riski daha yüksek bulunmuştur. Bu çalışmada şiddetli psoriasisli bulunan erkek ve kadınların, kontrol grubundaki erkek ve kadınlardan 3.5- 4.4 yıl daha kısa yaşadıkları belirlenmiştir<sup>16</sup>.

**Tedavilerle ilişkili komorbiditeler:** Siklosporin ve metotreksat tedavisi alan psoriasisli hastalarda da lenfoma gelişme riski artmaktadır. Skuamöz hücreli karsinom gelişme riski özellikle PUVA tedavisi alan hastalarda önemlidir<sup>14</sup>. PUVA tedavisi UVA kümülatif dozu ile orantılı olarak melanom riskini artırır. 250 seans ve üzerinde tedavi alanlarda risk daha yüksektir<sup>17</sup>. Bu hastaların 15 yıllık takiplerinde, PUVA'dan sonra geçen süreye paralel olarak riskin arttığı görülmüştür. İlk PUVA tedavisinden 15 yıl sonra melanom gelişme riskinin belirgin olarak arttığı tespit edilmiştir<sup>18</sup>. Psoriasisde solid organ kanser gelişme riskinin arttığını gösteren küçük seriler de bulunmaktadır. Biyolojik tedavilerin uygulanmasına başlandıktan sonra ise lenfoma ile psoriasis arasındaki ilişki tekrar gündeme gelmiş ve bu tedavilerin lenfoma gelişiminde rolleri araştırılmaya başlanmıştır. Bu nedenle tedavi planlanırken kanser açısından bazal bir değerlendirme yapılması gerekmektedir<sup>14</sup>.

**Akciğer hastalıkları:** Dreier ve ark.ları<sup>19</sup> popülasyon bazlı, vaka kontrollü çalışmalarında yaş ve cinsiyet uyumlu 12.502 psoriasis ve 24.287 kontrol hastasında kronik obstruktif akciğer hastalıklarına

rının (KOAH) insidansını araştırmışlardır. Bu çalışmada psoriasisli olgularda KOAH sıklığını %5.7 oranında tespit edilmesi, psoriasisde KOAH riskinin arttığını düşündürmüştür. Bu çalışmada psoriasis gibi KOAH'da da proinflatuvar aktivitenin arttığı gösterilmiştir. KOAH'da akciğer parenkiminde tip 1 yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T lenfositler, bronş ilişkili lenfoid dokular da B lenfosit aktivitesi, periferel kandan nötrofiller ve bu hastalarda TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8 ve C-reaktif protein artmaktadır. Aynı zamanda KOAH'da kan damarı, deri ve akciğer gibi elastin taşıyan organları tutan otoimmün bir sürecin bulunduğu ve antinükleer antikörlerde yükselme olduğu da öne sürülmüştür. Bu nedenle KOAH'ın sigarayla tetiklenen otoimmün bir hastalık olduğu iddia edilmektedir. Bu hastalarda metabolik sendrom ve diyabetin de daha sık eşlik ettiği gösterilmiştir. Çalışmada KOAH ile psoriasis ilişkisini açıklamaya yönelik olarak iki görüş öne sürülmüştür: KOAH ile ilişkili metabolik sendromun psoriasis gelişmesine yatkınlık oluşturması veya sigara içiciliği gibi her iki hastalıkta da ortak bir risk faktörün bulunmasıdır<sup>19</sup>.

**Sigara:** Sigara polimorfonükleer lökositlerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere ve kemotaktik faktörlerin salgılanmasına neden olur. İnterlökinler, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$  gibi psoriasis şiddetine etkili sitokinlerin salınımını uyarır<sup>8,11</sup>. Epidemiyolojik çalışmalarda psoriasis ile sigara içiciliği arasında ilişki olduğu ve psoriasisli hastalarda sigara alışkanlığının normal popülasyondan fazla olduğu tespit edilmiştir<sup>4,8,11</sup>. Fortes ve ark.larının çalışmasında 818 psoriasisli hastadan %65'inin sigara içtiği, oranın kadınlarda %50 erkeklerde ise %75 olduğu; günde 20'den fazla sigara içenlerde şiddetli psoriasis gelişme riskinin 10 kat arttığı gösterilmiştir<sup>11</sup>. Bu çalışmalarda sigara alışkanlığının; psoriasisin kronik seyrinin ve yaşam kalitesine olumsuz etkisinin doğal sonucu olarak ortaya çıkmış olması olasılığına da dikkat çekilmektedir.

**İnfeksiyonlar:** Psoriasisli hastalarda infeksiyon sıklığı konusunda çelişkili veriler bulunmaktadır<sup>14,20</sup>. Lindegard ve ark.ları<sup>20</sup> popülasyon bazlı çalışmada 7 yıl boyunca izledikleri 372 psoriasisli hastada viral enfeksiyonlar ve pnomoninin sıklığında artış belirlemişlerdir. Henseler ve ark.ları<sup>13</sup> ise psoriasisde kutanöz infeksiyonlara dirençlilik olduğunu bildirmiştir. Psoriasis plaklarında keratinositlerde antibakteriyel protein sekresyonunu arttıran bir sitokin profilinin bulunduğu belirtilmektedir<sup>14</sup>.

**Yaşam kalitesine etki ve depresyon:** Psoriasis kronik seyri, sürekli ilgi istemesi, şifa sağlanamaması, devamlı kaşıntı, ağrı, kanamalı lezyonlar, atakların beklenmedik zamanlarda olması, tedaviye uyum hallerinde bile atak gelişebilmesi nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Bu nedenle psoriasisli hastalarda depresyon gibi psikiyatrik bozukluklar normal popülasyona oranla daha sık ortaya çıkmaktadır. Bir çalışmada 265 olgunun %32'sinde depresyon tespit edilmiştir<sup>21</sup>. Depresyonun hastalığın tedavisini olumsuz etkilediği, alkol kullanımı eğilimine neden olduğu ve kardiyovasküler hastalık için risk oluşturduğu düşünülmektedir<sup>14,21,22</sup>.

**Alkol:** Psoriasis kişinin dış görünüşünü, psikososyal durumunu, kişisel ilişkilerini ve günlük aktivitelerini etkilediğinden, ayrıca şiddetli hastalıkta ise fonksiyonel kayıplar ve tedavilerle ilişkili sistem sorunları nedeniyle hastalar, devamlı olarak hastalıkları ile baş etme mekanizmaları geliştirmek zorundadırlar. Bu mekanizmaları geliştirmede başarılı olamayan hastalarda alkol kullanımına yatkınlık ortaya çıkabilmektedir. Gupta ve ark.ları<sup>13</sup> alkol kullanım oranını psoriasisli olgular arasında %18, deri hastalığı bulunan diğer gruplarda %2 oranında belirlemişlerdir. Bir çalışmada ise psoriasisli olguların %17-30'u değişik derecelerde alkol problemleri olduğunu belirtmişlerdir<sup>24</sup>. Alkol kullanımının psoriasis seyrini ve tedavilerini olumsuz etkilediği ve mortalite riskini artırdığı bilinmektedir<sup>25</sup>.

## Kaynaklar

1. Gisondi P, Tessari G, Conti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol* 2007;157:68-73.
2. Christophers E: Comorbidities in psoriasis. *Clin Dermatol* 2007;25:529-34.
3. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, et al. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:321-8.
4. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol* 2005;141:1527-34.
5. Yosipovitch G, DeVore A, Dawn A: Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-16.
6. Sterry W, Strober BE, Menter A: Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol* 2007;157:649-55.
7. Hamming EA, van der Lely AJ, Neumann HA, et al.: Chronic inflammation in psoriasis and obesity: implications for therapy. *Med Hypotheses* 2006;67:768-73.
8. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, et al. Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol* 2005;125:61-7.
9. Neimann AL, Shin DB, Wang X, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:829-35.
10. Sakai R, Matsui S, Fukushima M, et al. Prognostic factor analysis for plaque psoriasis. *Dermatology* 2005;211:103-6.
11. Fortes C, Mastroeni S, Leffondre K, et al.: Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol* 2005;141:1580-4.
12. Asumalahti K, Ameen M, Suomela S, et al. Genetic analysis of PSORS1 distinguishes guttate psoriasis and palmoplantar pustulosis. *J Invest Dermatol* 2003;120:627-32.
13. Henseler T, Christophers E: Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:982-6.
14. Kimball AB, Gladman D, Gelfand JM, et al. National psoriasis foundation. Clinical consensus on psoriasis comorbidities and recommendations for screening. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:1031-42.
15. Wakkee M, Thio HB, Prens EP, et al. Unfavorable cardiovascular risk profiles in untreated and treated psoriasis patients. *Atherosclerosis* 2007;190:1-9.
16. Gelfand JM, Troxel AB, Lewis JD, et al. The risk of mortality in patients with psoriasis: results from a population-based study. *Arch Dermatol* 2007;143:1493-9.
17. Stern RS, Nichols KT, Vakeva LH: Malignant melanoma in patients treated for psoriasis with methoxsalen (psoralen) and ultraviolet A radiation (PUVA). The PUVA Follow-Up Study. *N Engl J Med* 1997;10:1041-5.
18. Stern RS: PUVA Follow up Study. The risk of melanoma in association with long-term exposure to PUVA. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:755-61.
19. Dreiherr J, Weitzman D, Shapiro J, et al. Psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008;159:956-60.
20. Lindegård B: Diseases associated with psoriasis in a general population of 159,200 middle-aged, urban, native Swedes. *Dermatologica* 1986;172:298-304.
21. Schmitt JM, Ford DE: Role of depression in quality of life for patients with psoriasis. *Dermatology* 2007;215:17-27.
22. Gupta MA, Gupta AK: Psoriasis and sex: a study of moderately to severely affected patients. *Int J Dermatol* 1997;36:259-262.
23. Gupta MA, Gupta AK: Psychodermatology: an update. *J Am Acad Dermatol* 1996;34:1030-46.
24. Kirby B, Richards HL, Mason DL, et al. Alcohol consumption and psychological distress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol* 2008;158:138-40.
25. Poikolainen K, Karvonen J, Pukkala E: Excess mortality related to alcohol and smoking among hospital-treated patients with psoriasis. *Arch Dermatol* 1999;135:1490-3.