

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİASİS HASTALARINDA BİYOLOJİK AJAN YÖNETİMİ:
TEDAVİ YANITI VE İLAÇTA KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELİF ÇALIŞKAN GÜNEŞ

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. ESRA ADIŞEN

ANKARA 2024

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİASİS HASTALARINDA BİYOLOJİK AJAN YÖNETİMİ:
TEDAVİ YANITI VE İLAÇTA KALIMI ETKİLEYEN FAKTÖRLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. ELİF ÇALIŞKAN GÜNEŞ

TEZ DANIŞMANI:

Prof. Dr. ESRA ADIŞEN

ANKARA 2024

TEŞEKKÜR

Dermatoloji ihtisasım boyunca ve tez aşamasının her anında desteğini ve ilgisini esirgemeyen tez danışmanım sayın Prof. Dr. Esra Adışen başta olmak üzere, kendilerinden eğitim aldığım ve birlikte çalıştığım için çok şanslı hissettiğim Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı saygıdeğer tüm öğretim üyelerine,

İhtisasım boyunca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan ve yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Tez konusunda yardımlarını esirgemeyen Uzman Dr. Eda Karadoğan'a,

Bugünlere ulaşmamda büyük emekleri olan annem Perihan Çalışkan ve babam Safa Çalışkan'a,

Tez dönemi boyunca manevi desteğiyle yanımda olan değerli eşim Alican Güneş'e,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Elif Çalışkan Güneş

İçindekiler

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR VE SİMGELER.....	vi
TABLolar DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Tarihçe.....	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Etyoloji.....	3
2.3.1 Genetik Faktörler.....	3
2.3.2 Tetikleyici Faktörler	4
2.4 Patogenez	6
2.4.1 Doğal İmmün Sistem Hücreleri.....	6
2.4.2 Kazanılmış İmmün Sistem Hücreleri	7
2.4.3 Keratinositler	8
2.4.4 Sitokinler	8
2.5 Klinik Görünüm	10
2.5.1 Plak Tip Psoriasis	11
2.5.2 Guttat Psoriasis.....	11

2.5.3 Eritrodermik Psoriasis	11
2.5.4 İnvers Psoriasis.....	11
2.5.5 Püstüler Psoriasis.....	12
2.5.6 Palmopantar Psoriasis	12
2.5.7 Tırnak Psoriasis	12
2.5.8 Psoriatik Artrit	13
2.6 Histopatoloji.....	15
2.7 Tanı ve Ayırıcı Tanı	15
2.8 Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi	16
2.8.1 Hafif Şiddetteki Psoriasis	17
2.8.2 Orta-Şiddetli Psoriasis.....	17
2.9 Tedavi Seçenekleri	18
2.9.1 Topikal Tedaviler.....	18
2.9.2 Fototerapi	20
2.9.3 Konvansiyonel Sistemik Tedaviler.....	20
2.9.4 Oral Küçük Moleküller	23
2.9.5 Biyolojik Tedaviler.....	24
2.10 Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Takibi Sırasında Gereken Laboratuvar Tetkikleri.....	27
2.11 Biyolojik Ajan Tedavilerinin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri	28

2.12 Psoriasise Eşlik Eden Hastalıklar.....	29
2.12.1 Kardiyovasküler Hastalıklar.....	30
2.12.2 Metabolik Hastalıklar	30
2.12.3 Gastrointestinal Hastalıklar	31
2.12.4 Kronik Böbrek Hastalıkları	32
2.12.5 Maligniteler	32
2.12.6 Psikiyatrik Bozukluklar.....	33
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	34
3.1. Araştırmanın Örneklemi.....	34
3.2. Çalışma Planı	35
3.3. Araştırmada Kullanılan Terimler ve Ölçekler	35
3.4. Verilerin Analizi	39
4. BULGULAR	40
4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Klinikleri ve Eşlik Eden Hastalıkları.....	40
4.2 Tedavi Öyküsü: Konvansiyonel Tedaviler	44
4.3 Tedavi Öyküsü: Biyolojik Ajanlar	47
4.4. Güncel Tedavi Özellikleri ve Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörler .	50
4.5. İlaçta Kalım Oranları ve İlaçta Kalım Süresini Etkileyen Faktörler	53

5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR.....	88
KAYNAKÇA.....	93
ÖZET	106
SUMMARY	108
ÖZGEÇMİŞ.....	110

KISALTMALAR VE SİMGELER

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACR (American College of Rheumatology): Amerikan Romatoloji
Koleji

ALT: Alanin Amino Transferaz

AST: Aspartat Amino Transferaz

Beta-HCG (Beta-Human Chorionic Gonadotropin): Beta-İnsan
Koryonik Gonadotropin

BFT: Böbrek Fonksiyon Testleri

CASPAR (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis): Psoriatik
Artrit için Sınıflandırma Kriterleri

CRP: C-Reaktif Protein

CXCL: C-X-C Motifli Kemokin Ligandı

Darband UVB: Darband Ultraviyole B

DM: Diabetes Mellitus

DYKİ: Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi

ELİZA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay): Enzim Bağlı
İmmünsorbent Tetkiki

FDA (Food and Drug Administration): Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

HbA1C: HemoglobinA1C

HBV: Hepatit B Virüs

HCV: Hepatit C Virüs

HDL (High Density Lipoprotein): Yüksek Dansiteli Lipoprotein

HİV (Human-Immun Deficiency Virus): İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü

HLA (Human Leukocyte Antigen): İnsan Lökosit Antijeni

İFN: İnterferon

İL: İnterlökin

İgG1: İmmünglobulin G1

JAK: Janus Kinaz

KCFT: Karaciğer Fonksiyon Testleri

Kg: Kilogram

Kg/M²: Kilogram/Metrekaare

LDL (Low Density Lipoprotein): Düşük Dansiteli Lipoprotein

MAKS: Maksimum

Mg: Miligram

MHC (Major Histocompatibility Complex): Major Histokompabilite Kompleksi

MİN: Minimum

NAPŞİ: Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi

ORT: Ortalama

PAŞİ: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi

PDE-4 (Phosphodiesterase 4): Fosfodiesteraz-4

PIIINP (Procollagen III, N-terminal Propeptide): Tip-III prokollajen aminoterminal propeptit

PPD (Purified Protein Derives): Saflaştırılmış Protein Derivesi

PSORS (Psoriasis Susceptibility Loci): Psoriasis Duyarlılık Genleri

PUVA: Psoralen Ultraviyole A

SS: Standart Sapma

STAT (Signal Transducers and Activators of Transcription): Sinyal Dönüştürücüleri ve Transkripsiyon Aktivatörleri

Th (T helper): T Yardımcı Hücreler

TNF: Tümör Nekroz Faktör

VLDL (Very Low Density Lipoprotein): Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VYA: Vücut Yüzey Alanı

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. CASPAR kriterleri	14
Tablo 2. Psoriasis tedavi seçenekleri	18
Tablo 3. Biyolojik tedavi öncesinde ve takibi sırasında gereken laboratuvar tetkikleri.....	27
Tablo 4. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri.....	34
Tablo 5. Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) hesaplama	36
Tablo 6. Demografik ve klinik özellikler.....	41
Tablo 7. Hastalığın başlangıcında ve seyrinde lezyon yerleşim bölgeleri.	42
Tablo 8. Hastaların tedaviye dirençli bölge tutulumları ve eşlik eden hastalıkları	43
Tablo 9. Konvansiyonel tedaviler ve kullanım süreleri	45
Tablo 10. Güncel tedavilerin PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıt oranları.....	51
Tablo 11. İlaçta kalım analizlerine dahil edilen tedaviler, tedavi değişikliği ve tedaviye devam edilme durumları.....	54
Tablo 12. Biyolojik ajanların yıllara göre ilaçta kalım oranları	55
Tablo 13. Tedavi değişikliği ile ilgili yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süresi, obezite ve eklem tutulumu faktörlerinin Cox regresyon analizi	60

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. İlaç değişikliği nedenleri: Konvansiyonel tedaviler.....	46
Şekil 2. İlaç değişikliği nedenleri: Biyolojik ajan tedavileri	49
Şekil 3. TNF- α inhibitörlerinin ilaçta kalımının diğer ilaç gruplarıyla karşılaştırılması.....	55
Şekil 4. İL-23 inhibitörlerinin ilaçta kalımının diğer ilaç gruplarıyla karşılaştırılması.....	56
Şekil 5. İL-17 ve İL-12/23 inhibitörlerinin ilaçta kalımlarının karşılaştırılması.....	56
Şekil 6. Vücut kitle indeksinin ilaçta kalıma etkisi	57
Şekil 7. Hastalık seyrinde palmoplantar bölge ve intertriginöz bölge tutulumunun ilaçta kalıma etkisi.....	58
Şekil 8. Artralji/eklem bulgusu varlığının ilaçta kalıma etkisi	59
Şekil 9. Geçmişte asitretin kullanmanın ilaçta kalıma etkisi.....	59

1.GİRİŞ

Psoriasis dünya genelinde 125 milyon insanı etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta görülürken erişkinlerde çocuklardan daha sıktır. En sık plak tip psoriasis şeklinde görülen psoriasisın; guttat, eritrodermik, püstüler gibi alt tipleri bulunmaktadır. Plak tip psoriasis genellikle ekstansör bölgeleri tutan eritemli skuamli yama ve plaklarla karakterizedir (1).

Psoriasis kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik durumlar, metabolik sendrom, malignite gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkilidir. Hastaların yaklaşık üçte birinde psoriatik artrit görülmektedir. Psoriatik artrit deri lezyonlarından sonra ortaya çıkabilmekle birlikte bazı hastalarda deri lezyonlarından önce veya lezyonlarla eş zamanlı olarak ortaya çıkmaktadır. Klinik olarak daktilit ve entezit ile karakterize olabilmektedir (2). Psoriasis şiddetinin belirlenmesinde lezyonları eritem, skuam ve endürasyonun yayılımına göre derecelendiren Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PAŞİ)

kullanılmaktadır. PAŞİ değeri 10 ve altı olan hastalar hafif şiddetteki psoriasis olarak değerlendirilmekte ve tedavide topikal tedavi seçenekleri ön plana çıkmaktadır. PAŞİ değeri 10'dan fazla olan veya PAŞİ değeri 10 ve altı olmasına rağmen psoriatik artriti, tedaviye dirençli plakları, görünür bölge, saçlı deri, genital, palmoplantar ve tırnak tutulumu olan hastalar orta-şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmektedir. Bu hastaların tedavisinde konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik ajanlar tedavi seçeneği olarak değerlendirilmektedir (3).

Konvansiyonel sistemik tedavi seçenekleri immün sistem ve keratinosit proliferasyonunu baskılamayı hedeflemektedir ve bu grupta metotreksat, siklosporin ve asitretin yer almaktadır (1). Bu ajanların organ toksisitelerine neden

olabilmesi uzun dönem kullanımlarını engellemektedir (4). Proinflamatuvar sitokinlerin psoriasis patogeneğinde yer aldığına anlaşılmışının ardından hedefe yönelik biyolojik ajanlar psoriasis tedavisinde yer bulmaya başlamıştır (5). Ülkemizde psoriasis tedavisinde kullanılan biyolojik ajanlar tümör nekroz faktör- α (TNF- α) inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, sertolizumab, etanersept); interlökin 12/23 (İL-12/23) inhibitörü (ustekinumab); İL-17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab) ve İL-23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab) şeklindedir (6). Biyolojik ajanların yüksek etki ve güvenlik profilleri tedavi beklentilerini değiştirmektedir (7). Bazı hastalarda başlangıç PAŞİ değerine göre PAŞİ yanıtında %90-%100 gerileme dahi sağlanabilmektedir (6). Biyolojik ajanlarda primer yanıtsızlık, sekonder yanıtsızlık, yan etkiler gibi sebeplerle ilaç değişimi yapılabilmektedir. Bu durum biyolojik ajanların ilaçta kalım sürelerini etkilemektedir. İlaçta kalım süreleri ile ilgili veriler etkililik ve güvenlik açısından klinik ipuçları vermesi nedeniyle önemlidir ve tedavi pratiğinde ilaç seçiminde değerlidir (7). Tüm biyolojik ajanların karşılaştırıldığı ve gerçek yaşam verilerini sunan araştırma sayısının kısıtlı olması nedeniyle bu çalışma planlanmıştır. Çalışmamızda biyolojik ajanların ilaçta kalım süreleri, etkililikleri ve bunları etkileyen faktörlerin incelenmesi amaçlanmaktadır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Psoriasis hakkındaki ilk bilgiler antik çağa kadar uzanmaktadır. Hipokrat hastalık için “psora” ve “lepra” terimlerini kullanmıştır. Celcus psoriasis impetigo grubu hastalıklar arasında tanımlamıştır (8). Psoriasis tanımını ilk kez doğru olarak 1809 yılında Robert Willan yapmış olsa da psoriasis lepradan klinik olarak kesin ayrımı ilk kez 1841 yılında Hebra tarafından yapılmıştır (9).

2.2 Epidemiyoloji

Psoriasis dünya nüfusunun %2'sini etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriasis görülme sıklığı gelişmiş ülkelerde daha sıktır. Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) görülme sıklığını %4,6 olarak bildiren çalışmalar vardır, Afrika ve Asya bölgesinde bu sıklık %0,4-%0,7 arasındadır (10). Kadın ve erkekleri eşit oranda etkilemektedir. Başlangıç yaşı 16-22 ve 55-60 yaş arasında olarak bimodal bir dağılım göstermektedir. Vakaların %75'inde 40 yaşından önce başlamaktadır. Çocuklarda yetişkinlere göre prevalansı ve insidansı daha düşüktür (11).

2.3 Etyoloji

2.3.1 Genetik Faktörler

Monozigotik ikizlerde, dizigotik ikizlere göre 2-3 kat artmış risk olması psoriasis genetiğinin rolüne işaret etmektedir. Genom boyu ilişkilendirme çalışmaları ile kalıtımın yaklaşık %30'unu açıklayan 80'den fazla lokus tanımlanmış, bu lokusların klinik ve terapötik önemleri araştırılmıştır (11). İnsan lökosit antijeni-Cw6 (HLA-Cw6) ile psoriasis başlangıç yaşı arasında bir ilişki

vardır. HLA-Cw6 erken başlangıçlı olgularda %90 oranında, geç başlangıçlı olgularda %50 oranında ve kontrol grubunda ise %7 oranında gözlenmektedir (10). HLA-Cw6 pozitif ve aile öyküsü olan hastalar Tip 1 psoriasis; başlangıç yaşı geç olan, aile öyküsü olmayan, HLA-Cw6 ekspresyonu olmayan hastalar ise Tip 2 psoriasis olarak sınıflandırılmaktadır (12). Ayrıca, psoriasis duyarlılık genleri (PSORS) 1-15 olarak adlandırılan ve HLA-Cw6'nın da içerisinde bulunduğu, psoriasis ile ilişkili olduğundan şüphelenilen en az 15 kromozomal bölge vardır. 2012 yılında Tosi ve arkadaşları 15 yeni psoriasis yatkınlık bölgesi tanımlamıştır. Bunların arasında doğal immün sistem, adaptif immün sistem ve deriye ait proteinleri kodlayan genler bulunmaktadır (10).

2.3.2 Tetikleyici Faktörler

Psoriasisin genetik yatkınlık zemininde çevresel faktörlerin etkisi ile ortaya çıktığı düşünülmektedir. Enfeksiyonlar, kullanılan ilaçlar, psikolojik stres, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel travma, diyet ve obezite psoriasisde tetikleyici olarak rol almaktadır (12).

2.3.2.1 Enfeksiyonlar

Enfeksiyonlar, psoriasisin başlamasına ve şiddetlenmesine yol açabilmektedir. Psoriasis, streptokok enfeksiyonlarına bağlı olarak ve en çok da guttat psoriasis şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Hastalık kendi kendini sınırlasa da enfeksiyonun tekrarlaması yeni lezyon gelişimine neden olabilir. *Stafilococcus Aureus* ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) psoriasis tetikleyebilen enfeksiyonlar arasında yer almaktadır. İzole *Stafilococcus Aureus* suşlarının enterotoksin üretimiyle psoriasis şiddeti arasında ilişki bulunmaktadır (13).

2.3.2.2 İlaçlar

İlaçlar, psoriasisın başlamasına ve şiddetlenmesine yol açabilmektedir (13). Beta-blokörler, antiviraller, antidepresanlar, lityum, antimalaryaller, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar ve terbinafinin psoriasisın gelişiminde ve şiddetlenmesinde rolü olabileceği bilinmektedir. Ayrıca sistemik steroidlerin ve yüksek potensli topikal steroidlerin hızlı kesilmesi psoriasis semptomlarında artışa yol açabilmektedir (10). Romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi hastalıkların bir biyolojik ajan ile tedavisi sırasında psoriasis gelişmesi paradoksal psoriasis olarak isimlendirilmektedir. Paradoksal psoriasis en çok TNF- α inhibitörleriyle bildirilmesine rağmen, İL-17 ve İL-23 inhibitörlerine bağlı olarak da gelişebilmektedir (13).

2.3.2.3 Psikolojik Stres

Stres ve depresyon psoriasisın hem gelişiminde, hem de semptomlarının artmasında etkili olmaktadır. Psikolojik stresin, immün sistem üzerinde anormal T hücre aktivasyonuna neden olan değişikliklere yol açtığı ve psoriasis seyrinde tetikleyici bir faktör olarak rol aldığı düşünülmektedir (10).

2.3.2.4 Sigara ve Alkol Kullanımı

Sigara kullanımı ve pasif içicilik, psoriasis için bağımsız birer risk faktörüdür. Alkol kullanımının da hem proinflamatuvar sitokinleri artırarak, hem de keratinosit proliferasyonuna yol açarak psoriasis için bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (10).

2.3.2.5 Fiziksel Travma

Psoriasis tanısı olan hastalarda, Köbner fenomeni olarak isimlendirilen travmalara bağlı yeni lezyon oluşumu meydana gelebilmektedir (13). Bu klinik bulgu ilk kez Heinrich Koebner tarafından tanımlanmıştır (14). Yüzeyel deri hasarının psoriasis hastalarının %25'inde yeni psoriasis plağı oluşumuna sebep olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (15).

2.3.2.6 Diyet ve obezite

Obezite psoriasisın başlangıcıyla ve şiddetlenmesiyle güçlü bir şekilde ilişkilidir. Psoriasis hastalarında kilo kaybı, hem hastalık şiddetinde azalma hem de tedavi yanıtına katkı sağlamaktadır (13). Omega-3 yağ asidi, D vitamini, E vitamini ve selenyum takviyelerinin psoriasisın seyrine olumlu etkilerini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (16–18).

2.4 Patogenez

Psoriasis gelişiminde immün sistemin önemli rolü bulunmaktadır. Doğal immün sistem hücreleri, kazanılmış immün sistem hücreleri ve keratinositler arasındaki etkileşimler inflamasyonun uyarılması, güçlenmesi ve sürdürülmesine yol açarak patogenezde rol almaktadır (19).

2.4.1 Doğal İmmün Sistem Hücreleri

Doğal immün sistem hücreleri arasında yer alan dendritik hücreler, makrofajlar ve doğal lenfoid hücreler patogenezde rol almaktadır (19).

Dendritik hücreler, psoriasisın başlangıcında rol oynayan antijen sunucu hücrelerdir ve hasar yanıtı olarak keratinositlerden salınan peptitlerin tanınmasında

rol oynamaktadırlar. Bu peptitlerin plazmasitoid dendritik hücelere bağlanması interferon- α (İFN- α) üretimine, myeloid dendritik hücelerin aktivasyonuna ve matürasyonuna yol açmaktadır. Aktive olan dendritik hücelerin naif T hüceler ile etkileşime geçmesi TNF- α , İL-12, İL-23 ve İL-6 üretimi ile sonuçlanmaktadır. Bu sitokinler keratinosit proliferasyonu ve nötrofillerin inflamasyon bölgesine göç etmesinde görev almaktadır. Keratinositler antimikrobiyal peptit, kemokin ve sitokinlerin üretimi yoluyla inflamatuvar ortamı sürdürürken; nötrofil granüllerinde İL-36 biriktirilmekte ve inflamasyonu tetiklemektedir (19).

Makrofajlar, monositlerden köken alan fagositik ve antijen sunucu hücelerdir. Psoriatik lezyonlarda çok sayıda makrofaj bulunmaktadır ve makrofajlar TNF- α için önemli bir kaynaktır (19).

Doğal lenfoid hüceler birçok inflamatuvar bozuklukta rol oynamaktadır. Üç alt tipi vardır. Bu alt tiplerden biri olan doğal lenfoid hücre-3, psoriasis patogenezinde İL-22 ve daha az ölçüde İL-17A üretimine yol açarak yer almaktadır (20).

2.4.2 Kazanılmış İmmün Sistem Hüceleri

T hüceler psoriasis patogeneziyle yakından ilişkilidir. Tetikleyiciler keratinosit disfonksiyonuna yol açmakta ve proinflamatuvar sitokinler salınmaktadır. Bu sitokinler T helper-17 (Th17) ve Th22 farklılaşmasını uyarak TNF, İFN- γ , İL-17, İL-22 gibi keratinositler üzerinde etkili sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Th17/regülatuar T hücre dengesinin bozulması da psoriasis

patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Ayrıca gamma-delta T hücreler deride İL-17 üretiminde görev alarak psoriasis patogenezinde rol almaktadır (21).

2.4.3 Keratinositler

Keratinositler psoriasisın hem erken hem de ileri evrelerinde önemli rol almaktadır. Keratinositlerden salınan sitokinler ve keratinositlerde yer alan reseptörler patogenezde önemlidir. Tetikleyiciler ile keratinositlerden salgılanan antimikrobiyal peptit ve nükleotitler dendritik hücreleri uyarak psoriasisın başlamasında görev almaktadır. Keratinositlerden salınan İL-17, İL-36 ve İL-23 gibi sitokinler proliferatif ve proinflamatuvar genlerin ekspresyonuna yol açmaktadır (22).

2.4.4 Sitokinler

Sitokinler psoriasis gelişiminde rol oynamaktadırlar. İL-17 ve İL-23 patogenezdeki ana sitokinler olmakla birlikte TNF- α , İFN- γ , İL-36, İL-22 gibi sitokinler de patogenezde yer almaktadır (23).

2.4.4.1 İL-17

İL-17 üretiminde en baskın olan hücreler Th17'lerdir. İL-17'nin altı izoformu bulunmaktadır ve İL-17A en önemli etkiye sahip olan izoformdur. İL-17A; İL-1 β , İL-6, İL-8 ve TNF- α sitokinlerinin üretiminde ve keratinosit proliferasyonunda rol almaktadır. Bu sitokinlerden İL-1 β , İL-23 ile İL-17A'nın üretimini tetiklemektedir. İL-8 ise nötrofiller için bir kemoatraktandır. İL-17A, İL-20 ve İL-22 ile birlikte keratinositlerden İL-19 ve İL-36 üretimini artırmaktadır.

Bu sitokinlerin anormal keratinosit proliferasyonunda etkili olduğu düşünölmektedir (23).

2.4.4.2 İL-23

İL-23, İL-23p19 ve İL-12/23p40 olarak iki alt üiteden oluşmaktadır. İL-23 reseptörü, sinyal iletiminde görev alan bir protein kinaz olan janus kinaz (JAK) aracılığıyla sinyal iletimi sağlamaktadır. İL-23; İL-1 β , TNF- α ve İL-6 aracılığıyla regölatuvar T hücrelerin Th17'lere dönüşmesini sağlayarak psoriasis patogenezinde üst basamaklarda rol almaktadır (23).

2.4.4.3 TNF- α

TNF- α ; makrofajlar, dendritik hücreler ve T hücreleri tarafından üretilen proinflamatuvar sitokindir. Vasküler adezyon moleküllerinin indüksiyonuna ve etkilerinin güçlendirilmesine yol açmaktadır (11).

2.4.4.4 İFN- γ

Psoriasis patogenezinde tanımlanmış olan ilk sitokinlerdendir. Temel olarak T hücreleri tarafından üretilmektedir. Antijen sunucu hücrelerde major histokompabilite kompleksi-II (MHC-II) molekülünün antijen sunumunu ve antijen işlenmesini artırmaktadır. Ayrıca İFN- γ , C-X-C motifli kemokin ligandı 10 (CXCL10) ve CXCL9 gibi kemoatraktanlar başta olmak üzere proinflamatuvar araçların ekspresyonunu tetikleyerek bir pozitif geri besleme döngüsü oluşturmaktadır (11).

2.4.4.5 İL-36

İL-36 sitokin ailesinin içerisinde İL-36- α , İL-36- β , İL-36- γ proinflamatuvar agonistleri ve İL-36 reseptör antagonisti yer almaktadır. İmmün sistem hücreleri, TNF- α , İL-17 ve İL-22 keratinositlerden İL-36 üretiminde görev almaktadır (24).

İL-36 reseptör sinyali proinflamatuvar sitokinlerin, antimikrobiyal peptitlerin ve kemokinlerin üretimini artırmaktadır. İL-36 yolağındaki aktivatör ve inhibitörler arasındaki dengenin yolağın hiperaktivasyonu lehine bozulması patogeneze sorumludur. Ayrıca generalize püstüler psoriasis hastalarının üçte birinde İL-36 reseptör antagonisinin etkilerini engelleyen sporadik veya ailesel mutasyonlar gözlenmektedir (24).

2.4.4.6 İL-22

İL-22, Th17 hücreleri tarafından üretilen bir sitokindir. Keratinosit hiperproliferasyonunu, sinyal dönüştürücüleri ve transkripsiyon aktivatörleri 3 (STAT3) sinyal yolağı ile indüklemektedir. Ayrıca antimikrobiyal peptit salgılamada rol almaktadır. Hastaların lezyonlarında ve plazmada İL-22 seviyeleri artmış olarak bulunmaktadır ve seviyesi hastalık aktivitesiyle koreledir (25).

2.5 Klinik Görünüm

Psoriasis; şiddeti, klinik görünümü ve dağılımı değişkenlik gösterebilen bir hastalıktır. Klasik klinik görünümü saçlı deri, diz, dirsek, lumbosakral bölge ve katlantı bölgelerinde skuam eşlik edebilen eritemli papül ve plaklar şeklindedir. Kaşıntı ve yanma hissi hastalarda lezyonlara eşlik edebilmektedir. Farklı alt tipleri bulunmakla birlikte en sık görülen alt tipi plak tip psoriasistir (26).

2.5.1 Plak Tip Psoriasis

Plak tip psoriasis; vakaların %90'ında gözlenen, en sık görülen psoriasis tipidir. Psoriasis vulgaris olarak da bilinen bu form, beyaz veya gümüş rengi skuamın eşlik ettiği eritemli plaklar ile karakterizedir. Plaklar diz, dirsek, lumbosakral bölge ve saçlı deride simetrik olarak yerleşme eğilimindedir (27).

2.5.2 Guttat Psoriasis

Guttat psoriasis; genellikle A grubu beta hemolitik streptokok enfeksiyonlarının tetiklediği, 2-10 mm boyutunda eritemli skuamlı plakların izlendiği akut başlangıçlı psoriasis formudur. Yetişkinlerde akut guttat alevlenmeler plak tip psoriasis komplete hale getirebilirken, çocuklarda genellikle kendi kendini sınırlayan bir tablo olarak görülmektedir (26).

2.5.3 Eritrodermik Psoriasis

Eritrodermik psoriasiste vücut yüzey alanının %90'ından fazlası psoriasis lezyonlarıyla kaplıdır. Bu durum plak tip psoriasis lezyonlarının kademeli artması yoluyla kronik veya tetikleyici bir faktöre bağlı olarak akut olarak ortaya çıkabilmektedir. Eritrodermide hipotermi, kalp yetmezliği, hipoalbuminemi gibi metabolik komplikasyonlar gelişebilmektedir (26).

2.5.4 İnvers Psoriasis

Kandida, intertrigo ve dermatofit enfeksiyonları ile karışabilen aksiller, inguinal, inframamaryan bölge gibi intertriginöz bölgeleri tutan psoriasis tipidir. Klinik olarak genellikle skuamın eşlik etmediği eritemli plaklarla karakterizedir (26).

2.5.5 Püstüler Psoriasis

Generalize püstüler psoriasis; Von Zumbusch tip psoriasis olarak da adlandırılan, ağrılı, inflame deri üzerinde steril monomorfik püstüllerin görüldüğü, ateş ve sistemik bulguların eşlik edebildiği bir psoriasis tipidir. Enfeksiyonlar, sistemik veya ultra-potent topikal steroidlerin ani olarak kesilmesi generalize püstüler psoriasisde tetikleyici rol oynayabilmektedir (27).

Palmoplantar püstüloz, palmar ve plantar bölgede eritemli deskuamatif bir zemin üzerinde püstüler lezyonların izlendiği kronik ve tekrarlayan bir durumdur. Sigara içmek, enfeksiyon, stres, metal alerjisi ve ilaçlar tetikleyici olarak yer almaktadır. Hastaların %24-84'ünde plak tip psoriasis, %30-76'sında ise onikoliz ve pitting başta olmak üzere tırnak değişiklikleri eşlik etmektedir (28).

2.5.6 Palmoplantar Psoriasis

Palmoplantar psoriasis; hastaların %3-41'ini etkileyen palmar ve plantar bölgede görülen iyi sınırlı, eritemli, hiperkeratotik, skuamlı ve sıklıkla fissürlerin eşlik ettiği kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Vücut yüzey alanının %5'inden azını tutmasına rağmen yaşam kalitesini önemli derecede etkilemektedir (29).

2.5.7 Tırnak Psoriasis

Tırnak bulguları, tırnak yatağındaki ve tırnak matriksindeki patolojik değişikliklere bağlı olarak meydana gelmektedir. Etkilenen bölgeye göre klinik bulgular değişmektedir. Tırnak yatağı etkilenmesi sonucunda subungual hiperkeratoz, yağ lekesi fenomeni (salmon lekesi), onikoliz ve splinter hemorajiler görülmekteyken tırnak matriksinin etkilenmesi sonucunda pitting (yüksük tırnak),

lökonişi, lunulada kırmızı noktalar ve tırnak plağında ufalanma görülmektedir (30). El tırnakları daha sık olarak etkilenmektedir. Pitting psoriasiste en sık görülen tırnak bulgusudur (26).

Tırnak psoriasisinin değerlendirilmesinde tırnak psoriasis şiddet indeksi (NAPŞİ) kullanılmaktadır. Bu ölçekte, her tırnak dört kadrana ayrılmakta ve tırnak matriksi ile tırnak yatağının etkilenmesine bağlı bulguların varlığına göre her bir kadrana için 1 puan verilmektedir. Her tırnak için 0-8 arasında bir skor elde edilmektedir. Modifiye NAPŞİ skorunda ise ek olarak her kadrandaki tutulumun şiddeti 0-3 (0=hiç, 1=hafif, 2=orta, 3=şiddetli) arasında derecelendirilerek skorlamaya eklenmektedir. Bu ölçeklerin zaman alıcı olmaları nedeniyle klinik araştırmalar dışında kullanımları sınırlıdır (31).

2.5.8 Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit; artrit, entezit, daktilit ve aksiyal tutulum yapabilen deri ve tırnak bulgularının da eşlik ettiği heterojen bir tablodur. Başlangıçta benign bir durum olarak değerlendirilmesine rağmen hastaların hayat kalitesini ve fonksiyonlarını önemli derecede etkilemektedir. Hastaların önemli bir kısmında tanı gecikmektedir. Tanıda 6-12 aylık gecikmeler uzun dönemde eklem hasarı ve fonksiyonel yetersizlikle sonuçlanabilmektedir (32).

Psoriatik artrit olgularının %30-50'si oligoartrit şeklindedir. Distal interfalangeal eklem dahil her eklemi tutabilmektedir. Tipik radyolojik görüntüsü periosteal yeni kemik oluşumdur. Ancak bu bulgu özellikle erken evre hastalıkta

nadir görülmektedir. Ayırıcı tanısında romatoid artrit, gut ve inflamatuvar diğer artritler yer almaktadır (32).

Psoriatik artrit tanısında Psoriatik Artrit için Sınıflandırma Kriterleri (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis = CASPAR) kullanılmaktadır (Tablo 1). Psoriatik artrit tanısı için inflamatuvar artiküler hastalık bulgularına ek olarak 3 veya daha fazla puan gerekmektedir. Kriterlerden aktif psoriasis varlığı 2 puanken diğer kriterler birer puandır (32).

Tablo 1. CASPAR kriterleri (32)

Psoriasis tanısına yönelik kanıt	Aktif psoriasis varlığı	Başvuru anında dermatolog ve romatolog tarafından değerlendirilen saçlı deri veya deride psoriatik lezyon
	Kişisel psoriasis öyküsü	Hasta, aile hekimi, dermatolog, romatologdan elde edilen psoriasis öyküsü
	Ailede psoriasis öyküsü	1. veya 2. derece yakınlarında hasta tarafından bildirilen psoriasis öyküsü
Psoriatik tırnak bozukluğu		Başvuru anında gözlenen pitting, hiperkeratoz ve onikoliz gibi tipik psoriatik tırnak bulguları varlığı
Romatoid faktör negatifliği		Lateks dışında herhangi bir yöntemle tercihen ELİZA veya nefelometri ile çalışılması önerilir.
Daktilit	Aktif daktilit varlığı	Tüm parmakta şişlik
	Daktilit öyküsü	Bir romatolog tarafından kaydedilen daktilit öyküsü
Periosteal kemik oluşumuna yönelik radyolojik kanıt		El ve ayak radyografisinde osteofit oluşumu hariç izlenen juksta-artiküler yeni kemik oluşumu

Klinik çalışmalarda psoriatik artritte tedavi yanıtının belirlenmesinde Amerikan Romatoloji Koleji 20 (American college of rheumatology 20=ACR20) yanıt kriterleri kullanılmaktadır. ACR20 yanıt kriterleri hassas eklem sayısında ve şiş eklem sayısında %20'den fazla azalmaya ek olarak hastanın ağrı değerlendirmesi, hastanın hastalık aktivitesini genel değerlendirmesi, hekimin hastalık aktivitesini genel değerlendirmesi, sağlık değerlendirme anketi yeti yitimi indeksi ve akut faz reaktanlarından oluşan 5 kriterin 3'ünde %20'den fazla gerileme olmasını gerektirmektedir. ACR50 ve ACR70 yanıt kriterleri, ACR20 ile aynı kriterleri içerir; ancak %20 yerine sırasıyla %50 ve %70 azalma gerektirmektedir (33,34).

2.6 Histopatoloji

Psoriasis histopatolojisinde düzenli akantoz, hiperkeratoz, granüler tabakanın kaybolması veya incelmesi, parakeratoz, retelerde uzama, dilate ve elonge kapillerler, dermis ve epidermiste T hücre infiltrasyonu ve bazen nötrofil kümeleri izlenmektedir. Nötrofillerin epidermis içerisinde birikmesiyle Kogoj'un spongioform pstl, stratum korneum içerisinde mikroapse oluşturmasıyla ise Munro mikroapsesi meydana gelmektedir (11).

2.7 Tanı ve Ayırıcı Tanı

Psoriasis tanısı, genellikle klinik olarak konmakta olup tanı için nadiren biyopsi gerekmektedir. İnvrs psoriasisste friksiyon nedeniyle meydana gelen sekonder değişiklikler tanıyı zorlaştırabilmektedir. Hastalarda detaylı tüm vücut muayenesi yapılmalıdır. Aile yks ve potansiyel tetikleyiciler açısından detaylı öykü alınmalıdır. Hastalar psoriasisin kronik seyri ve tetikleyici faktörlerle

şiddetlenebileceği konusunda bilgilendirilmelidir. Psoriatik artrit ve mental sağlık açısından değerlendirme yapılmalıdır (35).

Tinea kapitis, tinea korporis, seboreik dermatit, atopik dermatit, alerjik kontakt dermatit, iritan kontakt dermatit, liken planus, pitriazis rosea, pitriazis rubra pilaris, sekonder sifiliz ve kutanöz lenfoma ayırıcı tanıda yer almaktadır. Sekonder sifiliz genellikle guttat psoriasisın ayırıcı tanısında yer almaktadır. Pitriazis rosea ise genellikle kendi kendini sınırlamaktadır (35).

2.8 Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Psoriasis şiddetini bütün yönleriyle değerlendiren tek bir ölçek bulunmamaktadır. En sık kullanılan ölçme yöntemlerinden biri PAŞİ skorlama sistemidir. PAŞİ skoru hesaplanırken baş-boyun, gövde, alt ekstremita ve üst ekstremita olarak ayrılan dört bölgedeki psoriasis lezyonlarının eritem, endürasyon ve skuam miktarları ve tutulum yüzdeleri değerlendirilerek 0-72 arasında değişen bir değer hesaplanmaktadır. Hastalık şiddetini değerlendiren bir diğer ölçme yöntemi ise Hekimin Global Değerlendirmesi skorlama sistemidir. Bu skorlama sisteminde tüm vücuttaki lezyonların eritem, skuam ve endürasyonu değerlendirilerek 0-6 arasında bir skor belirlenmektedir (36). Bazı çalışmalarda ise değerlendirme, 0-3 arasında bir skorlama (0 = bulgu yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli) kullanılarak yapılabilmektedir (37). Lezyonların yaygınlığı hakkında bilgi vermemektedir. Vücut yüzey alanı (VYA) değerlendirmesinde ise hastanın avuç içi %1 kabul edilerek lezyon yaygınlığı yüzde olarak belirlenmektedir ancak lezyonun şiddeti hakkında bilgi vermemektedir (36). Psoriasis yaşam kalitesini önemli derecede etkileyen kronik bir hastalıktır. Bu sebeple yaşam kalitesini ölçen

dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) de hastaların değerlendirilmesinde kullanılabilmektedir (3). DYKİ hastaların son 7 gündeki yaşam kalitesini değerlendiren bir ölçektir. Skor 0-30 arasında değişmektedir ve skorun 10'dan büyük olması yaşam kalitesinin ciddi boyutta etkilendiğine işaret etmektedir. Kısa ve basit olması nedeniyle klinik uygulamalarda kullanıma uygundur (36). Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde PAŞİ, VYA, DYKİ ve Hekimin Global Değerlendirmesi ölçekleri kullanılarak psoriasis şiddeti hafif şiddetteki ve orta-şiddetli psoriasis olarak sınıflandırılmaktadır (3).

2.8.1 Hafif Şiddetteki Psoriasis

VYA ≤ 10 , PAŞİ Skoru ≤ 10 veya Hekimin Global Değerlendirmesi Skoru ≤ 2 olması hafif şiddetteki psoriasisin göstergesidir. Bunlara ek olarak DYKİ skorunun ≤ 10 olması da hafif şiddetteki psoriasis sınıflandırması için gerekmektedir (3).

2.8.2 Orta-Şiddetli Psoriasis

VYA ≤ 10 veya PAŞİ ≤ 10 olmasına rağmen DYKİ > 10 olan hastalar orta-şiddetli psoriasis kabul edilmektedir. Bunlara ek olarak artriti, tedaviye dirençli plak lezyonu, kaşıntı gibi semptomu, görünür bölge, saçlı deri, genital, palmoplantar ve 2'den fazla tırnakta tutulumu olan hastalar orta-şiddetli psoriasis olarak kabul edilmektedir. Ayrıca VYA > 10 , PAŞİ skoru > 10 , Hekimin Global Değerlendirmesi skoru > 2 olan ve DYKİ skoru > 10 olan hastalar orta-şiddetli psoriasis olarak değerlendirilmektedir (3).

2.9 Tedavi Seçenekleri

Psoriasis tedavi seçiminde hafif şiddetteki psoriasis olgularında topikal tedavi seçenekleri ön planda düşünülmektedir. Bu aşamada fototerapi de tedaviye eklenebilir. Orta-şiddetli psoriasis olgularında ise sistemik tedavi seçenekleri öncelikli olarak yer almaktadır (38). Sistemik tedavi seçenekleri konvansiyonel sistemik tedaviler ve biyolojik ajan tedavilerinden oluşmaktadır. Konvansiyonel sistemik tedaviler içerisinde metotreksat, siklosporin ve asitretin bulunurken biyolojik ajan tedavilerinde ise TNF- α , İL-12/23, İL-17 ve İL-23 inhibitörleri yer almaktadır (11). Son zamanlarda oral küçük molekülü bir fosfodiesteraz-4 (PDE-4) inhibitörü olan apremilast da orta-şiddetli psoriasis için bir tedavi seçeneği olmuştur (39). Psoriasis tedavi seçenekleri Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 2. Psoriasis tedavi seçenekleri (11)

Topikal tedaviler	Topikal kortikosteroidler, D vitamini analogları, Kalsinörin inhibitörleri, Topikal retinoidler
Fototerapi	Darband ultraviyole B, Psoralen-ultraviyole A
Konvansiyonel ajanlar	Metotreksat, Asitretin, Siklosporin
Oral küçük moleküller	Apremilast
Biyolojik ajanlar	Etanersept, Adalimumab, İnfliksimumab, Sertolizumab, Ustekinumab, İkssekizumab, Sekukinumab, Guselkumab, Risankizumab

2.9.1 Topikal Tedaviler

Hafif şiddetteki psoriasis olgularında ön planda topikal tedavi seçenekleri düşünülmektedir. Orta-şiddetli psoriasisde sistemik tedaviye ek olarak ve dirençli lezyonlara topikal ajanlar uygulanabilmektedir (38).

Topikal tedavide nemlendiriciler ve keratolitik ajanlar destekleyici olarak kullanılmaktadır. %5-10 üre içeren ürünler nemlendirici etki yapmaktadır. Keratolitik etkili olan salisilik asitli ürünler ise diğer topikal tedavilerin penetrasyonunu artırmaktadır (38).

Psoriasis tedavisinde kullanılan aktif madde içeren topikal tedavi ajanları kortikosteroidler, D vitamini analogları ve kalsinörin inhibitörleridir. Topikal kortikosteroidlerin immünsupresif, antiinflamatuvar, antiproliferatif ve vazokonstriktif etkileri bulunmaktadır. Topikal kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı stria, telenjektazi, atrofi gibi yan etkilere; geniş alanlara uygulanması ise sistemik yan etkilere yol açabilmektedir. Bu nedenlerle uzun süreli monoterapi olarak kullanımları önerilmemektedir. D vitamini analogları keratinosit proliferasyonunu azaltmakta ve diferansiyasyonunu uyarmaktadırlar. Özellikle yüz bölgesi uygulamalarında zamanla azalan yanma, batma ve irritasyon benzeri semptomlara yol açabilirler. Kalsinörin inhibitörleri psoriasis tedavisinde genellikle yüz, genital ve intertriginöz bölgelerde tercih edilmektedirler. İL-2 ve İFN- γ inhibisyonu yapan bu ajanlar tedavide topikal kortikosteroidlere alternatif olarak yer almaktadır (38). Bu tedavilere dirençli olgularda bir topikal retinoid olan tazaroten kullanılabilmektedir (40). Tazaroten, deride normal keratinizasyon sağlamaktadır. Pruritus, yanma ve eritem gibi yan etkilere sebep olabilmekle birlikte özellikle topikal kortikosteroidlerle kombine kullanıldığında bu yan etkiler azalmaktadır (41). Topikal tedavilerin 2-4 haftalık indüksiyon döneminde günde 2 kez uygulandıktan sonra idame tedavide haftada 2 gün olarak kullanılmaları önerilmektedir (38).

2.9.2 Fototerapi

Fototerapi, psoriasis tedavisinde kullanılan tedavi seçeneklerinden biridir. Darband Ultraviyole B (darband UVB) ve Psoralen-Ultraviyole A (PUVA) psoriasis tedavisinde kullanılabilen tedavilerdir. Fototerapi immünsupresyon ve apoptosis ile etkilerini göstermektedir (42). Fototerapinin D vitamini analogları ile kombinasyonu tedavi süresini kısalttığı için önerilirken, remisyon süresini kısaltması nedeniyle topikal kortikosteroidlerle kombinasyonu önerilmemektedir. Fototerapinin kısa dönem yan etkiler arasında kserosis, eritem, bül oluşumu ve herpes simpleks rekürrens sıklığında artma gözlenmektedir. Uzun dönem yan etkilerde ise foto-yaşlanma ve karsinogenez yer almaktadır (43).

2.9.3 Konvansiyonel Sistemik Tedaviler

Konvansiyonel sistemik tedaviler arasında metotreksat, siklosporin ve asitretin bulunmaktadır (11).

2.9.3.1 Metotreksat

Metotreksat, psoriasis tedavisinde kullanılan dihidrofolat redüktaz inhibitörüdür. Keratinosit diferansiyasyonu uyarırken epidermal hücre proliferasyonunu önlemektedir. Kutanöz inflamasyon üzerinde de çeşitli aşamalarda etki göstermektedir (44). Psoriasis tedavisinde haftada bir kez subkütan veya oral olarak kullanılmaktadır. Oral tedavi 24 saat içerisinde 12 saatlik bölünmüş dozlarla uygulanabilmektedir. 5-10 mg/hafta olarak başlanarak 10-25 mg/hafta dozuna kadar çıkılabilmektedir. Toksisiteyi azaltmak için folik asit ile birlikte kullanılmaktadır. Metotreksatın psoriasisde terapötik etkisi 4-8 hafta sonra ortaya çıkmaktadır. Metotreksat tedavisinden önce tam kan sayımı, karaciğer fonksiyon

testleri (KCFT), böbrek fonksiyon testleri (BFT), beta-insan koryonik gonadotropin (beta-HCG), hepatit ve HIV serolojisi, postero-anterior akciğer grafisi, Tip-III prokollajen aminoterminal propeptit (PIIINP) ve karaciğer elastografisinin bazal değerlerinin görülmesi önerilmektedir. Tam kan sayımı ve KCFT ilk ay 2-4 haftada bir ve devamında 3 ayda bir, BFT 3 ayda bir, PIIINP düzeyi ise her altı ayda bir tekrarlanmalıdır. PIIINP başlangıç değeri yüksekse birkaç hafta sonra kontrol istenmelidir. Karaciğer elastografide kPA değeri <7.5 ise tetkikin her üç yılda bir tekrarlanması, 7,5-9,5 arasında ise yıllık olarak tekrarlanması ve gastroenterologa konsülte edilmesi, >9,5 ise hastadan karaciğer biyopsisi alınması önerilmektedir (45). Metotreksat yan etkileri arasında KCFT artışı, bulantı, kusma, gastrik ülser, halsizlik, baş ağrısı, lökopeni, trombositopeni, anemi, saç dökülmesi, minör enfeksiyon ve neoplaziler yer almaktadır (44). Gebelik kategorisi X olup kadın ve erkeklerde ilaç kullanımı süresince ve tedavinin kesilmesinden sonraki üç ay boyunca kontrasepsiyon sağlanmalıdır (45).

2.9.3.2 Siklosporin

Siklosporin, İL-2 inhibisyonu ile T hücre fonksiyonlarını önleyen ve immünsupresyon sağlayarak psoriasis tedavisinde yer alan bir ilaçtır. Terapötik etkisi hızlı başlar. İki yıldan uzun süre siklosporin kullanımı kalıcı böbrek hasarı riski nedeniyle önerilmemektedir (46). Psoriasis tedavisinde 2,5-5 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır. 2,5 mg/kg/gün dozunda başlanarak hasta 4 hafta boyunca izlenmeli ve devamında her 2 haftada bir 0,5 mg/kg/gün olacak şekilde doz artışı yapılmalıdır. Tedavi öncesinde hastaların kan basıncı ölçümlerinin yapılması, tam kan sayımı, BFT, KCFT, magnezyum değeri ve lipit paneli

görülmesi ve bu tetkiklerin aylık olarak tekrarlanması önerilmektedir. Hastalar diyabet, nefrotoksik ilaç kullanımı, ileri yaş, obezite gibi nefrotoksisite riskini artıracak faktörler açısından takip edilmedir. Siklosporin yan etkileri arasında renal disfonksiyon, baş ağrısı, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, hipertrikoz, diş etlerinde hiperplazi, enfeksiyon ve melanom dışı deri kanserlerinin gelişme riskinde artış gözlenmektedir (47).

2.9.3.3 Asitretin

Asitretin, immünsupresif etki yapmadan psoriasis tedavisinde kullanılan bir sistemik retinoiddir. Yarı ömrü 2-4 gün olmakla birlikte aktif metaboliti olan etretinatın yarı ömrü daha uzundur. Alkol alımı gibi faktörler asitretinin etretinata dönüşümüne yol açarak ilaç yarı ömrünün uzamasına sebep olmaktadır. Asitretin tedavisi gebelerde, laktasyon döneminde ve retinoidlere bağlı hipersensitivitesi olanlarda kontrendikedir. İlaç, kullanıldığı süre ve kesildikten sonraki 3 yıl içerisinde gebelik ihtimali olan doğurganlık dönemi kadınlarda, hiperlipidemi varlığında, KCFT ve BFT yüksekliği olan olgularda ise göreceli olarak kontrendikedir. Psoriatik artrit varlığında monoterapi olarak kullanımı önerilmemektedir. Tedaviye 10-25 mg/gün dozunda başlanarak maksimum 75 mg/gün dozunda kullanılabilir. Tedaviye başlamadan önce tam kan sayımı, KCFT, BFT, lipit profili ve beta-HCG tetkikleri önerilmektedir. Takipte tam kan sayımı ve BFT her üç ayda bir, beta-HCG ayda bir, KCFT ve lipit profili ilk 8 hafta her iki haftada bir ve devamında 6-12 haftada bir istenmelidir. Kserosis, alopesi, göz kuruluğu, hepatit, hiperlipidemi, baş ağrısı, psödotümör serebri, bulantı gibi

yan etkilere sebep olabilir. Gebelikte kullanımı teratojen etki gösterir ve gebelik kategorisi X'dir (48).

2.9.4 Oral Küçük Moleküller

Apremilast; psoriasis tedavisinde kullanılan, PDE-4 enzimini inhibe eden bir oral küçük moleküldür. PDE-4 enziminin inhibisyonu hücre içerisinde siklik adenzin monofosfat birikmesine ve İL-2, İL-8, İFN- γ ile TNF- α seviyelerinin azalmasına yol açmaktadır (49). Tedaviye günlük 10 mg sabah dozu ile başlanmakta ve 6. güne kadar 10 mg'lık dozlarda artış yapılarak günde 2 kez 30 mg olacak şekilde kullanılmaktadır (50). Apremilast tedavisi organ toksisitesine sebep olmamaktadır. Tedavi öncesinde hepatit serolojisi ve tüberküloz taraması gerekmemektedir. Apremilast kullanımı sırasında lökopeni, nötropeni, trombositopeni, anemi, BFT artışı ve KCFT artışları bildirilmiştir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekmektedir. Bu sebeplerle tam kan sayımı, KCFT ve BFT'nin tedaviye başlanmadan önce değerlendirilmesi ve sonrasında 3 ayda bir olarak takibi önerilmektedir (51). Bulantı, ishal, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonları en sık; depresyon, intihar eğilimi ve kilo kaybı da daha az oranlarda görülen yan etkilere sahiptir. Depresyon öyküsü olan hastalarda apremilast tedavisinin fayda-zarar oranı gözetilerek dikkatli şekilde kullanılması önerilmektedir. Ayrıca hastaların tedavi süresinde vücut ağırlıklarının takibinin yapılması ve beklenmedik kilo kaybı olması durumunda tedavi değişikliğinin düşünülmesi önerilmektedir (50).

2.9.5 Biyolojik Tedaviler

Ülkemizde psoriasis tedavisinde ruhsatlı olan ve geri ödemesi mevcut olan biyolojik ajanlar arasında TNF- α inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, etanersept, sertolizumab), İL-12/23 inhibitörü (ustekinumab), İL-17 inhibitörleri (iksekizumab, sekukinumab) ve İL-23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab) yer almaktadır (11). Biyolojik ajanlar plak tip psoriasise ek olarak eritrodermik psoriasis, püstüler psoriasis, tırnak psoriasis ve psoriatik artrit de etkilidirler.

2.9.5.1 Adalimumab

Çözünebilir ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanan humanize bir TNF- α inhibitörüdür. Orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit için onaylanmıştır. Başlangıçta 80 mg, 1. haftada 40 mg ve devamında 2 haftada bir 40 mg subkütan olarak uygulanmaktadır. 4 yaş ve üzeri pediatrik olgularda 0,8 mg/kg dozunda 1 hafta arayla 2 kez ve devamında 2 haftada bir olarak kullanılabilir (52). Anti-ilaç antikorlar geliştiğinde adalimumab dozunu azaltarak etki kaybına yol açmaktadır (53).

2.9.5.2 İnfliksımab

İnfliksımab, TNF- α 'yı inhibe eden kimerik bir antikordur. 5 mg/kg dozunda 0, 2 ve 6. haftalarda devamında her 8 haftada bir intravenöz olarak kullanılmaktadır. Olguların üçte birinden fazlasında gelişen anti-infliksımab antikorlarının, terapötik etkiyi azaltmaları nedeniyle infliksımab metotreksat ile birlikte kullanılabilir (46). Tedavi değişikliğine sebep olan en sık yan etki dispne, ürtiker, hipotansiyon ve baş ağrısı gibi semptomlarla seyreden infüzyon reaksiyonudur (54). Anti-infliksımab antikorlar infüzyon reaksiyonu ile ilişkilidir.

Asetaminofen, hidrokizin, ranitidin ve metilprednizolon kullanımı infüzyon reaksiyonunu azaltmakta ve ilaçta kalım süresini artırmaktadır (53).

2.9.5.3 Etanersept

Etanersept, immünglobulin G1'in (IgG1) Fc kısmı ile füzyon olarak membrana bağlı ve çözünebilir TNF- α ve TNF- β 'ya bağlanan bir humanize rekombinant TNF- α inhibitörüdür. İlk 12 hafta haftada 2 kez 50 mg olarak, devamında ise 50 mg/hafta dozunda subkütan olarak kullanılmaktadır. ≥ 4 yaş olgularda orta-şiddetli psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylıdır. Bazı olgularda anti-ilâç antikorlar saptanmakla birlikte bu antikorların etkinlik kaybıyla ilişkisi kesin olarak gösterilmemiştir (53).

2.9.5.4 Sertolizumab

Sertolizumab, polietilen glikol ile konjuge edilmiş humanize bir TNF- α inhibitörüdür. Fc bölgesinin olmaması kompleman fiksasyonu, antikor aracılı sitotoksisite ve plasentadan geçişi önlemektedir (53). Gebelikte ve laktasyonda birinci seçenek tedavidir (55). Plak tip psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde onaylıdır. 90 kg altı olgularda 0, 2 ve 4. haftalarda 400 mg ve devamında 2 haftada bir 200 mg olarak; 90 kg üstü olgularda ise 2 haftada bir 400 mg dozunda subkütan olarak uygulanmaktadır (53).

2.9.5.5 Ustekinumab

Ustekinumab, İL-12 ve İL-23 tarafından paylaşılan p40 alt birimine bağlanarak İL-12/23 inhibisyonu yapan bir monoklonal antikordur. 0. hafta, 4 hafta ve devamında her 12 haftada bir subkütan olarak uygulanmaktadır. <100 kg

olgularda 45 mg dozda kullanılırken >100 kg olgularda ise 90 mg dozunda kullanılmaktadır (56). 12 yaş üzeri pediatrik psoriasis olgularında 60 kg altında 0,75 mg/kg, 60-100 kg arasında 45 mg ve 100 kg üzerinde 90 mg dozunda kullanılabilmektedir (57). Ustekinumab ile tedavi edilen hastaların çok az bir kısmı ustekinumaba karşı antikor geliştirmiştir. Ancak antikor pozitifliği klinik yanıtı etkilememektedir (58).

2.9.5.6 İksekizumab

İksekizumab bir İL-17A inhibitörüdür. Psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır. 160 mg yükleme dozu sonrasında 2, 4, 6, 8, 10 ve 12. haftalarda 80 mg ve devamında her 4 haftada bir 80 mg dozunda subkütan olarak uygulanmaktadır (11).

2.9.5.7 Sekukinumab

Sekukinumab bir İL-17A inhibitörüdür. Psoriasis ve psoriatik artrit tedavisinde kullanılmaktadır. 0, 1, 2, 3 ve 4. haftalarda ve devamında her 4 haftada bir 300 mg dozunda subkütan olarak uygulanmaktadır (11).

2.9.5.8 Guselkumab

Guselkumab bir İL-23 inhibitörüdür. Psoriasis tedavisinde kullanımına onay verilmiştir. 0., 4. ve devamında her 8 haftada bir 100 mg dozunda subkütan olarak kullanılmaktadır (11).

2.9.5.9 Risankizumab

Risankizumab bir İL-23 inhibitörüdür. Psoriasis tedavisinde kullanımına onay verilmiştir. 0., 4. haftalarda ve devamında her 12 haftada bir 150 mg dozunda subkütan olarak kullanılmaktadır (11).

2.10 Biyolojik Tedavi Öncesinde ve Takibi Sırasında Gereken Laboratuvar Tetkikleri

Biyolojik tedavi kullanan hastalarda yapılması gereken tetkikler Tablo 3’ de özetlenmiştir (59).

Tablo 3. Biyolojik tedavi öncesinde ve takibi sırasında gereken laboratuvar tetkikleri (59)

	Tedavi başlangıcı	3. ay	6. ay	9. ay	12. ay
Tam kan sayımı	X	X	X	X	X
Tam idrar tetkiki	X	X	X	X	X
Sedimentasyon	X	X	X	X	X
ALT, AST	X	X	X	X	X
Üre, kreatinin	X	X	X	X	X
Glikoz	X	X	X	X	X
PPD testi	X				
Akciğer grafisi	X				X
Quantiferon testi	X				X
CRP	X				
Gebelik testi	X				
Anti-HIV testi	X				
HBV ve HCV serolojisi	X				

2.11 Biyolojik Ajan Tedavilerinin Kontrendikasyonları ve Yan Etkileri

Aktif enfeksiyon, aktif tüberküloz ve malignite varlığında biyolojik tedaviler kesin kontrendikedir. Hastalar tedavi öncesinde ve tedavi esnasında aktif enfeksiyon varlığı açısından değerlendirilmelidir. Enfeksiyon tedavi edildikten sonra biyolojik ajan tedavileri kullanılabilir (60). Aktif tüberküloz varlığında biyolojik ajan tedavisi başlanmamalıdır. Akciğer grafisinde tüberküloz sekeli, akciğer tüberkülozu öyküsü olan hastayla son bir yıl içinde yakın temas, quantiferon testinin pozitif veya PPD değerinin ≥ 5 mm olması durumlarında hastalar latent tüberküloz olarak değerlendirilip biyolojik ajan tedavisine ek olarak 9 ay boyunca 300 mg izoniazid ile profilaksi uygulanmalıdır. Hastalar tedavi öncesinde ve tedavi sırasında mutlaka malignite açısından değerlendirilmelidir. 5 yıldan uzun süreli kür sağlanmış solid organ tümörlerinde ve melanom dışı deri kanserlerinde biyolojik ajan tedavisi kullanılabilir (59).

HBV, HCV ve HIV enfeksiyonu varlığında biyolojik ajan tedavileri rölatif kontrendikedir. HCV enfeksiyonunda düzenli takiple, HBV enfeksiyonunda kullanımı zorunlu ise KCFT ve viral yük takibi ile biyolojik tedaviler kullanılabilir (60). Biyolojik ajan tedavilerinin HIV pozitif hastalarda güvenli ve etkili bir şekilde kullanılıp kullanılmayacağı ile ilgili ise yeterli veri bulunmamaktadır (61).

TNF- α inhibitörleri kendisinde ve birinci derece akrabalarında demiyelinizan hastalığı olanlarda ve orta-şiddetli konjestif kalp yetmezliğinde kontrendikedir. Hafif konjestif kalp yetmezliğinde ise dikkatli kullanılmaları gerekmektedir ve bu hastalar ekokardiyografi ile takip edilerek ejeksiyon

fraksiyonu %50'nin altında ise TNF- α inhibitörleri önerilmemektedir (60). İL-17 inhibitörlerinin rölatif kontrendikasyonları arasında inflamatuvar bağırsak hastalığı yer almaktadır (62).

Biyolojik tedaviler tolere edilebilir bir güvenlik profiline sahiptir. TNF- α inhibitörleri ciddi enfeksiyonlar için hafif risk artışı, tüberküloz aktivasyonu, paradoksal psoriasis, lupus ve infliksimab için infüzyon reaksiyonu gibi yan etkilere yol açabilmektedir. İL-17 inhibitörü sekukinumab için en sık bildirilen yan etkiler; baş ağrısı, nazofarenjit ve diyaredir. İksekizumab için ise en sık nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve enjeksiyon yeri reaksiyonu bildirilmiştir (63). İL-17 inhibitörleri kullanımında kandidiyaz, nötropeni ve inflamatuvar bağırsak hastalığı açısından dikkatli olunmalıdır (6). İL-23 inhibitörlerine bağlı en sık görülen yan etki üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır (64). Ustekinumab ile en sık görülen yan etkiler üst solunum yolları enfeksiyonları, nazofarenjit, baş ağrısı ve artraljidir. İL-12'nin anti-tümöral etkisinden dolayı ustekinumabın malignite riskini artırdığı yönünde şüpheler oluşmuştur ancak yapılan çalışmalarda malignite ve ciddi kardiyovasküler olayları artırdığına dair bir kanıt bulunamamıştır (58).

2.12 Psoriasise Eşlik Eden Hastalıklar

Psoriasis kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Özellikle orta-şiddetli psoriasis olgularında deri hastalığından kaynaklanan kronik inflamasyonun yol açtığı düşünülen artmış bir mortalite ve eşlik eden hastalıklar gözlenmektedir (65). Artan proinflamatuvar sitokinler sadece deride değil kanda da artmaktadır ve oluşan sistemik subklinik inflamasyon zamanla hasara yol açarak kardiyovasküler

hastalıklar, metabolik hastalıklar, gastrointestinal hastalıklar, kronik böbrek hastalıkları, malignite, psikiyatrik bozukluklara neden olmaktadır (65,66).

2.12.1 Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasis kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre hipertansiyon riski artmakta, hipertansiyon daha şiddetli ve kontrolsüz seyretmektedir (65). Benzer şekilde miyokard infarktüsü, serebrovasküler olay ve ölüm gibi kardiyovasküler hastalıkla ilişkili durumlar psoriasis hastalık süresi ve şiddetiyle doğru orantılıdır. Psoriasis hastalarında izlenen kronik Th1 ve Th17 inflamasyonu, artmış oksidatif stres, endotelial hücre disfonksiyonu ve anjiyogenezin kardiyovasküler hastalıklara zemin oluşturduğu kabul edilmektedir (65).

2.12.2 Metabolik Hastalıklar

Bir çalışmada Tip 2 Diabetes Mellitus (DM) tanılı hastalarda kan şekeri düzeyi ve HemoglobinA1C (HbA1C) düzeyi ile psoriasis şiddeti arasında ilişki bulunmuştur. Ayrıca uzun süreli metformin kullanan Tip 2 DM tanılı hastalarda kan şekeri regülasyonu ile psoriasis şiddetinde de azalma görülmüştür. Bu durum diyabet kontrolünün sağlanmasının psoriasis şiddeti üzerindeki etkisini göstermektedir (67).

Psoriasis hastalarında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) seviyesinde azalma gözlenirken; düşük dansiteli lipoprotein (LDL), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) ve trigliserit seviyelerinde artış gözlenmektedir. HDL; ters kolesterol taşınması yapmakta, antioksidatif ve antiinflamatuvar özellikler

göstermektedir. Kronik inflamasyona yol açan psoriasis gibi hastalıklarda HDL düzeyi azalırken psoriasis tedavisi ile HDL miktarında artış olmaktadır. Şiddetli psoriasisteki yüksek TNF- α seviyeleri LDL düzeyinde artışa yol açmaktadır (67).

Metabolik sendrom; obezite, hipertansiyon, glikoz intoleransı ve dislipidemi gibi risk faktörlerinin bir arada yer aldığı bir durumdur. 150 mg/dl'den daha yüksek trigliserit, 40 mg/dl'den daha düşük HDL, sistolik kan basıncının 130 mmHg'dan daha yüksek olması, diastolik kan basıncının 85 mmHg'dan daha fazla olması ve açlık glikozunun 110 mg/dl'den daha yüksek olması metabolik sendrom kriterleri arasında yer alır. Psoriasis hastaları metabolik sendrom açısından daha yüksek risk altındadır (67).

Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı alkol kullanımı veya tetikleyici bir ilaç olmadan meydana gelen hepatosteatozudur. Psoriasisli hastalar sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı sıklığında artış gözlenmiştir. İL-17, periferik insülin direnci ve kronik inflamasyon her iki hastalıkta da patogeneizde yer almaktadır (67).

2.12.3 Gastrointestinal Hastalıklar

Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile psoriasisin ortak inflamatuvar ve genetik yolları bulunmaktadır (65). Çalışmalar psoriasis hastalarında inflamatuvar bağırsak hastalıklarının özellikle de Crohn hastalığı sıklığının arttığını göstermektedir. Bir çalışmada, ülseratif kolit prevalansı psoriasis grubunda %0,5 iken kontrol grubunda %0,3; Crohn hastalığı prevalansı ise psoriasis grubunda %0,5 ve kontrol grubunda %0,2 olarak saptanmıştır (68,69).

2.12.4 Kronik Böbrek Hastalıkları

Psoriatik nefropati tanımı ilk kez bir vaka raporunda glomerülonefrit gelişen psoriasisli bir hasta için kullanılmıştır. İleri çalışmalarda psoriasis ile böbrek hastalıkları arasındaki ilişki gösterilmiştir (65). Bir çalışmada şiddetli psoriasis hastalarında hipertansiyona bağlı olmayan böbrek hastalıklarından kaynaklı ölüm riskinde dört kat artış görülmüştür (70). Bir başka çalışmada ise hafif şiddetteki psoriasis hastalarında bu risk iki kat artmıştır (71). İngiltere’de yapılan bir çalışmada da son dönem böbrek hastalığı ve kronik böbrek yetmezliği için psoriasis bağımsız bir risk faktörü olarak bulunmuştur (72).

2.12.5 Maligniteler

Psoriasis hastalarında malignite riskini araştıran pek çok çalışma bulunmaktadır. 2001 yılında psoriasis hastalarıyla hipertansiyon tanılı hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada büyük çoğunluğu lenfoproliferatif ve melanom dışı deri kanseri olmak üzere malignite riskinin psoriasis hastalarında arttığı gözlenmiştir (73). Brauchli ve arkadaşları oral tedavi almayan ve hastalık süresi 2 yıldan uzun olan psoriasis hastalarında genel kanser insidansının arttığını göstermiştir (74). Psoriasis hastalarında gelişen deri kanserlerinin, hastalığın kendisinden mi yoksa uygulanan fototerapi ve immünsupresif tedavilerden mi kaynaklandığını ayırt etmek güçtür. Hastalarda bazal hücreli karsinom ve skuamöz hücreli karsinom riski artarken melanom riskinde artış gözlenmemiştir (75). Bazı çalışmalarda psoriasis ile Hodgkin lenfoma ve kutanöz T hücreli lenfoma arasında ilişki olabileceği öne sürülmüştür (76).

2.12.6 Psikiyatrik Bozukluklar

Psoriasis, hastaların yaşam kaliteleri üzerinde olumsuz etkiler yapmaktadır. Hastaların sosyal olarak izole olmasına, depresyon ve duygusal hasara sebep olabilmektedir. Psoriasis hastalarının hastalığı algılama biçimleri ve toplumun psoriasis hakkındaki düşünceleri yaşamları üzerinde önemli etkiler yaratmaktadır. Psoriasisın psikolojik etkileri hafif yaşam tarzı etkilenmesinden intihar düşüncelerine kadar değişiklik gösterebilmektedir (77). Çok merkezli bir çalışmada psoriasis hastalarında genel popülasyona göre daha yüksek intihar düşüncesi gözlenmiştir (78). Pediatrik psoriasis hastalarında sağlıklı kontrollere göre daha yüksek anksiyete ve depresyon saptanmıştır (79). Ayrıca bir çalışmada orta-şiddetli psoriasis olgularında hafif şiddetteki psoriasis olgularına göre depresyonun daha sık olduğu bildirilmiştir (80).

Yeni araştırmalar psoriasis ile depresyon arasında fizyolojik bir bağlantı olabileceğini de öne sürmektedir. Depresyon hastalarında TNF- α , İL-1, İL-1 β , İL-2, İL-6, İL-8, İL-17, İL-23 ve CRP değerleri yüksekken, psoriasisde de benzer şekilde TNF- α , İL-12, İL-17, İL-23 düzeyleri yüksektir. Psoriasisde sitokinleri hedef alan tedavilerin ortak patogeneze üzerinden depresyon semptomlarını azaltabileceği hipotezi öne sürülmektedir (77). Biyolojik tedavi kullanan hastalarda depresyon ölçek skorlarında belirlenen düzelmenin antiinflamatuvar tedavilerin patogeneze üzerindeki direkt etkisinden mi, yoksa psoriasisdeki iyileşmenin indirekt etkilerinden mi kaynaklandığını belirlemek zordur (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Araştırmanın Örneklemi

Ocak 2020-Temmuz 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psoriasis Özel Polikliniğine başvuran, en az 3 aydır biyolojik ajan tedavisi kullanan, 18 yaş ve üzeri 277 psoriasis hastası çalışmaya dahil edilmiştir. Veriler hastanemizin elektronik veri tabanı Nucleus sistemi üzerinden retrospektif olarak elde edilmiştir.

Çalışma için Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 04/09/2023 tarihli ve 684 sayılı karar ile onay alınmıştır.

Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Çalışmanın dahil edilme ve dışlama kriterleri

Dahil edilme kriterleri

18 yaş ve üzeri olmak

Ocak 2020-Temmuz 2023 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Psoriasis Özel Polikliniğine başvurmuş olmak

Klinik ve/veya histopatolojik olarak psoriasis tanısı almış olmak

3 aydan uzun süredir biyolojik ajan tedavisi kullanıyor olmak

Dışlama kriterleri

18 yaşından küçük olmak

3 aydan kısa süredir biyolojik ajan kullanıyor olmak

Veri tabanında tedavi geçmişleri ile ilgili verilerde eksiklik olması

Tedaviye 6 aydan uzun süre ara vermek

3.2. Çalışma Planı

Hastaların demografik özellikleri, aile öyküsü, eşlik eden hastalıkları, hastalık süresi, lezyonların yerleşim yerleri, eritrodermi öyküsü, tedaviye dirençli bölgelerde lezyon varlığı ve fayda görme durumları; daha önceki tedavileri, süreleri ve ilaç değişikliği sebepleri; mevcut tedavisi, süresi ve tedavinin etkinliği; biyolojik ajan başlandığında ve son muayenedeki PAŞİ değerleri değerlendirilmiştir.

3.3. Araştırmada Kullanılan Terimler ve Ölçekler

Psoriasis Alan Şiddet İndeksi:

PAŞİ, ilk kez 1978 yılında Fredriksson ve Pettersson tarafından geliştirilmiştir. Baş-boyun, üst ekstremité, alt ekstremité ve gövde olmak üzere dört anatomik bölgedeki psoriasis plakları eritem, deskuamasyon ve endürasyon yönünden ayrı ayrı değerlendirilmektedir. Eritem, deskuamasyon ve endürasyon 0 = tutulum yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli ve 4 = çok şiddetli olmak üzere 5 puan üzerinden değerlendirilmektedir. Her bölge için yaygınlık 1 = %1-9, 2 = %10-29, 3 = %30-49, 4 = %50-69, 5 = %70-89, 6 = %90-100 olacak şekilde 0-6 arasında bir puan almaktadır. PAŞİ 0 ile 72 arasında bir değerdedir (81). PAŞİ değerinin hesaplanması Tablo 5'te özetlenmiştir (82).

Tablo 5. Psoriasis alan şiddet indeksi (PAŞİ) hesaplama (82)

Baş • Eritem (0-4) + Endürasyon (0-4) + Deskuamasyon (0-4) = Toplam Skor • Toplam Skor x Tutulum Yaygınlığı (0-6) x 0,1 = a	Üst ekstremiteler • Eritem (0-4) + Endürasyon (0-4) + Deskuamasyon (0-4) = Toplam Skor • Toplam Skor x Tutulum Yaygınlığı (0-6) x 0,2 = b
Alt ekstremiteler • Eritem (0-4) + Endürasyon (0-4) + Deskuamasyon (0-4) = Toplam Skor • Toplam Skor x Tutulum Yaygınlığı (0-6) x 0,4 = c	Gövde • Eritem (0-4) + Endürasyon (0-4) + Deskuamasyon (0-4) = Toplam Skor • Toplam Skor x Tutulum Yaygınlığı (0-6) x 0,3 = d
PAŞİ= a+b+c+d	
Tutulum yaygınlığı 1= %1-9; 2= %10-29; 3= %30-49; 4= %50-69; 5= %70-89; 6= %90-100	

PAŞİ değerleri tedavi yanıtını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Tedavi ile ilk PAŞİ değerinde en az %50 azalma olması PAŞİ50 yanıtı, en az %75 azalma olması PAŞİ75 yanıtı ve en az %90 azalma olması PAŞİ90 yanıtı ve %100 azalma olması da PAŞİ100 yanıtı olarak değerlendirilmiştir (3).

Hastalık Başlangıç Şiddeti:

Hastalık başlangıcındaki PAŞİ değeri 10'un altındaysa hastalık başlangıç şiddeti hafif şiddette, PAŞİ değeri 10 ve üzeriyse hastalık başlangıç şiddeti orta-şiddetli olarak değerlendirilmiştir.

Vücut Kitle İndeksi:

Vücut kitle indeksi (VKİ) kilogram cinsinden vücut ağırlığının metre cinsinden boyun karesine bölünmesiyle elde edilmiştir. VKİ $<18,5 \text{ kg/m}^2$ olanlar düşük kilolu, $18,5\text{-}25 \text{ kg/m}^2$ arası normal kilolu, $25\text{-}30 \text{ kg/m}^2$ arası fazla kilolu ve 30 kg/m^2 ve üzeri olanlar ise obez olarak değerlendirilmiştir.

Eritrodermi Öyküsü:

Psoriasis seyrinde vücudun %90'ından fazlasının psoriasis lezyonu ile kaplanmış olması eritrodermi öyküsü olarak değerlendirilmiştir.

Biyonaif:

Daha önce biyolojik ajan tedavisi kullanmamış olan hastalar biyonaif olarak değerlendirilmiştir.

İlaçta Kalım Süresi:

İlaç tedavisinin başlandığı dönem ile tedavinin kesildiği dönem arasındaki süredir ve çalışmamızda “ay” olarak belirtilmiştir.

İlaçta Kalım Oranı:

Biyolojik ajan tedavisi başladıktan belirli bir süre sonra hastaların ne kadarının tedaviye devam ettiğini göstermekte olup, “%” ile belirtilmiştir.

Güncel Tedavi Süresi:

Güncel tedavinin başlandığı süre ile veri toplandığı zaman arasındaki süredir ve çalışmamızda “ay” olarak belirtilmiştir.

Tedavi Yanıtı:

Biyolojik ajan tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi için hastaların en az 3 ay boyunca tedaviyi kullanmış olmaları gerekmektedir (3). Tedavi yanıtı analizlerine hastaların güncel kullandıkları biyolojik ajanlar dahil edilmiştir. Optimum klinik cevabın ortaya çıkması için gerekli ortalama süre indüksiyon fazıdır, 10-16 hafta arasında değişmektedir. Bu çalışmada literatürde sıklıkla tercih edildiği şekilde 12 hafta olarak kabul edilmiştir. İdame fazı ise indüksiyon fazı sonunda elde edilen klinik etkinliğin devamlılığını sağlamak için tedavinin devam edildiği süredir.

Primer ve Sekonder Yanıtsızlık:

İndüksiyon fazı sonunda PAŞİ skorunda %50 ve üzeri iyileşme sağlanamadığı yani PAŞİ50'ye ulaşılamadığı durum primer yanıtsızlık, idame tedavi sırasında başlangıç (indüksiyon öncesi) PAŞİ'ye göre iyileşme oranının %50 veya altına inmesi durumu sekonder yanıtsızlık olarak değerlendirilmiştir.

Tırnak Tutulumunda Fayda Görme Durumu:

Tırnak tutulumunun değerlendirilmesinde NAPŞİ skorlarına ulaşılamadığından tedavide sağlanan fayda oranı belirlenirken tedavi ile tırnaklardaki değişiklikler, Hekimin Global Değerlendirmesi skoru kullanılarak 0-3 arasında değerlendirilmiştir (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli). Skorun 0 ve 1 olması tedaviye yanıt alındığı şeklinde yorumlanmıştır.

Saçlı Deri ve Genital Bölge Tutulumunda Fayda Görme Durumu:

Saçlı deri ve genital bölge tutulumunda tedavi ile değişiklik Hekimin Global Değerlendirmesi skoru kullanılarak 0-3 arasında değerlendirilmiştir. Skoru 0 ve 1 olması tedaviye yanıt alındığı şeklinde yorumlanmıştır.

Artralji/Eklem Bulgusu Fayda Görme Durumu:

Artralji/eklem bulgusunda tedavi ile değişiklik oranları subjektif semptomlar üzerinden Hekimin Global Değerlendirmesi skoru kullanılarak 0-3 arasında değerlendirilmiştir. Skoru 0 ve 1 olması tedaviye yanıt alındığı şeklinde yorumlanmıştır.

3.4. Verilerin Analizi

Araştırma verisi IBM SPSS 22.0 istatistik paket programı aracılığıyla değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler ortalama ($\pm$) standart sapma (min, maks), ortanca (min, maks) frekans dağılımı ve yüzde olarak sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için gruplar arasında sıklık bakımından fark olup olmadığı ise Pearson ki-kare ve Continuity correction Ki-Kare testleri kullanılarak karşılaştırılmıştır. İlaçta kalımla ilgili analizlerde Kaplan Meier analizi kullanılmıştır. Kaplan Meier analizinde istatistiksel anlamlılığın değerlendirilmesi için log rank testi kullanılmıştır. İlaçta kalım sürelerini etkileyebilecek çoklu değişkenler Cox regresyon analizi ile değerlendirilmiştir. Bu çalışmanın istatistiksel anlamlılık değeri $p \leq 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özellikleri, Klinikleri ve Eşlik Eden Hastalıkları

Çalışmaya en az 3 aydır biyolojik ajan kullanan 18 yaş ve üzeri 277 psoriasis hastası dahil edildi.

Hastaların 159'u (%57,4) erkek, 118'i (%42,6) ise kadın, yaşları 18-75 yaş arasında değişmekte olup ortalaması $46,5 \pm 13,3$ 'tü.

138 (%49,8) hasta sigara kullanıyordu ve hastaların sigara kullanım miktarı ortalamaları $17,8 \pm 11,8$ paket/yıldı.

Hastaların psoriasis başlangıç yaşları ortalaması $26,72 \pm 13,7$ 'ydi (5-71). Hastalar psoriasis başlangıç yaşları açısından 40 yaş öncesi ve 40 yaş ve sonrası başlangıç olarak 2 gruba ayrıldığında, 227 (%81,9) hastada hastalığın 40 yaşından önce başladığı görüldü.

Çalışmamızda hastalık süreleri 6 ay ile 56 yıl arasında değişmekte olup ortalama 20 ± 12 yıldır. 93 (%33,6) hastada psoriasis aile öyküsü vardı. Hastaların 263'ünde (%94,9) plak tip psoriasis, dokuzunda (%3,2) generalize püstüler psoriasis ve beşinde (%1,8) ise palmoplantar psoriasis mevcuttu.

Hastalığı orta-şiddetli şiddette başlayan (n=18, %6,5) hastalarımızın 13'ünde (%72,2), hafif şiddette başlayanların (n=259, %93,5) ise 72'sinde (%27,8) hastalık seyri sırasında en az bir kez eritrodermi öyküsü bulunuyordu. Orta-şiddetli başlayan olgularda eritrodermi öyküsü hafif şiddette başlayanlara göre daha fazlaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,01$).

Tablo 6. Demografik ve klinik özellikler

Cinsiyet, n (%)	
Erkek	159 (57,4)
Kadın	118 (42,6)
Yaş (yıl), ort±SS (min-maks)	46,5 ±13,3 (18-75)
Sigara kullanımı, n (%)	138 (49,8)
Psoriasis başlangıç yaşı (yıl), ort±SS (min-maks)	26,72±13,7 (5-71)
Hastalık süresi (yıl), ort±SS (min-maks)	20±12 (0,5-56)
Psoriasis aile öyküsü, n (%)	93 (33,6)
Psoriasis tipi, n (%)	
Plak tip psoriasis	263 (94,9)
Generalize püstüler psoriasis	9 (3,2)
Palmoplantar psoriasis	5 (1,8)
Psoriasis başlangıç şiddeti, n (%)	
Hafif Şiddette	259 (93,5)
Orta-şiddetli	18 (6,5)
Eritrodermi öyküsü, n(%)	85 (30,7)

ort, ortalama; SS, standart sapma; min, minimum; maks, maksimum

Psoriasis en çok diz ve dirsek bölgelerinde başlamıştı. Psoriasis başlangıç yeri olarak hastaların 94'ünde (%33,9) diz-dirsek, 83'ünde (%30,0) saçlı deri, 53'ünde (%19,1) gövde, 51'inde (%18,4) üst ekstremitte, 44'ünde (%15,9) alt ekstremitte, 27'sinde (%9,7) palmoplantar bölge, 15'inde (%5,4) yüz, 14'ünde (%5,1) intertriginöz bölgede lezyon gözlenmişti. Psoriasis seyrinde hastaların 261'inde (%94,2) alt ekstremitelerde, 259'unda (%93,5) üst ekstremitelerde, 250'sinde (%90,3) gövdede, 233'ünde (%84,1) diz-dirseklerde, 232'sinde (%83,8) saçlı deride, 138'inde (%49,8) yüzde, 122'sinde (%44,0) intertriginöz bölgede, 99'unda (%35,7) palmoplantar bölgede psoriasis lezyonu bulunuyordu (Tablo 7).

Tablo 7. Hastalığın başlangıcında ve seyrinde lezyon yerleşim bölgeleri

Hastalığın Başlangıcında Lezyon Yerleşim Bölgesi, n (%)		Hastalığın Seyrinde Lezyon Yerleşim Bölgesi, n (%)	
Diz-dirsek	94 (33,9)	Alt ekstremité	261 (94,2)
Saçlı deri	83 (30,0)	Üst ekstremité	259 (93,5)
Gövde	53 (19,1)	Gövde	250 (90,3)
Üst ekstremité	51 (18,4)	Diz-dirsek	233 (84,1)
Alt ekstremité	44 (15,9)	Saçlı deri	232 (83,8)
Palmoplantar	27 (9,7)	Yüz	138 (49,8)
Yüz	15 (5,4)	İntertriginöz	122 (44,0)
İntertriginöz	14 (5,1)	Palmoplantar	99 (35,7)

Hastaların 164'ünde (%59,2) tırnak tutulumu mevcuttu. Erkeklerde (n=107, %67,3) kadınlara göre (n=57, %48,3) daha fazla tırnak tutulumu vardı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01).

Hastaların 232'sinde (%83,8) saçlı deri tutulumu mevcuttu. Cinsiyetler arasında saçlı deri tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0,35).

100 (%36,1) hastada genital bölge tutulumu mevcuttu. Erkeklerde (n=58, %36,5) kadınlara göre (n=42, %35,6) daha fazla bulunmakla birlikte cinsiyetler arasında genital bölge tutulumu açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi (p=0,87).

101 (%36,5) hastada artralji/eklem bulgusu mevcuttu. Artralji/eklem bulgusu kadınlarda (n=61, %51,7) erkeklere göre (n=40, %25,2) daha fazlaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0,01). Kadın/erkek oranı 1,5'ti.

Hastaların VKİ ortalamaları $28,1 \pm 5,1$ kg/m²'ydi (16,8-48). Hastalar VKİ kategorilerine göre ayrıldığında; ikisi (%0,7) zayıf, 88'i (%31,8) normal kilolu, 108'i (%39) fazla kilolu ve 79'u (%28,5) ise obezdi.

Eşlik eden hastalıklar açısından incelendiğinde hastaların 56'sında (%20,2) hipertansiyon, 35'inde (%12,6) Tip 2 DM, 20'sinde (%7,2) hiperlipidemi, 12'sinde (%4,3) koroner arter hastalığı, beşinde (%1,8) romatoid artrit ve dördünde (%1,4) inflamatuvar bağırsak hastalığı mevcuttu (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların tedaviye dirençli bölge tutulumları ve eşlik eden hastalıkları

Tırnak, n (%)	164 (59,2)
Saçlı deri, n (%)	232 (83,8)
Genital bölge, n (%)	100 (36,1)
Artralji/eklem bulgusu, n (%)	101 (36,5)
Obezite, n (%)	79 (28,5)
Eşlik eden hastalıklar*, n (%)	130 (46,9)
Hipertansiyon	56 (20,2)
Diabetes mellitus	35 (12,6)
Hiperlipidemi	20 (7,2)
Koroner arter hastalığı	12 (4,3)
Romatoid artrit	5 (1,8)
İnflamatuvar bağırsak hastalığı	4 (1,4)

*Aynı hastada birden fazla eşlik eden hastalık bulunabilir.

Kadınlarda (n=31, %26,3) erkeklere (n=25, %15,7) göre, artralji/eklem bulgusu olanlarda (n=27, %26,7) olmayanlara göre (n=29, %16,5), eritrodermi öyküsü olanlarda (n=26, %30,6) olmayanlara göre (n=30, %15,6) hipertansiyon görülme oranı daha yüksekti ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,03, p=0,04, p<0,01). Hastalık süresi 10 yıl ve üzeri olanlarda (n=49, %22,8), 10 yıldan kısa olanlara göre (n=7, %11,3) istatistiksel olarak anlamlı ölçüde hipertansiyon görülme oranı daha yüksekti (p=0,04). Çalışmamızda hastalığın ilk 15 yılında biyolojik ajan tedavisi başlananlarda (n=20, %14,2), 15 yıl ve sonrasında başlananlara göre (n=36, %26,5) hipertansiyon görülme sıklığı daha düşüktü ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,01).

Artralji/eklem bulgusu varlığında tedavide İL-17 inhibitörü başlanma oranı (n=43, %42,6) diğer tedavilere göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0,02). İL-12/23 inhibitörü başlanma oranı (n=13, %12,9) ise daha düşüktü (p<0,01).

4.2 Tedavi Öyküsü: Konvansiyonel Tedaviler

Hastaların daha önce kullandığı tedaviler incelendiğinde hastaların 106'sının (%38,3) darband UVB tedavisi, 241'inin (%87,0) metotreksat, 158'inin (%57) siklosporin, 99'unun (%35,7) ise asitretin tedavisi aldığı görüldü. Hastalarımızın tedavi süreleri ortanca değerleri fototerapi için 3 ay (0,25-36), metotreksat için 12 ay (0,25-180), siklosporin için 12 ay (0,5-120), asitretin için 5 ay (0,5-36) şeklindeydi. Hastaların 134'ü (%84,5) 24 ay ve daha kısa süre siklosporin almışlardı (Tablo 9).

Tablo 9. Konvansiyonel tedaviler ve kullanım süreleri

	n (%)*	Kullanım süresi (ay), ortanca (min-maks)
Darband UVB	106 (38,3)	3 (0,25-36)
Metotreksat	241 (87,0)	12 (0,25-180)
Siklosporin	158 (57,0)	12 (0,5-120)
Asitretin	99 (35,7)	5 (0,5-36)

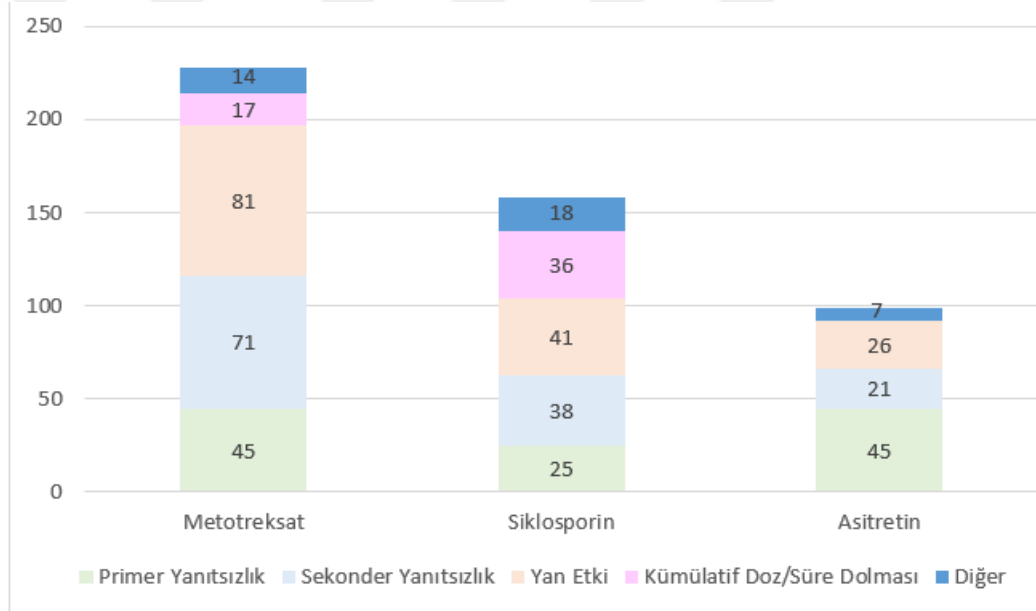
*Aynı hasta birden fazla tedaviyi kullanmış olabilir.

min, minimum; maks, maksimum

Metotreksat (5-25mg/hafta) kullanan hastaların kümülatif dozlarının ortanca değeri 720 mg'dı. Metotreksat tedavisinin değiştirilme sebepleri içerisinde sırasıyla en çok yan etkiler (n=81, %33,6), sekonder yanıtızsızlık (n=71, %29,5) ve primer yanıtızsızlık (n=45, %18,7) yer alıyordu. Metotreksatın kesilmesine yol açan en sık yan etkiler gastrointestinal semptomlar (n=62, %77,5) ve KCFT değerlerinde yükseklikti (n=17, %21,3). Bir (%1,3) hastada burun kanaması nedeniyle metotreksat tedavisi kesilmişti. 13 (%5,4) hasta biyolojik tedaviye ek olarak metotreksat tedavisine devam etmekteydi.

Siklosporin alan hastaların 41'inde (%25,9) yan etkiler, 38'inde (%24,1) sekonder yanıtızsızlık ve 36'sında (%22,8) uzun kullanımdan kaçınmak için ilaç değişikliğine gidildiği belirlendi. Siklosporin kullanımına bağlı en sık gelişen yan etkiler sırasıyla BFT yüksekliği (n=10, %24,4), hipertansiyon (n=9, %22), hipertrikoz (n=6, %14,6) ve KCFT artışıydı (n=5, %12,2). Bunlara ek olarak hastaların dördünde (%9,8) halsizlik, üçünde (%7,3) hiperlipidemi, ikisinde (%4,9) alerjik reaksiyon ve ikisinde de (%4,9) ellerde uyuşma yan etkileri nedeniyle siklosporin tedavisi sonlandırılmıştı.

Asitretin tedavisinin en sık sonlandırılma sebebi olan primer yanıtıslığı (n=45, %45,5); yan etkiler (n=26, %26,3), sekonder yanıtıslık (n=21, %21,2) ve takipten çıkma (n=7, %7,1) izliyordu. Yan etkiler nedeniyle asitretin tedavisi kesilen hastaların 16'sında (%61,5) kserosis, beşinde (%19,2) KCFT artışı, ikisinde (%7,7) hiperlipidemi, ikisinde (%7,7) saç dökülmesi ve birinde (%3,8) tırnak bozukluğu nedeniyle tedaviye devam edilememiştir. İlaç değışikliğıne neden olan durumlar Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. İlaç değışikliğı nedenleri: Konvansiyonel tedaviler

4.3 Tedavi Öyküsü: Biyolojik Ajanlar

Çalışmamızda hastalarımızın %58,1'i (n=161) biyonaifti. İlk biyolojik ajan tedavisi hastalık başlangıcından ortalama 16,1±11,2 (0,5-53) yıl sonra başlanmıştı.

Hastaların biyolojik ajan tedavi öyküleri incelendiğinde hastaların 86'sı (%31) TNF- α inhibitörleri [adalimumab (n=69, %24,9), infliksimab (n=38, %13,7), etanersept (n=18, %6,5), sertolizumab (n=5, %1,8)]; 31'i (%11,2) İL-12/23 inhibitörü ustekinumab; 23'ü (%8,3) İL-17 inhibitörleri [iksekizumab (n=16, %5,8), sekukinumab (n=13, %4,7)]; 4'ü (%1,4) ise İL-23 inhibitörlerini [guselkumab (n=1, %0,4); risankizumab (n=4, %1,4)] kullanmışlardı.

Adalimumab tedavisi önerilen olgular 1-120 (ortanca= 12) ay kullandıkları tedaviye; 34'ü (%49,3) sekonder yanıtızsızlık, 18'i (%26,1) primer yanıtızsızlık, altısı (%8,7) yan etkiler nedeniyle devam etmemişti. Adalimumab tedavisi almaktayken birer (%9,1) hastada miyokard infarktüsü, koku hipersensitivitesi, hidradenitis süpürativa şiddetlenmesi, şiddetli enfeksiyon ve plevral efüzyon gelişmesi nedeniyle tedavi sonlandırılmıştı. Yine adalimumab tedavisi altında iken tiroid kanseri (3. ay) ve seminom (1. ay) belirlenen birer hastada da tedavi ajanı değişikliği yapılmıştı.

1-120 (ortanca=12) ay infliksimab ile tedavi edilen hastaların 24'ünde (%63,1) sekonder yanıtızsızlık, beşinde (%13,2) primer yanıtızsızlık ve beşinde (%13,2) ise yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. İnfliksimab tedavisine bağlı gelişen yan etkiler üç (%60) hastada izlenen infüzyon reaksiyonu ve birer (%20) hastada belirlenen enfeksiyon ve KCFT yüksekliği idi.

Tedavisinde 2-120 (ortanca=12,5) ay etanersept kullanılan hastaların sekizinde (%44,4) primer yanıtıslık, yedisinde (%38,9) sekonder yanıtıslık ve ikisinde (%11,1) (n=2) yan etkiler nedeniyle ilaç değışimi yapılmıştı. Bu tedaviyi almakta iken prostat kanseri (84. ay) ve bazal hücreli karsinom (120. ay) gelişen birer olguda da tedaviye devam edilmemişti.

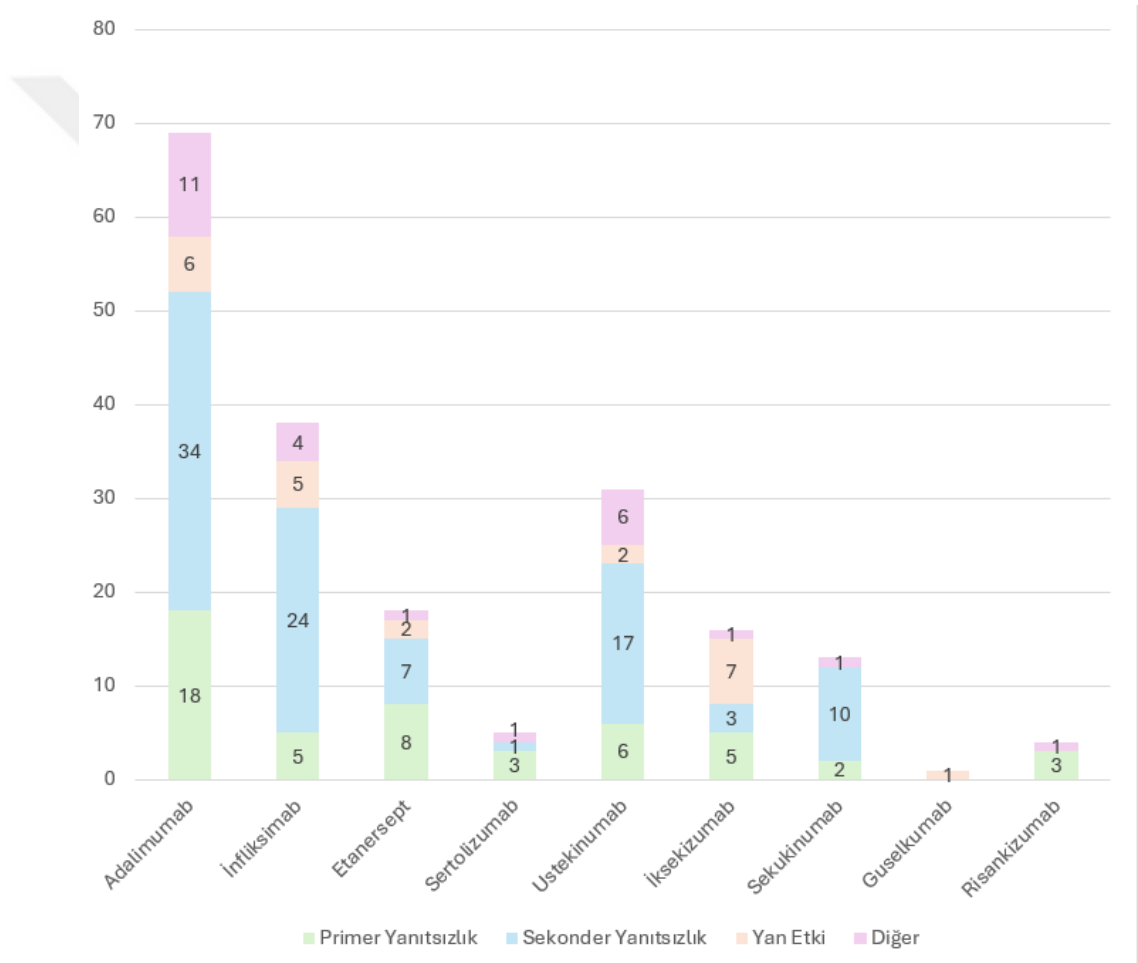
1-24 (ortanca=5) ay sertolizumab ile tedavi edilen hastaların üçünde (%60,0) primer yanıtıslık, birinde (%20,0) sekonder yanıtıslık ve birinde (%20,0) hastanın takipten çıkması nedeniyle tedavi değışikliği yapılmıştı.

1-60 (ortanca=12) ay süre ile kullanılan ustekinumab hastaların 17'sinde (%54,8) sekonder yanıtıslık, altısında (%19,4) primer yanıtıslık, üçünde (%9,7) eklem şikayetlerinde artış ve ikisinde (%6,5) yan etkiler nedeniyle sonlandırılmış, yan etki olarak bir (%50) hastada hidradenitis süpurativa şikayetlerinde artış gözlenirken bir (%50) hastada ise boğaz ağrısı kaydedilmiştir.

Tedavisinde 1-39 (ortanca=9) ay iksekizumab uygulanan hastaların yedisinde (%43,8) yan etkiler, beşinde (%31,3) primer yanıtıslık ve üçünde (%18,8) ise sekonder yanıtıslık nedeniyle tedavi değışikliği yapılmıştı. Bu hastaların ikisinde (%28,5) enjeksiyon yeri reaksiyonu, ikisinde (%28,5) inatçı öksürük, birinde (%14,2) palmoplantar püstüloz, birinde (%14,2) tonsilit ve birinde de (%14,2) de Crohn hastalığı şüphesi nedeniyle tedavi değıştirilmişti.

Sekukinumab tedavisi önerilen olguların 1-48 (ortanca=24) ay kullandıkları tedavi hastaların 10'unda (%76,9) sekonder yanıtıslık, ikisinde (%15,7) primer yanıtıslık ve birinde (%7,7) eklem şikayetlerinde artış nedeniyle sonlandırılmıştı.

Guselkumab tedavisi bir olguda 3 ay kullanılırken, risankizumab tedavisi 3-8 (ortanca=4 ay) kullanılmıştı. Risankizumab alan 3 olguda (%75) primer yanıtsızlık, birinde (%25) eklem şikayetlerinde artış nedeniyle ilaç değiştirilirken; guselkumab, psoriasis eşlik eden hidradenitis süpürativası bulunan ve tedavi sırasında şiddetlenen olguda bu yan etkisi nedeniyle değiştirilmişti (Şekil 2).



Şekil 2. İlaç değişikliği nedenleri: Biyolojik ajan tedavileri

4.4. Güncel Tedavi Özellikleri ve Tedavi Yanıtını Etkileyen Faktörler

Hastaların güncel tedavileri incelendiğinde, 87 (%31,4) hasta İL-17 inhibitörü [iksekizumab (n=67, %24,2), sekukinumab (n=20, %7,2)], 80 (%28,9) hasta İL-12/23 inhibitörü (ustekinumab), 57 (%20,6) hasta İL-23 inhibitörü [guselkumab (n=30, %10,8), risankizumab (n=27, %9,7)] ve 53 (%19,1) hasta TNF- α inhibitörü [adalimumab (n=36, %13,0), infliksimab (n=10, %3,6), sertolizumab (n=5, %1,8), etanersept (n=2, %0,7)] kullanmaktaydı. Hastaların güncel tedavi süreleri ortalama değeri 16 (3-144) aydı.

Hastalarımızın güncel biyolojik ajan tedavilerine en sık hastalık şiddetlenmesi (n=221, %79,8), eklem şikayetlerinin gelişmesi/artması (n=19, %6,9), bir önceki tedavide yan etkiler gözlenmesi (n=17, %6,1), gebelik (n=4, %1,4), operasyon planı nedeniyle önceki tedavinin kesilmesi (n=4, %1,4), takipten çıkma (n=2, %0,7) ve tırnak tutulumu varlığı (n=2, %0,7) nedeniyle başlandığı belirlendi. Eklem şikayetlerinin gelişmesi/artması nedeniyle hastaların yedisinde (%36,8) adalimumab, yedisinde (%36,8) iksekizumab, üçünde (15,8) sekukinumab, ikisinde (%10,5) guselkumab tedavilerinin başlandığı belirlendi. Tırnak psoriasis şiddetlenen iki (%100) hasta da iksekizumab ile tedavi edilmişlerdi.

Hastalarımızın güncel tedavi öncesi PAŞİ ortalaması $12,6 \pm 7,2$ (0-35,4), tedavi sonrası $1,4 \pm 2,4$ (0-19,4) idi. Tüm biyolojiklerle hastalarımızın 263'ü (%94,9) PAŞİ50 yanıtına, 233'ü (%84,1) PAŞİ75 yanıtına, 169'u (%61,0) PAŞİ90 yanıtına ve 131'i (%47,3) PAŞİ100 yanıtına ulaşmışlardı (Tablo 10).

Tablo 10. Güncel tedavilerin PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıt oranları

	n (%)	PAŞİ50, n (%)	PAŞİ75, n (%)	PAŞİ90, n (%)	PAŞİ100, n (%)
Adalimumab	36 (13)	32 (88,9)	29 (80,6)	19 (52,8)	16 (44,4)
İnfliksimab	10 (3,6)	10 (100,0)	10 (100,0)	9 (90,0)	6 (60,0)
Etanersept	2 (0,7)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	1 (50,0)
Sertolizumab	5 (1,8)	4 (80,0)	3 (60,0)	3 (60,0)	3 (60,0)
Ustekinumab	80 (28,9)	78 (97,5)	64 (80,0)	37 (46,3)	22 (27,5)
İksekizumab	67 (24,2)	65 (97,0)	59 (88,1)	52 (77,6)	43 (64,2)
Sekukinumab	20 (7,2)	20 (100,0)	20 (100,0)	15 (75,0)	11 (55,0)
Risankizumab	27 (9,7)	26 (96,3)	24 (88,9)	17 (63,0)	15 (55,6)
Guselkumab	30 (10,8)	27 (90,0)	23 (76,7)	16 (53,3)	14 (46,7)

Artralji/eklem, tırnak, genital bölge ve saçlı deri bulgularında güncel tedaviden fayda görme durumu Hekimin Global Değerlendirmesi skoru kullanılarak 0-3 arasında değerlendirildi (0 = yok, 1 = hafif, 2 = orta, 3 = şiddetli). 0 ve 1 skorları tedavi başarısı olarak kaydedildi.

Artralji veya eklem bulgusu olanlarda tedavi sonrasında subjektif semptomlar değerlendirildiğinde hastaların yedisinde (%6,9) 3; yedisinde (%6,9) 2; 22'sinde (%21,8) 1; 65'inde (%64,4) 0 skoru izlenmişti ve hastaların 87'sinde (%88,1) güncel tedavi ile olumlu sonuçlar elde edilmişti.

Tırnak bulguları değerlendirildiğinde tedavi sonrası hastaların 19'unda (%11,6) 3; 11'inde (%6,7) 2; 14 'ünde (%8,5) 1 ve 120'sinde (%73,2) 0 skoru elde edildi ve 134 (%87,2) hasta güncel tedaviden fayda görmekteydi.

Saçlı deri bulgularında üç (%1,3) hastada 3; bir (%0,4) hastada 2; 12 (%5,2) hastada 1 ve 216 (%93,1) hastada 0 skoru elde edildi ve 229 (%98,7) hastada güncel tedavi ile fayda mevcuttu.

Genital bölge bulgularında ise iki (%2) hastada 3; bir (%1) hastada 2; dört (%4) hastada 1 ve 93 (%93) hastada 0 skoru elde edildi ve 97 (%97) hasta güncel tedavi ile fayda görmekteydi.

Çalışmamızda artralji/eklem bulgusunda TNF- α inhibitörleri ile olguların %95,8'inde (n=23), İL-23 inhibitörleri ile %90,5'inde (n=19), İL-17 inhibitörleri ile %86,0'sında (n=37) ve İL-12/23 inhibitörü ile %76,9'unda (n=10) iyileşme görüldü. Tırnak tutulumu olanlarda, TNF- α inhibitörü ile %96,6 (n=28), İL-12/23 inhibitörü ile %88,6 (n=39), İL-17 inhibitörü ile %84,6 (n=44) ve İL-23 inhibitörü ile %82,1 (n=32) oranında iyileşme sağlandı. Saçlı deri tutulumu olanlarda, İL-17 (n=72) ve İL-23 inhibitörleri ile tamamen (n=49), İL-12/23 inhibitörü ile %98,4 (n=62) ve TNF- α inhibitörleri ile olguların %95,8'inde (n=46) iyileşme sağlandı. Genital bölge tutulumu olanlarda, İL-23 inhibitörleri ile tamamen (n=31), İL-17 inhibitörleri ile %96,2 (n=25), İL-12/23 inhibitörü ile %96,2 (n=25) ve TNF- α inhibitörleri ile %94,1 (n=16) oranında iyileşme sağlandı. İlaç grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).

Biyonaif olmak ve PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtları arasındaki ilişki incelendiğinde biyonaif olanlar PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarına daha çok ulaştı. PAŞİ50 ve PAŞİ90 yanıtını ulaşmak istatistiksel olarak anlamlıyken ($p=0,02$, $p=0,01$) PAŞİ75 ve PAŞİ100 yanıtı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,08$, $p=0,14$).

TNF- α inhibitörü grubu ilaçlar ile diğer ilaç gruplarına göre daha az PAŞİ50 yanıtına ulaşıldı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,03$).

Ustekinumab tedavisi ve diğer tedaviler kıyaslandığında ustekinumab ile daha düşük PAŞİ100 yanıtı alındı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$). İL-17 inhibitörü grubu ise diğer ilaç gruplarıyla kıyaslandığında daha fazla PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtına ulaştı ve PAŞİ75 ($p=0,02$), PAŞİ90 ($p<0,01$) ve PAŞİ100 ($p=0,01$) yanıtlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. PAŞİ50 yanıtındaki farklılık ise istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,12$).

4.5. İlaçta Kalım Oranları ve İlaçta Kalım Süresini Etkileyen Faktörler

İlaçta kalım oranlarını ve etkileyen faktörleri değerlendirmek için Kaplan Meier analizi kullanıldı ve analize 277 hastanın 472 tedavi döngüsü dahil edildi. 195 (%41,3) tedavi sonlandırılmışken 277 (%58,7) tedavi devam ediyordu.

Tedavilerin 183'ü (%38,8) TNF- α inhibitörü [adalimumab ($n=105$, %22,2), infliksimab ($n=48$, %10,2), etanersept ($n=20$, %4,2), sertolizumab ($n=10$, %2,1)], 111'i (%23,5) İL-12/23 inhibitörü (ustekinumab), 116'sı (%24,6) İL-17 inhibitörü [iksekizumab ($n=83$, %17,6), sekukinumab ($n=33$, %7)] ve 62'si (%13,1) İL-23 inhibitörüydü [guselkumab ($n=31$, %6,6), risankizumab ($n=31$, %6,6)] (Tablo 11).

Tablo 11. İlaçta kalım analizlerine dahil edilen tedaviler, tedavi değişikliği ve tedaviye devam edilme durumları

	Tedavi Değişikliği	Devam Ediyor	Toplam
Adalimumab, n(%)	69 (35,4)	36 (13)	105 (22,2)
İnfliksimab, n(%)	38 (19,5)	10 (3,6)	48 (10,2)
Etanersept, n(%)	18 (9,2)	2 (0,7)	20 (4,2)
Sertolizumab, n(%)	5 (1,8)	5 (2,6)	10 (2,1)
Ustekinumab, n(%)	31 (15,9)	80 (28,9)	111 (23,5)
İksekizumab, n(%)	16 (8,2)	67 (24,2)	83 (17,6)
Sekukinumab, n(%)	13 (6,7)	20 (7,2)	33 (7,0)
Guselkumab, n(%)	1 (3,2)	30 (10,8)	31 (6,6)
Risankizumab, n(%)	4 (2,1)	27 (9,7)	31 (6,6)
Toplam, n(%)	195 (100)	277 (100)	472 (100)

İlaçta kalım süreleri incelendiğinde İL-17 inhibitörlerinin ortalama ilaçta kalım süresi 48 ay olarak tespit edilirken, TNF- α inhibitörlerinin süresi 24 ay olarak bulunmuştur. İL-12/23 ve İL-23 inhibitörlerinde ise hastaların %50'sinden fazlasının tedaviye devam etmesi nedeniyle ortalama değer belirlenememiştir. Ancak mevcut verilerle, bu sürenin İL-12/23 inhibitörleri için 60 aydan, İL-23 inhibitörleri içinse 8 aydan uzun olduğu belirlenmiştir.

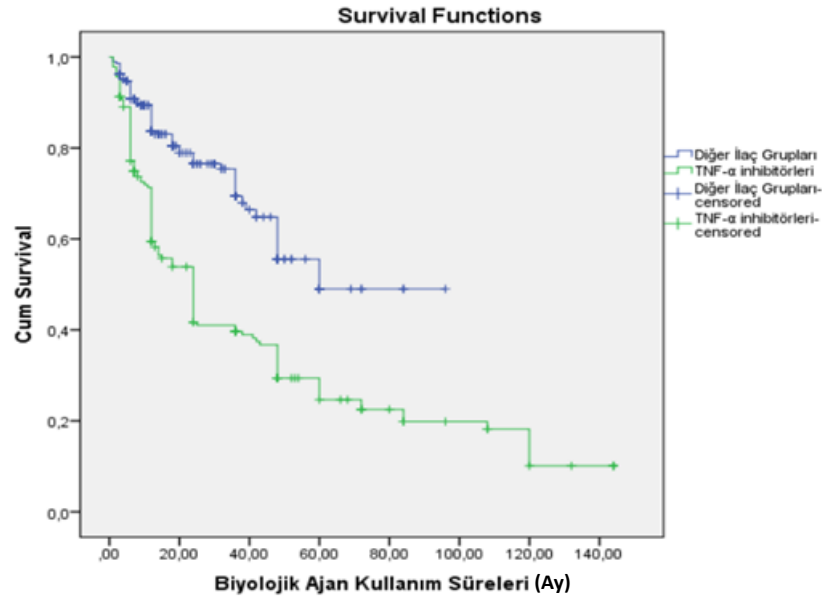
Biyolojik ajanların ilaçta kalım oranları incelendiğinde TNF- α inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları birinci yılda %59, ikinci yılda %41, üçüncü yılda %38, dördüncü yılda %29 ve beşinci yılda %24'tü. İL-12/23 inhibitörünün ilaçta kalım oranı birinci yılda %80, ikinci yılda %77, üçüncü yılda %70, dördüncü yılda %58 ve beşinci yılda %51'di. İL-17 inhibitörlerinde birinci yılda %83, ikinci yılda %71, üçüncü yılda %65, dördüncü yılda %48 ve beşinci yılda da %48 ilaçta kalım oranı izlendi. İL-23 inhibitörlerinin ise birinci yılda ilaçta kalım oranları %90'dı ve ikinci yılda da bu oran korunuyordu. Çalışmamızda ülkemizde İL-23

inhibitörlerinin daha geç kullanıma girmiş olması nedeniyle 3 yıl ve daha uzun süre kullanan hasta verisi bulunmamaktadır (Tablo 12).

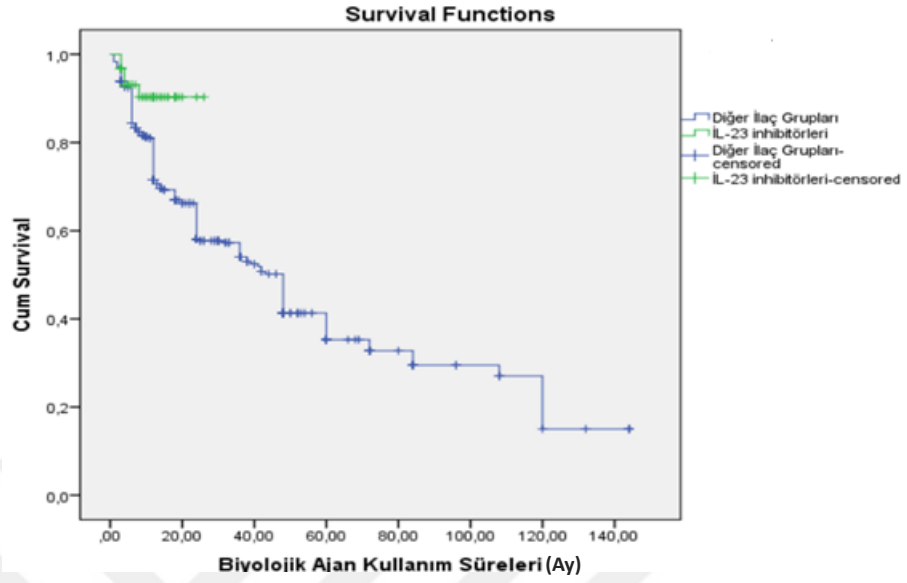
Tablo 12. Biyolojik ajanların yıllara göre ilaçta kalım oranları

	1. Yıl	2. Yıl	3.Yıl	4.Yıl	5. Yıl
TNF- α İnhibitörleri (%)	59	41	38	29	24
İL-12/23 İnhibitörleri (%)	80	77	70	58	51
İL-17 İnhibitörleri (%)	83	71	65	48	48
İL-23 İnhibitörleri (%)	90	90	-	-	-

TNF- α inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları diğer biyolojik ajan gruplarından daha düşüktü ($p<0,01$). İL-23 inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları ise diğer ilaç gruplarından yüksekti ($p=0,01$) ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı.

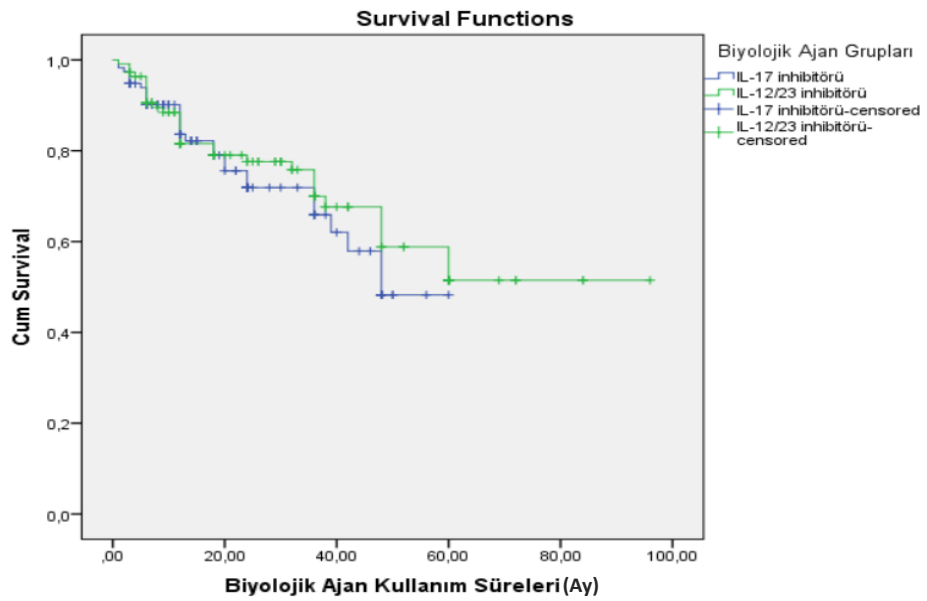


Şekil 3. TNF- α inhibitörlerinin ilaçta kalımının diğer ilaç gruplarıyla karşılaştırılması



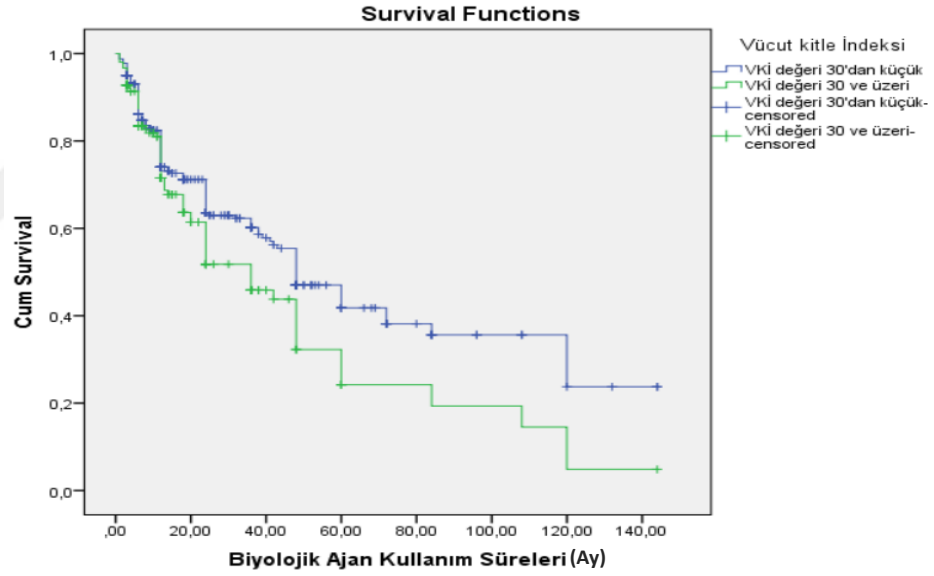
Şekil 4. İL-23 inhibitörlerinin ilaçta kalımının diğer ilaç gruplarıyla karşılaştırılması

İL-12/23 inhibitörü ile İL-17 inhibitörleri karşılaştırıldığından İL-12/23 inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları daha yüksek olmakla birlikte bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,48$).



Şekil 5. İL-17 ve İL-12/23 inhibitörlerinin ilaçta kalımlarının karşılaştırılması

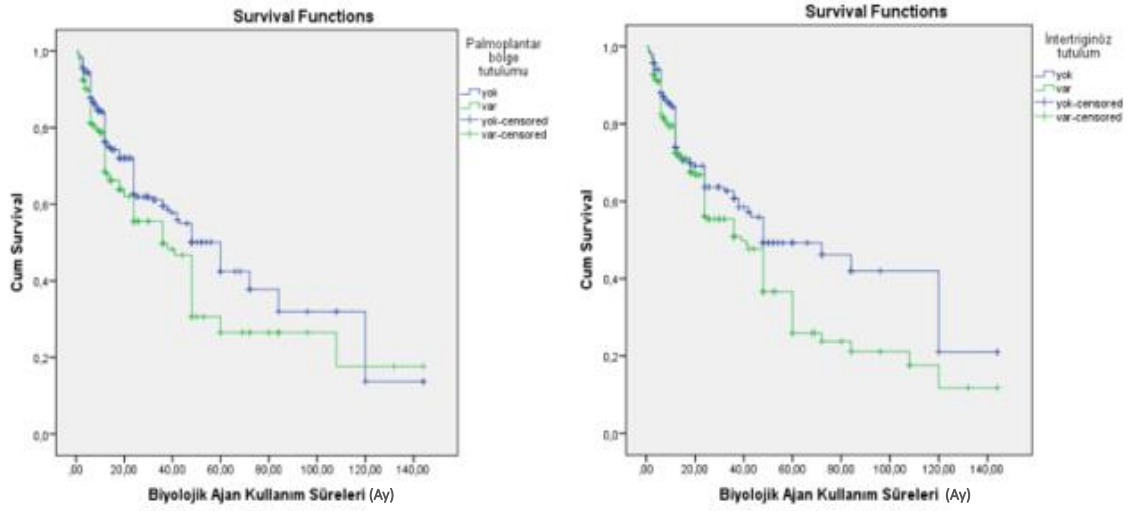
Erkeklerde (1. yıl=%74, 5. yıl=%40) kadınlara göre (1. yıl=%71, 5. yıl=%30) ilaçta kalım oranları daha yüksek olmasına karşın bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,11$). Obez olanların (1. yıl=%71, 5. yıl=%24) olmayanlara göre (1. yıl=%74, 5. yıl=%41) ilaçta kalım oranların azdı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$). Ayrıca obez hastalarda olmayanlara göre ilaç yan etkisi nedeniyle daha çok ilaç değişikliği yapılmıştı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$).



Şekil 6. Vücut kitle indeksinin ilaçta kalıma etkisi

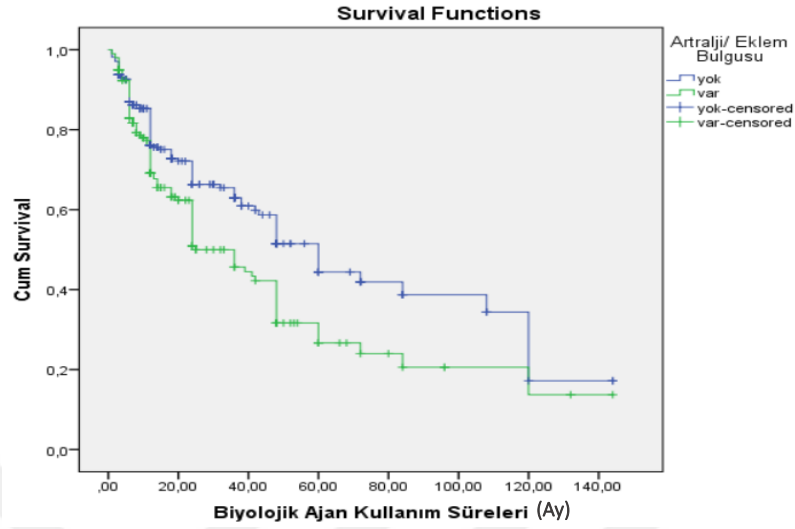
Hastalığın ilk başladığı bölgeler ile ilaçta kalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktu ($p>0,05$). Hastalık seyrinde lezyon yerleşim bölgeleri incelendiğinde ise ilaçta kalım oranı palmopantar bölgenin etkilenmediği hastalarda (1. yıl=%76, 5. yıl=%42) palmopantar bölgenin etkilendiği olgulara kıyasla (1. yıl=%68, 5. yıl=%26) daha yüksekti ve bu farklılıklar istatistiksel olarak

anlamlıydı ($p=0,02$). Benzer şekilde intertriginöz bölge tutulumu olmayanlarda (1. yıl=%73, 5. yıl=%49) olanlara göre (1. yıl=%72, 5. yıl=%25) ilaçta kalım oranı daha yüksekti ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$). Hastalık seyrindeki diğer tutulum bölgeleriyle ilaçta kalım arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$).



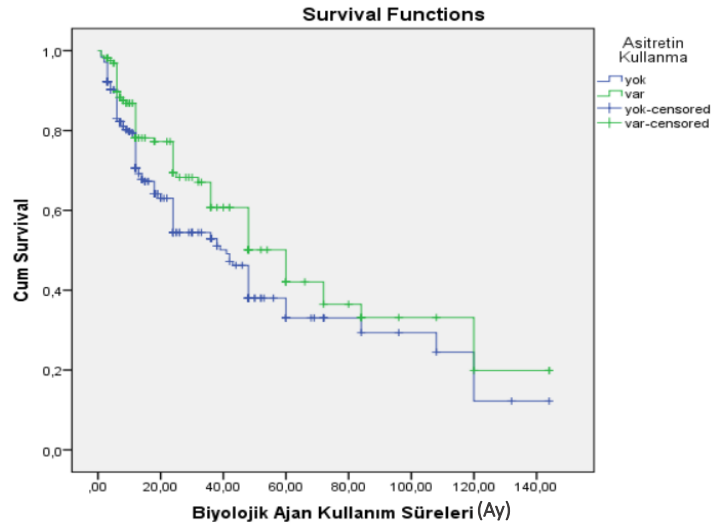
Şekil 7. Hastalık seyrinde palmoplantar bölge ve intertriginöz bölge tutulumunun ilaçta kalıma etkisi

Tırnak, saçlı deri ve genital bölge tutulumu varlığı ilaçta kalımı etkilemiyordu ($p=0,24$, $p=0,29$, $p=0,61$). Artralji/eklem bulgusu olmayanların (1. yıl=%76, 5. yıl=%44) ilaçta kalım oranı olanlardan (1. yıl=%69, 5. yıl=%26) daha fazlaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,01$).



Şekil 8. Artralji/eklem bulgusu varlığının ilaçta kalıma etkisi

Topikal tedaviler, fototerapi, metotreksat ve siklosporin kullanma öyküsü ilaçta kalımı etkilemezken ($p>0,05$) asitretin tedavi öyküsü olanlarda (1. yıl=%78, 5. yıl=%42) olmayanlara göre (1. yıl=%70, 5. yıl=%33) ilaçta kalım oranı daha yüksekti ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,01$).



Şekil 9. Geçmişte asitretin kullanmanın ilaçta kalıma etkisi

Biyonaif hastaların ilaçta kalım oranları (1. yıl=%74; 5. yıl=%41) biyotecdübelilere göre (1. yıl=%71; 5. yıl=%27) daha yüksekti ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,33$).

Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile öyküsü, obezite, artralji/eklem bulgusu varlığı Cox regresyon analiziyle birlikte değerlendirildiğinde de obezite [HR (OR)=1,4 (1,0-1,9), $p=0,02$] ve eklem tutulumu olması [HR (OR)=1,4 (1,1-2,0), $p<0,01$] tedavi değişikliğiyle ilişkili bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Tedavi değişikliği ile ilgili yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süresi, obezite ve eklem tutulumu faktörlerinin Cox regresyon analizi

	Hazard Ratio	%95 Güven Aralığı	p değeri
Yaş	0,9	0,9-1,0	0,20
Cinsiyet (Kadın)	0,9	0,6-1,2	0,61
Aile Öyküsü (Var)	0,9	0,7-1,3	0,99
Hastalık Süresi	0,9	0,9-1,0	0,27
Obezite (Var)	1,4	1,0-1,9	0,02
Artralji/Eklem Bulgusu (Var)	1,4	1,1-2,0	<0,01

5. TARTIŞMA

Psoriasis, dünya nüfusunun %2'sini etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır (11). Psoriasiste görülen kronik subklinik inflamasyon deride sınırlı kalmayıp zamanla psoriatik artrit, kardiyovasküler ve metabolik hastalıklar gibi komorbiditelere yol açabilmektedir (65). Hastalarda yaşam kalitesinde azalma, sosyal izolasyon ve depresyon da görülebilmektedir (77). Yaşam kalitesinde azalma ve eşlik eden hastalıklar etkili psoriasis tedavisinin önemine işaret etmektedir. Topikal ve konvansiyonel sistemik tedavi ajanlarına son iki dekatta biyolojik ajanlar da eklenmiştir. Biyolojikler, konvansiyonel sistemik tedavilerden daha uzun kullanımı planlanan ilaçlardır bu nedenle de uzun dönem etkinlik, güvenlik ve ilaçta kalımı etkileyen parametrelere yönelik verilere ihtiyaç vardır. (11,83) Bu veriler, uzun vadeli tedavi stratejilerinin belirlenmesinde kritik bir rol oynamaktadır (83). Randomize kontrollü çalışmalarda sunulan etkinlik ve güvenlik analizlerinin gerçek yaşam verileriyle desteklenmeleri önemlidir (84). Çalışmamızda biyolojik ajanların güvenlik verileri, tedavi yanıtları, ilaçta kalımlarını ve bunları etkileyen faktörleri değerlendirmek amaçlanmıştır.

Psoriasis kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkilemektedir (11). Çalışmamızda ise cinsiyetler arasında hasta sayıları yakın olmakla birlikte, erkek hasta sayısı kadın hasta sayısından fazladır. Psoriasis hayatın herhangi bir döneminde başlayabilse de sıklıkla 40 yaşından önce başlamaktadır ve erken başlangıçlı psoriasis olarak isimlendirilmektedir (35,85). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastalığın başlama yaşı 5-71 yaşları arasında değişmekte olup hastaların %81,9'unda 40 yaşından önce başlamıştır.

Hastalığın kronik seyri, kronik hastalığın getirdiği ekonomik yük, çevrenin hastalığa yaklaşımı, psoriasisin hastaların yaşam kalitesine belirgin etkisi benzeri faktörler nedeniyle psoriasisli hastalarda alkol ve sigara kullanımı sık görülmektedir (86). Literatürde psoriasis hastalarının sigara kullanım oranı %20-65 arasında değişmektedir (86–89). Ülkemizde yapılan bir diğer çalışmaya (%50,3) (86) benzer şekilde çalışmamızda hastaların %49,8'i sigara kullanmaktadır.

Türkiye sağlık araştırması sonuçlarına göre 2022 yılında 15 yaş ve üzeri nüfusun %20,2'si obezdir (90), bu oran hastalarımızda %28,5 olarak belirlenmiştir. Orta-şiddetli psoriasis hastalarından oluşan hasta popülasyonumuzda obezlerin oranının genel popülasyondan daha yüksek bulunması psoriasis tanılı kişilerde obezitenin daha sık görüldüğüne işaret eden çalışmalarla uyumludur (86). Yağ dokusundan salgılanan İL-1b, İL-6, TNF- α , İL-12 ve İL-23 gibi sitokinlerin proinflamatuvar etkileri ile psoriasis patogenezinde doğrudan ilişkili olduğu düşünüldüğünden obezite aynı zamanda hastalık şiddeti ile ilişkili faktörlerden biri olarak da tanımlanmaktadır (91).

Metabolik sendrom komponentleri olan DM, hipertansiyon, hiperlipidemi ve obezite; psoriasis hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek oranda görülür. Psoriasis ve hipertansiyon arasındaki ilişkinin patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte, keratinosit ve vasküler endotelyal hücrelerden salınan endotelin-1, oksidatif stres ve psoriasis patogenezindeki anahtar sitokinlerden olan TNF- α ve İL-17'nin rolü üzerinde durulmaktadır. Çalışmalar hipertansiyon prevalansının psoriasis ve psoriasis şiddeti ile paralel olarak arttığına işaret etmektedir (92). Ayrıca psoriatik artriti olanlarda, olmayanlara göre hipertansiyon

prevalansı daha yüksektir (93). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak eritrodermi öyküsü olanlarda ($p<0,01$), artralji/eklem bulgusu olanlarda ($p=0,04$), hastalık süresi 10 yıldan uzun olanlarda ($p=0,04$) ve hastalığın 15. yılından sonra biyolojik ajan tedavisi başlananlarda ($p=0,01$) hipertansiyon sıklığı daha yüksek bulunmuştur. Biyolojik ajan tedavisine geç başlanan olgularda hipertansiyonun daha sık görülmesinin hastalığın uzun süre şiddetli seyretmiş olması ve hipertansiyonun şiddetli psoriasiste daha sık görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Psoriasis tipleri içerisinde en sık plak tip psoriasis izlenmektedir. Püstüler, palmoplantar, guttat, eritrodermik, invers ve tırnak psoriasis gibi diğer psoriasis tipleri görece daha az görülmektedirler. Guttat psoriasis psoriasis hastalarının yaklaşık %2'sinde genellikle faranjit ve tonsillit atağı sonrası meydana gelmektedir. Guttat psoriasis olgularının %40 kadarı da plak tip psoriasise dönüşürken kalanı kendiliğinden gerilemektedir (11). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak en sık plak tip psoriasis ve azalan sıklıkla diğer psoriasis tipleri görüldü. Olgularımız arasında guttat psoriasis bulunmayışının genellikle guttat psoriasisin tedavisinde biyolojik ajanlar dışındaki tedavi modalitelerinin tercih edilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Psoriasis vücutta her bölgede görülebilir ancak en tipik lokalizasyonları diz ve dirsekler, periumbilikal bölge, retroaurikuler bölge ve saçlı deridir (35). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde psoriasis en çok bu tipik lokalizasyonlardan olan diz ve dirseklerde başlamış ve bunu saçlı deri takip etmiştir. Bulgumuz fiziksel travmaların psoriasis gelişimindeki rolünü destekler niteliktedir.

Eritrodermi, psoriasis olgularının %3'ünden azında görülen, vücudun %90'ından fazlasında eritem ve skuamın görüldüğü şiddetli bir tablodur (94). Çalışmamızda literatürden farklı olarak hastaların %30,7'sinde eritrodermi öyküsü bulunması, çalışmaya sadece biyolojik ajan tedavisi alan orta-şiddetli psoriasis hastalarının dahil edilmesiyle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca çalışmamızda psoriasis başlangıç şiddeti orta-şiddetli olan olgularda eritrodermi öyküsü bulunma oranı, başlangıç şiddeti hafif olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha fazlaydı ($p<0,01$). Şiddetli hastalıkta eritrodermi gelişme riskinin korele olması beklenen bir bulgu olmasına karşın, psoriasis tedavileriyle hastalarımızın üçte birinde yaşamlarının bir döneminde eritrodermi gelişmiş olması önemlidir. Eritroderminin zamanı tam olarak kaydedilmediği için biyolojik tedavilerimizin psoriasis doğal seyrine etkilerini değerlendirmek mümkün olmamıştır.

Tırnak tutulumu psoriasis hastalarının %50-79'unda görülür, bazı çalışmalar erkeklerde daha sık olduğuna işaret etmektedir (95,96). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak hastaların %59,2'sinde izlenen tırnak tutulumu erkeklerde daha sıktı. Saçlı deri tutulumu psoriasis hastalarının %80'inden fazlasında görülür (97). Çalışmamızda olgularımızın %83,8'inde belirlenmiştir. Genital bölge tutulumu ise psoriasis hastalarının yaklaşık %30-40'ında görülür ve erkeklerde daha sıktır (98). Kadınların utanmaları nedeniyle genital bölge lezyonlarını göstermediği, bu bölge psoriasisinin oranının ancak muayene ile doğrulanabileceği belirtilmektedir (99). Bizim çalışmamızda da orta-şiddetli psoriasisli hastalarımızın %36'sında genital bölge etkilenmişti, genital

bölge etkilenme oranı erkeklerde daha yüksek olmasına rağmen cinsiyetler arası farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Psoriatik artrit psoriasis hastalarının yaklaşık %30'unda görülen kronik inflamatuvar bir artrittir (100). Psoriasis hastalarındaki psoriatik artrit prevalansı çalışmalarda %6-39 arasında değişmektedir (101). Literatürde büyük oranda kadın ve erkeklerde eşit sıklıkta bildirilmiş olsa da, son dekattaki çalışmalarda kadın/erkek oranı 1,2-2 arasında değişecek şekilde kadınlarda daha sık görülmektedir (102). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak hastaların %36,5'inde artralji/eklem bulgusu vardı ve kadın/erkek oranı 1,5'ti. Çalışmamızın retrospektif tasarımı gereği psoriatik artrit ile veriler sınırlı olduğundan eklem tutulumunun tipi detaylandırılmamıştır.

Hastalık şiddeti psoriasis tedavi seçiminde belirleyici faktörlerdendir. Hafif şiddetteki olgularda topikal tedavi seçenekleri ön planda iken orta-şiddetli psoriasis olgularında ise tedavide fototerapi, konvansiyonel sistemik ajanlar, oral küçük moleküller ve biyolojik ajanlar yer almaktadır (11,38,39). Ülkemizde oral küçük moleküller ve biyolojik ajanlar; metotreksat, siklosporin, asitretin veya fototerapi, fotokemoterapi gibi tedavilere cevap vermeyen, bu tedavilerin kontraendike olduğu veya tolere edilemediği orta ve şiddetli psoriasis tedavisinde kullanılmaktadırlar. Çalışmamızda hastaların geçmişte kullandıkları konvansiyonel tedavilerin sıklığı incelendiğinde metotreksat en çok tercih edilen ilaçtı, bunu sırasıyla siklosporin, fototerapi ve asitretinin izlediği görüldü.

Fototerapi, immünsupresyon ve apoptosise yol açarak etki gösteren bir tedavi yöntemidir (42). Psoriasis tedavisinde darband UVB ve PUVA kullanılabilmekle birlikte öncelikli fototerapi yöntemi olarak darband UVB önerilmektedir. Tedaviler sıklıkla haftada 2-3 gün olarak uygulanmakta olup, hastalarda tam remisyon elde edildiğinde veya tedaviye rağmen iyileşme görülmediğinde sonlandırılmalıdır. Psoriasisde sıklıkla 20-36 seans darband UVB tedavisi yeterli olmaktadır ve yaşam boyu seans sayısının 350'yi aşmaması önerilmektedir. PUVA ise her bir tedavi siklusunda 20-30 seans olarak uygulanmakta ve ihtiyaç duyulduğunda yaşam boyu toplam seans sayısı 150-200'den fazla olmayacak şekilde tekrarlanabilmektedir. PUVA ile 3-12 ayda remisyon sağlanabilmektedir (103). Çalışmamızda da hastaların yaklaşık üçte birinde kullandığımız fototerapinin kullanım süresi ortalama değeri 3 (0,25-36) aydır. Fototerapi yanıtları öyküde detaylandırılmadığından çalışmamızda bu konuda değerlendirme yapılamamıştır.

Metotreksat, dihidrofolat redüktaz inhibisyonu yapan ve psoriasis tedavisinde en çok reçete edilen konvansiyonel ajandır (104). Psoriasis tedavisinde literatürde 5-25 mg/hafta ve sıklıkla da 15 mg/hafta şeklinde kullanılmaktadır. Psoriasisde eşlik eden hepatosteatoz nedeniyle hepatotoksisite gelişme riskinin yüksek olması sebebiyle, önceleri metotreksat tedavisi için komorbiditesi olmayan hastalarda 1-1,5 gramdan 3,5-4 grama kadar değişebilen spesifik bir kümülatif doz belirlenmiştir. İzleyen yıllarda kümülatif doz kavramı genel olarak terk edilmiştir (105). Metotreksat tek başına ya da biyolojik ajanlarla kombine olarak kullanılabilmektedir. Metotreksata bağlı en sık görülen yan etki gastrointestinal

semptomlardır. Bunun dışında hepatotoksisite, pulmoner fibrozis, miyelosupresyon gibi yan etkiler de görülmektedir (104). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak geçmişte en çok kullanılan konvansiyonel ajan metotreksattı. 5-25 mg/hafta dozlarında ve en çok 15 mg/hafta olarak kullanılmıştı. Hastaların %33,6'sında en sık gastrointestinal yan etkiler olmak üzere yan etkiler nedeniyle, %7,1'inde ise dönemin literatür verileriyle uyumlu olarak kümülatif doza ulaşılması nedeniyle ilaç değişikliği yapılmıştı.

Siklosporin, T hücre aktivasyonunu erken aşamada engelleyerek immünsupresyon sağlayan ve psoriasis tedavisinde kullanılan etkili bir ilaçtır. Glomerüloskleroz gelişimine yol açabileceği için ABD'de 1 yıldan uzun süreli, İngiltere'de ise 2 yıldan uzun süreli kullanımı önerilmemektedir (104). En önemli yan etkisi siklosporinin renal arteriollerde vazokonstriksiyon yapmasına bağlı olduğu düşünülen nefrotoksisite ve hipertansiyondur (106). Siklosporine bağlı olarak hiperlipidemi, hipertrikoz, baş ağrısı, parestezi, kas iskelet ağrısı, gastrointestinal yan etkiler, gingival hipertrofi, hipomagnezemi, hiperbilirubinemi ve 200 seanstan fazla PUVA tedavisi alanlarda skuamöz hücreli karsinom gelişim riski görülebilmektedir (47). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde hastaların büyük çoğunluğu (%84,5) 24 aydan kısa sürelerde siklosporin kullanmışlardı. 24 aydan uzun süre kullanan hastaları hekim önerisi dışında takibe gelmeden ilaca devam eden hastalar ve aralıklı olarak kullanan hastalar oluşturmaktaydı. Literatürle uyumlu şekilde çalışmamızda siklosporin tedavisinin değiştirilmesine yol açan en sık yan etkiler BFT'de yükseklik (%24,4) ve hipertansiyon (%22) gelişimiydi. Beş (%12,2) hastamızda KCFT yüksekliği nedeniyle siklosporin

tedavisi kesilmişti, literatürde siklosporin tedavisinin KCFT artışına yol açtığına ilişkin veri bulunmamakla birlikte, hastalarda KCFT yüksekliğine neden olabilecek faktörler dışlanmadığından siklosporin tek sorumlu olarak değerlendirilmemiştir.

Asitretin, psoriasis tedavisinde kullanılan bir oral retinoiddir ve siklosporin ve metotreksattan farklı olarak immünsupresyon yapmaz. Gebelik kategorisi X'tir ve Avrupa kılavuzlarında ilaç kesildikten sonra 2 yıl, ABD kılavuzlarında ise ilaç kesildikten sonra 3 yıl hastanın gebe kalmaması önerilmektedir (107). Bu durum çalışmamızda olduğu gibi asitretinin diğer konvansiyonel tedavilere göre daha az tercih edilmesine neden olmaktadır. Keilit, kserosis, kseroftalmi, retinoid dermatiti, tırnak bozukluğu, saç dökülmesi gibi mukokutanöz bulgular asitretine bağlı en sık görülen yan etkilerdir. Bunun dışında artralji, miyalji, hepatotoksisite, hiperlipidemi, psödotümör serebri, hiperostosis gibi yan etkiler de asitretin kullanan hastalarda görülebilmektedir (107). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak mukokutanöz yan etkiler (kserosis, saç dökülmesi ve tırnak bozukluğu) en sık görülen yan etkilerdi. KCFT yüksekliği ve hiperlipidemiye bağlı da ilaç değişikliği yapılmıştı.

Biyolojik ajan tedavileri orta-şiddetli psoriasis tedavi seçenekleri arasındadır. Ülkemizde psoriasis tedavisinde ruhsatlı olan ve geri ödemesi mevcut olan biyolojik ajanlar arasında TNF- α inhibitörleri (adalimumab, infliksimab, etanersept, sertolizumab), İL-12/23 inhibitörü (ustekinumab), İL-17 inhibitörleri (iksekizumab, sekukinumab) ve İL-23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab) yer almaktadır (11). Hastaların biyolojik ajan tedavi öyküleri incelendiğinde biyolojik ajanların tercih sıklık sıralaması TNF- α inhibitörleri, İL-12/23 inhibitörü, İL-17

inhibitörleri ve İL-23 inhibitörleri şeklindeydi. Bu sıra, psoriasis tedavisinde kullanmakta olduğumuz biyolojiklerin ülkemizde geri ödeme alma sıraları ile uyumlu bulunmuştur.

Adalimumab, TNF molekülüne yüksek spesifite ve afiniteyle bağlanan bir monoklonal antikordur (108). Açık etiketli uzun süreli adalimumab tedavisinin etkisinin değerlendirildiği bir çalışmada 33. haftada PAŞİ75 yanıtına ulaşanların %76'sı PAŞİ75, %50'si PAŞİ90 ve %31'i PAŞİ100 yanıtına 160. hafta sonunda ulaşmıştır (109). Çalışmamızda da adalimumab ile tedavi edilen hastaların %80,6'sı PAŞİ75, %52,8'i PAŞİ90, %44,4'ü PAŞİ100 yanıtına ulaşmışlardır. Çalışmamızda 1-120 ay süreyle (ortanca=12 ay) adalimumab ile tedavi edilen olgularımızın; %49,3'ü sekonder yanıtızsızlık, %26,1'i primer yanıtızsızlık ve %8,7'si yan etkiler nedeniyle tedaviye devam etmemişlerdir. Uzun dönem etkinliğin analiz edildiği diğer çalışmalarda da hastaların adalimumab tedavisini bırakmalarının en sık sebebi tedavi yanıtının zamanla azalmasıdır (109,110). Adalimumab Faz III çalışmasında hastaların %2'sinden azında ilaç değişikliğine yol açacak yan etkiler görülmüştür. Enfeksiyonlar en sık görülen yan etkilerdir ve çoğunlukla selülit ve apse gibi yumuşak doku enfeksiyonları şeklindedir (108). Olgularımızdan birinde yumuşak doku enfeksiyonu nedeniyle adalimumab kesilmiştir. Adalimumab ve diğer TNF- α inhibitörleri özellikle fototerapi öyküsü olan hastalarda melanom dışı deri kanseri gelişimi ile ilişkilili olabilirler (59). Çalışmamızda, adalimumab tedavisi altında iken biri tiroid kanseri (3. ay) diğeri seminom (1. ay) tanısı alan iki olguda izlenen solid kanserlerle nedensel bir ilişki tanımlanmamıştır.

İnflksimab, TNF- α 'ya yüksek spesifite ve afiniteyle bağlanan kimerik monoklonal bir antikordur. İnflksimab tedavisinin psoriasisteki etkinliğinin değerlendirildiği EXPRESS I çalışmasında 24. haftada hastaların %82'si PAŞİ75, %58'i ise PAŞİ90 yanıtına ulaşmıştır (111). Çalışmamızda hastalarımızın tamamında PAŞİ75 ve %90'ında PAŞİ90 yanıtı sağlanmıştır. Çalışmamızda da diğer araştırmalarda da inflksimab tedavisinde ilaç değişikliğinin en sık sebepleri sekonder yanıtızsızlık ve yan etkiler şeklinde belirlenmiştir. Olgularımızın %63'ünde izlenen sekonder yanıtızsızlığın en önemli nedeni kullanıcıların %25'inde gelişen anti-inflksimab antikorlarıdır. İnflksimabın en çok bildirilen yan etkileri infüzyon reaksiyonları, enfeksiyonlar ve KCFT artışıdır. Bu yan etkiler olguların %15'inde tedavinin sonlandırılmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda hastalarımızda literatürle uyumlu şekilde ilaç değişikliğine yol açan yan etkiler infüzyon reaksiyonu (%7,9), enfeksiyon (%2,6) ve KCFT yüksekliği (%2,6) idi. Nadir de olsa KCFT yüksekliğine neden olabileceği için inflksimab alan hastaların 1., 3. ve 6. ayda KCFT değerlerinin takibi önerilmektedir (112). İnflksimabla tedavinin sonlandırılmasına neden olan yan etkiler içerisinde ilk sırada hastaların %3-22'sinde meydana gelen genellikle hafif-orta şiddetli nadiren şiddetli olabilen infüzyon reaksiyonları bulunmaktadır. Bu reaksiyonların mekanizması tam bilinmemekle birlikte anti-inflksimab antikorları sorumlu tutulmaktadır. Çalışmamızda infüzyon reaksiyonları inflksimab ile tedavi edilen olguların %7,9'unda görülmüş olup, bu reaksiyonlar ilaç değişikliğine yol açan yan etkilerin %60'ını oluşturmuştur. Çalışmamızda da literatüre uygun olarak inflksimabla tedavi edilen olgularda enfeksiyonlar sıklıkla üst solunum yolu enfeksiyonları

şeklinde izlenmiştir, genellikle tedavi değişikliği gerektirmeyen enfeksiyonlar nedeniyle olgularımızın %2,6'sında ajan değişikliği gerekmiştir. İnflksimab ile yüksek PAŞİ75 sağlayan olgularımızda ilaç yan etkileri ve sekonder yanıtızsızlık ile ajan değişikliği gerekmesi anti-TNF ilaçların genel özellikleriyle uyumlu bulunmuştur.

Etanersept, FDA tarafından 2004 yılında psoriasis tedavisinde kullanımına onay verilmiş olan bir TNF- α inhibitörüdür (113). Faz III çalışmasında 24. haftada 25 mg haftada 2 gün olarak kullanıldığında hastaların %70'inde PAŞİ50, %44'ünde PAŞİ75, %20'sinde PAŞİ90 yanıtına ulaşılmıştır (114). Çalışmamızda güncel tedavi olarak etanersept kullanan 2 hastadan birinde PAŞİ100 yanıtına ulaşılırken diğer hastada PAŞİ50 yanıtı sağlanamamıştır. 2-120 ay etanersept (ortanca=12,5 ay) ile tedavi edilen hastaların %44,4'ü primer yanıtızsızlık, %38,9 sekonder yanıtızsızlık nedeniyle tedaviye devam edememiştir, %11,1'inde de yan etkiler nedeniyle ilaç değişikliği tercih edilmiştir. TNF- α inhibitörleri ile enfeksiyon, lupus benzeri sendrom, demiyelinizan hastalık gelişimi yanı sıra malignite gelişimi gibi yan etkiler de görülebilmektedir. Geçmişte fototerapi, metotreksat ve siklosporin gibi ajanlar kullanan psoriasis popülasyonunda TNF- α inhibitörleriyle tedavi sırasında ortaya çıkan malignitelerin geçmiş tedavilerle mi, yoksa TNF- α inhibitörleriyle mi ilişkili olduğu konusu tartışmalıdır. Literatürde uzun dönem etanersept kullanan hastalarda prostat, akciğer, meme kanseri yanında melanom ve melanom dışı deri kanserlerinin geliştiği bildirilmiştir (113). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da etanersept ile tedavi edilen bir olguda prostat kanseri (84 ay), bir olguda bazal hücreli karsinom (120 ay) gelişmiştir. Bu bulgular uzun dönem anti-TNF tedavisi

alan olgularda maligniteler yönünden değerlendirme yapılması gerektiğini düşündürmüştür.

Sertolizumab, psoriasis tedavisinde kullanılan bir TNF- α inhibitörüdür. Antikoru sadece Fab kısmı içerdiği, Fc komponentini içermediği için plasentadan geçişi minimaldir. Tedavi etkinliğinin incelendiği çalışmalarda hastaların %74,5'i PAŞİ75 yanıtına, %44,5'i PAŞİ90 yanıtına ulaşmıştır (115). Püstüler psoriasis tedavisinde de kullanılmaktadır (116). Çalışmamızda gebelik döneminde psoriasis tedavisinde biyolojik ajan planlanan hastalarda sertolizumabın tercih edildiği belirlendi. Bunun dışında püstüler psoriasisli iki olgu da sertolizumabla tedavi edilmişti. Çalışmamızda olgu sayısı az olduğu için sertolizumab alan hastaların %60'ında (n=3) PAŞİ75 ve PAŞİ90 yanıtlarına ulaşılması anlamlı olarak değerlendirilmedi. Sertolizumab genellikle iyi tolere edilebilen güvenli bir tedavidir. Enfeksiyonlar, baş ağrısı, kusma, hipertansiyon, eozinofilik hastalıklar, viral hepatit, ateş, enjeksiyon yeri reaksiyonu gibi yan etkiler bildirilmiştir. Bunun dışında malignite gelişimi, kalp yetmezliği, demiyelinizan hastalık açısından da hastalarda dikkatli olunmalıdır. Yan etkilerin büyük kısmı hafif-orta şiddettedir. Sertolizumaba bağlı yan etkiler nedeniyle tedavinin sonlandırılması nadir olarak bildirilmiştir (115). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde sertolizumab ile tedavi edilen hastalardan hiçbirinde yan etkiler nedeniyle ilaç değişikliği yapılmadığı görülmüştür.

Ustekinumab, psoriasis tedavisinde kullanılan İL-12 ve İL-23'ün p40 alt birimine bağlanan bir monoklonal antikordur. PHONEX1 ve PHONEX2 çalışmalarında ustekinumabın uzun süreli etkinliği ve güvenliği değerlendirilmiştir

(117). Bizim çalışmamızda ustekinumab ile tedavi edilen olgularımızın %80'inde PAŞİ75 değeri elde edilmiş olup bu oran her iki çalışmada (sırasıyla %67,1 ve %66,7) izlenen orandan yüksektir. Ustekinumab hastaların %54,8'inde sekonder yanıtızsızlık, %19,4'ünde primer yanıtızsızlık ve %6,5'inde yan etkiler nedeniyle sonlandırılmıştı. PHONEX I çalışmasında ustekinumab tedavisi sonlandırılan 232 hastanın 62'sinde (%26) sekonder yanıtızsızlık, 34'ünde (%14,4) primer yanıtızsızlık ve 63'ünde (%26,6) yan etkiler nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştır ve ilaç değişikliğine yol açan en sık yan etki enfeksiyonlardır (118). Olgularımızdan ikisinde ilaç değişikliğine yol açacak yan etki kaydedilmiş olup bunlar bir hastada boğaz ağrısı ve bir hastada hidradenitis süpürativa semptomlarında artış idi. Ustekinumabın hidradenitis süpürativada potansiyel etkisine dair vaka bildirileri bulunmaktadır (119). Hem orta-şiddetli psoriasis hem de hidradenitis süpürativa bulunan olgumuzdaki yüksek inflamatuvar yük ustekinumab ile kontrol altına alınamamıştır.

İL-17 inhibitörleri psoriasis tedavisinde yüksek PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarıyla dikkat çeken ajanlardır. Genel güvenlik profilleri oldukça iyi olan bu ilaçların inflamatuvar bağırsak hastalıklarını tetikleyebileceği ya da şiddetlendirebileceği yönünde bulgular vardır. İL-17 inhibitörlerinin inflamatuvar bağırsak hastalığı bulunan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (120). Bir İL-17 inhibitörü olan iksekizumab 2016 yılında psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere FDA tarafından onay almıştır (120). İksekizumabın uzun dönem etkisinin değerlendirildiği UNCOVER-3 çalışmasında hastaların %80,5'inde PAŞİ75, %66'sında PAŞİ90 ve %45,1'inde PAŞİ100 yanıtı bildirilmiştir (121).

Çalışmamızda iksekizumab tedavisi ile hastaların %88,1'i PAŞİ75 yanıtına, %77,6'sı PAŞİ90 yanıtına ve %64,2'si PAŞİ100 yanıtına ulaşmışlardır. Çalışmamızda ise 1-39 ay (ortanca=9) süreyle kullanılan iksekizumabda 7 olguda yan etkiler, 8 olguda ise primer veya sekonder yanıtızsızlık nedeniyle tedaviye devam edilememiştir. İksekizumab tedavisine bağlı görülen en sık yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonudur, genellikle kendi kendini sınırlayan bir reaksiyondur ve nadiren ilaç değişikliğine sebep olabilir. İksekizumab ile tedavi edilen olgularda ilacın başlandığı ilk yılda hafif-orta şiddette, kendi kendini sınırlayan üst solunum yolu enfeksiyonları ve bronşit gibi enfeksiyonlar tariflenmiştir. Bu ve benzeri yan etkiler hastaların %5'inden azında tedaviyi sonlandırmaya neden olmaktadır (120). İL-17 inhibitörlerinin inflamatuvar bağırsak hastalığını şiddetlendirebileceği bilinmektedir. Farklı endikasyonlar için İL-17 inhibitörü kullanan 22.320 hastadan 47'sinde inflamatuvar bağırsak hastalığı belirlenmiştir (122). Bizim olgumuzun da semptomları nedeniyle Crohn hastalığı şüphesiyle tetkik edilmek üzere tedavisi sonlandırılmıştır. Bu durum psoriasis hastalarının İL-17 inhibitörleri ile tedavisi sırasında semptom takibinin önemini vurgulamaktadır.

Sekukinumab 2015 yılından FDA tarafından psoriasiste kullanım onayı alan İL-17A'ya selektif bağlanan bir İL-17 inhibitörüdür (123). Sekukinumab etkinlik çalışmalarında hastaların %92,5'i PAŞİ75 yanıtına, %76,2'si PAŞİ90 yanıtına ve %45,6'sı PAŞİ100 yanıtına ulaşmıştır (124). Benzer şekilde bizim çalışmamızda hastaların tamamı PAŞİ75, %75'i PAŞİ90, %55'i ise PAŞİ100 yanıtına ulaşmışlardır. Sekukinumab tedavi değişikliğinin en sık sebebi etkinlik kaybıdır (125). Çalışmamızda hastaların %76,9'unda sekonder yanıtızsızlık ve %15,7'sinde

primer yanıtsızlık nedeniyle sekukinumab tedavi değişikliği yapılmıştı. Sekukinumab ile ilgili çalışmalarda kabul edilebilir bir güvenlik profili vardır. En sık görülen yan etkiler nazofarenjit, baş ağrısı ve üst solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Ciddi yan etkiler çok azdır ve hastaların çok az bir kısmında ilaç değişikliğine yol açar (126). Çalışmamızda sekukinumab kullanan hiçbir hastada yan etkiler nedeniyle ilaç değişikliği yapılmamıştır.

İL-23 inhibitörleri İL-23p19 alt birimini inhibe ederek psoriasis tedavisinde kullanılan etkili ve güvenli ilaçlardır (127). Guselkumab, 2017 yılında psoriasis tedavisinde kullanılmak üzere FDA onayı alan bir İL-23 inhibitörüdür. Etkinliğiyle ilgili verilerde hastaların %72'si PAŞİ75, %50,6'sı PAŞİ90 ve %38,3'ü PAŞİ100 yanıtına ulaşmıştır (128). Çalışmamızda hastalarımızın %76,7'si PAŞİ75, %53,3'ü PAŞİ90 ve %46,7'si PAŞİ100 yanıtına ulaşmışlardır. Bir hastamızda ilaç değişikliği nedeni psoriasise eşlik eden hidradenitis süpürativanın şiddetlenmesi olarak kaydedilmiştir. Hidradenitis süpürativada guselkumabın etkisinin araştırıldığı Faz II çalışmada 16. haftada %65 oranında iyileşme sağlanmıştır (129). Çalışmamızda ise eşlik eden hidradenitis süpürativası şiddetlenen psoriasisli olgumuzda guselkumab tedavisi sonlandırılmıştır. Bulgumuz guselkumab ve hidradenitis süpürativa ilişkisinin anlaşılması için ileri çalışmalara gereksinim duyulduğunu düşündürmektedir.

Risankizumab psoriasis tedavisinde kullanılan bir İL-23 inhibitörüdür. Risankizumab etkinliğinin değerlendirildiği 52 haftalık gerçek yaşam verilerinin olduğu bir çalışmada hastaların %96,4'ü PAŞİ75, %85,5'i PAŞİ90, %60'ı PAŞİ100 yanıtına ulaşmıştır (128). Çalışmamızda risankizumab kullananların %88,9'u

PAŞİ75, %63'ü PAŞİ90 ve %55,6'sı PAŞİ100 yanıtına ulaşmışlardır. İL-23 inhibitörleri ülkemizde 2021 yılında geri ödeme alan tedaviler oldukları için, İL-23 inhibitörü ile tedavi edilen ilk hastalar hemen tüm tedavi seçeneklerini tüketen dirençli hastalardır. Çalışmanın retrospektif tasarımı nedeniyle tedavisi zor/dirençli bu hastaların ilaç grupları arasında dağılımının heterojen olmasının bazı ajanların tedavi yanıtlarındaki farklılıklarda az da olsa etkisi olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda 3-8 (ortanca=4) ay kullanılan risankizumab olgularımızın üçünde primer yanıtızsızlık nedeniyle sonlandırılmıştır. Risankizumabın psoriatik artrit tedavisinde etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalarda risankizumabın 24. hafta ACR20 yanıtını sağlamak bakımında plaseboya üstünlüğü gösterilmiştir (130). İL-23 inhibitörlerinin psoriatik artrit tedavisinde de FDA onayları bulunmaktadır. Bununla birlikte bir olgumuz eklem şikayetlerinde artış nedeniyle risankizumaba devam edememiştir.

Psoriasis tedavisinde kullanılmakta olan tüm biyolojik ajan grupları tırnak psoriasisinin tedavisinde de etkilidir. Literatürde İL-17 inhibitörleri (n=886) ile İL-12/23 inhibitörlerinin (n=891) karşılaştırıldığı 56 haftalık ve İL-17 inhibitörleri (n=520) ile İL-23 inhibitörlerinin (n=507) karşılaştırıldığı 24 haftalık birer çalışmada İL-17 inhibitörlerinin daha etkili olduğu vurgulanmıştır (131,132). 24 hafta süreyle TNF- α inhibitörleri (n=582) veya İL-23 inhibitörleri (n=825) ile tedavi edilen olgularda etkinlik farkı gözlenmemiştir (133). Çalışmamızda literatürle uyumlu olarak tırnak psoriasisinde fayda görme oranları bakımından İL-17 inhibitörleri ile TNF- α inhibitörleri arasında ve TNF- α inhibitörleri ile İL-23 inhibitörleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken,

literatürden farklı olarak İL-23 ve İL-12/23 inhibitörleri ile İL-17 inhibitörleri arasında da istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu durum hasta sayımızın azlığından kaynaklanıyor olabilir. İksekizumab (n=386) ile etanerseptin (n=382) bu endikasyonda karşılaştırıldığı bir çalışmada 12. haftada iksekizumab daha etkili olmakla birlikte 60. haftada her iki ajan benzer etki sağlamış, bu sonuç İL-17 inhibitörlerinin genel olarak hızlı başlayan antipsoriyatik etkileri ile uyumlu bulunmuştur (134). Benzer şekilde çalışmamızda biyolojik ajan seçiminde tırnak psoriasisli etkili olan iki hastada da İL-17 inhibitörleri tercih edilmiştir.

Tüm biyolojik ajanların saçlı deri tutulumunda terapötik etkisi diğer vücut alanlardakine paraleldir (135). Literatürle uyumlu şekilde tüm ilaç gruplarında tedavi ile saçlı deri tutulumunda gerileme mevcuttu. Çalışmamızda ilaç grupları arasında saçlı deri tutulumunda gerileme oranında istatistiksel anlamlı bir fark belirlenmedi. İksekizumab ve plasebonun genital bölge psoriasisindeki etkisinin karşılaştırıldığı 52 haftalık bir çalışmada, iksekizumab kullanan hastalarda plasebo grubuna göre daha fazla tam ve tama yakın iyileşme görülmüştür (99). Çalışmamızda genital bölge psoriasisli tüm biyolojik ajanlarla benzer oranda faydalanmıştı. Her iki bulgumuz, saçlı deri ve genital bölge psoriasisinin tedavisinde her biyolojik ajandan yararlanabileceğimizi vurgulamaktadır.

Psoriatik artritte etkilenen eklem tipi tedaviyi de belirlemektedir. Bu nedenle psoriatik artrit tedavisi romatologlarla birlikte planlanmalıdır. Aksiyel hastalıkta TNF- α inhibitörleri ve İL-17 inhibitörleri öncelikli iken periferik artritte tüm biyolojik ajanlar farklı oranlarda etkilidir (136). Çalışmamızda artralji/eklem bulgusu olan hastalarımızda güncel tedavide en çok İL-17 inhibitörleri (%42,6) en

az ise İL-12/23 inhibitörlerinin (%12,9) tercih edildiği görülmüştür. İksekizumab ve adalimumabın karşılaştırıldığı bir çalışmada 24. haftada iksekizumab PAŞİ100 ve ACR50 yanıtlarını adalimumabdan daha iyi oranda ve daha az yan etkiyle sağlamış, 52. haftada ise PAŞİ100 yanıtı oranı iksekizumab grubunda daha yüksek iken her iki ilacın ACR50 yanıtlarını sağlama oranları benzer bulunmuştur (137). ECLIPSA çalışmasında enteziti olan psoriatik artrit olgularında ustekinumab entezit üzerinde TNF- α inhibitörlerine göre daha etkili, artrit üzerine benzer etkiye bulunmuş ve psoriatik artritli olgularda ustekinumabın TNF- α inhibitörlerinden sonraki seçenek olarak değerlendirilmesi önerilmiştir (138). Çalışmamızda da artralji/eklem bulgusundan fayda görme durumu bakımından ilaç grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık belirlenmemiştir. Çalışmamızda ACR yanıtları değerlendirilemediğinden, sonuçlarımızın biyolojik ajan tedavilerinin psoriatik artritteki terapötik etkisini kısmi olarak desteklediği düşünülmektedir.

Psoriasis tedavi seçiminde hastanın yaşı, hastalık şiddeti, eşlik eden hastalıklar, almakta olduğu ilaçlar ve psoriasis tedavisinde kullandığı ilaçlara kadar farklı faktörler etkili olabilir. İlacın terapötik etkisi yanında güvenli olması, iyi tolere edilmesi, aralıklı pozolojiye sahip olması, dozun esnekliği ve hatta ilacın uygulama şekli de ilaç seçiminde önemli olan diğer faktörlerdir. Çalışmamızda hastaların güncel tedavilerinde en çok tercih edilen ilaçlar ustekinumab ve iksekizumab idi. Bu ilaçların özelliklerine bakıldığında ustekinumab 0., 4. hafta ve devamında her 12 haftada bir uygulanılmakta, >100 kg olan hastalarda 90 mg olarak doz ayarlaması yapılabilmektedir (56). Ustekinumabın seyrek enjeksiyon aralıklarının sağladığı kullanım kolaylığı ve kiloya göre doz artışı yapılabilmesi

avantajlarının ilacın tercih edilmesinde etkili olabileceğini düşünmekteyiz. 2020-2023 yılları arasında COVID-pandemisi nedeniyle biyolojik ajan seçiminde aralıklı pozoloji daha avantaj sağlamış, geri ödeme koşullarının esnetilmesi sayesinde ilaçları hastane başvurusu olmadan da 6 ay süreyle kullanabilmişlerdir. Bu dönemde ustekinumab, ilaç pozolojisinin avantajı ile hastaların sağlık kuruluşuna ihtiyacının azalmasını sağlamaktaydı. Sonuçlarımız bu ve benzeri döneme özel gereklilikler nedeniyle ustekinumabın pandemi döneminde öne çıkan bir ajan olduğunu göstermiştir. Benzer şekilde aralıklı uygulanan risankizumab (0., 4. hafta ve devamında her 12 haftada bir) ve guselkumab (0., 4. hafta ve devamında her 12 haftada bir) (11) ise ülkemizde daha geç kullanıma girdiklerinden çalışmamızda daha az oranda hasta ile temsil edilmişlerdir. Psoriasis tedavisinde ilk onay alan biyolojikler olan TNF- α inhibitörleri tedavi seçiminde yerlerini İL-17 ve İL-23 inhibitörlerine bırakmışlardır bunu yansıtır şekilde çalışmamızda da en az kullanılan ilaç etanerseptti. Guselkumab ile iksekizumabın karşılaştırıldığı bir çalışmada iksekizumab tedavi yanıtı başlama ve PAŞİ100 oranı açısından guselkumaba üstün bulunmuştur (132). İL-17 inhibitörleri hızlı başlangıçlı etkileri ve İL-23 inhibitörleriyle kıyaslanabilir yüksek PAŞİ yanıtlarıyla dikkat çekmektedirler. Bu grupta yer alan iki ilahtan sekukinumabla tedavi edilen hasta sayımız iksekizumaba göre daha azdı. Bu tercihte veriler toplandığı esnada ülkemizde sekukinumabın kullanıma hazır enjektörünün olmaması ve hastaların sekukinumab tedavisinin her dozu için hastaneye başvurmasının gerekmesi etkili olmuş olabilir.

Biyolojik ajanların etki ve güvenliklerinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmalar meta analizlerde değerlendirilerek ilaçlar ile ilgili karşılaştırmalar yapılmakta ve meta analizler tedavi seçimine kılavuzluk etmektedir. Uzun dönem etkinliği değerlendirmek için 22 çalışmanın dahil edildiği bir meta analizde 44-60. haftalar arasında en yüksek PAŞİ90 yanıtı risankizumab ile elde edilmiştir. İL-23 inhibitörleri ile İL-17 inhibitörlerinden daha yüksek PAŞİ90 yanıtı elde edilmesine rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İL-17 inhibitörleri ve İL-23 inhibitörleri, ustekinumab ve TNF- α inhibitörlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarına ulaşmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte ustekinumab TNF- α inhibitörlerinden daha yüksek PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarına ulaşmıştır (139). Çalışmamızda TNF- α inhibitörleri diğer gruplara göre daha düşük PAŞİ50, ustekinumab ile ise daha düşük PAŞİ100 yanıtına ulaşıldı ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. İL-17 inhibitörleri de literatürle uyumlu şekilde diğer ilaçlara göre daha yüksek PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarına ulaştı ve PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Çalışmamız literatürdeki İL-17 ve İL-23 inhibitörlerinin ustekinumab ve TNF- α inhibitörlerinden daha yüksek PAŞİ yanıtları elde ettiği verilerle uyumludur.

İlaçta kalım süresi tedavinin başlandığı ve bitirildiği süre arasındaki zaman farkıdır. İlaçta kalım süresi etkinlik, yan etkiler, hasta memnuniyeti gibi birçok faktörden etkilenebileceği için genel tedavi etkililiğinin bir göstergesi olarak kabul edilir (140). Çalışmamızdaki veriler incelendiğinde, İL-17 inhibitörlerinin ortanca

ilaçta kalım süresi 48 ay olarak tespit edilirken, TNF- α inhibitörlerinin süresi 24 ay olarak bulunmuştur. İL-12/23 ve İL-23 inhibitörlerinde ise hastaların %50'sinden fazlası tedaviye devam ettiği için ortalama değer belirlenememiştir. Ancak mevcut verilerle, bu sürenin İL-12/23 inhibitörleri için 60 aydan, İL-23 inhibitörleri içinse 8 aydan uzun olduğu belirlenmiştir. Bu veriler ışığında, İL-12/23 inhibitörlerinin ilaçta kalım süresi TNF- α ve İL-17 inhibitörlerinden daha uzunken İL-17 inhibitörlerinin ilaçta kalım süresi de TNF- α inhibitörlerinden daha uzundur. İL-23 inhibitörlerinin ülkemizde diğer ilaçlara göre daha geç kullanıma girmesi ve uzun dönem verilerinin olmaması ilaçta kalım sürelerinin diğer ilaç gruplarıyla karşılaştırılmasını zorlaştırmaktadır.

İlaçta kalımın değerlendirildiği çalışmalarda en sık ilaç değişikliği sebebi sekonder yanıtızlıktır (141). Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde en sık ilaç değişikliği sebebi sekonder yanıtızlıktı. İL-17, İL-12/23 ve TNF- α inhibitörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada İL-12/23 inhibitörü ustekinumabın (142), iksekizumab ve TNF- α inhibitörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iksekizumabın (143), İL-17 ve İL-23 inhibitörlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmada İL-23 inhibitörlerinin (144), İL-23 inhibitörleri ve ustekinumab karşılaştırıldığı çalışmada ise İL-23 inhibitörlerinin (7) ilaçta kalım oranı daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda da TNF- α inhibitörleriyle ilaçta kalım oranı diğer ilaç gruplarından daha azken İL-23 inhibitörünün ilaçta kalım oranı diğer ilaç gruplarından daha yüksekti. Dokuya yerleşik hafıza T hücrelerinin iyileşmiş lezyonlarda ve tedaviye dirençli plaklarda bulunmaları hastalık hafızası oluşturdıklarını düşündürmektedir (145). Guselkumab ve sekukinumab tedavilerinin T hücre profili üzerindeki

etkilerinin incelendiği bir çalışmada 4. ve 24. haftalarda guselkumab tedavisi sonrası dokuda yerleşik hafıza T hücre sayısında daha fazla azalma meydana gelmiştir. Ayrıca regülatuar T hücreler sekukinumab tedavi grubunda azalırken guselkumab ile sayılarında değişme görülmemiştir (144). Çalışmamızda İL-23 inhibitörlerinde ilaçta kalım oranının daha yüksek olması bu ilaçların karşılaştırmalı analizlerinde de belirlenmiş ve guselkumabın dokuya yerleşik hafıza hücrelere etkisinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Randomize kontrollü çalışmalarda ilaçta kalım analizlerine göre kadın cinsiyet ve obezite ilaçta kalımı olumsuz etkileyen faktörler arasındadırlar. Sebebi tam olarak bilinmemekle birlikte kadınlarda biyolojik farklılıklara bağlı daha çok ilaç antikoru gelişmesi, tedavi yanıtının daha düşük olması, daha çok yan etki gelişmesi gibi faktörlerin ilaç değişikliğini gerekli kıldığı düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda da literatürle benzer şekilde erkeklerde ilaçta kalım oranı kadınlara göre daha fazlaydı ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda kadın ve erkekler arasında yan etkiler açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Obez hastalarda vücut yüzey alanının daha yüksek olması, yağ dokudan salınan proinflamatuvar sitokinlerin daha fazla olması ve kan ilaç seviyesinin daha düşük olması nedeniyle ilaç etkinliği daha az oranda sağlanabilmektedir. Ayrıca ilaca bağlı yan etki riski obez hastalarda daha fazladır (146). Çalışmamızda da literatürle benzer şekilde obez hastalarda obez olmayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı olarak ilaçta kalım oranı düşük, yan etkiye bağlı ilaç değişikliği ise fazlaydı. Bu sonucumuzun obez psoriasislilerde hem tedaviye uyumu artırmaya yönelik farkındalığımızı artırmamız gerekliliğine, hem de bu

hastaları kilo kontrolünü sağlamaya yönlendirmemiz gerekliliğine işaret ettiğini düşünmekteyiz.

Çalışmalarda ilaçta kalım analizlerine göre biyonaif hastalarda veya psoriatik artriti bulunan hastalarda ilaçta kalım oranı daha yüksektir (141,146). Bir metaanalizde, psoriatik artriti olan hastaların hekimle düzenli iletişimde bulunması, eklem ağrısı ve sekeli gelişme riski nedeniyle tedavi devamlılığının önemi konusunda farkındalıklarının daha yüksek olmasının tedaviye bağlılıklarını etkilediği vurgulanmıştır (146). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak artralji/eklem bulgusu olmayanların ilaçta kalım oranı, artralji/eklem bulgusu olanlardan daha fazlaydı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu sonucumuz tedaviden memnun olan psoriasis tanılı hastalarda ilaçta kalım oranının doğal olarak da fazla olabileceği şeklinde yorumlanabilir. Çalışmamızda ayrıca yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süresi, obezite ve artralji/eklem bulgusu birlikte değerlendirildiği Cox regresyon analizinde de artralji/eklem bulgusu varlığı ilaç değişikliğiyle ilişkili bulunmuştur. Bu veriler psoriatik artritli hastaların hem devamlı tedavi beklentisine, hem de birden fazla ilaç değişikliği gerektirecek yüksek inflamatuvar yük ve düşük tedavi memnuniyet oranlarına işaret etmektedir. Literatürde de psoriatik artriti olanlar olmayanlar ile kıyaslandığında yaşam kalitelerinin daha çok etkilendiği, komorbiditelerin daha çok görüldüğü ve hem dolaşan biyomarkerların hem de inflamatuvar hastalık yükünün daha fazla olduğu belirlenmiştir (147).

Çalışmamızda biyonaif hastalarda PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarına ulaşma oranı biyotecdübelilere göre daha yüksek ve PAŞİ50 ve PAŞİ90

yanıtlarındaki farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Biyolojik ajanlarla yapılan çalışmalarda biyonaif hastalarda ilaçların terapötik etkisi birden fazla biyolojik ajan kullanmış olan biyotecrübeli olgularla farklılık göstermektedir (148). Bazı çalışmalarda gruplar arasında terapötik etkinlik farkı istatistiksel olarak anlamlı olurken, bazılarında anlamlı bulunmamıştır. Gerçek yaşam verilerinin değerlendirildiği popülasyonlarda da biyonaif ve biyotecrübeli olgular arasında tedavi etkinliği bakımından değişik oranlarda farklılık izlenmektedir. Bir çalışmada ustekinumab kullanan (n=71) hastalarda PAŞİ75 yanıt oranları, biyonaif olanlar ve TNF- α inhibitörü kullanmış olanlar arasında farklı olmamasına karşın (149), başka bir çalışmada biyonaif olan hastalarla TNF- α inhibitörü öyküsü olanlar PAŞİ75 ve PAŞİ90 sağlanma oranı bakımından kıyaslandığında biyonaif olanlarda PAŞİ75 (p=0,07) ve PAŞİ90 (p=0,02) oranı daha yüksek bulunmuştur (148). İL-17 inhibitörleri ve İL-23 inhibitörlerinin randomize kontrollü çalışmalarında bionaiif ve biyotecrübeli olgular arasında PAŞİ75 ve PAŞİ90 sağlanma oranları numerik olarak farklı olsalar da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değerlendirilmemiştir (150). Bionaiif ve biyotecrübeli hastalar arasındaki terapötik farkın en çok üzerinde durulan nedeni önceki biyolojik ilaçlardan kaynaklandığı düşünülen sitokin farklılıklarıdır. Bir çalışmada daha önce TNF- α inhibitörleri kullananlarda biyonaif olanlara göre bazal İL-22 ve TNF- α değerleri daha yüksek bulunmuştur (151). Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada TNF- α baskılanması sonrası İL-1 β , İL-6, İL-17, İL-21 ve İL-22 düzeylerinde artış olduğu ve regülatuvar T hücrelerde azalma olduğu belirlenmiştir. Paradoksal psoriasis patogenezinde de benzer şekilde sitokin dengesizliği suçlanmaktadır (152). Çalışmamızda biyolojik

öncesi konvansiyonel spektrumunda asitretin almış hastalarda ilaçta kalım oranı asitretin almayanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksekti. Literatürde geçmişte asitretin kullanmış olmanın biyolojik ajan tedavisinin ilaç kalım üzerine etkisini değerlendiren veri bulunmamakla birlikte bu bulgumuzun immünsupresif etkisi olmayan asitretinin psoriasis patogenezinde yer alan sitokin profilinde majör patolojik değişikliğe yol açmaması veya yan etkileri nedeniyle tolere edilmesi zor olan ilacın farklı tedavilere uyumu görece artırması şeklinde de yorumlanabileceğini düşünölmüştür.

Palmopantar bölge tedavinin zor olduğu bölgeler arasındadır ve hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir (153). Vücut yüzey alanının çok az bir kısmını oluşturmamasına rağmen el becerisini, hareketliliği ve yaşam kalitesini büyük ölçüde bozabilecek fiziksel işlev bozukluklarına yol açabilir (154). İntertriginöz bölgenin etkilenmesi da yaşam kalitesini belirgin ölçüde etkilemektedir ve kaşıntı, cinsel aktivitede etkilenme ve utanmaya yol açabilmektedir (155). Çalışmamızda ilaçta kalım oranı palmopantar ve intertriginöz bölgede lezyonu olmayanlarda [(1. yıl=%76, 5.yıl=%42), (1. yıl=%73, 5.yıl=%49)] olanlara göre [(1. yıl=%68, 5.yıl=%26), (1. yıl=%72, 5.yıl=%25)] daha yüksekti ve bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgumuzun palmopantar bölge ve intertriginöz bölgelerde lezyonları olan hastaların tedavi memnuniyetinin daha zor sağlandığı şeklinde de yorumlanabileceği kanaatindeyiz. Bulgumuz aynı zamanda hastaların ilaçta kalım sürelerinin daha uzun olabilmesi ve dolayısıyla hasta uyumunun artırılabilmesi için takiplerde tedavisi zor bölgelerin kontrolünün gerekli olduğuna da işaret etmektedir.

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen 277 psoriasis hastasını dahil ettiğimiz çalışmamızda hastalık, olgularımızın %81,9’unda 40 yaşından önce ve klasik bilgilerimize uyumlu olacak şekilde tipik yerleşim bölgeleri olan diz, dirsek ve saçlı deriden başlamıştı. Bulgularımız psoriasisin erken yaşlarda başlama eğiliminde olduğunu ve hastalarımızın uzun hastalık süresi ve artmış hastalık yüküyle karşılaşabileceğini göstermektedir. Biyolojik ajan değişikliğinin en sık sebebi sekonder yanıtızsızlık iken, tedavi değişikliğine neden olan yan etkiler literatür ile uyumlu idi. Adalimumab ve etanersept kullanan ikişer hastada malignite nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Bu hastalarda malignitelerin geçmişte kullandıkları tedavilerden mi, psoriasisin yarattığı risk artışından mı, yoksa biyolojik ajan tedavisinden mi kaynaklandığını belirlemek zor olsa da biyolojik ajan kullanan hastaların malignite açısından dikkatle izlenmesi ve detaylı bir şekilde incelenmesi gerekmektedir. İksekizumab kullanan bir hastada Crohn hastalığı şüphesi nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Tek olguyla İL-17 inhibitörleri ile inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişkiye vurgu yapan bu bulgumuz; tüm İL-17 inhibitörü planladığımız hastalarda kişisel ve ailevi inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsünün sorgulanmasının önemini hatırlatmakta ve İL-17 inhibitörleriyle tedavi edilen olgularda inflamatuvar bağırsak hastalığı semptomları açısından takiplerde de değerlendirme yapmamız gerektiğini düşündürmektedir. Guselkumab ve ustekinumab kullanan birer hastada eşlik eden hidradenitis süpürativa semptomlarında artış gözlemlendiğinden, bu ilaçların hidradenitis süpürativa üzerindeki etkinliğinin değerlendirildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamızda hastalarımızda TNF- α inhibitörleri ile sağlanan PAŞİ50 yanıtı oranı

diğer gruplara göre daha azdı, ustekinumab ile sağlanan PAŞİ100 yanıtı da diğer gruplara göre daha azdı. İL-17 inhibitörleri ile de literatürle uyumlu şekilde diğer ilaçlara göre daha yüksek oranda PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtları elde edilmişti. Bulgularımız İL-17 inhibitörlerinin literatürde bildirilen yüksek tedavi yanıtlarını desteklemektedir. İlaçta kalım analizlerinde gruplar arası kıyaslamalarda TNF- α inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları diğer ilaç gruplarından daha az, İL-23 inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları diğer ilaç gruplarından daha fazlaydı. Bu bulgular literatürde sunulan veriler ile uyumlu bulunmuştur. Obezite, artralji/eklem bulgusu varlığı, palmoplantar bölge ve intertriginöz bölge tutulumu ilaçta kalımı olumsuz etkileyen faktörlerdi. Biyonaif hastalarda hem daha yüksek PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarına ulaşılmıştı, hem de bu hastaların ilaçta kalım oranları daha yüksekti. Bu durum ilk biyolojik ajan seçiminde hastanın komorbiditeleri ve hastalık özelliklerine göre en uygun biyolojik ajanın başlanması öneminde dikkat çekmektedir.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamıza biyolojik ajanlarla tedavi edilen 277 psoriasis hastası dahil edildi. Hastaların büyük çoğunluğunda (%81,9) psoriasis 40 yaşından önce başlamıştı. Bu durum psoriasisin erken yaşlarda başlama eğiliminde olduğunu ve hastalarımızın uzun hastalık süresi ve artmış hastalık yüküyle karşılaşabileceğini göstermektedir.
2. Çalışmamızda hastalık, klasik bilgilerimize uyumlu olacak şekilde tipik yerleşim bölgeleri olan diz, dirsek ve saçlı deriden başlamıştı.
3. Çalışmamızda eritrodermi öyküsü olan hastaların oranı literatürden fazlaydı. Bu farklılık çalışmaya dahil edilen hastaların orta-şiddetli psoriasis hastaları olmasından kaynaklanabilir. Psoriasis orta-şiddetli şekilde başlayanlarda, hafif şiddette başlayanlara göre eritrodermi öyküsünün daha fazla oranda görülmesi biyolojik tedavi kullandığımız hastalarda ilaç değişikliklerinde bu riskin farkında olmamız gerektiğini düşündürmüştür.
4. Eritrodermi öyküsü olanlarda, artralji/eklem bulgusu olanlarda, hastalık süresi 10 yıldan uzun olanlarda ve hastalığın 15. yılından sonra biyolojik ajan başlananlarda hipertansiyon oranı daha yüksekti. Bu bulgular uzun süreli ve orta-şiddetli psoriasisin hipertansiyon riskini artırabileceğine işaret etmektedir ve şiddetli psoriasisin deride sınırlı kalmayan multisistemik etkilerine işaret eden araştırmalarla uyumlu bulunmuştur.
5. Genital, saçlı deri, tırnak psoriasisinde ve artralji/eklem bulgusunda tüm ilaç grupları ile tedaviden yüksek oranda fayda görülmüştü. İlaç grupları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Bu bulgumuz özel

bölgelerin de diğer bölgelere benzer şekilde tedaviden faydalandığını düşündürmüştür.

6. Biyolojik ajan değişikliğinin en sık sebebi literatürle uyumlu olarak sekonder yanıtsızlıktı. Bu durum biyolojik ajan kullanan hastaların tedavi yanıtlarının zamanla azalabileceğini ve/veya bu durumun tedavi değişikliğine zemin hazırlayabileceğini göstermiştir.
7. Biyolojik ajanlarla tedavi edilen olgularımızdan ikisi adalimumab (bir hastada seminom, bir hastada tiroid kanseri) ikisi etanersept (bir hastada prostat kanseri, bir hastada bazal hücreli karsinom) almaktayken kanser gelişimi nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Bulgumuz, bu hastalarda malignitelerin geçmişte kullandıkları tedavilerden mi, psoriasisin yarattığı risk artışından mı, yoksa biyolojik ajan tedavisinden mi kaynaklandığını belirlemek zor olsa da biyolojik ajan kullanan hastaların malignite açısından dikkatle izlenmesi ve detaylı bir şekilde incelenmesi gerektiğine işaret etmektedir.
8. İksekizumab kullanan bir hastada Crohn hastalığı şüphesi nedeniyle tedavi değişikliği yapılmıştı. Tek olguyla İL-17 inhibitörleri inflamatuvar bağırsak hastalığı arasındaki ilişkiye vurgu yapan bu bulgumuz, tüm İL-17 inhibitörü planladığımız hastalarda kişisel ve ailevi inflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsünün sorgulanmasının önemini hatırlatmakta, İL-17 inhibitörleriyle tedavi edilen olgularda inflamatuvar bağırsak hastalığı semptomları açısından takiplerde de değerlendirme yapmamız gerektiğini düşündürmektedir.
9. Guselkumab ve ustekinumab ile tedavi edilen birer hastada eşlik eden hidradenitis süpurativa şikayetlerinde artış olması nedeniyle tedavi değişikliği

yapılmıştı. Bu ilaçların hidradenitis süpürativada etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşündürmüştür.

10. Çalışmamızda hastalarımızda TNF- α inhibitörleri ile diğer gruplara göre daha düşük oranda PAŞİ50 yanıtı, ustekinumab ile ise daha düşük oranda PAŞİ100 yanıtı sağlanmıştı. İL-17 inhibitörleri ile de literatürle uyumlu şekilde diğer ilaçlara göre daha yüksek oranda PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtları elde edilmişti. Çalışmamız İL-17 inhibitörlerinin literatürde bildirilen yüksek tedavi yanıtlarını destekler nitelikte bulunmuştur. Çalışmalarda kısa süreli takiplerde İL-17 inhibitörleri, uzun süreli takiplerde ise İL-23 inhibitörleri ile daha yüksek oranda PAŞİ yanıtı elde edilmiştir. Bu farklılık çalışmamızdaki hastaların tedavi sürelerinin homojen olmaması ve hasta sayılarının literatürden farklı olması ile açıklanabilir.

11. Biyonaif olan hastalarda PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarının sağlanma oranı daha yüksekti. Biyonaif ile biyotecdübeli hastalar arasında PAŞİ50 ve PAŞİ90 yanıtlarının sağlanma oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu durum kullanılan ilk biyolojik ajanla daha yüksek oranda tedavi yanıtı elde edildiğini ve ilk biyolojik ajan seçiminde hastanın komorbiditeleri ve hastalık özelliklerine göre en uygun biyolojik ajanın başlanması öneminin vurgulamaktadır.

12. TNF- α inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları diğer ilaç gruplarından daha az, İL-23 inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları diğer ilaç gruplarından daha fazlaydı. Bu bulgular literatürde sunulan veriler ile uyumlu bulunmuştur.

13. Obez olan psoriasis tanılı hastalarda olmayanlara kıyasla ilaçta kalım oranı düşüktü ve yan etki nedeniyle tedavi değişikliği daha fazlaydı. Her iki bulgumuz da obezitenin tedavi uyumunu etkileyen sonuçları bulunduğunu desteklemekte olup, hekimlerin bu konuda daha bilinçli olması ve obez hasta takibimizde hastalarımızı doğru şekilde yönlendirmemiz gerektiğine dikkat çekmiştir.
14. Çalışmamızda literatürden farklı olarak artralji/eklem bulgusu olmayanlarda, olanlara göre ilaçta kalım oranı daha yüksekti. Bulgularımız artralji/ eklem bulgusu varlığının tedavi devamlılığını olumsuz etkileyen bir parametre olduğunu göstermektedir. Bu durum artralji/eklem bulgusu olanların olmayanlar ile kıyaslandığında; yaşam kalitelerinin daha çok etkilenmesi, eşlik eden hastalıkların daha çok gözlenmesi ve dolaşan biyomarkerların ve inflamatuvar hastalık yükünün daha fazla olması ile açıklanabilir.
15. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile öyküsü, obezite ve artralji/eklem bulgusu varlığı Cox regresyon analiziyle birlikte değerlendirildiğinde de artralji/eklem bulgusu olması tedavi değişikliği ile ilişkili bulunmuştur. Bu durum artralji/eklem bulgusunun klinik olarak hastaların ilaçta kalımını etkileyebilecek diğer faktörlerle birlikte de değerlendirildiğinde ilaçta kalımı olumsuz etkilediğini göstermekte ve psoriasis tanılı hastalarda eklem tutulumunun daha dikkatli takip edilmesi gerektiğini düşündürmektedir.
16. Palmoplantar bölge ve intertriginöz bölge tutulumu olmayanlarda, olanlara göre ilaçta kalım oranı daha yüksekti. Bu bulgular tedaviye dirençli ve yaşam kalitesini etkileyen bölgelerde psoriasis varlığının hastalarda tedavi

memnuniyetini azalttığını ve tedaviye devamlılığını olumsuz etkilediğini düşündürmüş, palmopantar ve intertriginöz bölge tutulumlarında bu bölgelerin faydalanma durumunun kontrol edilmesi gerektiğine işaret etmiştir.



KAYNAKÇA

1. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. *JAMA*. 2020;323(19):1945–60.
2. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(2):173–92.
3. Bülbul Başkan E. Determining disease severity. *TURKDERM-Turk Arch Dermatol Venerol* [Internet]. 2022 [cited 2023 Nov 30];56. Available from: <https://avesis.uludag.edu.tr/yayin/1c3fb347-d3ac-4ce4-aeef1-86da050ee252/determining-disease-severity>
4. Sator P. Safety and tolerability of adalimumab for the treatment of psoriasis: a review summarizing 15 years of real-life experience. *Ther Adv Chronic Dis*. 2018;9(8):147–58.
5. Saurat JH, Stingl G, Dubertret L, Papp K, Langley RG, Ortonne JP, et al. Efficacy and safety results from the randomized controlled comparative study of adalimumab vs. methotrexate vs. placebo in patients with psoriasis (CHAMPION). *Br J Dermatol*. 2008;158(3):558–66.
6. Kamata M, Tada Y. Efficacy and Safety of Biologics for Psoriasis and Psoriatic Arthritis and Their Impact on Comorbidities: A Literature Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(5):1690.
7. Torres T, Puig L, Vender R, Lynde C, Piaserico S, Carrascosa JM, et al. Drug Survival of IL-12/23, IL-17 and IL-23 Inhibitors for Psoriasis Treatment: A Retrospective Multi-Country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):567–79.
8. Özsoy E, Gülekon A. Kronik plak tip psoriasisli hastalarda topikal kalsipotriol ve metilprednizolon aseponat tedavilerinin klinik etkinlikleri ve apopitozise etkilerinin değerlendirilmesi. *Tıpta Uzmanlık Tezi [Ankara]: Gazi Üniversitesi*; 2003.
9. Lorenzo Cerroni Jean L. Bolognia JVS. *Dermatology: 2-Volume Set*, 4th Edition. Edinburgh; 2017;138-160
10. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymanska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 2020 [cited 2023 Nov 22];27(3). Available from: <https://agro.icm.edu.pl/agro/element/bwmeta1.element.agro-197123e8-5e0f-4bb7-ac5c-68c95c6ee8ed>

11. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet Lond Engl*. 2021;397(10281):1301–15.
12. Christophers E, Henseler T. Psoriasis type I and II as subtypes of nonpustular psoriasis. *Semin Dermatol*. 1992;11(4):261–6.
13. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk Factors for the Development of Psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347.
14. Yz J, Sr L. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep [Internet]*. 2019 [cited 2023 Nov 30];39(12). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31710084/>
15. Kalayciyan A, Aydemir EH, Kotogyan A. Experimental Koebner phenomenon in patients with psoriasis. *Dermatol Basel Switz*. 2007;215(2):114–7.
16. Mayser P, Mrowietz U, Arenberger P, Bartak P, Buchvald J, Christophers E, et al. Omega-3 fatty acid-based lipid infusion in patients with chronic plaque psoriasis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(4):539–47.
17. Finamor DC, Sinigaglia-Coimbra R, Neves LCM, Gutierrez M, Silva JJ, Torres LD, et al. A pilot study assessing the effect of prolonged administration of high daily doses of vitamin D on the clinical course of vitiligo and psoriasis. *Dermatoendocrinol*. 2013;5(1):222–34.
18. Kharaeva Z, Gostova E, De Luca C, Raskovic D, Korkina L. Clinical and biochemical effects of coenzyme Q(10), vitamin E, and selenium supplementation to psoriasis patients. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2009;25(3):295–302.
19. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. *Yale J Biol Med*. 2020 ;93(1):97–110.
20. Ebbo M, Crinier A, Vély F, Vivier E. Innate lymphoid cells: major players in inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2017;17(11):665–78.
21. Hu P, Wang M, Gao H, Zheng A, Li J, Mu D, et al. The Role of Helper T Cells in Psoriasis. *Front Immunol*. 2021;12:788940.
22. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13(1):81.
23. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: A review. *J Dermatol*. 2021; 48(6):722–31.

24. Sachen KL, Arnold Greving CN, Towne JE. Role of IL-36 cytokines in psoriasis and other inflammatory skin conditions. *Cytokine*. 2022;156:155897.
25. Fitch E, Harper E, Skorcheva I, Kurtz SE, Blauvelt A. Pathophysiology of psoriasis: recent advances on IL-23 and Th17 cytokines. *Curr Rheumatol Rep*. 2007;9(6):461–7.
26. Langley R, Krueger G, Griffiths C. Psoriasis: epidemiology, clinical features, and quality of life. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(Suppl 2):ii18–23.
27. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *The Lancet*. 2007;370(9583):263–71.
28. Misiak-Galazka M, Zozula J, Rudnicka L. Palmoplantar Pustulosis: Recent Advances in Etiopathogenesis and Emerging Treatments. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):355–70.
29. Spencer RK, Elhage KG, Jin JQ, Davis MS, Hakimi M, Bhutani T, et al. Apremilast in Palmoplantar Psoriasis and Palmoplantar Pustulosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dermatol Ther*. 2023;13(2):437–51.
30. Rich P, Scher RK. Nail psoriasis severity index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206–12.
31. Tan EST, Chong WS, Tey HL. Nail Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2012 Dec 1;13(6):375–88.
32. Coates LC, Helliwell PS. Psoriatic arthritis: state of the art review. *Clin Med*. 2017;17(1):65–70.
33. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst D, Goldsmith C, et al. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1995;38(6):727–35.
34. Ogdie A, Coates LC, Mease P. Measuring Outcomes in Psoriatic Arthritis. *Arthritis Care Res*. 2020;72(Suppl 10):82–109.
35. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *The Lancet*. 2015;386(9997):983–94.
36. Arnone M, Takahashi MDF, de Carvalho AVE, Bernardo WM, Bressan AL, Ramos AMC, et al. Diagnostic and therapeutic guidelines for plaque psoriasis - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019;94(2 Suppl 1):76–107.
37. Nijsten T, Looman CWN, Stern RS. Clinical severity of psoriasis in last 20 years of PUVA study. *Arch Dermatol*. 2007;143(9):1113–21.

38. Ramic L, Sator P. Topical treatment of psoriasis vulgaris. *J Dtsch Dermatol Ges J Ger Soc Dermatol JDDG*. 2023;21(6):631–42.
39. Afra TP, Razmi TM, Dogra S. Apremilast in Psoriasis and Beyond: Big Hopes on a Small Molecule. *Indian Dermatol Online J*. 2019;10(1):1.
40. Yaylı S. Topical therapies. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022 ;56:6–9.
41. Dando TM, Wellington K. Topical Tazarotene. *Am J Clin Dermatol*. 2005 ;6(4):255–72.
42. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45(3):287–92.
43. Hönigsmann H. Phototherapy for psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2001 ;26(4):343–50.
44. Kuijpers ALA, van de Kerkhof PCM. Risk-Benefit Assessment of Methotrexate in the Treatment of Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2000 ;1(1):27–39.
45. Şentürk N. Methotrexate. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022 ;56:17–20.
46. Sbidian E, Chaimani A, Garcia-Doval I, Doney L, Dressler C, Hua C, et al. Systemic pharmacological treatments for chronic plaque psoriasis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(5):CD011535.
47. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation* Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):838–53.
48. Dogra S, Yadav S. Acitretin in psoriasis: an evolving scenario. *Int J Dermatol*. 2014;53(5):525–38.
49. Nassim D, Alajmi A, Jfri A, Pehr K. Apremilast in dermatology: A review of literature. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e14261.
50. Keating GM. Apremilast: A Review in Psoriasis and Psoriatic Arthritis. *Drugs*. 2017;77(4):459–72.
51. Kundakçı N. Apremilast. *TURKDERM - Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022;56(50):70–4.
52. Atakan N. Adalimumab. *TURKDERM - Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022;56(50):41–4.

53. Menter A, Strober BE, Kaplan DH, Kivelevitch D, Prater EF, Stoff B, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1029–72.
54. Gottlieb AB. Infliximab for psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2, Supplement):112–7.
55. Yaylı S. Certolizumab. *TURKDERM - Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022;56(50):45–7.
56. The Safety of Ustekinumab in Psoriasis [Internet]. JDDonline - Journal of Drugs in Dermatology. [cited 2023 Dec 9]. Available from: <https://jddonline.com/articles/the-safety-of-ustekinumab-in-psoriasis-S1545961612P0907X/>
57. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study - PubMed [Internet]. [cited 2024 May 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26259989/>
58. Borlu M. Ustekinumab. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022 ;56:48–51.
59. Alper S, Koç E. Use of biological agents. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022;56:29–32.
60. Alper S, Akyol M, Atakan N, Başkan EB, Gürer MA, Koç E, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2012.
61. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Vaccaro M, Facciola A, d'Aleo F, Paolucci IA, et al. HIV-associated psoriasis: Epidemiology, pathogenesis, and management. *Dermatol Ther*. 2019;32(2):e12806.
62. Ertam Sağduyu İ. Ixekizumab. *TURKDERM - Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022;56(50):55–7.
63. SCMSJournal [Internet]. [cited 2024 May 26]. IL-17 inhibitors for psoriasis. Available from: https://www.scmsjournal.com/article/buy_now/?id=786
64. Adışen E. Interleukin-23 Inhibitors. *TURKDERM - Turk Arch Dermatol Venereol*. 2022;56(50):61–6.
65. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):377–90.
66. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? *Br J Dermatol*. 2020;182(4):840–8.

67. Yamazaki F. Psoriasis: Comorbidities. *J Dermatol*. 2021;48(6):732–40.
68. Cohen AD, Dreier J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2009;23(5):561–5.
69. Li WQ, Han JL, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1200–5.
70. Abuabara K, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: A population-based cohort study in the United Kingdom. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):586–92.
71. Svedbom A, Dalén J, Mamolo C, Cappelleri JC, Mallbris L, Petersson IF, et al. Increased cause-specific mortality in patients with mild and severe psoriasis: a population-based Swedish register study. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(7):809–15.
72. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *The BMJ*. 2013;347:f5961.
73. Margolis D, Bilker W, Hennessy S, Vittorio C, Santanna J, Strom BL. The risk of malignancy associated with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2001;137(6):778–83.
74. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. 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. Geller S, Xu H, Lebwohl M, Nardone B, Lacouture ME, Kheterpal M. Malignancy risk and recurrence with psoriasis and its treatments: a concise update. *Am J Clin Dermatol*. 2018;19(3):363–75.
76. Gelfand JM, Shin DB, Neimann AL, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. The risk of lymphoma in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2006;126(10):2194–201.
77. Patel N, Nadkarni A, Cardwell LA, Vera N, Frey C, Patel N, et al. Psoriasis, Depression, and Inflammatory Overlap: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18(5):613–20.
78. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):984–91.

79. Kimball AB, Wu EQ, Guérin A, Yu AP, Tsaneva M, Gupta SR, et al. Risks of developing psychiatric disorders in pediatric patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67(4):651-657.e2.
80. Olivier C, Robert PD, Daihung D, Urba G, Catalin MP, Hywel W, et al. The Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study. *Arch Dermatol*. 2010 ;146(8):891–5.
81. Schmitt J, Wozel G. The psoriasis area and severity index is the adequate criterion to define severity in chronic plaque-type psoriasis. *Dermatol Basel Switz*. 2005;210(3):194–9.
82. Berth-Jones J, Grotzinger K, Rainville C, Pham B, Huang J, Daly S, et al. A study examining inter- and intrarater reliability of three scales for measuring severity of psoriasis: Psoriasis Area and Severity Index, Physician's Global Assessment and Lattice System Physician's Global Assessment. *Br J Dermatol*. 2006;155(4):707–13.
83. Costanzo A, Malara G, Pelucchi C, Fatiga F, Barbera G, Franchi A, et al. Effectiveness End Points in Real-World Studies on Biological Therapies in Psoriasis: Systematic Review with Focus on Drug Survival. *Dermatology*. 2018;234(1–2):1–12.
84. Snast I, Sherman S, Holzman R, Hodak E, Pavlovsky L. Real-life experience of guselkumab in patients with psoriasis. *Dermatol Ther* [Internet]. 2020 [cited 2024 May 31];33(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dth.13964>
85. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology*. 2014;53(7):1178–85.
86. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(2):205–11.
87. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer Jr AB, et al. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatol Treat*. 2005;16(5–6):319–23.
88. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829–35.
89. Zheng GY, Wei SC, Shi TL, Li YX. Association between Alcohol, Smoking and HLA-DQA1^{*}0201 Genotype in Psoriasis. *Acta Biochim Biophys Sin*. 2004;36(9):597–602.

90. TÜİK Kurumsal [Internet]. [cited 2024 Mar 19]. Available from: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Kadin-2023-53675>
91. Barros G, Duran P, Vera I, Bermúdez V. Exploring the Links between Obesity and Psoriasis: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):7499.
92. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of Psoriasis Severity on Hypertension Control: A Population-Based Study in the United Kingdom. *JAMA Dermatol.* 2015;151(2):161–9.
93. Husted JA, Thavaneswaran A, Chandran V, Eder L, Rosen CF, Cook RJ, et al. Cardiovascular and other comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with patients with psoriasis. *Arthritis Care Res.* 2011;63(12):1729–35.
94. Potestio L, Camela E, Cacciapuoti S, Fornaro L, Ruggiero A, Martora F, et al. Biologics for the Management of Erythrodermic Psoriasis: An Updated Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2023;16:2045–59.
95. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, et al. Challenge of Nail Psoriasis: An Update Review. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;61(3):377–402.
96. Wasel N, Thaçi D, French LE, Conrad C, Dutronc Y, Gallo G, et al. Ixekizumab and Ustekinumab Efficacy in Nail Psoriasis in Patients with Moderate-to-Severe Psoriasis: 52-Week Results from a Phase 3, Head-to-Head Study (IXORA-S). *Dermatol Ther.* 2020;10(4):663–70.
97. Fotiadou C, Lazaridou E, Sotiriou E, Kyrgidis A, Apalla Z, Ioannides D. Scalp psoriasis and biologic agents: a retrospective, comparative study from a tertiary psoriasis referral centre. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV.* 2016 ;30(12):2091–6.
98. Merola JF, Qureshi A, Husni ME. Underdiagnosed and undertreated psoriasis: Nuances of treating psoriasis affecting the scalp, face, intertriginous areas, genitals, hands, feet, and nails. *Dermatol Ther.* 2018;31(3):e12589.
99. Guenther L, Bleakman AP, Weisman J, Poulin Y, Spelman L, Burge R, et al. Ixekizumab Results in Persistent Clinical Improvement in Moderateto-Severe Genital Psoriasis During a 52 Week, Randomized, Placebo-Controlled, Phase 3 Clinical Trial. *Acta Derm Venereol.* 2020 ;100(1):5618.
100. Coates LC, Horst-Bruinsma IE van der, Lubrano E, Beaver S, Drane E, Ufuktepe B, et al. Sex-Specific Differences in Patients With Psoriatic Arthritis: A Systematic Review. *J Rheumatol.* 2023;50(4):488–96.
101. Monks G, Rivera-Oyola R, Lebwohl M. The Psoriasis Decision Tree. *J Clin Aesthetic Dermatol.* 2021;14(4):14–22.

102. Tarannum S, Leung YY, Johnson SR, Widdifield J, Strand V, Rochon P, et al. Sex- and gender-related differences in psoriatic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2022;18(9):513–26.
103. Kundakcı DN, Öztürk G. Fototerapi Tedavi Kılavuzu.2018.
104. 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 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451–85.
105. Methotrexate dosing regimen for plaque-type psoriasis: an update of a systematic review [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/09546634.2022.2117539?needAccess=true>
106. Taler SJ, Textor SC, Canzanello VJ, Schwartz L. Cyclosporin-Induced Hypertension. *Drug Saf*. 1999;20(5):437–49.
107. A review of acitretin for the treatment of psoriasis: Expert Opinion on Drug Safety: Vol 8 , No 6 - Get Access [Internet]. [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/14740330903393732>
108. Menter A, Tying SK, Gordon K, Kimball AB, Leonardi CL, Langley RG, et al. Adalimumab therapy for moderate to severe psoriasis: A randomized, controlled phase III trial. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(1):106–15.
109. Gordon K, Papp K, Poulin Y, Gu Y, Rozzo S, Sasso EH. Long-term efficacy and safety of adalimumab in patients with moderate to severe psoriasis treated continuously over 3 years: Results from an open-label extension study for patients from REVEAL. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(2):241–51.
110. Burness CB, McKeage K. Adalimumab: A Review in Chronic Plaque Psoriasis. *Drugs*. 2015;75(18):2119–30.
111. University of Miami Hospital Professor of Dermatology and Vice Chairman Florida International University Miami, Florida, Kerdel, BSc, Mbbs FA, Strober, Md, PhD BE, University of Connecticut Health Center Farmington, Connecticut. Tumor Necrosis Factor Inhibitors in Psoriasis: An Update. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(2S):S31–6.
112. Subedi S, Gong Y, Chen Y, Shi Y. Infliximab and biosimilar infliximab in psoriasis: efficacy, loss of efficacy, and adverse events. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:2491–502.
113. Campanati A, Diotallevi F, Martina E, Paolinelli M, Radi G, Offidani A. Safety update of etanercept treatment for moderate to severe plaque psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(4):439–48.

114. Papp KA. Etanercept in psoriasis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(10):2139–46.
115. Lee A, Scott LJ. Certolizumab Pegol: A Review in Moderate to Severe Plaque Psoriasis. *BioDrugs Clin Immunother Biopharm Gene Ther*. 2020;34(2):235–44.
116. Menter A, Van Voorhees AS, Hsu S. Pustular Psoriasis: A Narrative Review of Recent Developments in Pathophysiology and Therapeutic Options. *Dermatol Ther*. 2022;11(6):1917–29.
117. Uhlenhake EE, Feldman SR. Efficacy and safety of ustekinumab and etanercept for the treatment of psoriasis. *Expert Opin Biol Ther*. 2010;10(7):1105–12.
118. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(12):1535–45.
119. Martora F, Megna M, Battista T, Potestio L, Annunziata MC, Marasca C, et al. Adalimumab, Ustekinumab, and Secukinumab in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of the Real-Life Experience. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:135–48.
120. Puig L. The safety of ixekizumab in psoriasis drug therapy. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(2):117–30.
121. Blegvad C, Skov L, Zachariae C. Ixekizumab for the treatment of psoriasis: an update on new data since first approval. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019;15(2):111–21.
122. Burisch J, Eigner W, Schreiber S, Aletaha D, Weninger W, Trauner M, et al. Risk for development of inflammatory bowel disease under inhibition of interleukin 17: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233781.
123. Secukinumab in the treatment of psoriasis: an update - PubMed [Internet]. [cited 2024 Mar 12]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28162025/>
124. Blauvelt A, Reich K, Tsai TF, Tying S, Vanaclocha F, Kingo K, et al. Secukinumab is superior to ustekinumab in clearing skin of subjects with moderate-to-severe plaque psoriasis up to 1 year: Results from the CLEAR study. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):60-69.e9.

125. Egeberg A, Bryld LE, Skov L. Drug survival of secukinumab and ixekizumab for moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2019 ;81(1):173–8.
126. Blauvelt A. Safety of secukinumab in the treatment of psoriasis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(10):1413–20.
127. Xu S, Zhang X, Pan M, Shuai Z, Xu S, Pan F. Treatment of plaque psoriasis with IL-23p19 blockers: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol*. 2019;75:105841.
128. Ruggiero A, Picone V, Martora F, Fabbrocini G, Megna M. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Psoriasis: A Review of the Real-World Evidence. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2022 ;15:1649–58.
129. Martora F, Scalvenzi M, Battista T, Fornaro L, Potestio L, Ruggiero A, et al. Guselkumab, Risankizumab, and Tildrakizumab in the Management of Hidradenitis Suppurativa: A Review of Existing Trials and Real-Life Data. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2525.
130. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, et al. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):225–31.
131. Conrad C, Ortmann CE, Vandemeulebroecke M, Kasperek T, Reich K. Nail Involvement as a Predictor of Differential Treatment Effects of Secukinumab Versus Ustekinumab in Patients with Moderate to Severe Psoriasis. *Dermatol Ther*. 2021;12(1):233–41.
132. Blauvelt A, Papp K, Gottlieb A, Jarell A, Reich K, Maari C, et al. A head-to-head comparison of ixekizumab vs. guselkumab in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis: 12-week efficacy, safety and speed of response from a randomized, double-blinded trial. *Br J Dermatol*. 2020;182(6):1348.
133. Foley P, Gordon K, Griffiths CEM, Wasfi Y, Randazzo B, Song M, et al. Efficacy of Guselkumab Compared With Adalimumab and Placebo for Psoriasis in Specific Body Regions. *JAMA Dermatol*. 2018;154(6):676–83.
134. van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, Sebastian M, Wu JJ, Foley P, et al. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2017;31(3):477–82.

135. Chiricozzi A, Costanzo A, Fargnoli MC, Malagoli P, Piaserico S, Amerio P, et al. Guselkumab: an anti-IL-23 antibody for the treatment of moderate-to-severe plaque psoriasis. *Eur J Dermatol EJD*. 2021;31(1):3–16.
136. Noviani M, Feletar M, Nash P, Leung YY. Choosing the right treatment for patients with psoriatic arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020 ;12:1759720X20962623.
137. Thatiparthi A, Martin A, Liu J, Egeberg A, Wu JJ. Biologic Treatment Algorithms for Moderate-to-Severe Psoriasis with Comorbid Conditions and Special Populations: A Review. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22(4):425–42.
138. Araujo EG, Englbrecht M, Hoepken S, Finzel S, Kampylafka E, Kleyer A, et al. Effects of ustekinumab versus tumor necrosis factor inhibition on enthesitis: Results from the enthesial clearance in psoriatic arthritis (ECLIPSA) study. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;48(4):632–7.
139. Armstrong AW, Puig L, Joshi A, Skup M, Williams D, Li J, et al. Comparison of Biologics and Oral Treatments for Plaque Psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2020 ;156(3):258–69.
140. Dávila-Seijo P, Dauden E, Carretero G, Ferrandiz C, Vanaclocha F, Gómez-García FJ, et al. Survival of classic and biological systemic drugs in psoriasis: results of the BIOBADADERM registry and critical analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2016 ;30(11):1942–50.
141. Shalom G, Cohen AD, Ziv M, Eran CB, Feldhamer I, Freud T, et al. Biologic drug survival in Israeli psoriasis patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017 ;76(4):662-669.e1.
142. Graier T, Salmhofer W, Jonak C, Weger W, Kölli C, Gruber B, et al. Biologic drug survival rates in the era of anti-interleukin-17 antibodies: a time-period-adjusted registry analysis*. *Br J Dermatol*. 2021;184(6):1094–105.
143. Lockshin B, Cronin A, Harrison RW, McLean RR, Anatale-Tardiff L, Burge R, et al. Drug survival of ixekizumab, TNF inhibitors, and other IL-17 inhibitors in real-world patients with psoriasis: The Corrona Psoriasis Registry. *Dermatol Ther*. 2021;34(2):e14808.
144. Torres T, Puig L, Vender R, Yeung J, Carrascosa JM, Piaserico S, et al. Drug Survival of Interleukin (IL)-17 and IL-23 Inhibitors for the Treatment of Psoriasis: A Retrospective Multi-country, Multicentric Cohort Study. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23(6):891–904.
145. Mehta H, Mashiko S, Angsana J, Rubio M, Hsieh YCM, Maari C, et al. Differential Changes in Inflammatory Mononuclear Phagocyte and T-Cell

Profiles within Psoriatic Skin during Treatment with Guselkumab vs. Secukinumab. *J Invest Dermatol*. 2021;141(7):1707-1718.e9.

146. Mourad A, Straube S, Armijo-Olivo S, Gniadecki R. Factors predicting persistence of biologic drugs in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2019;181(3):450–8.
147. Boehncke WH, Menter A. Burden of disease: psoriasis and psoriatic arthritis. *Am J Clin Dermatol*. 2013;14(5):377–88.
148. Takahashi N, Noda S, Taniguchi T, Adachi M. Efficacy comparison of ustekinumab between anti-tumor necrosis factor- α drug-naïve and anti-tumor necrosis factor- α drug-resistant Japanese psoriasis cases. *Int J Dermatol*. 2015;54(10):1194–8.
149. Clemmensen A, Spon M, Skov L, Zachariae C, Gniadecki R. Responses to ustekinumab in the anti-TNF agent-naïve vs. anti-TNF agent-exposed patients with psoriasis vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol JEADV*. 2011;25(9):1037–40.
150. Wang TS, Tsai TF. Biologics switch in psoriasis. *Immunotherapy*. 2019;11(6):531–41.
151. Siebert S, Coates LC, Schett G, Raychaudhuri SP, Chen W, Gao S, et al. Modulation of Interleukin-23 Signaling With Guselkumab in Biologic-Naïve Patients Versus Tumor Necrosis Factor Inhibitor-Inadequate Responders With Active Psoriatic Arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2024;76(6):894-904
152. Ma HL, Napierata L, Stedman N, Benoit S, Collins M, Nickerson-Nutter C, et al. Tumor necrosis factor alpha blockade exacerbates murine psoriasis-like disease by enhancing Th17 function and decreasing expansion of Treg cells. *Arthritis Rheum*. 2010;62(2):430–40.
153. Farley E, Masrour S, McKey J, Menter A. Palmoplantar psoriasis: a phenotypical and clinical review with introduction of a new quality-of-life assessment tool. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(6):1024–31.
154. Kircik L. Treatment of hand and foot psoriasis with emphasis on efalizumab. *Skin Ther Lett*. 2007;12(9):4–7.
155. Reynolds KA, Pithadia DJ, Lee EB, Wu JJ. Treatments for inverse psoriasis: a systematic review. *J Dermatol Treat*. 2020;31(8):786–93.

ÖZET

Psoriasis dünya genelinde 125 milyon insanı etkileyen kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hafif şiddetteki olgularda topikal tedaviler kullanılırken orta-şiddetli psoriasiste konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ajan tedavileri kullanılmaktadır. Çalışmamızda biyolojik ajanların ilaçta kalımını, etkililiklerini ve bunları etkileyen faktörleri incelemeyi amaçladık. Çalışmamıza psoriasis tanılı biyolojik ajan tedavisi kullanan 277 hasta dahil edildi. PAŞİ yanıtları değerlendirildiğinde TNF- α inhibitörleri diğer gruplara göre daha düşük PAŞİ50 ($p=0,03$) ustekinumab ise daha düşük PAŞİ100 ($p<0,01$) yanıtına ulaştı. İL-17 inhibitörleri daha yüksek PAŞİ50 ($p=0,12$), PAŞİ75 ($p=0,02$), PAŞİ90 ($p<0,01$) ve PAŞİ100 ($p=0,01$) yanıtlarına ulaştı. Biyonaif olanlar PAŞİ50, PAŞİ75, PAŞİ90 ve PAŞİ100 yanıtlarına daha çok ulaştı ve PAŞİ50 ve PAŞİ90 yanıtını ulaşmak istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,02$; $p=0,01$). Saç, tırnak ve genital bölge tutulumu ve artralji/eklem bulgusu varlığında tüm ilaç gruplarında tedaviden fayda görüldü. İlaç grupları arasında tedaviye dirençli bölgelerdeki tedavi yanıtları açısından fark saptanmadı. TNF- α inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları diğer ilaç gruplarından daha düşükken İL-23 inhibitörlerinin ilaçta kalım oranları diğer ilaç gruplarından daha yüksekti. Kadınlarda ($p=0,11$), obezlerde ($p<0,01$), artralji/eklem bulgusu olanlarda ($p<0,01$), palmoplantar ($p=0,02$) ve intertriginöz bölge ($p=0,02$) tutulumu olanlarda, asitretin kullanma öyküsü olmayanlarda ($p=0,01$) ve biyotecdübeli hastalarda ($p=0,33$) ilaçta kalım oranları daha düşüktü. Yaş, cinsiyet, hastalık süresi, aile öyküsü, obezite ve artralji/eklem bulgusu varlığı birlikte değerlendirildiğinde de obezite [HR (OR)=1,4 (1,0-1,9), $p=0,02$] ve artralji/eklem bulgusu olması [HR

(OR)=1,4 (1,1-2,0), $p<0,01$] tedavi değişikliğiyle ilişkili bulundu. Çalışmamızda en yüksek tedavi yanıtı İL-17 inhibitörleri grubunda elde edilirken, en yüksek ilaçta kalım oranı İL-23 inhibitörü grubunda görüldü. Çalışmamız psoriasis tedavisinde kullanılan TNF- α , İL-17, İL-23 ve İL-12/23 inhibitörlerinin etkilerini, tedavi yanıtlarını ve ilaçta kalımını birlikte değerlendiren sınırlı sayıdaki çalışmalardan biridir. Tedavi yanıtı ve ilaçta kalımı etkileyen pek çok faktöre ışıktutmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Psoriasis, İlaçta Kalım, Tedavi Yanıtı

SUMMARY

Psoriasis is a chronic inflammatory disease affecting 125 million individuals worldwide. While topical treatments are suitable for mild cases, conventional therapies and biological agents are used for moderate to severe psoriasis. Our study aimed to assess drug survival, efficacy and influencing factors when using biological agents. We included 277 patients diagnosed with psoriasis who were receiving biological agent therapy. In our evaluation of PASI responses, TNF- α inhibitors demonstrated a lower PASI50 response ($p=0.03$), and ustekinumab showed a lower PASI100 response ($p<0.01$) compared to other groups. In contrast, IL-17 inhibitors achieved higher PASI50 ($p=0.12$), PASI75 ($p=0.02$), PASI90 ($p<0.01$) and PASI100 ($p=0.01$) responses. Biologic-naïve patients reached PASI50, PASI75, PASI90, and PASI100 responses more frequently, with PASI50 and PASI90 responses being statistically significant ($p=0.02$; $p=0.01$). All drug groups showed benefits for scalp, nail, and genital involvement, as well as for arthralgia/joint symptoms. There were no significant differences among drug groups in treatment responses for resistant areas. TNF- α inhibitors had lower drug survival rates compared to other drug groups, while IL-23 inhibitors had higher drug survival rates. In women ($p=0.11$), obese individuals ($p<0.01$), those with arthralgia/joint symptoms ($p<0.01$), those with palmoplantar ($p=0.02$) and intertriginous area involvement ($p=0.02$), those without a history of acitretin use ($p=0.01$), and biologic-experienced patients ($p=0.33$) drug survival rates were lower. When considering factors such as age, gender, duration of psoriasis, family history, obesity, and the presence of arthralgia/joint symptoms, obesity [HR

(OR)=1.4 (1.0-1.9), $p=0.02$] and arthralgia/joint symptoms [HR (OR)=1.4 (1.1-2.0), $p<0.01$] were significantly associated with treatment changes. Our study found that the highest treatment response was achieved with IL-17 inhibitors, while the highest drug survival rate was observed with IL-23 inhibitors. This research is among the few comprehensive evaluations that concurrently investigate the effects, treatment responses, and drug survival rates of TNF- α , IL-17, IL-23, and IL-12/23 inhibitors in the management of psoriasis. It highlights numerous factors affecting treatment response and drug survival.

Keywords: Psoriasis, Drug Survival, Treatment Response

ÖZGEÇMİŞ

