



T.C.

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR ANABİLİM DALI

PSORİASİS TANISI İLE EN AZ İKİ FARKLI BİYOLOJİK İLAÇ ALAN
HASTALARIN TEK BİYOLOJİK İLAÇ ALAN HASTALARLA KLİNİK VE
DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN RETROSPEKTİF OLARAK
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. FATMA KÜBRA GÜL ÇİFTÇİ

TEZ DANIŞMANI:

DOÇ. DR. ALGÜN POLAT EKİNCİ

İSTANBUL

2023



Etik Kurul Onayı: 13.03.2023-1655922

Dosya Numarası: 2022/1865

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım saygıdeğer hocalarım, Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Can BAYKAL, Prof. Dr. Rıfkiye KÜÇÜKOĞLU, Prof. Dr. Afet AKDAĞ KÖSE, Prof. Dr. Esen ÖZKAYA, Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ, Dr. Öğr. Üyesi Tuğba ATCI ve Dr. Öğr. Üyesi Yasemin ERDEM'e,

Asistanlık dönemim boyunca ve tez yazım sürecinin her aşamasında sahip olduğu bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren; hoşgörülü, sabırlı ve anlayışlı tutumuyla her zaman desteğini hissettiğim, kendisiyle çalışmaktan büyük mutluluk ve onur duyduğum tez danışmanım, değerli hocam saygıdeğer Doç. Dr. Algün POLAT EKİNCİ'ye,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım Dr. Sıla KILIÇ SAYAR, Dr. Zeynep YILMAZ, Dr. Amid MAHMUDOV, Dr. Gizem Pınar SUN, Dr. Armağan KUTLAY, Dr. Şevkiye AYDOĞDU, Dr. Muhammed Burak GÜNAY, Dr. Gizem PEHLİVAN ULUTAŞ, Dr. Kübra Nursel BÖLÜK, Dr. Elizaveta AYAS, Dr. İbrahim Halil AYDOĞDU, Dr. Mehmet Onur GÖKALP, Dr. Ecem GÜRELER SİRKECİ, Dr. Dilay YERLİOĞLU AK, Dr. Sevgi KUZUGÜDENLİ, Dr. Ömer MANGIR, Dr. Ozgke IMPRAM NTOUSOUNOUS, Dr. Mücahit ERGÜN, Dr. Hamit Doğuş TURGUT, Dr. Dzheylyan Erdzhan MEHMED EMİR, Dr. İmran Can ÖZDEMİR, Dr. Ayşe ÇAMGÖREN, Dr. Ahmet Alperen ÇEVİK, Dr. Şeyma Esra SEZER, Dr. Süleyman Hilmi DUYMAZ, Dr. Funda AKTÜRK, Dr. Tuğrul MORGÜL, Dr. Halil İbrahim KÖSE'ye,

Dostluğunu, yardımseverliğini ve her konuda desteğini esirgemeyen canım arkadaşım Dr. Elizaveta AYAS'a

İstatistiksel analizler konusunda katkılarından ötürü Doç. Dr. Mehmet Güven Günver'e

Her zaman yanımda olan ve desteklerini hissettiğim sevgili eşime ve değerli aileme,

Büyük bir aile olduğumuz tüm klinik çalışanlarımıza ayrı ayrı teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Fatma Kübra Gül Çiftçi

2023

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	VI
KISALTMA VE SİMGELER.....	VII
ÖZET	1
ABSTRACT	5
1. GİRİŞ VE AMAÇ	9
2. GENEL BİLGİLER.....	11
2.1. PSORİASİS TANIM.....	11
2.2. TARİHÇE.....	11
2.3. EPİDEMİYOLOJİ.....	12
2.4. ETİYOLOJİ.....	12
2.4.1. Genetik Faktörler.....	12
2.4.2. Tetikleyici Faktörler.....	13
2.4.2.1. Mikrobiyata ve Enfeksiyonlar	13
2.4.2.2. Endokrin Faktörler	14
2.4.2.3. İlaçlar.....	15
2.4.2.4. Sigara ve Alkol Kullanımı.....	15
2.4.2.5. Psikojenik Stres	16
2.4.2.6. Diyet	16
2.4.2.7. Travma	17
2.4.2.8. Ultraviyole.....	17
2.5. PATOGENEZ	17
2.5.1. Psoriasis patogenezinde rolü olan hücreler	18
2.5.1.1. Dendritik hücreler	18
2.5.1.2. Lenfositler	18
2.5.1.3. Keratinositler	19
2.5.1.4. Nötrofiller.....	20
2.5.1.5. Makrofajlar.....	20
2.5.1.6. Doğal öldürücü (NK) hücreler	20
2.5.2. Patogeneizde rolü olan sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptidler.....	20
2.6. KLİNİK BULGULAR	22

2.6.1.	Kronik plak psoriasis (Psoriasis vulgaris)	22
2.6.2.	Guttat psoriasis	23
2.6.3.	Püstüler psoriasis	23
2.6.3.1.	Generalize püstüler psoriasis	23
2.6.3.2.	Palmoplantar püstüler psoriasis	24
2.6.3.3.	Akrodermatitis Continua Hallopeau	25
2.6.4.	Eritrodermik psoriasis	25
2.7.	ÖZEL ALANLAR	25
2.7.1.	Palmoplantar psoriasis	25
2.7.2.	İnvers (Fleksural/İntertrijinöz psoriasis)	25
2.7.3.	Saçlı deri psoriasis	26
2.7.4.	Yüz psoriasis	26
2.7.5.	Oral mukoza	26
2.7.6.	Tırnak psoriasis	26
2.8.	HİSTOPATOLOJİ	27
2.9.	AYIRICI TANI	27
2.10.	KOMORBİDİTELER	28
2.10.1.	Psoriatik artrit	28
2.10.2.	Obezite	29
2.10.3.	Metabolik sendrom	29
2.10.4.	Diyabet	30
2.10.5.	Hipertansiyon	30
2.10.6.	Dislipidemi	30
2.10.7.	Kardiyovasküler hastalıklar	31
2.10.8.	Psikiyatrik hastalıklar	31
2.10.9.	Malignite	31
2.10.10.	İnflamatuvar bağırsak hastalıkları	32
2.11.	TEDAVİLER	33
2.11.1.	Topikal Tedaviler	33
2.11.1.1.	Topikal kortikosteroidler	33
2.11.1.2.	Vitamin D analogları	34
2.11.1.3.	Tazaroten	34
2.11.1.4.	Kalsinörin inhibitörleri	35
2.11.1.5.	Salisilik asit	35
2.11.1.6.	Antralin (Ditranol)	36
2.11.1.7.	Katran	36

2.11.1.8.	Nemlendiriciler.....	36
2.11.2.	Fototerapi	37
2.11.3.	Konvansiyonel Sistemik Tedaviler	37
2.11.3.1.	Asitretin.....	37
2.11.3.2.	Metotreksat.....	38
2.11.3.3.	Siklosporin	38
2.11.4.	Biyolojik ilaçlar.....	39
2.11.4.1.	Efalizumab	40
2.11.4.2.	Etanersept.....	40
2.11.4.3.	İnfliksimab	40
2.11.4.4.	Adalimumab	41
2.11.4.5.	Sertolizumab pegol.....	41
2.11.4.6.	Ustekinumab.....	41
2.11.4.7.	Sekukinumab.....	41
2.11.4.8.	İksekizumab	42
2.11.4.9.	Brodalumab	42
2.11.4.10.	Guselkumab.....	42
2.11.4.11.	Risankizumab	42
2.11.4.12.	Tildrakizumab	42
3.	GEREÇ VE YÖNTEM	43
4.	BULGULAR	45
4.1.	Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri.....	46
4.3.	Çalışma Gruplarının Klinik ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması	54
4.4.	Çalışma Gruplarının Biyolojik İlaç Tedavilerine Göre Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması	60
4.5.	Birden Fazla Biyolojik İlaç Alan Hastalarda İlaç Değişimine Etki Eden Olası Risk Faktörlerinin Analizi	66
5.	TARTIŞMA	72
6.	SONUÇ	89
7.	KAYNAKLAR.....	97
8.	ÖZGEÇMİŞ	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çalışma hastalarının demografik özellikleri

Tablo 2: Çalışma hastalarının klinik karakteristik özellikleri

Tablo 3: Çalışma hastalarının eşlik eden hastalıkları

Tablo 4: Çalışma hastalarının psoriasise eşlik eden komorbiditeleri

Tablo 5: Çalışma hastalarının tedavi özellikleri

Tablo 6: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

Tablo 7: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların dermatolojik klinik özelliklerine göre karşılaştırılması

Tablo 8: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların eklem tutulumuna göre karşılaştırılması

Tablo 9: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırılması

Tablo 10: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların eşlik eden komorbiditeler açısından karşılaştırılması

Tablo 11: Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların kullandığı ilaçlar

Tablo 12: Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların ilaçta kalım süreleri

Tablo 13: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların ilk kullanılan biyolojik ilaca göre karşılaştırılması

Tablo 14: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların ilk kullanılan biyolojik ilaca ek olarak aldıkları konvansiyonel tedaviye göre karşılaştırılması

Tablo 15: Tek değişkenli modelde ilaç değişimi ile ilişkili risk faktörleri

Tablo 16: Çok değişkenli modelde ilaç değişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Araştırmaya dahil edilen hastaların akış şeması

Şekil 2: Çalışma hastalarının kullanılan ilk biyolojik ilaca göre dağılımı

Şekil 3: Güncel kullanılan biyolojik ilaçlar

Şekil 4: Çalışma hastalarının biyolojik tedavi değişim özellikleri

Şekil 5: Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların aldıkları biyolojik ilaç sayısına göre dağılımı

Şekil 6: Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta ilk biyolojik ilacın kesilme sebepleri

Şekil 7: Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta ikinci biyolojik ilacın kesilme sebepleri

Şekil 8: Çalışma hastalarında ilaç değişimi ile ilgili karar ağacı

KISALTMA VE SİMGELER

α : Alfa

β : Beta

γ : Gama

$\gamma\delta$ T hücre: Gama/delta T hücre

ACP1: Sitoplazmik adaptör protein1

AKŞ: Açlık kan şekeri

ANA: Anti nükleer antikor

CCHCR: Coiled-coil α -helical-rodprotein

CEC: Kolesterol akış kapasitesi (Cholesterol efflux capacity)

CDSN: Korneodesmosin

CLA: Kutanöz lenfositle ilişkili antijen

CH: Crohn hastalığı

CRP: C reaktif protein

dbUVB: Dar band ultraviyole B

DGD: Doktorun global değerlendirmesi

DC: Dendritik hücre

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiribo nükleik asit

DYKI: Dermatolojik yaşam kalite indeksi

EMA: Avrupa ilaç kurumu

ERAP1: Endoplazmik retikulum aminopeptidaz1

FBF: Fibroblast büyüme faktörü

FDA: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (Food and Drug Administration)

GPP: Generalize püstüler psoriasis

HDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HLA: İnsan lökosit antijen
HT: Hipertansiyon
ICAM: Intraseküller adezyon molekülü
IFN: İnterferon
Ig: İmmünoglobulin
IL: İnterlökin
ILCs: Doğal lenfoid hücreler
KAH: Koroner arter hastalığı
KOAİ: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KVH: Kardiyovasküler hastalık
LFA: Lenfosit fonksiyonuyla ilişkili antijen
mab: Monoklonal antikor
MHC: Major histokompatibilite kompleksi
mRNA: Mesajcı ribo nükleik asit
MS: Metabolik sendrom
MTX: Metotreksat
NK: Doğal öldürücü hücreler
PASI: Psoriasis alan ve şiddet indeksi (PASI: Psoriasis Area Severity Index)
PPPP: Palmoplantar püstüler psoriasis
PSORS: Psoriasis yatkınlık
PUVA: Psoralen + Ultraviyole A
RAR: Retinoik asit reseptörleri
RXR: Retinoid X reseptörleri
Tbc: Tüberküloz
Tc: T sitotoksik
TCR: T hücre reseptörü

TG: Trigliserid

TGF: Transforme edici büyüme faktörü

Th: Yardımcı T lenfosit

TNF- α : Tümör nekrozis faktör alfa

Treg: T regülatuar

UV: Ultraviyole

UVA: Ultraviyole A

UVB: Ultraviyole B

ÜK: Ülseratif kolit

VKİ: Vücut kitle indeksi

VYA: Vücut yüzey alanı

8-MOP: 8-Metoksipsoralen

ÖZET

Psoriasis tanısı ile en az iki farklı biyolojik ilaç alan hastaların tek biyolojik ilaç alan hastalarla klinik ve demografik özelliklerinin retrospektif olarak karşılaştırılması

Giriş ve Amaç: Psoriasis tüm dünyada sıklığı ortalama %2-4 arasında değişen, primer olarak deriyi tutan ancak eklemleri de etkileyebilen, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar gibi birçok komorbiditenin eşlik edebildiği kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır. Başlıca tedavi seçenekleri; topikal tedaviler, fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ilaçlardır. Hastaların yaklaşık %20'si orta veya şiddetli tutulumla karakterize olup bu hastalarda öncelikle metotreksat, siklosporin veya asitretin gibi sistemik konvansiyonel tedaviler ve/veya fototerapi bunların kontrendike olduğu, kullanılmadığı veya başarısız olduğu durumlarda biyolojik ilaçlar kullanılmaktadır. Biyolojik ilaçlar hastalık patogenezinde kritik rolü olan sitokinleri inhibe ederek hedefe yönelik tedavi şansı sunarlar. Bu ilaçların psoriasis tedavisinde kullanılmasıyla tedavide yeni bir çağ açılmıştır. Bazı hastalarda artık tek ilaçla hastalıksız deri hedefine ulaşılabilir. Ancak bazı hastalarda primer ya da sekonder yanıtsızlık gibi nedenlerle ilaç değişikliği ihtiyacı doğmaktadır. Hastalar arasındaki bu yanıt farklılığının sebepleri henüz bilinmemektedir.

Bu çalışma ile İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psoriasis Polikliniği'nde takip edilen tek biyolojik ilaç kullanan hastalar ile birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılarak birden fazla ilacın kullanıldığı hastalarda ilaç değişikliğine etki eden faktörlerin araştırılması ve bağımsız risk faktörlerinin tespit edilmesi planlandı.

Gereç ve Yöntem: İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psoriasis Polikliniği'nde Ocak 2005 ile Kasım 2022 tarihleri arasında takipli olan ve psoriasis tanısı ile biyolojik ilaç tedavisi verilen hastaların dosyaları retrospektif olarak tarandı.

Tüm hastalar için yaşı, cinsiyeti, takip süresi, hastalık süresi, psoriasis başlangıç yaşı, ilk biyolojik ilaç başlangıç yaşı, ilk biyolojik ilaç öncesi hastalık süresi, sigara ve alkol kullanımı, ailede psoriasis öyküsü, ek psoriasis alt tipi, saçlı deri, palmoplantar bölge, genital bölge, tırnak tutulumu, eşlik eden hastalıklar (üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tiroid

hastalığı, periferik sinir hastalığı, hepatit B taşıyıcılığı, vitiligo, pulmoner hastalık), komorbiditeler (psoriatik artrit, psikiyatrik hastalık, malignite öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite, koroner arter hastalığı, hepatosteatoz, serebrovasküler olay), psoriatik artrit şekli, psoriatik artrit tutulum zamanı, biyolojik ilaçtan önce kullandığı konvansiyonel tedaviler, fototerapi öyküsü, sırasıyla kullanılan biyolojik ilaçlar, biyolojik ilaç öncesi bazal PASI değeri, biyolojik ilaç kesilme nedenleri kaydedildi. Hastalar tek biyolojik ilaç kullananlar ve birden fazla biyolojik ilaç kullananlar olmak üzere iki gruba ayrılarak kaydedilen parametreler karşılaştırıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri normal dağılıma uygunluğuna bağlı olarak tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, çeyrekler açıklığı, minimum, maksimum) ile değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testiyle ve grafiksel incelemelerle kontrol edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılıma uyuyorsa Student t-test, uymuyorsa Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Biyolojik ilaç değişikliği için bağımsız risk faktörlerini saptamak amacıyla multivariate analizi olarak lojistik regresyon analizi kullanıldı. Univariante analizlerde $p < 0,20$ olarak saptanan değişkenler multivariate analize dahil edildi. Çalışma hastalarında ilaç değişimi ile ilgili istatistiksel tahmin etme yöntemi olarak CRT metodu ile yapılan karar ağacı kullanıldı. Sonuçların istatistiki anlamlılığı için $p < 0,05$ sınır kabul edildi.

Bulgular: Çalışmamıza dahil edilen 314 hastanın 185'i (%58,9) tek biyolojik ilaç kullanan grubu, 129'u (%41,1) ise birden fazla farklı biyolojik ilaç kullanan grubu oluşturmaktaydı.

Birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda tek biyolojik ilaç alan hastalara göre başlangıç PASI değeri, eritrodermi sıklığı, tırnak tutulumu, psoriatik artrit, daktilit, deri tutulumunun eklem tutulumundan önce başlaması, diabetes mellitus, obezite, dislipidemi, hepatosteatoz, ilk biyolojikle birlikte konvansiyonel tedavi alma istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hastalık süresi, takip süresi, başlangıç PASI değeri, tırnak tutulumu, eritrodermi öyküsü, psoriatik artrit, daktilit, kardiyovasküler/metabolik komorbidite, obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, hepatosteatozu olanlarda ilaç değişimi yapılma ihtimali pozitif yönde, psoriasis başlangıç

yaşı ise negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Çok değişkenli indirgenmiş modelde ilaç değişikliği yapılan ve yapılmayan grubu ayırmada erken başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi almanın anlamlı bağımsız ayırıcı etkisi gözlemlendi.

Forward LR metodu kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörmeye eritrodermi en yüksek etki düzeyine sahip bağımsız faktör olarak saptandı.

Psoriasis başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi alınması birlikte değerlendirildiğinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörü doğruluk oranı %68,5 olarak bulundu.

İlaç değişikliği yapılan grupta hastaların ilk biyolojik ilaçlarının kesilme nedenleri değerlendirildiğinde, ilk biyolojik ilaçların en sık sekonder yanıtızlık (n:62, %48,1) nedeniyle kesildiği saptandı. Bunu sırayla yan etki (n: 22, %17,1) ve primer yanıtızlık (n:20, %15,5), sosyal nedenler (n:14, %11) (kendi isteği, gebelik, farklı bir yere taşınma), eklem etkisizliği (n:7, %5,4) ve komorbidite (n:4, %3,1) izlemekteydi.

İlaç değişikliği yapılan grupta hastaların kullandıkları ikinci biyolojik ilaçlar da en sık sekonder yanıtızlık (n:29, %37,6) nedeniyle kesilmişti. Bunu sırayla yan etki (n: 14, %18,2), primer yanıtızlık (n: 13, %17), eklem etkisizliği (n:11, %14,2), sosyal nedenler (n:10, %13) (kendi isteği, gebelik, taşınma) izlemekteydi

Hastalar kullandığı ilk biyolojik ilaca göre karşılaştırıldığında etanersept, adalimumab, sertolizumab açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. İnfliksımab ve efalizumab birden fazla biyolojik ilaç alan grupta, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab ve anti-IL23 inhibitörleri (guselkumab ve risankizumab) tek biyolojik ilaç alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde ilk kullanılan biyolojik olarak daha yüksek sıklıkta bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda psoriasis başlangıç yaşının küçük olması, psoriatik artrit varlığı, eritrodermi öyküsü, kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite varlığı ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi alınması ilaç değişikliğine yol açabilen bağımsız risk faktörleri olarak tespit edildi. Dermatoloji uzmanları psoriasis hastalarını tedavi ederken bu risk faktörlerinden en az birine sahip olan hastalarda biyolojik ilaç değişikliği gerekebileceğini öngörmelidir. Sürdürülebilir bir tedavi için her psoriasisli hastanın tedavisi yönetilirken psoriatik artrit açısından başlangıçta ve periyodik olarak sorgulanmalı, kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditeler yönünden taranmalı, şüphelenilen her durumda ilgili branşlara yönlendirilerek değiştirilebilir risk faktörlerinin kontrolü sağlanmalıdır.

Dr. Fatma Kübra GÜL ÇİFTÇİ

Uzmanlık Tezi

İstanbul 2023

ABSTRACT

Comparison of Clinical and Demographic Characteristics of Patients with Psoriasis Receiving a Single Biologic Agent and those Receiving at Least Two Different Biologic Agents: A Retrospective Study

Introduction and Objective: Psoriasis is a chronic inflammatory systemic disease that primarily affects the skin but can also involve the joints, with a prevalence ranging from 2% to 4% worldwide. It is often associated with various comorbidities such as obesity, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, cardiovascular diseases, and psychiatric disorders. The main treatment options include topical therapies, phototherapy, conventional systemic therapies, and biologic agents. Approximately 20% of patients have moderate to severe involvement, for whom conventional systemic therapies such as methotrexate, cyclosporine, or acitretin, and/or phototherapy are primarily used initially. However, in cases where these agents are contraindicated, inappropriate or unsuccessful, biological drugs, which are targeted therapies by inhibiting cytokines that play a critical role in the pathogenesis of the disease, are used. A new era has opened in psoriasis with the use of biological drugs. Some patients can now achieve disease-free skin with a single medication. However, some patients require switching due to primary or secondary unresponsiveness. The reasons for this different response among patients are still unknown.

This study aims to compare the clinical and demographic characteristics of patients receiving a single biologic agent with those receiving multiple biologic agents at the Psoriasis Clinic of Istanbul Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology. The study also aims to investigate factors influencing switching and determine independent risk factors in patients receiving multiple biological agents.

Materials and Methods: The medical records of patients diagnosed with psoriasis who were under follow-up and received biologic therapy between January 2005 and November 2022 at the Psoriasis Clinic of Istanbul Faculty of Medicine, Department of Dermatology and Venereology, were retrospectively reviewed. Various parameters were recorded for all patients, including age, gender, duration of follow-up, duration of the disease, age at onset of psoriasis, age at initiation of the first biologic agent, duration of the

disease before the first biologic agent, smoking and alcohol use, family history of psoriasis, additional psoriasis subtypes, involvement of scalp, palmoplantar region, genital area, and nail, associated diseases (uveitis, inflammatory bowel disease, thyroid disease, peripheral nerve disease, hepatitis B carrier status, vitiligo, pulmonary disease), comorbidities (psoriatic arthritis, psychiatric disorders, history of malignancy, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, obesity, coronary artery disease, hepatosteatosi, cerebrovascular events), subtype of psoriatic arthritis, time of psoriatic arthritis involvement, conventional therapies used before biologic agents, history of phototherapy, sequentially used biologic agents, baseline PASI (Psoriasis Area and Severity Index) score before biologic agents, and reasons for discontinuation of the biologic agents. The patients were divided into two groups: those receiving a single biologic agent and those receiving multiple biologic agents.

The recorded parameters were compared between the two groups. Statistical analysis was performed using SPSS 22.0 (Statistical Packages of Social Sciences). Descriptive statistical methods (mean, standard deviation, median, frequency, percentage, interquartile range, minimum, maximum) were used to evaluate the study data. The normal distribution of quantitative data was assessed using the Shapiro-Wilk test and graphical examinations. The chi-square test and Fisher's exact probability test were used for the comparison of categorical data. If continuous data followed a normal distribution, Student's t-test was applied; otherwise, the Mann-Whitney U test was used for comparison. Logistic regression analysis was employed to determine independent risk factors of switching in patients receiving multiple biologic agents.

Results: A total of 314 patients diagnosed with psoriasis and receiving biologic therapy were included in the study. Among them, 185 patients (58.9%) received a single biologic agent, while 129 patients (41.1%) received multiple biologic agents.

In the group receiving multiple biological drugs, compared to the group receiving a single biological drug, statistically significant differences were found in the baseline PASI score, frequency of erythroderma, nail involvement, psoriatic arthritis, dactylitis, earlier onset of skin involvement before joint involvement, diabetes mellitus, obesity, dyslipidemia, hepatosteatosi, and the use of conventional treatment alongside the first biological drug.

Univariate logistic regression analysis revealed that disease duration, follow-up duration, baseline PASI score, nail involvement, history of erythroderma, psoriatic arthritis, dactylitis, cardiovascular/metabolic comorbidity, obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia, and hepatosteatosi s were positively associated with the likelihood of switching biologic medication, while the age of psoriasis onset showed a negative association.

In the multivariate reduction model, the significant independent differentiating factors associated with switching of biologic drug were early age of onset of psoriasis, psoriatic arthritis, history of erythroderma, at least one cardiovascular and/or metabolic comorbidity, and receiving additional conventional treatment with the first biological drug.

In the multivariate logistic regression analysis using the Forward LR method, erythroderma was identified as the independent factor with the highest predictive power for switching.

When early age of onset of psoriasis, psoriatic arthritis, erythroderma, cardiovascular and/or metabolic comorbidity, and receiving additional conventional treatment with the first biological drug were evaluated together, the predictive accuracy rate for switching was found to be 68.5%.

Among patients who switched medication, the most common reason for discontinuing the first biological drug was secondary treatment failure (n=62, 48.1%). This was followed by adverse effects (n=22, 17.1%), primary treatment failure (n=20, 15.5%), social reasons (n=14, 11%) such as patient preference, pregnancy, relocation, ineffectiveness in the joint (n=7, 5.4%), and comorbidity (n=4, 3.1%).

In the group where switching occurred, the second biological drug used by patients was most frequently discontinued due to secondary treatment failure (n=29, 37.6%). This was followed by adverse effects (n=14, 18.2%), primary treatment failure (n=13, 17%), ineffectiveness in joint involvement (n=11, 14.2%), and social reasons (n=10, 13%) such as patient preference, pregnancy, relocation.

When comparing patients based on their first biological drug used, no statistically significant differences were found between the two groups for etanercept, adalimumab, and certolizumab. Infliximab and efalizumab were more frequently used as the initial biological drug in the group receiving multiple biological drugs, while ustekinumab, secukinumab, and anti-IL23 inhibitors (guselkumab and risankizumab) were statistically significantly more common as the first biological drug in the group receiving a single biological drug.

Conclusions: This retrospective study provides insights into the clinical and demographic characteristics of patients receiving a single biologic agent versus multiple biologic agents for psoriasis treatment. Younger age of onset of psoriasis, presence of psoriatic arthritis, history of erythroderma, at least one cardiovascular and/or metabolic comorbidity, and receiving additional conventional therapy with the first biologic were identified as independent risk factors for drug switching. Therefore, to act prudently as a dermatologist, we recommended to screen each patient for cardiovascular and/or metabolic comorbidities, control modifiable risk factors, and assess psoriatic arthritis at baseline and periodically thereafter. When suspected, patients should be referred to relevant specialists.

Master Thesis

Istanbul 2023

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis tüm dünyada sıklığı ortalama %2-4 arasında değişen, primer olarak deriyi tutan ancak eklemleri de etkileyebilen, obezite, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, kardiyovasküler hastalıklar, psikiyatrik hastalıklar gibi birçok komorbiditenin eşlik edebildiği kronik inflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1). Başlıca tedavi seçenekleri; topikal tedaviler, fototerapi, sistemik konvansiyonel tedaviler ve biyolojik ilaçlardır. Tedavi seçiminde bütünsel bir yaklaşımla hastalığın şiddeti, tutulum bölgeleri, yaygınlığı, ek komorbiditeler, kullanılan ek ilaçların yanı sıra hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastaların %20'si orta veya şiddetli tutulumla karakterize olup bu hastalarda metotreksat, siklosporin veya asitretin gibi sistemik konvansiyonel tedaviler ve/veya fototerapi, bunların kontrendike olduğu, kullanılmadığı durumlarda veya bu tedavilerin başarısız olduğu hastalarda biyolojik ilaçlar kullanılmaktadır (2).

Biyolojik ilaçlar psoriasis patogeneğinde yer alan baskın olduğu gösterilmiş yollardaki proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini engelleyerek inflamasyon döngüsünü kırmayı hedefler. Yani hedefe yönelik aktivite gösterirler. Bugün psoriasis tedavisinde ülkemizde aktif olarak kullanılan biyolojik ilaçlar TNF alfa inhibitörleri, interlökin 12-23 inhibitörü, interlökin 17 inhibitörleri ve interlökin 23 inhibitörleridir (3). Genel olarak basamaklı bir yaklaşımla biyolojik ilaç tedavisi aşamasına gelen hastalarda bir biyolojik ilaçla başarısızlık olursa diğerine geçilmektedir. Ancak hangi biyolojik ilacın ilk başlanması gerektiği bilinmemektedir. Aynı klinik fenotipe sahip olduğu düşünülen bazı hastalarda ilk biyolojik ilaçla yüksek etkinlik sağlanırken bazı hastalarda tedavi primer ya da sekonder olarak başarısız olur. Hatta bu hastalarda bazen birden fazla biyolojik ilacın başarısızlık nedeniyle değiştirilmesi gerekir. Medikal tedavini bireyselleştirilmesi yaklaşımının tıp dünyasında kabul görmesiyle beraber her hasta için en uygun tedavinin en baştan belirlenmesi çabası, birden fazla biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalarda ilaçların başarısızlığını etkileyen faktörlerin neler olduğunu, bunların öngörülebilme ya da kontrol edilebilme potansiyelini merak konusu yapmıştır. Henüz bu konu sınırlı sayıda güncel çalışmada araştırılmıştır.

Bu çalışma ile İstanbul Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psoriasis Polikliniği'nde takip edilip biyolojik tedavi verilen hastalar retrospektif olarak değerlendirilecektir. Tek biyolojik ilaç ile hastalığı kontrol altına alınan hastalar ile birden

fazla biyolojik ilaç kullanmak durumunda kalan hastaların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılarak birden fazla ilacın başarısız olduğu hastalarda ilaç değişikliğine etki eden bağımsız risk faktörlerin araştırılması planlanmıştır.

Sistemik tedavi endikasyonu konulan psoriasis hastalarında öncelikle metotreksat, siklosporin ve asitretin gibi konvansiyonel sistemik tedaviler ve/veya fototerapi, bunların kontrendike olduğu, kullanılamadığı durumlarda veya bu tedavilere dirençli hastalarda biyolojik ilaçlar kullanılmaktadır. Hedefe yönelik ilaçlar olan biyolojik ilaçlar her hastada farklı başarı sonuçları gösterebilmektedir. Hastaların bir kısmında başlanan biyolojik ilaç etkili olup uzun seneler bu başarıyı korumaktadır. Bazı hastalarda ise birden fazla aynı ya da farklı etki mekanizmasına sahip biyolojik ilacın değiştirilmesi gerekmektedir.

Psoriasis tedavisinde biyolojik ilaçlar dünyada ve ülkemizde görece yakın tarihte kullanıma girmiş olup, giderek kullanımları yaygınlaşmaktadır. Hedefe yönelik etki etmelerine rağmen her hastada tedavi sonuçları farklı olmaktadır; primer etkisizlik, sekonder etkisizlik ya da uzun süreli etkililik görülebilmektedir. Bu durum bazı hastalarda ilk biyolojik ilaç ile hastalığın kontrolünü sağlarken bir kısmında birden fazla biyolojik değişikliği ile sonuçlanmaktadır. Bu çalışma ile bu sonuçlara etki eden faktörlerin araştırılması amaçlanmıştır. Daha önceki çalışmalar incelendiğinde literatürde bakıldığında kadın cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi ve sigara içme gibi faktörlerin biyolojik ilaçlara verilen yanıtta azalmaya neden olabildiği bildirilmiştir. Biz de hastaların demografik özelliklerini, alışkanlıklarını, komorbiditelerini, hastalık süresini, hastalık fenotipini, daha önce aldıkları tedavileri inceleyerek bunların ilaç değişikliğine olan etkilerini araştırmayı planladık. Uzun yıllardır biyolojik ilaç kullanan ve önemli deneyimi olan kliniğimizin verileri genel olarak faz çalışmalarında dışlanmış olan farklı fenotipe sahip ya da çoklu komorbiditesi olan hastaların da dahil edilmesiyle tüm hastalardaki sonuçları ortaya koyabilecek, böylece bireyselleştirilmiş tıp anlayışına paralel olarak her bir hastanın tedavisine başlarken sonuca etki edebilecek risk faktörlerine edebilecek risk faktörlerine göre hastaların bu risk faktörlerine yönelik önceden değerlendirilip, değiştirilebilir risk faktörlerini önlemede dermatologlara düşen görevi vurgulayacaktır. Ayrıca bir araştırma makalesi olarak sonuçlarımızı dünya literatürüne sunmayı planlamakta böylece tüm dermatoloji hekimlerine ulaşabilmeyi hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS TANIM

Psoriasis toplumda sık görülen, genetik ve immün aracılı mekanizmalarla multifaktöriyel olarak ortaya çıkan, atak ve remisyon dönemleriyle seyreden kronik inflamatuvar bir hastalıktır. En sık görülen formu olan kronik plak psoriasis vücudun herhangi bir yerinde ortaya çıkabilmekle beraber genellikle diz, dirsek, saçlı deri, lumbosakral bölge ve ekstremitelerde ekzansörlerinde yerleşen eritemli, gümüşü beyaz skuamli plaklarla karakterizedir (4).

Deri tutulumunun yanı sıra eklem ve tırnak tutulumu hastaların yaşam kalitesini etkileyen önemli morbidite sebeplerindendir. Obezite, hipertansiyon, hiperlipidemi, diabetes mellitus, metabolik sendrom, kardiyovasküler ve psikiyatrik hastalıklar gibi çeşitli komorbiditeler psoriasise eşlik edebilmektedir. Geçmişte sadece deriye sınırlı kabul edilen psoriasis, bu gelişmeler ışığında günümüzde deri bulgularının ötesinde birçok komorbiditenin eşlik ettiği kronik sistemik inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (5). Hastalığın önemine dikkat çekmek için WHO 67. Dünya Sağlık Toplantısı'nda psoriasis majör bir sağlık sorunu olarak kabul edilmiştir (6).

2.2. TARİHÇE

Psoriasis insanlık tarihi kadar eski bir hastalık olup Yunanca kaba, kabuklu anlamına gelen "Psora" kelimesinden türetilmiştir. Hastalık ilk olarak Hipokrat (M.Ö. 460-377) tarafından tanımlanmış ve '*Corpus Hippocratum*' da psoros terimi psoriasis ve lepra için kullanılmıştır. Robert Willian, 1798'de psoriasis ve leprayı "Lepra Greacorum" ve "Psoralepra" adlarıyla iki ayrı antite olarak tanımlamıştır. 1841'de Ferdinand Ritter von Hebra bu iki hastalığın ayrımını yaparak psoriasisin ayrı bir hastalık olduğunu bildirmiş ve 'Psoriasis' ismini bu hastalığa veren ilk kişi olmuştur (7).

2.3. EPİDEMİYOLOJİ

Psoriasis prevalansı coğrafik ve etnik gruplar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. Dünya genelinde prevalansının yaklaşık %2-4 olduğu düşünülmektedir (1). Michalek ve ark. tarafından yapılan geniş çaplı bir sistematik derlemede psoriasis prevalansının erişkinlerde %0.51-11.43 çocuklarda ise %0 ile %1,37 arasında olduğu bildirilmiştir (8). Kadın ve erkek cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (1, 9). Bazı çalışmalarda kadınlarda daha erken başladığı raporlansa da bunun şu an için genel geçerliliği yoktur (10). Psoriasis herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. Hastalık başlangıç yaşı 30-39 ile 50-69 yaşları arasında iki pik yapmaktadır (1).

2.4. ETİYOLOJİ

Eskiden psoriasis patogeneğinde primer olarak keratinosit hiperproliferasyonu ile karakterize edilirken, günümüzde T lenfositler, dentritik hücreler ve çeşitli sitokinlerin rol oynadığı kompleks immün aracılı hastalık olarak bilinmektedir. Hastalığın yatkın genetik zeminde çevresel faktörlerin etkisiyle geliştiği düşünülmektedir.

2.4.1. Genetik Faktörler

Yapılan farklı çalışmalar ile psoriasis etiyojisinde genetik faktörlerin önemli bir rol oynadığı uzun zamandır bilinmektedir. Aile bazlı popülasyon çalışmalarında ebeveynlerden birinde psoriasis olması durumunda çocukta hastalık gelişme riski %14-16, her iki ebeveynde de hastalık olması durumunda risk %41-50, kardeşlerden birinde psoriasis olması durumunda ise risk %6-8 olarak bulunmuştur (11, 12). Yapılan ikiz çalışmalarında psoriasis konkordansı monozigotik ikizlerde %35-72, dizigotik ikizlerde %12-23 olarak bulunmuştur (13, 14).

Psoriasisin genetik zeminde geliştiğini düşünen görüşler 1986'da yapılan bir çalışmada psoriasis ve psoriatik artrit hastalarının yaklaşık %40'ının birinci derece akrabalarında aile öyküsünün olması ile de desteklenmiştir (15).

Tüm genomu kapsayan bağlantı taramaları ile psoriasisle ilgili birçok gen lokusu saptanmıştır. Çoğu immün yanıtı, bir kısmı ise keratinosit diferansiasyon ve proliferasyonunu etkileyen “psoriasis duyarlılık genleri” (PSORS 1-13) hastalıktaki genetik riskin büyük çoğunluğunu oluşturmaktadır (16). Bu bölgelerden en önemlisi, 6p21.3’de yerleşen majör histokompatibilite kompleksi (MHC) bölgesinde yer alan genetik riskin %35-50’sini oluşturan insan lökosit antijeni (HLA) HLA-Cw*0602’dir (16-20). HLA-Cw6 geni PSORS1 lokusunda yer alan erken başlangıçlı plak tip, daha şiddetli seyir ve guttat psoriasis ile ilişkili bulunmuştur (16, 17). Yine bu lokusta yer alan coiled coil helical rod protein 1 (CCHCR1) ve korneodesmosin (CDSN)’in keratinosit proliferasyonu için regülatuar rolü olduğu gösterilmiştir (21).

Psoriasisle ilişkili diğer bir gen endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (ERAP1) genidir. ERAP1’in kodladığı enzim, peptid antijenleri keserek immün sistem hücrelerine sunulmak üzere MHC-1 molekülüne yükler ve antijen sunumunu artırır. Ayrıca HLA-Cw6 ile etkileşime girerek HLA-Cw6 pozitif bireylerde psoriasis yatkınlığını artırır (22).

Püstüler psoriasis alt tipinde ise AP1S3, CARD14 ve IL36RN gibi farklı genetik mutasyonlar saptanmıştır (23).

2.4.2. Tetikleyici Faktörler

Yapılan birçok çalışmada çevresel faktörler ve yaşam tarzı alışkanlıkları ile epigenetik modifikasyonların hastalık patogenezinde önemli olduğu vurgulanmıştır (24).

2.4.2.1. Mikrobiyata ve Enfeksiyonlar

Son zamanlarda, mikrobiyotanın farklı hastalıklarda, özellikle otoimmün veya immün aracılı durumlardaki rolüne dikkat çekilmektedir. Bu tür hastalıkların arasında ilişkisi en belirgini inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH) olan Crohn hastalığı’dır (25). CH’da psoriasis gelişme riski genel popülasyona göre daha yüksek olup tam tersi psoriasis hastalarında da CH gelişme riski daha yüksektir (24-26). Sağlıklı bir insanda deride, mukozalarda (bağırsaklar, üst solunum yolları, ürogenital sistem) farklı mikroorganizmaların (virüsler, bakteriler ve mantarlar) bir arada bulunması bağışıklık sistemi hücreleri ile immünolojik bir denge oluşturur. Bu mikrobiyotanın herhangi bir şekilde bozulması sonucu mikroorganizmaların bazı metabolitleri ile immün sistem yanıtı uyarılabilir (25).

Psoriasisde deri mikrobiyomu ile ilgili sınırlı sayıda çalışma mevcut olup sonuçlar tam örtüşmese de ağırlıklı olarak lezyonel deride *Propionibakterium* yoğunluğunun azaldığı ve *Streptokok* yoğunluğunun arttığı görülmektedir. Yine *Malessezia* türlerinin azaldığı ve alt tiplerinin dağılımının değiştiği saptanmıştır (25, 27).

Guttat psoriasisın sıklıkla streptokokal enfeksiyon sonrası tetiklendiği iyi bilinmekte olup, yapılan çalışmalar tonsillerdeki streptokokların aynı zamanda kronik plak psoriasisın başlangıcında tetikleyici bir faktör olabileceğini, intestinal bakterilerin ise psoriasis başlangıcında ve kronikleşmesinde rollerinin olabileceğini ortaya koymuştur (24).

Psoriasis ve PsA hastalarının bağırsak mikrobiyotası ile ilgili çalışmalarda daha az sayıda aktinobakteri içerdikleri bulunmuştur (28, 29). Aktinobakteriler özellikle *Bifidobacterium* türlerinin Treg hücreleri indüklemeye, intestinal inflamasyonu azaltma ve otoimmüniteyi baskılama gibi immün sistem üzerinde koruyucu rolleri bulunmaktadır (27). Groeger ve ark yaptığı randomize, plasebo kontrollü, çift kör bir çalışmada *Bifidobacteria* infantisin oral yolla 6-8 hafta alınmasıyla tedavi öncesi inflamatuvar belirteçleri yüksek olan psoriasis hastalarında tedavi sonrası CRP ve TNF- α düzeylerinin normale döndüğü saptanmıştır (30). 1930'da ilk Stokes ve Pillsbury tarafından kişisel deneyimlerine dayanarak emosyonel stres ile sinir sistemi aracılığıyla gastrointestinal sistem regülasyonunun bozulması ile deride bazı hastalıkların alevlenmesi arasındaki ilişki bağırsak-beyin-deri aksı konsepti olarak ortaya atılmıştır. Ürtiker, atopik dermatit, psoriasis gibi hastalıklarda bağırsak-beyin-deri aksı ile ilgili güncel çalışmalar yapılmaktadır (31). Mikrobiyom immün sistem ilişkisi gelecek dönemde daha çok araştırma konusu olup etyopatogenezin daha iyi anlaşılabilmesi ile yeni tedavi olanaklarına da ışık tutacaktır.

2.4.2.2. Endokrin Faktörler

Düşük D vitamini seviyeleri ile psoriasis arasındaki ilişki yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. D vitamininin immunmodulatuar, antioksidan ve antifibrotik etkileri vardır. Psoriasis tedavisindeki immunmodulatuar etkisi nedeniyle psoriasis gibi birçok otoimmün hastalıkta kullanılmasıyla başlanmıştır. Psoriasis tedavisinde kullanılan topikal vitamin D analogları keratinosit maturasyon ve proliferasyonunu baskılamaktadır. Ancak oral D vitamini takviyesi halen tartışma konusudur (32).

Murase ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada gebelikte psoriasis %55 hastada iyileştiği, %21 hastada herhangi bir değişiklik olmadığı, %23 hastada ise kötüleştiği saptanmıştır (33). Gebelikte psoriasis seyrinde düzelme olmasının yüksek östrojen seviyeleri ve Th1/Th2 dengesinin Th2 yönüne kayması ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmalar mevcuttur. Yine bununla tutarlı olarak yüksek östrojen içeren oral kontraseptiflerin psoriasis kliniğinde iyileşmeye yol açtığı, premenstruasyon döneminde ve postmenapozal dönemde ise psoriasis alevlendiği gösterilmiştir (33, 34).

2.4.2.3. İlaçlar

İmikimod, lityum, β -blokörler, ACE inhibitörleri, antimalaryaller, non-streoid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), interferon psoriasis tetiklemekte veya hastalığın alevlenmesine sebep olmaktadır (24, 35). Sistemik kortikosteroidlerin hızla kesilmesi püstüler psoriasis alevlenmeye neden olan bileceği gibi plak psoriasis lezyonlarında da artışa sebep olabilir (36, 37). Yine güncel tedavilerden olan TNF- α antagonistleri, nivolumab ve pembrolizumab gibi anti PD-1 (programmed cell death protein 1) immun kontrol noktası inhibitörleri, bupropion (nikotin reseptör antagonisti), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) antagonistleri ve rituksimab (anti CD-20) ile tetiklenen veya alevlenen psoriasis olguları bildirilmiştir (25). TNF- α antagonistleri tedavide kullanılmakla beraber psoriasis oluşumuna da neden olabilmektedir. Bu durum paradoksal psoriasis olarak adlandırılmaktadır. TNF- α antagonistleri ile inhibisyonu ortadan kalkan ve düzeyi artan IFN- α aracılığı ile paradoksal psoriasis ortaya çıktığı öne sürülmektedir (38).

2.4.2.4. Sigara ve Alkol Kullanımı

Aktif ve pasif sigara içiciliğinin psoriasis için bağımsız risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir. Psoriasis hastalarında normal popülasyona göre daha yüksek oranda sigara kullanımı mevcuttur (25, 39). Psoriasis ve sigara ilişkisi birçok patofizyolojik mekanizmalara dayandırılmıştır. Nikotin IL-12, IL-2, TNF- α , IFN gibi birçok sitokin yolağını aktive etmektedir (40). Aynı zamanda VEGF disfonksiyonuna yol açarak anjiogeneze disregülasyona yol açmaktadır. Bu da sigara, psoriasis ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi açıklayan mekanizmalardan birisidir (39, 40). Ayrıca sigara içeren psoriasis hastalarında sigara içmeyenlere göre hastalığın daha şiddetli seyrettiği ve daha yüksek PASI skorları olduğu gösterilmiştir (41). Yine bu hastalarda TNF- α inhibitörlerinin etkinliğinin daha az olduğu bulunmuştur (42).

Alkol tüketimi ve psoriasis arasındaki ilişki henüz net olmasa da alkol alımı ile çeşitli proinflatuar sitokinlerin üretiminde ve lenfosit proliferasyonunda artış sonucu kronik sistemik inflamasyonun uyarıldığı bilinmektedir (25). Sigara ve alkol kullanımı ile psoriasis arasındaki ilişki, semptom şiddeti ve tedavi üzerindeki etkileri ile ilgili patofizyolojik mekanizmalar henüz tam aydınlatılamamış olup daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

2.4.2.5. Psikojenik Stres

Stres psoriasis için iyi bilinen tetikleyici faktörlerdendir. Literatürdeki birçok çalışmada stres ile hastalığın başlangıç zamanı, rekürrensi ve şiddeti arasında ilişki olduğu bulunmuştur (43-45).

Stres hipotalamustan CRH salınımını artırarak hipofizden ACTH sekresyonu ile adrenal bezden glukokortikoid salınımına yol açar. Aynı zamanda IL-1 β ve IL-6 gibi proinflatuar sitokinlerde artışa neden olur (44). Ancak yapılan çalışmalarda psoriasis hastalarında yüksek stres düzeylerine rağmen düşük tükürük kortizol seviyeleri bulunmuştur. Bu da psoriasis hastalarında strese kortizol yanıtında bozulma olduğunu kanıtlar niteliktedir (44, 45). Strese kortizol cevabı glukokortikoidlerin immunsupresif etkisi nedeniyle patojenik immün yolakların inaktivasyonunda önemlidir. Glukokortikoidler T helper (Th) hücrelerin Th1 hücrelerine dönüşmesini baskılar ve Th2 sitokin üretiminde artışa sebep olur. Psoriasisli hastalarda strese kortizol yanıtı bozulduğu için Th1 yolağı sitokinleri ve inflamasyonda artış, Th2 cevabında azalma söz konusudur (45, 46). Bu da hastalığın patogenezinde önemli rolü olan Th1 yolağının aktivasyonundaki artışa stresin katkısını göstermektedir.

2.4.2.6. Diyet

Serbest yağ asitleri, kırmızı et, basit şekerler ve alkol NLRP3 enflamozomunun aktivasyonu ve TNF- α /IL-23/IL-17 aksının uyarılması, ROS, prostanooid/lökotrienlerde artış, bağırsak disbiyozisinde bozulma ve Treg hücrelerin baskılanması sonucu psoriasis ve komorbiditelerinde artışa yol açmaktadır. Aksine eikosapentaenoik asit (EPA) ve dokosaheksaenoik asit (DHA) gibi çoklu doymamış yağ asitleri, lifli gıdalar, D vitamini, B12 vitamini, selenyum ve probiyotikler proinflatuar yolaklarda baskılanma, Treg hücrelerde artışa yol açarak psoriasis seyrine olumlu katkı sağlamaktadır (47).

2.4.2.7. Travma

Psoriasis başta olmak üzere birçok dermatolojik hastalıkta hasar veya travmayla sağlıklı deride yeni lezyon çıkışının tetiklenmesi Köbner fenomeni (izomorfik yanıt) olarak bilinmektedir. Dövme, radyasyon, insizyon skarı, stria ve viral enfeksiyon sonrası lezyon alanında yeni psoriatik lezyonların çıkması bununla ilişkilidir (48).

2.4.2.8. Ultraviyole

Ultraviyole (UV) psoriasis tedavisinde çok sık kullanılmasına rağmen bazı hastalarda paradoksal olarak UV ile psoriasisde artış olduğu saptanmıştır. Mekanizması henüz net olmamakla beraber bazı otörler bu durumu güneş yanığı sonrası oluşan derideki travmaya yanıt olarak Koebner fenomeni ile açıklamaktadır (25). UV ile tetiklenen psoriasis iki paternde karşımıza çıkmaktadır. Hastaların yarısında UV ile polimorf ışık erüpsiyonu olarak psoriasis kliniğine benzemeyen bir deri döküntüsü başlayıp daha sonra psoriasis lezyonları gelişir. Diğer yarısında ise direkt psoriasis lezyonları ortaya çıkar. Ancak genel olarak UV psoriasisde faydalı olup ekvatora yakın olan ülkelerde hastalık prevalansının düşük görülmesi de bununla açıklanmaktadır (49).

2.5. PATOGENEZ

Psoriasis patogenezinin aydınlatılmasında yeni molekül ve yolakların keşfiyle beraber son 30 yılda önemli bir ilerleme kaydedilmiştir. Birçok klinik ve deneysel çalışma halen devam etmekle beraber, bu zamana kadar birçok sorumlu hücre, yolak ve sitokin tanımlanmıştır. 1980 ve öncesinde hastalığın keratinositlerde hiperproliferasyon sonucu ortaya çıktığı söylenirken, 1990'lı yıllarda psoriatik lezyonlarda artmış IL-12 düzeyi bulunmasıyla Th1 aracılı bir hastalık olduğu öne sürülmüştür. 2000'li yıllarda IL-23'ün tanımlanması, IL-23'ün Th17 hücrelerinde IL-17 üretiminden sorumlu olması ile günümüzde temelde IL-23/Th17 hücre aksının baskın olduğu T hücre aracılı bir hastalık olarak kabul edilmektedir (50).

Her ne kadar T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlansa da dendritik hücreler, doğal öldürücü (NK) hücreler, makrofajlar, çeşitli sitokinlerin de keratinosit ve endotel hücreler üzerinde önemli rolleri bulunmaktadır. Yani patogenezde doğal ve adaptif immünite hücreleri ve immün sistem üyesi olmayan hücreler rol oynar (51).

Sağlıklı bir immün sistemde 3 tip yolağın dengeli bir işleyişi mevcuttur. Tip 1 yolak; Th1 hücreler ve doğal lenfoid 1 hücreler, tip 2 yolak; Th2 hücreler ve doğal lenfoid 2 hücreler, tip 3 yolak ise; Th17 hücreler ve doğal lenfoid 3 hücrelerden oluşmaktadır. Psoriasis; IL-17 aracılı tip 3 yolağın baskın olduğu immünolojik bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (52).

2.5.1. Psoriasis patogenezinde rolü olan hücreler

2.5.1.1. Dendritik hücreler

Dendritik hücreler psoriasis patogenezinde T hücreleri aktive ederek proinflamatuvar sitokin salgılamalarını sağlayan profesyonel antijen sunucu hücrelerdir (53). Erken fazda dendritik hücreler (DC) aktive olarak inflamatuvar mediatörler üretirler. Plasmasitoid dendritik hücreler (pDC) Toll-like reseptör (TLR)7 ve TLR9 eksprese ederek viral ve mikrobiyal asitlerin tanınmasında görev alırken normalde kendi DNA'sına immünolojik cevap oluşturmaz (54). Fiziksel hasar gibi bazı tetikleyici faktörlerle keratinositler çok miktarda β -defensin ve LL-37 gibi antimikrobiyal peptidler (AMP)'ler üretir. Yine hasarlanmış keratinositlerden nükleik asit, DNA ve RNA'lar açığa çıkar. LL-37 self-DNA'ya bağlanır. Oluşan kompleks dendritik hücrede eksprese edilen TLR7 ve TLR9'a bağlanır ve dendritik hücreler aktive olur. IFN- α sitokininin başlıca kaynağı olan plasmasitoid dendritik hücreler psoriasis lezyonlarında sayıca artmıştır (55). Plasmasitoid dendritik hücrelerden salınan IFN- α , TNF- α ve IL-6 sitokinleri ve keratinositlerden açığa çıkan self-RNA ve LL-37 myeloid dendritik hücreleri (mDC) uyarır (51, 56). Aktive olan myeloid dendritik hücreler matur antijen sunucu hücreye dönüşerek TNF- α , IL-23 ve IL-12 sitokinleri ile naiv T hücreleri ile etkileşime girer (51). Naiv T hücreleri IL-23, IL-6 ve TGF- β 1 ile uyarılarak Th17 ve Th22 yönünde, IL-12 ile uyarılarak Th1 yönünde farklılaşır (51, 57).

2.5.1.2. Lenfositler

Psoriasis patogenezinde T hücrelerin önemi büyüktür. Th17 hücreleri IL-17, IL-22 ve TNF- α , Th22 hücreleri ise IL-22 ve TNF- α üreterek keratinositleri aktive ederler. Aktive keratinositler otoantijenler olarak tanımlanan LL37, CXC gibi kemokinler, S100 proteini ve TNF- α , IL-1 β , IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinleri üreterek kronik inflamasyonun artışına, keratinositlerde proliferasyona, AMP ve kemokin üretimi ile nötrofillerin dokuya çağrılmasına sebep olurlar (51, 57, 58). Cheuk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada epidermal Th22 ve Tc17 (IL-17 üreten CD8 + sitotoksik T hücre) hücrelerinin iyileşmiş

psoriasis alanlarında kalıp sitokin üretmeye devam ettiği gösterilmiştir. Bu da hastalığın önceden etkilenen alanlarda nüks etmesini açıklamaktadır (59).

Regulator T (Treg) hücreler T lenfositlerin heterojen bir alt grubu olup aşırı ve otoreaktif immün cevabın baskılanmasında önemli rol oynarlar. Özellikle Th17/Treg hücre dengesinde bozulma psoriasis patogenezinde anahtar öneme sahiptir (60). Treg hücrelerin en karakteristik özelliği CD25 reseptör, transkripsiyon faktör P3 (FOXP3) eksprese etmeleri ve IL-10 ve TGF- β üretmeleridir (51, 61). Yapılan bir çalışmada plak ve guttat psoriasis lezyonel deride, plak psoriasisde aynı zamanda periferik kanda daha fazla sayıda Treg hücre olduğu ve Treg sayısı ile hastalık şiddeti arasında korelasyon olduğu saptanmıştır (62). Psoriasisde artan IL-23 Treg hücrelerde STAT3 yolağı aktivasyonu ile bu hücrelerin disfonksiyonuna yol açmaktadır (60). Treg hücrelerde fonksiyonel bozukluk olması nedeniyle inflamasyonu baskılamada görev alamazlar (63). Aksine bu Treg hücrelerin Th17 hücrelere farklılaşarak proinflamasyona katkıda bulunduğu gösterilmiştir (51). Yapılan güncel araştırmalarda psoriasisde IL-17 üreten T hücrelerin büyük çoğunluğunun $\gamma\delta$ T hücre reseptörü eksprese ettiği saptanmıştır. Bu hücreler tıpkı IL-17 üreten Th17, Tc17 hücreleri gibi IL-23 veya IL-1 β ile uyarılarak IL-17 ve IL-22 üretmektedir (64, 65).

2.5.1.3. Keratinositler

Keratinositlerin hem erken aşamada hem de kronik evrede inflamasyonu güçlendirmede önemli hücreler olduğu düşünülmektedir (53). Otoimmün reaksiyonu aktive eden otoantijenler halen araştırma konusu olup endojen ve ekzojen tetikleyici faktörler aracılığıyla açığa çıkan LL37 (katelisin), β -defensin, PLA2G4D Fosfolipaz A2 grup 4 D tarafından oluşturulan lipid antijen (PLA2G4D), S100 proteini ve ADAMTS benzeri protein 5 gibi AMP'lerin dendritik antijen sunan hücrelere (APC) tanıtılmasıyla başlayan yolak, TNF- α , IL-17, IL-23 gibi birçok proinflamatuvar sitokinlerin keratinositlerin proliferasyonunu indüklemesiyle sonuçlanır (51, 66) Keratinositler aynı zamanda IL-1 ailesinden IL-1 β ve IL-18 sitokinlerini üreterek kutanöz inflamatuvar yanıtın başlamasına yardımcı olur (53). IL-18 Th1'in, IL-1 β ise Th17'nin farklılaşmasına katkıda bulunur (67). Th1 ve Th17 hücreleri de IL-22 ve IL-17 salınımı ile keratinositlerde aktivasyon ve proliferasyonu uyarak karşılıklı olarak birbirini aktive eder. T hücreleri aynı zamanda keratinositlerde lökosit kemotaksisinde önemli olan S100 protein üretimini artırır. Keratinositler VEGF üreterek endotelial hücrelerin göçünü ve proliferasyonunu indükleyerek anjiyogenezde artışa yol açar (53).

2.5.1.4. Nötrofiller

Nötrofiller erken fazda keratinosit farklılaşması ve proliferasyonu ile T hücre aktivasyonunda rol oynar (68). CXCL1, CXCL2, IL-8 ve IL-18 gibi kemokinler tarafından çağrılan nötrofiller psoriasisde baskın olarak epidermiste bulunur. Aktive nötrofiller IL-17, AMP'ler ve proteazlar salgılar. AMP'ler nötrofil ekstraselüler tuzak (NETs) şeklinde baskın olarak nötrofil DNA'sından oluşan ağ benzeri yapılar olarak salınır (53). NETs yapılarının otoimmün hastalıklarda organ hasarı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (69). Bu yapılar psoriasis lezyonlarında da tespit edilmiştir (70).

Elastaz TNF- α veya IL-8 etkisiyle nötrofillerden salınan bir proteazdır. Keratinosit proliferasyonunu artırır ve sitokinleri kısaltarak aktif hale gelmelerini sağlar (71). Nötrofil ve keratinositler arasındaki bu karşılıklı etkileşim psoriasis patogenezinin erken aşamalarında etkili olup anti-IL17A antikoru secukinumab tedavisi kutanöz nötrofillerde hızlı azalma keratinositlerde düzelme ve keratinosit aracılı nötrofil kemoatraktanlarında (CXCL1 vb.) azalma ile sonuçlanmıştır (72).

2.5.1.5. Makrofajlar

Makrofajların psoriasisdeki rolü net anlaşılamamakla birlikte lezyonel deride sayıca artmış oldukları ve tedavi ile sayılarının normal düzeye indiği gösterilmiştir (73). CD163 eksprese eden aktive makrofajların yüksek miktarda TNF- α ve anjiogenezi artıran VEGF gibi sitokinler üreterek psoriasis patogenezinde katkıda bulundukları düşünülmektedir (74).

2.5.1.6. Doğal öldürücü (NK) hücreler

NK hücrelerinin rolü henüz net olmasa da psoriasis lezyonlarında artmış sayıda bulunmuştur ve tedavi ile sayıları düşer (75, 76).

2.5.2. Patogenezi rolü olan sitokinler, kemokinler ve antimikrobiyal peptidler

Psoriasis patogenezi hastalığın başlatılması/tetiklenmesi ve mevcut patolojinin sürdürülmesi olarak iki faza ayrılır (77). Başlangıç fazında keratinositlerin tetikleyiciler sonrası hasarı ile açığa çıkan LL37, β -defensin ve S100 protein gibi AMP'ler dendritik hücreleri uyarır. LL37 DNA veya RNA'ya bağlanarak TLR9 üzerinden pDC aktivasyonuna yol açar (51, 56, 57, 78). Aktive pDC IFN- α ve IFN- β gibi tip 1 interferon salgılayarak mDC aktivasyonu yapar. Aktive mDC'ler naiv T hücrelerinin Th1 ve Th17 yönünde

farklılaşmasını sağlar (77).

Aktive mDC'ler lenf nodlarına göç ederek burada TNF- α , IL-23 ve IL-12 gibi proinflamatuvar sitokinleri salgılar. IL-23 ile Th17 ve Th22 hücrelerinin yaşamı ve proliferasyonu indüklenir. IL-12 ise naiv T hücrelerinin Th1 yönünde farklılaşmasına neden olur. Th1 hücreleri IFN- γ ve TNF- α , Th17 hücreleri IL-17, IL-22 ve TNF- α üretirler. TNF- α , Th1 ve Th17 tarafından üretilen ana inflamatuvar sitokindir (77, 78).

β -defensin LL37 benzeri etkiyle self-DNA ve self-RNA'ya bağlanarak pDC aktivasyonuna yol açar (77).

İkinci fazda Th subtipleri ve sitokinleri rol alır. TNF- α /IL-23/IL-17 aksı özellikle IL-23 ve IL-17 inflamatuvar kaskadı patogeneze majör rol oynar. Th17 hücreleri IL-17'nin ana kaynağı olmakla beraber IL-17 sitokini IL-23'den bağımsız doğal bağışıklık hücreleri tarafından da üretilir (75). $\gamma\delta$ T hücreleri, grup 3 doğal lenfoid hücreler (ILCs) ve NK hücrelerinin de patogeneze rol oynadığına dair hipotezler mevcuttur (64, 65, 75).

$\gamma\delta$ T hücreleri klasik T hücrelerinde olan α ve β zinciri yerine γ ve δ zinciri içeren TCR taşır. Psoriatik lezyonlarda artmış sayıda olduğu saptanmıştır (65, 75). ILC hücreleri doğal sitotoksik reseptör (NCR) pozitif hücreler olup psoriatik lezyonlarda artmış olarak saptanmıştır NCR+ ILC hücrelerin in vitro stimülasyonu ile IL-22 ürettikleri, S100 AMP üretiminde artışa neden olduğu saptanmıştır (79).

IL-17 sitoplazmik adaptör protein1 (ACP1) bağımlı ve bağımsız iki yolak kullanır. ACP1 bağımlı yolda ACP1 TNF reseptör ilişkili faktör (TRAF) 6 aktivasyonu ile transkripsiyon faktör NF- κ B artışına yol açar (80). Bu da psoriasis patogenezinde görev alan kemokin ve sitokinlerin mRNA'larının stabilizasyonuna, p38 mitojen aktive edici protein kinazın aktivasyonuna, inflamatuvar genlerin transkripsiyonuna neden olur (49). ACP1 bağımsız yolda ise Janus kinaz (JAK) sinyal dönüştürücü ve transkripsiyon aktivatörü (STAT) yolağı aktive olur (80). JAK ailesinin JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2 (TYK2) olmak üzere 4 üyesi vardır (81). Psoriasis patogenezinde özellikle STAT1 ve STAT3 molekülleri önemli role sahiptir. STAT1, JAK1 ve JAK2 aracılığıyla tip I ve II interferon sinyal dönüşümü yapar. IFN- γ üretimi sonucu keratinositler ve inflamatuvar hücreler uyarılır. STAT3 farklı mekanizmalarla Th17 hücre farklılaşmasını ve uyarılmasını sağlar (81).

2.6. KLİNİK BULGULAR

Uluslararası Psoriasis Konseyi, morfolojik görünümüne göre plak, guttat, püstüler ve eritrodermik olmak üzere 4 ana klinik form tanımlamıştır. Ayrıca lokalizasyona göre skalp, palmoplantar, invers ve tırnak psoriasis gibi alt tipler de mevcuttur. Yine hastalığın yaygınlığına göre lokalize ve generalize, hastalık aktivitesine göre aktif ve stabil olarak da alt gruplara ayrılmaktadır (82). Henseler ve Christophers hastalık başlangıç yaşına göre psoriasis tip I ve tip II psoriasis olarak iki gruba ayırmışlardır. Tip I psoriasis psoriasis hastalarının yaklaşık %75'ini oluşturan, 40 yaş altında görülen ve HLA-Cw0602 geniyle ilişkili tip iken, tip II psoriasis 40 yaş sonrası başlayan 55-60 yaşta pik yapan, HLA-Cw0602 ile ilişkili olmayan tiptir (83).

2.6.1. Kronik plak psoriasis (Psoriasis vulgaris)

Psoriasisin klinik fenotipleri içerisinde en sık karşılaşılan klinik tip olup hastaların yaklaşık %85-90'ında görülür ve en kolay tanınan fenotip olarak kabul edilir (4, 84). Klasik olarak iyi sınırlı, beyaz, gümüş rengi skuamli, eritemli plaklarla karakterizedir. Plak çevreye doğru genişlerken merkezden iyileşmeye başlayarak anüler bir karakter kazanabilir.

Sıklıkla diz, dirsek, lumbosakral bölge, saçlı deride yerleşim gösterse de vücudun herhangi bir alanında ortaya çıkabilir. Lezyonlar genellikle simetrik yerleşirler (85).

Lezyonların üzerindeki skuamlar künt bir cisimle kazındığında skuamların lamellar halinde dökülmesi ‘‘mum lekesi belirtisi’’ olarak adlandırılmaktadır. Bu fenomen histopatolojik olarak parakeratotik hiperkeratozun bir sonucu olarak ortaya çıkar. Kazımaya devam edilirse en altta eritemli zemine yapışık skuam ortaya çıkar. Bu bulguya ‘‘son zar fenomeni’’ denir. Lezyon kazımaya devam edilirse son olarak toplu iğne başı büyüklüğünde kanama odakları saptanır. Bu görünüme de Auspitz bulgusu ya da fenomeni denir (85).

‘Woronoff halkası’ özellikle fototerapi ve topikal steroid tedavisinden sonra ortaya çıkan psoriatik plakların etrafındaki soluk halkadır. Prostaglandin sentezindeki yetersizlik sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (86).

2.6.2. Guttat psoriasis

Latince damlacık anlamına gelen guttat kelimesinden türetilen guttat psoriasis akut ortaya çıkan, sıklıkla gövde ve ekstremitelerde yerleşimli, generalize çok sayıda 1 cm'den küçük monomorfik papüllerle karakterizedir (87). Üst solunum yolu enfeksiyonlarıyla güçlü bir ilişkisi olup özellikle çocuk ve adolesanlarda streptokokal tonsillit veya farenjiti takiben yaklaşık 2 hafta sonra ortaya çıkan 3-4 ay içerisinde gerilemeye eğilimli kendini sınırlayan bir alt tiptir (84). 14 hastayı içeren bir çalışmada hastaların %38,9'unun kronik plak psoriasise ilerlediği gösterilmiştir (88). Yine başka bir çalışmada da benzer sonuçlar elde edilerek 10 yıllık izlemde hastaların 1/3'ünün kronik plak psoriasis geliştirdiği saptanmıştır (89).

2.6.3. Püstüler psoriasis

Püstüler psoriasis sıklıkla steril püstüllerle karakterize klinik olarak heterojen bir grubu oluşturur. Generalize püstüler psoriasis, palmoplantar püstüler psoriasis ve Hallopeau'nun Akrodermatitis Kontinuası olarak alt gruplara ayrılır. Fenotipik ve genetik açıdan psoriasis vulgaristen farklı olsa da bu alt tiplerin plak psoriasis ile birlikte görülebilmeleri hastalığın psoriasis spektrumu içerisinde sınıflandırılmasına neden olmuştur. Klasik psoriasis aksine püstüler psoriasis monogenik bir hastalık olduğu düşünülmekte olup doğal immün sistem ile ilgili olan IL36RN, CARD14 ve AP1S3 olmak üzere 3 farklı gen mutasyonu saptanmıştır (90).

IL-36 reseptör antagonist eksikliği görülen DITRA (Deficiency of interleukin-36 receptor antagonist) sendromunda generalize püstüler psoriasis tablosu ortaya çıkmaktadır (91). Güncel çalışmalar püstüler psoriasisteki inflamasyonda anahtar rolü olan IL-36'yi hedef alan ilaçların gelişmesine katkı sağlamıştır (90).

2.6.3.1. Generalize püstüler psoriasis

Generalize püstüler psoriasis (GPP) psoriatik hastalık varyantlarının içinde en şiddetli seyreden formdur. Genetik yatkınlığı olan kişilerde enfeksiyonlar, stres, kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi ve gebelik gibi durumlarla tetiklenebilir (90, 92). Alevlenme/ataklarla seyreden parsiyel veya tamamen remisyonun görülebildiği multisistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Her atakta akut başlangıçlı aseptik/steril püstüller hızla dissemine olarak yaygın bir deri döküntüsüne yol açar (90). 40°C'yi bulan ateş,

halsizlik ve yorgunluk gibi sistemik semptomlar eşlik edebilir. Polimiyalji, poliartralji, artrit, üveit, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS) ve kardiyovasküler şok gibi diğer ekstrakutanöz bulgular görülebilir (92-94). CRP yüksekliği, nötrofili, lökositoz, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme gibi anormallikler görülebilir (93).

GPP'nin klinik ve hastalık seyrine göre tanımlanmış akut von Zumbusch tipi, gebeliğin generalize püstüler psoriasis (impetigo herpetiformis), anüler GPP ve psoriasis vulgaris ile ilişkili GPP olmak üzere 4 alt tipi vardır (90).

GPP lezyonları kendiliğinden gerileyebilir. Genellikle atak başlangıcından sonra haftalar içerisinde spontan remisyon olur ve lezyonlar tamamen geriler. Ancak bazı hastalarda ataklar arası dönemde kronik lezyonlar kalabilir (95).

Gebeliğin GPP'si genellikle 3. trimesterde gelişen aksilla, meme altı gibi intertrijinal alanlardan başlayan eritemli zeminde püstüllerle karakterize anne ve fetus için çeşitli risklerin olabildiği bir alt tiptir. Tabloya hipokalsemi, hipoparatiroidi ve hipoalbuminemi eşlik edebilir. İntrauterin büyüme geriliği, düşük ve fetal ölümle sonuçlanabilir (96).

2.6.3.2. Palmoplantar püstüler psoriasis

Palmoplantar püstüler psoriasis (PPPP) püstüler psoriasis'in en sık görülen alt tipidir. Prevalansı %0.01 olarak tahmin edilmektedir (90). Hastalık kadınlarda daha sık görülmekte olup sigara ile kuvvetli bir ilişkisi vardır (97). Avuç içi ve/veya ayak tabanına lokalize steril püstül olarak başlayan lezyonlar kronik seyirli olup sarı skuam ve krutla kaplanıp hiperkeratotik plaklar haline dönüşebilir, iyileşme aşamasında ise kahverengi makuler rezidüel lezyonlar şeklinde görülür. PPPP genellikle adolesan dönemde başlar. Hayat kalitesini oldukça etkileyen hastalığa tırnak tutulumu, artrit nadiren nötrofilik kolanjit gibi ekstrakutanöz bulgular eşlik edebilir (90).

SAPHO (sinovit, akne, püstüloz, hiperosteoze, osteomyelit) sendromunun bir komponenti olarak ortaya çıkabilir. SAPHO sendromunda sternokostal bölgede şişlik ve hassasiyet tipik olup tanı için kemik sintigrafisi gereklidir (98).

GPP tipik olarak tekrarlayıcı ataklar arasında aylar bazen yıllar süren remisyonlarla karakterize iken, PPPP sıklıkla kronik seyirlidir. Bazen Akrodermatitis Continua Hallopeau ile nadiren de GPP ile birlikteliği olabilir (90).

2.6.3.3. Akrodermatitis Kontinua Hallopeau

Akrodermatitis Kontinua Hallopeau el ve ayaklarda püstüler lezyonlarla birlikte tırnak ünitesinin progresif destrüksiyonu ile karakterize alt tiptir. Tırnak ünitesinin altındaki kemik dokuda da hasara yol açabilir. Bu nedenle erken tedavisi önemlidir (99).

2.6.4. Eritrodermik psoriasis

Eritrodermik psoriasis çeşitli morbiditelere ve mortaliteye neden olabilen vücut yüzey alanının %75'inin tutulumuyla karakterize şiddetli seyirli bir psoriasis formudur (100). Psoriasis hastaları içerisinde prevalansının %1-2.25 olduğu tahmin edilmektedir (100, 101). Eritrodermi yapabilen pityriasis rubra pilaris, atopik dermatit, generalize ilaç reaksiyonları, kutanöz lenfoma gibi diğer inflamatuvar hastalıklarla ayırıcı tanıya girmektedir. Tüm eritrodermi nedenlerinin %25'ini psoriasis oluşturur. Eritrodermik psoriasis parlak eritem, ödem, yüzeysel deskuamasyon, saç kaybı, tırnak distrofisi gibi kutanöz bulguların yanı sıra ateş, yorgunluk, halsizlik, yüksek debili kalp yetmezliği ve sepsis gibi sistemik bulgularla da seyredebilir. Uzun süreli psoriasis olan hastalarda gelişebileceği gibi denovo olarak da gelişebilir (101). Hastalığın şiddeti ve seyri farklılık göstermektedir. Bazı hastalarda hızlı ve şiddetli seyirli olup agresif sistemik tedaviler gerekirken bazı hastalarda daha uzun süreli kronik bir eritrodermi tablosu gelişir ve sık nüks görülebilir (100, 101).

2.7. ÖZEL ALANLAR

2.7.1. Palmoplantar psoriasis

Palmoplantar psoriasis lokalize psoriasis varyantı olup püstüler formun dışında hiperkeratotik plaklarla da seyredebilir. Psoriasis vulgarisle birlikte görülebileceği gibi izole olarak da ortaya çıkabilir. Günlük aktivitelerde kısıtlamalar yaratabilmesi nedeniyle yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir tutulum bölgesidir (102).

2.7.2. İnvers (Fleksural/İntertrijöz psoriasis)

İnvers psoriasis meme altı, aksiller, perineal, intergluteal ve inguinal bölge gibi deri kıvrımlarını tutan nadir görülen bir tiptir. Keskin sınırlı eritemli indüre plaklarla karakterizedir. Nem ve sürtünme nedeniyle genellikle skuam görülmez (87).

2.7.3. Saçlı deri psoriasis

Saçlı deri psoriasis özel yerleşim alanlarından birisi olup eritemli, skuamli plaklara kaşıntı sıklıkla eşlik eder. Seboreik dermatitle karışabilir. Psoriasis hastalarında en sık etkilenen alanlardan olan saçlı deri hastaların yaklaşık %80'inde tutulur. Psoriasiste hastalığın ilk başlangıç yeri olabileceği gibi hastalık sürecinde de tutulabilir (103). Kaşıntı ve kepeklenme gibi rahatsız edici semptomlara yol açmasının yanı sıra saçlı deri tutulumu görünür alanlardan olması nedeniyle de hastaları sosyal olarak etkilemektedir (104).

2.7.4. Yüz psoriasis

Şiddetli psoriasisın göstergesi olarak düşünülen yüz tutulumu psoriasiste sanılanın aksine sık görülen bir tutulum alanıdır. Yapılan bir çalışmada hastaların %67,7'sinde yüz tutulumu olduğu, yüz tutulumunun şiddetli hastalık, uzun hastalık süresi ve erken yaşta başlangıç ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Yüz tutulumu olan psoriasis hastalarında yüz tutulumu olmayanlara göre kaşıntı, pozitif aile öyküsü ve Koebner fenomeni yanıtının daha sık görüldüğü saptanmıştır (105).

2.7.5. Oral mukoza

Psoriasiste oral mukoza tutulumu özellikle generalize püstüler psoriasis ve eritrodermik psoriasis alt tiplerinde genellikle deri lezyonlarıyla paralel ortaya çıkmaktadır (106). Migratuar glossit (coğrafik dil) ve fissürlü dil genel popülasyona göre psoriasis hastalarında daha sık görülmektedir (107).

Psoriasiste dudak vermillion sınırı ve perioral bölge tutulumu da nadiren olabilmekte aktinik keilit, ekzema, kronik kandidiazis gibi tanımlar konularak tanısı gecikebilmektedir (108).

2.7.6. Tırnak psoriasis

Tırnak psoriasis psoriasisli hastaların yaklaşık %50'sinde görülmektedir (109). Nadiren deri lezyonları olmadan izole tırnak tutulumu şeklinde de karşımıza çıkabilir (49). Psoriasiste tırnak tutulumuna bağlı bulgular matriks ve tırnak yatağı tutulumuna göre 2 ana gruba ayrılır. Matriks tutulumuna bağlı bulgular; çukurcuklar (pitting), lökonişi, lunulada kırmızı noktalar ve ufalanma iken, tırnak yatağı tutulumuna bağlı bulgular; onikoliz, yağ damlası, subungual hiperkeratoz ve splinter hemorajidir (110).

Tırnak tutulumu psoriatik artrit gelişimi için bir klinik belirteç olup tırnak distrofisi olan hastalarda olmayanlara kıyasla psoriatik artrit gelişme riskinin 3 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (111). Yapılan bir çalışmada psoriatik artriti olan 69 hastanın %83'ünde tırnak tutulumu olduğu gözlenmiştir (110).

2.8. HİSTOPATOLOJİ

Psoriasis tanısı genel olarak klinik olarak konulmakla birlikte bazen tanıyı doğrulamak amacıyla veya ayırıcı tanı gerektiğinde yapılabilecek tek laboratuvar incelemesi histopatolojik incelemedir. Histopatolojik bulgular lezyonun yaşına ve klinik fenatopine göre değişmektedir. En sık görülen alt tipi olan kronik plak psoriasiste erken aşamada bulgular minimal olup perivasküler lenfositik infiltrasyon, papiller dermiste kapiller dilatasyon, dermal ödem, spongiyoz, nötrofil ve lenfosit ekzositozu görülebilir. Başlangıç lezyonlarında epidermal hiperplazi görülmeyebilir. Olgun psoriasis plaklarında epidermal hiperplazi, parakeratoz, hipogranüloz, retelerde uzama ve bülböz genişleme, dermal papilladaki damarlarda genişleme ve tortuosite görülebilir. Nötrofillerin stratum spinosumda spongiyotik alanlarda toplanmasına 'koko'ğ'un spongiyoform püstülü' stratum korneumda nötrofillerin parakeratozla çevrili birikimlerine 'munro mikroabseleri' denilmektedir (112).

2.9. AYIRICI TANI

Psoriasisın ayırıcı tanısı hastalık alt tiplerine göre farklılıklar gösterir. Psoriasis vulgaris; tinea korporis, pityriasis rubra pilaris (PRP), numuler ekzema ve mikozis fungoides (MF) ile saçlı deri tutulumu; seboeik dermatitle guttat psoriasis; liken planus, pityriasis rosea, sifiliz ve pityriasis likenoides kronika (PLK) ile invers psoriasis; bakteriyel, fungal intertrigolar, darier hastalığı, hailey-hailey hastalığı ile, püstüler psoriasis ise akut generalize ekzantematöz püstülozis (AGEP) ile PPPP ise enfekte dishidroziform ekzema ile ayırıcı tanıya girmektedir (113, 114)

2.10. KOMORBİDİTELER

2.10.1. Psoriatik artrit

Psoriatik artrit (PsA) inflamatuvar artritler arasında olup psoriasis hastalarında değişik serilerde %6-42 oranında bildirilmiştir. Düşük prevalansın nedeninin yanlış tanı veya tanı konulamamasından kaynaklı olduğu düşünülmektedir (115). Hastalığa özgü bir laboratuvar tetkiki olmayıp genellikle romatoid faktör negatif olarak saptanır (116, 117). Hastaların %75-80'inde PsA deri hastalığından sonra gelişir. Psoriasis başlangıcından PsA tanısına kadar olan gecikme süresi yaklaşık 7-12 yıldır. PsA progresyonu ve geri dönüşümsüz eklem hasarı tanıdan sonra ilk iki yıl içerisinde başlayarak yıllar içerisinde etkilenen eklem sayısı artar. Erken tanı aşamasında dermatoglara önemli bir görev düşmektedir. PsA erken tanısı ile hastalık progresyonu önlenabilir, böylece eklem hasarı ve buna bağlı ağrı, depresyon ve yaşam kalitesinde azalma gibi ek semptom ve komorbiditelerin de önüne geçilebilir (117). Hastaların %10-15'inde ise PsA deri lezyonlarından önce ortaya çıkmaktadır (118). PsA, psoriasis ile ortak patogenetik mekanizmalar içerir (117). Wright ve Moll tarafından 5 farklı klinik patern tanımlanmıştır. Bunlar; distal interfalangeal eklem tutulumu, asimetrik oligoartiküler tutulum, romatoid artrit benzeri poliartiküler tutulum, spondilit ve artrit mütillansı içerir (119). PsA için en erken bulgu olan entezit tendon ve ligamanların kemiğe yapışma alanlarında meydana gelen inflamasyondur (116, 120). Spondiloartropatiler için önemli bir klinik bulgudur. PsA, kohort çalışmalarında hastaların %30-50'sinde olduğu raporlansa da bu oranların daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Çünkü ultrason ve manyetik rezonans görüntülemelerinde (MRI) klinik semptomlar ortaya çıkmadan entezopatinin başladığı görülmüştür (120).

Daktilit parmağın tamamını kaplayan şişlikle karşımıza çıkan sinovit ile tendon ve ligamanların yapışma yerlerinin inflamasyonunun kombinasyonu ile karakterize bir klinik tablodur. PsA için bir gösterge olup hastaların yaklaşık %16-48'inde ortaya çıkmaktadır (120). Daktilit hastalık progresyonu için bir belirteç olarak görülmektedir ve radyolojik olarak bu hastaların parmaklarında ciddi hasarlar söz konusudur (121).

Tırnak distrofisi, PsA için klinik olarak anlamlı bir öngörü faktörü olarak kabul edilir. Psoriasis hastalarının %50'sinde tırnak tutulumu varken (109) PsA olan hastaların %63-83'ünde tırnak tutulumu mevcuttur (120).

2.10.2. Obezite

Obezite genetik ve çevresel faktörlerin etkili olduğu kompleks kronik bir hastalıktır (122). Obezite ve psoriasis arasındaki ilişki çift yönlüdür. Obezite psoriasis için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (123). Aynı zamanda psoriasisli hastalarda psoriasis olmayan kontrol gruplarına göre obezite riskinin daha yüksek olduğu da saptanmıştır (124). İntraabdominal yağ dokusu, adipositokin olarak adlandırılan birçok biyoaktif protein sekrete eden bir endokrin organ olarak kabul edilmektedir. Primer adipositokinler TNF- α , IL-6, adiponektin ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip 1 (PAI-1) olup inflamasyon, glukoz metabolizmasında ve endotelial hücre fonksiyonunda görev alırlar. Vücut kitle indeksi (VKİ) arttıkça bu moleküllerin artışı ile birlikte insülin direnci, ateroskleroz gibi hastalıklara zemin hazırlar (125). Psoriasis ve obezite arasındaki patogenetik ilişki henüz tam net olmasa da adipositokinlerin psoriasis gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir (126).

2.10.3. Metabolik sendrom

Metabolik sendrom santral obezite, hipertansiyon, insülin direnci ve dislipidemi bulgularının görüldüğü bir tablodur. Farklı tanı kriterleri olmakla beraber en sık kullanılan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı- Yetişkin Tedavi Paneli III (NCEP-ATP III) kriterleri olup aşağıdaki beş kriterden en az üçünün olması ile tanı konur (127).

1. Santral obezite: Bel çevresi erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm olması
2. Artmış açık glukozu: ≥ 100 mg/dl veya ilaç kullanıyor olması
3. Artmış kan basıncı: $\geq 130/85$ mm/Hg veya ilaç kullanıyor olması
4. Yüksek trigliserid düzeyi: ≥ 150 mg/dl veya ilaç kullanıyor olması
5. Düşük HDL kolesterol düzeyi: erkek <40 mg/dl, kadın <50 mg/dl veya ilaç alıyor olması

Yapılan çalışmalarda hem erişkin hem çocuk psoriasis hastalarında metabolik sendrom genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (128, 129). Langan ve ark. yaptığı geniş çaplı bir çalışmada psoriasisle tutulan vücut yüzey alanı ile metabolik sendrom gelişme riskinin korele olduğu saptanmıştır (130).

2.10.4. Diyabet

Psoriasis geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak tip 2 diyabet için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul edilmekte ve hastalık şiddeti arttıkça bu ilişki daha belirgin hale gelmektedir (131). Psoriasis olan hastalar arasında diyabet riskini değerlendiren 5 kohort çalışmasını içeren bir meta-analizde birleştirilmiş göreceli risk (OR) 1,27 olarak bulunmuştur (132).

Diyabetik psoriasis hastalarında diyabet olmayanlara göre psoriasis daha şiddetli seyretmekte mikrovasküler (retinopati, nefropati ve nöropati) ve makrovasküler (kardiyovasküler hastalıklar) diyabet komplikasyonları daha sık görülmektedir (122, 133). Diyabet tedavisiyle plak psoriasisde iyileşme olduğunu bildiren bir çalışmada antidiyabetik tedavinin keratinositlerde inhibisyona yol açtığı ve PASI skorlarında anlamlı bir düşmeye neden olduğu belirtilmiştir (134).

2.10.5. Hipertansiyon

Hipertansiyon psoriasisli hastalarda olmayanlara göre daha yaygın görülmektedir (123). 24 gözlemsel çalışmanın meta-analizinde psoriasis ve hipertansiyon arasındaki ilişki için birleştirilmiş göreceli risk (OR) 1,58 olarak bulunmuştur. Hafif şiddetli psoriasis için göreceli risk 1,30 iken şiddetli psoriasis için göreceli risk 1,49 olarak saptanmıştır (135). Psoriasis olan hipertansiyon hastalarında psoriasis olmayanlara göre hipertansiyon daha şiddetli seyretmekte ve kan basıncı daha zor kontrol altında alınmaktadır. Yine kontrolsüz kan basıncı yüksekliği de psoriasis şiddetini artıran bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (136).

2.10.6. Dislipidemi

Dislipidemi psoriasis olan hastalarda olmayanlara göre daha sık görülmektedir. Ancak iki durum arasındaki ilişki belirsizdir. Dislipideminin kendisi de psoriasis için risk faktörü olarak bildirilmektedir (123). Yapılan sistematik bir derlemede 25 çalışmadan 20'sinde psoriasis ile dislipidemi arasında 1,04 ile 5,55 arasında değişen göreceli risklerle anlamlı ilişkiler bulunmuştur. Hafif psoriasis hastalarında göreceli risk 1,10 ile 3,38 arasında iken, şiddetli psoriasis hastalarında göreceli risk 1,36 ile 5,55 arasında saptanmıştır (137). Psoriasis hastalarında yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ve kolesterol akış kapasitesinde (CEC) azalma olduğu gelişmiş lipid test teknikleriyle gösterilmiştir. Yani psoriasisli hastalar aterojenik lipid profiline sahiptir. Hem çocuk hem erişkin psoriasis hastalarında psoriasis

şiddeti ile HDL ve CEC arasında negatif bir korelasyon olduğu bulunmuştur (138). Ayrıca psoriasisli hastalarda HDL ve CEC direkt olarak koroner arter hastalığı yüküyle ilişkilidir (139).

2.10.7. Kardiyovasküler hastalıklar

Kardiyovasküler risk faktörleri psoriasis hastalarında daha sık görülmektedir. Ancak 2006'da yapılan geniş popülasyon bazlı kohort çalışmasında psoriasis miyokard enfarktüsü (MI) VKİ, sigara, diyabet ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (140). Devamında yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada majör advers kardiyovasküler olaylar (MACE) olarak adlandırılan MI, inme ve ani ölüm için psoriasis bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (123). İki meta-analizde MI, inme ve kardiyovasküler ölüm şiddetli psoriasisli olanlarda daha yüksek saptanmıştır (141, 142).

2.10.8. Psikiyatrik hastalıklar

Psoriasis fiziksel ve duygusal olarak hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde etkileyen depresyon, anksiyete ve intihar düşüncesi/girişimi gibi psikiyatrik bozuklukların yaygın görüldüğü bir hastalıktır (123). Özellikle depresyon psoriasis hastalarında şiddetli hastalığı veya psoriatik artriti olanlarda daha sık olmak üzere %62'ye varan oranlarda görülmektedir (143, 144). Psikiyatrik hastalıklar hem psoriasisin sonucunda ortaya çıkabilir hem de psoriasisin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Psoriasis ve depresyon arasında ortak patogenetik yollar mevcut olup her iki hastalıkta da proinflamatuvar sitokinlerden IL-1 ve IL-6 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bu sitokinler santral sinir sisteminde fizyolojik ve biyokimyasal bir takım değişikliklere yol açarak depresyon gelişimine katkıda bulunur (144).

2.10.9. Malignite

Psoriasisli malignite risk artışı ile ilişkili çelişkili yayınlar mevcuttur. Yapılan bazı çalışmalarda non-melanom deri kanserleri, pankreas, akciğer, üriner sistem, akciğer gibi solid organ maligniteleri ve lenfoma riskinde artış olduğu saptanmıştır (122). Ancak bunun tedavi ilişkili immünsupresyon kaynaklı, kronik inflamasyona bağlı, obezite, alkol ve sigara gibi diğer faktörlerle ilişkili olabileceğine dair yayınlar da mevcuttur (123, 145).

Şiddetli psoriasis için tedavi alan hastalarda malignite nedenli ölüm riski de psoriasisli olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur (146).

2.10.10. İnflamatuvar bağırsak hastalıkları

İnflamatuvar bağırsak hastalıkları (İBH) ile psoriasis arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu birliktelik ortak predispozan genler, çeşitli immunolojik mekanizmalar, sistemik inflamasyon ve bağırsak mikrobiyotasının düzensizliği ile açıklanmaktadır (147, 148). Kromozom 6p21 üzerindeki PSORS1 geni psoriasis için, IBD3 geni İBH için genetik predispozisyon oluşturmaktadır. IL23R ve IL12B genetik polimorfizmi her iki hastalığın patogeneğinde ortak mekanizmalardandır (148). Deri ve bağırsaktaki epidermal permeabilite artışı ile alerjen ve patojenler her iki hastalıkta da doğal ve adaptif immün sistemi etkileyerek inflamatuvar yanıtı tetiklemektedir. T hücreleri, antimikrobiyal peptitler, dendritik, NK hücreler, epitelyal hücreler ile IL-23/Th17 eksenini etkileşimi her iki hastalıkta da inflamasyonun başlaması ve sürdürülmesindeki ana olaylardır (149).

Ayrıca İBH ve psoriasisin kardiyovasküler hastalıklar, melanom dışı deri kanserleri ve psikiyatrik hastalıklar gibi ortak komorbiditelere sahip olmaları bu ilişkiyi desteklemektedir (147) Yine bu ilişkinin yetişkinler gibi çocuk hastalarda da olduğu gösterilmiştir (150) Bir meta-analizde psoriasis hastalarında Crohn hastalığı (CH) ve ülseratif kolit (ÜK) prevalansı sırasıyla %3,6 ve %2,8 olarak, CH ve ÜK olan hastalarda psoriasis prevalansı ise sırasıyla %0,7 ve %0,5 olarak bulunmuştur (151). Ayrıca psoriasis tedavisindeki bazı ilaçlar İBH'ı tetikleyebilir veya şiddetlenmesine sebep olabilir. Benzer şekilde İBH tedavisinde kullanılan ilaçlar psoriasise sebep olabilir. İBH tedavisindeki TNF- α inhibitörlerinin yeni başlangıçlı psoriaziform lezyonlara sebep olduğu çok fazla vaka bildirilmiştir. Yine interlökin-17 inhibitörleri ve İBH arasında muhtemel bir ilişki gösterilmiştir. Bu nedenle hastalarda bu tedaviler tercih edilirken dikkatli olunmalıdır (152).

2.11. TEDAVİLER

Psoriasis tedavisi seçiminde bütünsel bir yaklaşımla hastalığın şiddeti, tutulum bölgeleri, psoriatik artrit ve ek komorbiditeler, kullanılan ilaçların yanı sıra hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de göz önünde bulundurularak bütüncül bir yaklaşım benimsenmelidir. Psoriasis şiddetinin değerlendirilmesi birçok faktöre bağlı olup hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur. Psoriasis klinik şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçekler vücut yüzey alanı (VYA), Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI), Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI), doktorun global değerlendirmesi (DGD) iken hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi için en çok kullanılan araç Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)'dir (153). Psoriasis şiddeti sıklıkla hafif ve orta-şiddetli plak psoriasis olarak sınıflandırılır. Hafif plak psoriasis $VYA \leq 10$ / $PASI \leq 10$ / $DGD \leq 2$ ve $DYKİ \leq 10$ olarak, orta-şiddetli psoriasis ise $VYA > 10$ / $PASI > 10$ / $DGD > 2$ ve $DYKİ > 10$ veya görünür alanların tutulması (yüz, palmoplantar bölge, saçlı deri, tırnaklar) veya topikal tedaviye yanıtızlık olarak tanımlanır (3). Bazı kaynaklarda ise hafif, orta, şiddetli ayrı skorlarla tanımlanarak sınıflandırılır. Orta-şiddetli tutulumu olan hastalarda sistemik tedavi gerekir (154). Psoriasis rehber grubu Delphi çalışmasında ulaşılması gereken tedavi hedefi VYA'nda en az %75 iyileşme, PASI'de en az %75 iyileşme (PASI75'e ulaşma) ve DYKİ puanı ≤ 3 olması konusunda fikir birliğine varmıştır (154). Ancak tedaviye son yıllarda giren biyolojik ilaçlarla günümüzde PASI90'lar hedeflenmektedir.

2.11.1. Topikal Tedaviler

Psoriasis hastalarının yaklaşık %80'i hafif-orta şiddette hastalığa sahiptir (155). Topikal tedaviler hafif şiddetli psoriasis ve orta-şiddetli psoriasis sistemik tedavi veya fototerapiye dirençli sınırlı lezyonlarda mevcut tedaviyle kombine edilerek kullanılabilir.

2.11.1.1. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler (KS) özellikle lokalize hastalıkta yüksek etkinlik ve güvenilirlikle kullanılan ilaçlardır. Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsupresif ve vazokonstriktif etkileri mevcuttur. Etkisini intraselüler kortikosteroid reseptörüne bağlanarak birçok proinflamatuvar sitokini kodlayan genlerin transkripsiyon regülasyonunu sağlayarak gösterirler. Kortikosteroid potensinin seçiminde hastalık şiddeti, lokalizasyon, hasta tercihi ve hastanın yaşı gibi parametreler dikkate alınmalıdır. Yüz, intertrijinal alanlar ve fleksör yüzlerde düşük potent KS'ler tercih edilmelidir. Erişkinlerde başlangıçta önerilen orta-yüksek potent KS'ler olup kalın, kronik plaklarda ultra potent KS'ler kullanılmalıdır.

Birçok randomize kontrollü çalışmada farklı potente kortikosteroidler 2-4 hafta kullanımda etkili ve güvenli bulunmuştur. KS'ler günde iki kez 2-4 hafta kullanıldıktan sonra idame tedavide hafta içinde steroid koruyucu bir ilaç, hafta sonunda KS olmak üzere kombinasyon tedavisi uzun bir süre kullanılabilir (156). En sık görülen lokal yan etkiler deri atrofisi, stria, folikülit, telanjiektazi ve purpuradır. Yüz, intertrijinöz alanlar ve fleksural bölgeler yan etkiler açısından daha riskli alanlardır (157). Topikal uygulamaları takiben nadiren hiperglisemi, glokom ve adrenal yetmezlik gibi sistemik yan etkiler de bildirilmiştir (158).

2.11.1.2. Vitamin D analogları

Vitamin D analogları keratinosit ve lenfositlerde bulunan vitamin D reseptörleri aracılığıyla keratinositlerin proliferasyonunu, farklılaşmasını, anormal keratinizasyon ve anjiogenezi düzenler, inflamatuvar hücrelerde apoptozisi indükler. IL-1 ve IL-6 sitokin seviyelerini azaltır, proinflamatuvar Th hücre sitokinleri ile antiinflamatuvar Th hücre sitokinleri arasındaki dengeyi değiştirir, CD45RO ve CD8+T hücreleri azaltır. (159). Ayrıca TGF- β seviyelerini artırarak epitelyal hücre büyümesini inhibe eder. Steroidlerin atrofi gibi yan etkilerinden kaçınmak için seçilen steroid koruyucu bir ilaçtır (159). Kalsipotrien (kalsipotriol), kalsitriol, takalsitol ve maksakalsitol sentetik vitamin D analogları olup ülkemizde sadece kalsipotriol mevcuttur (156). Birçok çalışmada hafif-orta şiddetli psoriasiste 4-8 hafta kullanımları etkili ve güvenli bulunmuştur (160, 161). Vitamin D analoglarının kortikosteroidlerle kombinasyonu monoterapiden daha etkili bulunmuştur (162). Maksimum haftalık doz 100 gramı, uygulandığı VYA ise %30'u geçmemelidir. Bu dozlar aşıldığında nadir de olsa %1 oranda sistemik emilim nedenli kalsiyum metabolizması bozukluğu hiperkalsemi ve hiperkalsiüri bildirilmiştir (163).

2.11.1.3. Tazaroten

Tazaroten psoriasiste 1997'den beri kullanılan topikal retinoiddir. Etkisini keratinosit proliferasyon ve farklılaşmasını etkileyerek, proinflamatuvar gen ekspresyonunu azaltarak gösterir. Hafif-orta şiddetli psoriasiste 8-12 hafta kullanımı önerilmektedir. Palmoplantar psoriasis ve tırnak psoriasisinde etkili bulunmuştur. Potansiyel yan etkileri eritem, yanma ve kaşıntı olup genellikle yüksek konsantrasyonlarda ortaya çıkar (156). Kortikosteroidlerle kombine tedavide kullanılabilir. Tazaroten ve halobetazol kombinasyonunun hem tazaroten ilişkili irritasyonu azalttığı, hem de topikal KS kullanım miktarını ve KS ilişkili atrofi yan etkisini azalttığı gösterilmiştir (164). Tazarotenin gebelikte kullanımı kontrendikedir (156).

2.11.1.4. Kalsinörin inhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri kalsinörine bağlanarak fosforilasyonu inhibe eder, böylece T hücre aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokinlerin sentezini inhibe eder. Psoriasis tanısında FDA onayları olmamasına rağmen takrolimus ve pimekrolimus tedavide kullanılan ilaçlardır. Kalın plakların tedavisinde etkileri düşük olup oklüzyonla uygulandıklarında etkinlikleri artmaktadır. Özellikle derinin ince olduğu yüz ve intertrijinöz alanlarda steroid koruyucu ilaç olarak tercih edilirler (155, 156). Yüz ve intertrijinöz alanların tutulduğu 167 psoriasis hastasında yapılan çift kör randomize vaka kontrol çalışmasında %0.1 takrolimus pomad ile tedavi edilen hastaların %65’inde 8 hafta sonunda lezyonlarında tamamen/tama yakın silinme saptanırken bu oran plasebo kolunda %31 oranında saptanmıştır (165). En sık gözlenen yan etkiler yanma ve kaşıntıdır. Kullanılmaya devam edildikçe bu yan etkiler zamanla azalır. Gebelik kategorisi C’dir. Tartışmalı bir konu olmakla beraber FDA tarafından lenfoma riskine karşı ‘kara kutu’ uyarısı konulmuştur (155).

2.11.1.5. Salisilik asit

Salisilik asit topikal keratolitik bir ilaç olup uzun zamandır psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Etki mekanizması net olmamakla beraber keratinositler arasındaki bağlantıyı azaltıp, stratum korneum pH’ını düşürerek psoriatik plakların skuamında ve infiltrasyonunda azalmaya yol açarlar (166). Kombinasyon tedavileri monoterapiye göre daha etkindir. Keratolitik etkilerinden ötürü diğer ilacın da penetrasyonunu artırır. Oral salisilatlarla birlikte kullanımları sistemik toksisite riski nedeniyle önerilmez. Özellikle VYA’nın %20’sinden fazlasına uygulandığında nadiren de olsa sistemik absorpsiyon nedeniyle karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde bozulmaya sebep olabilir. Topikal salisik asit filtre edici etkisi nedeniyle UVB fototerapinin etkinliğini azaltır. Bu nedenle UVB fototerapi öncesi kullanılmamalıdır. Gebelikte lokalize hastalıkta kullanılabilir. Çocuklarda ise sistemik absorpsiyon riskinin daha yüksek olması nedeniyle kullanımından kaçınılmalıdır (155).

2.11.1.6. Antralin (Ditranol)

Antralin polisiklik aromatik hidrokarbon derivesidir. Etki mekanizması net anlaşılamamakla beraber T lenfosit aktivasyonunu önlemekte ve keratinosit farklılaşmasını normalize etmektedir (167). Psoriasis tedavisinde etkili bulunmuştur. Hafif-orta şiddetli psoriasisde %0,1 konsantrasyonda başlanması, konsantrasyonların kademeli artırılarak tolere edilebilen dozlarda 8-12 hafta kullanılması önerilmektedir. Yan etkiler perilezyonel eritem, yanma ve deride boyanmadır. Bunlardan kaçınmak için 2 saate kadar kısa kontakt uygulamalar önerilir. Yüz ve diğer görünür alanlara uygulamadan kaçınılmalıdır. Uzamış antralin kullanımına bağlı herhangi bir sistemik toksisite raporlanmamıştır (156).

2.11.1.7. Katran

Katran yaklaşık 100 yıldır psoriasis tedavisinde kullanılan bir tedavi seçeneğidir. Etki mekanizması tam net bilinmemekle beraber DNA sentezini inhibe ederek keratinositlerde mitozu azaltarak etki ettiği düşünülmektedir (155). Yan etkiler lokal irritasyon, kontakt dermatit ve fototoksisitedir. Karsinojen olup olmadığı tartışma konusu olup kanıta dayalı bir bilgi yoktur (156). Günümüzde birçok biyolojik ilacın kullanılmaya başlanması ile topikal katran uygulamasının ardından hastanın UVB fototerapisine maruz bırakılması olarak bilinen Goeckerman yönteminin uygulanması giderek azalmıştır (168).

2.11.1.8. Nemlendiriciler

Nemlendiriciler stratum korneum hidrasyonu, skuamların azalması, kaşıntının giderilmesi, deri bariyerinin onarımı, topikal olarak uygulanan diğer ilaçların emilimlerinin artırılması durumlarına katkı sağlar (169). Keratinosit proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozisin düzenlenmesine yardım eder. Deri bariyer fonksiyonunu onarırlar. Bu da Koebner fenomeni yanıtının baskılanmasına neden olur (170). Nemlendiriciler monoterapi olarak değil topikal veya sistemik tedavilerle kombine kullanılmalıdır. Çok az yan etkileri olup irritan kontakt dermatit, alerjik kontakt dermatit, akne ve pigment bozukluklarına yol açabilirler. Gebelik, laktasyon ve çocuklarda kullanımları genel olarak güvenlidir (171).

2.11.2. Fototerapi

Orta-şiddetli psoriasisde dar bant UVB (db UVB) (311-313 nm), geniş bant UVB (280-320 nm), oral psoralen UVA (PUVA) (320-400 nm) şeklinde farklı fototerapi seçenekleri kullanılmaktadır. UVA UVB'ye göre daha derin dermise penetre olur. Ultraviyole (UV) ışınması keratinizasyonu azaltarak antiproliferatif etki gösterirken, psoriatik plaklardaki patojenik T hücrelerin apoptozisini indükleyerek ve aktive regülatur T hücrelerini artırarak antiinflamatuvar etki gösterir (172). Db UVB fototerapisi etkili, maliyet etkin ve gebelikte ve çocuklarda kullanımı güvenilir olması nedeniyle psoriasisde en yaygın kullanım alanına sahip fototerapi seçeneğidir (173, 174). Yapılan randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada PUVA tedavisi alan hastaların %86'sı 12 hafta sonunda PASI75 yanıtına ulaşmıştır (175). PUVA tedavisinin en önemli yan etkileri fotoyaşlanmayı artırması ve deri kanserlerinde potansiyel risk artışına sebep olabilmesidir (176).

2.11.3. Konvansiyonel Sistemik Tedaviler

2.11.3.1. Asitretin

A vitamini türevi oral retinoidler psoriasis tedavisinde 1980'lerden beri kullanılmaktadır. Asitretin etretinatın aktif metaboliti olup daha üstün farmokokinetik özellikleri nedeniyle 1988'den itibaren etretinatın yerini almıştır. Etki mekanizması net bilinmemekle beraber keratinosit proliferasyonunu baskılar, farklılaşmasını artırır. Ayrıca antiinflamatuvar, immunmodulatuvar etkileri mevcuttur. Diğer sistemik tedavilerin aksine immünsüpresif etkileri yoktur (177, 178). Psoriasisde önerilen doz 10-50 mg/gün şeklindedir. Yavaş etkili bir ilaç olup tam etkinlik için geçen süre 3-6 ayı bulabilir (177). Asitretinin etkisi doz bağımlıdır. Plak psoriasisde diğer sık kullanılan konvansiyonel ilaçlara göre daha az etkili bulunsa da kafa kafaya yapılmış karşılaştırmalı çalışmalar çok azdır. HIV'li psoriasis hastalarında immünsüpresif etkisinin olmaması nedeniyle iyi bir seçenektir. Yine şiddetli formlardan eritrodermik psoriasis ve generalize/palmoplantar püstüler psoriasisde etkisi hızlı başlar ve etkin bir tedavidir (177, 178). Topikal tedavilerle, UVB, PUVA, siklosporin ve biyolojik tedavilerle kombine kullanılabilir. Asitretin teratojeniktir, gebe veya gebelik planlayan doğurganlık çağındaki kadınlarda ve laktasyonda kullanılmamalıdır (Gebelik kategorisi X). Kadın hastalar için ilaç kullanım süresince ve bıraktıktan sonra 3 yıl sonraya kadar kontrasepsiyon gereklidir (177-179).

Keilit, göz/nazal mukoza/oral mukoza kuruluğu, epistaksis, kseroz, tırnaklarda kırılgnalık, saç dökülmesi gibi kutanöz yan etkiler sıktır. Bunun dışında hepatotoksisite, hiperlipidemi, pankreatit (hipertrigliseridemi nedenli), myalji, artralji, iskelet anomalileri (diffüz idiopatik hiperostoz, çocuklarda epifizlerde erken kapanma), psödötümör serebri, depresyon gibi yan etkileri de mevcuttur (177, 178).

2.11.3.2. Metotreksat

Metotreksat folik asit analogu olup dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe ederek pürin sentezini ve özellikle hızlı çoğalan hücrelerde proliferasyonu azaltır. Lenfosit proliferasyonu ve sitokin üretimini baskılamak yoluyla da immünosüpresif etki gösterir. 5-aminoimidazol-4-karboksamid ribonükleotid transformilaz enzimini inhibe eder, endojen adenzin artar ve antiinflamatuvar etki oluşur (177, 178). Genellikle haftada bir kez oral veya parenteral (intamuskuler/subkutan) kullanılır. Psoriasis tedavisinde etkili doz aralığı 7,5-25 mg/hafta şeklindedir. Gastrointestinal sistem (GİS) intoleransı potansiyeli nedeniyle parenteral kullanım önerilebilir. Farklı tedavi planlamaları bulunmaktadır. İlk hafta 2,5-7,5 mg şeklinde test dozu verilip bir hafta sonra hemogram kontrolü ile kemik iliğı supresyonu açısından risk değerlendirmesi yapılabilir ya da tedavi dozuyla başlanabilir. Tedavi boyunca metotreksat alınan günler hariç folat replasmanı GİS ve kemik iliğı supresyonu yan etkilerini azaltmak amacıyla önerilebilir. Ancak replasmanın herkese değıl bu yan etkiler görülen hastalara yapılması gerektiğine dair görüşler de mevcuttur (178). Bulantı, kusma, stomatit, hepatotoksisite, kemik iliğı supresyonu, nefrotoksisite, intertisyel pnömoni gibi yan etkileri olabilir. Gebelik kategorisi X'tir. EMA klavuzuna göre metotreksat kullanan kadınlarda ilaç kesildikten sonra 6 ay, erkeklerde ise 3 ay kontrasepsiyon önerilmektedir (179).

2.11.3.3. Siklosporin

Siklosporin siklofiline bağlanarak kalsinörin inhibisyonu yapar ve proinflamatuvar sinyal yolağını inhibe eder. IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinler azalır bu da T hücrelerin aktivasyonunu önler. Potansiyel yan etkilerinden dolayı uzun süre kullanımı önerilmez. Şiddetli, tedaviye dirençli, akut alevlenme, püstüler ve eritrodermik psoriasiste hızlı etkisi nedeniyle tercih edilir. Aynı zamanda uzun dönem idame tedavisine geçmeden önce köprü tedavisi olarak kullanılabilir (177, 178). İki farklı tedavi yaklaşımı olup birincisi; orta düzey bir doz (2,5-3 mg/kg/gün) ile yaklaşık 4 hafta devam edilip, tedaviye yanıtıslık durumunda dozun aşamalı olarak 0,5 mg/kg/gün dozunda artırılması şeklindedir (5 mg/kg/gün'e kadar doz yükseltilebilir). İkincisi ise şiddetli hastalıkta ya da hızlı yanıt alınmak istendiğinde

yüksek dozda (5 mg/kg/gün) başlanır, tedaviye yanıt alındıktan sonra kademeli olarak doz azaltılır. Tedavi sonlandırıldıktan sonra başka bir antipsoriatik tedavi ile devam edilmemesi durumunda ortalama 3 ay içerisinde relaps sık görülmektedir (177). Karsinogenez riskinde artış nedeniyle fototerapi ile kombinasyonu kontrendikedir (180). Nefrotoksisite ve hipertansiyon en sık yan etkileridir. Baş ağrısı, parestezi, kas-eklem ağrısı, hipertrikoz, gingival hiperplazi, nöbet eşiğinde düşme, GİS intoleransı, hiperürisemi ve hipomagnezemi gibi daha az sıklıkta görülen yan etkileri de mevcuttur. Transplant hastalarında gebelikte kullanım ile düşük doğum ağırlığı ve prematüriteye yol açtığı bildirilmekle beraber teratojenik olduğunu destekleyen bir veri yoktur (177).

2.11.4. Biyolojik ilaçlar

Psoriasis hastalarının yaklaşık %20'sinde orta veya şiddetli hastalık olup sistemik tedavi gerekir. Ayrıca fonksiyonel ya da fiziksel kısıtlılığa neden olan, yaşam kalitesini etkileyen sınırlı alan tutulumları ile yerel tedavilere yanıtız lokal hastalık durumlarında da sistemik tedavi ihtiyacı doğar. Ülkemizde ve dünyada genel yaklaşım öncelikle metotreksat, siklosporin veya asitretin gibi sistemik konvansiyonel tedaviler ve/veya fototerapi ile tedaviye başlanması, bunların kontrendike olduğu, kullanılamadığı durumlarda veya bu tedavilerin başarısız olduğu hastalarda biyolojik ilaçlara geçilmesidir. Biyolojik ilaçlar psoriasis patogeneğinde yer alan baskın olduğu gösterilmiş yolaklardaki proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini engelleyerek inflamasyon döngüsünü kırmayı hedefler. Yani hedefe yönelik aktivite gösterirler. Bugün psoriasis tedavisinde ülkemizde aktif olarak kullanılan biyolojik ilaçlar TNF alfa inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol), interlökin 12-23 inhibitörü (ustekinumab), interlökin 17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab) ve interlökin 23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab)'dır.

Tedavi seçiminde kullanılabilecek birçok kılavuz mevcuttur. Ülkemizde de 2021 yılında Psoriasis Derneği tarafından oluşturulmuş ve Avrupa ve Amerika kaynaklı kılavuzlarla genel olarak paralel öneriler içeren bir kılavuz bulunmaktadır (3). Tedavi seçiminde bütünsel bir yaklaşımla hastalığın şiddeti, tutulum bölgeleri, yaygınlığı, ek komorbiditeler, kullanılan ek ilaçların yanı sıra hastalığın yaşam kalitesi üzerindeki etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Anamnezde akut ve kronik enfeksiyonlar, tüberküloz (Tbc), hastada, ailesinde ve 1. derecede akrabalarında demiyelinizan hastalık ya da malignite öyküsü, kadın hastalar için gebelik planı, laktasyon durumu sorgulanmalıdır. Tüberküloza yönelik PPD, quantiferon, akciğer grafisi ayrıca diğer açılardan hepatit ve HIV serolojisi,

rutin biyokimya, β -HCG tetkikleri istenmelidir. IL 17 inhibitörleri kullanılacaksa İBH açısından değerlendirilmeli, gerekirse gastroenteroloji konsültasyonu istenmeli, şüphe varsa bu ilaçlardan kaçınılmalıdır (3).

2.11.4.1. Efalizumab

Psoriasisde kullanılan ilk biyolojiklerden olan Efalizumab lenfositlerin yüzeyinde bulunan lenfosit fonksiyon ilişkili antijen-1 (LFA-1)'in alt birimi olan CD11a'ya karşı geliştirilen hümanize rekombinant monoklonal IgG1 antikorudur. T lenfositlerin aktivasyonunu, dolaşımdaki lenfositlerin dokuya ulaşmasını ve aktif T hücrelerinin keratinositlerle etkileşimini engeller. Efalizumab ile progresif multifokal lökoensefalopati arasında ilişki bulunması üzerinde 2009 yılında ilaç piyasadan çekilmiştir (181).

2.11.4.2. Etanersept

Etanersept rekombinant insan TNF- α reseptörünün hücre dışı ligand bağlayıcı domainleri olan p75 alt ünitesi ile ona bağlı insan IgG1 Fc parçasını içeren çözünür rekombinant insan füzyon proteinidir. Orta-şiddetli psoriasisde erişkin ve 4 yaş ve üzeri çocuklarda FDA onaylı bir tedavi seçeneğidir. 12 hafta boyunca haftada 2 gün 50 mg, takiben haftada bir gün 50 mg şeklinde kullanımı önerilmektedir (182).

2.11.4.3. İnfliksımab

İnfliksımab hem çözünür hem de transmembranal TNF- α 'ya bağlanan değişken bölgesi fareden, sabit bölgesi insandan elde edilen kimerik IgG1 monoklonal antikorudur. İnfliksımab erişkin psoriasis, PsA, romatoid artrit ve ankilozan spondilitte FDA onaylıdır. Crohn hastalığı ve ülseratif kolitte ise hem erişkin hem de çocuklarda FDA onaylıdır. 0, 2 ve 6. haftalarda 5 mg/kg dozunda indüksiyon tedavisine başlanıp 8 haftada bir aynı dozla idame tedavi önerilmektedir. Dozun kilograma göre ayarlanması obez hastalarda kullanımında avantaj oluşturmaktadır. Palmoplantar plak psoriasis ve tırnak psoriasisinde etkili bulunmuştur (182). Kimerik kompozisyonu nedeniyle infliksımaba karşı immünojenisite riski, etanersept ve adalimumaba oranla daha yüksektir. İlaça karşı nötralizan anti ilaç antikorlarının gelişmesi ve infüzyon reaksiyonu riskinin yüksek olması bu teoriyle açıklanabilir (181).

2.11.4.4. Adalimumab

Adalimumab çözünür ve membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak etki eden tamamen insan kaynaklı monoklonal antikordur. Erişkin psoriasis, PsA, juvenil idiyopatik artrit, ankilozan spondilit, erişkin romatoid artrit, erişkin ve çocuk Crohn hastalığı, ülseratif kolit, hidradenitis süpürativa ve üveitte kullanımı onaylıdır. Psoriasisste subkutan enjeksiyon yoluyla 80 mg başlangıç dozunu takiben başlangıç dozundan bir hafta sonra ve ardından iki haftada bir 40 mg uygulanması önerilmektedir (182).

2.11.4.5. Sertolizumab pegol

Sertolizumab pegol pegile TNF- α antikor fragmanı olup Crohn hastalığı, romatoid artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit ve psoriasisste onaylıdır. Diğer biyolojik ilaçlardan farklı olarak anne sütüne ve plasental geçişi minimaldir (183, 184). Bu nedenle gebe, gebelik planlayan ve laktasyon döneminde olan kadın hastalarda verilebilecek sistemik tedavilerden birisidir (49). Plak psoriasisste 400 mg (200 mg'lık 2 enjeksiyon) iki haftada bir şeklinde kullanımı önerilir. Hasta 90 kilodan düşükse 0-2-4. Haftada 400 mg ile indüksiyon tedavisinin ardından iki haftada bir 200 mg şeklinde idame tedaviye geçilebilir (182).

2.11.4.6. Ustekinumab

Ustekinumab IL-12 ve IL-23'ü hedefleyen her ikisinin p40 alt ünitesine etki eden dual etkili inhibitördür. Psoriasisste (erişkin ve 12 yaş üstü çocuklarda), psoriatik artrit ve Crohn hastalığında kullanımı onaylıdır (177, 185) Ustekinumab dozu hastanın kilosuna göre ayarlanır. 100 kilo ve altındaki hastalarda 0-4. haftalarda 45 mg, ardından 12 haftada bir 45 mg şeklinde, 100 kilo ve üzerindeki hastalarda aynı periyotta 90 mg dozunda subkutan enjeksiyon önerilir (182).

2.11.4.7. Sekukinumab

Sekukinumab IL-17A'yı hedefleyen insan IgG monoklonal antikorudur. Psoriasis ve psoriatik artritte onaylıdır. Şiddetli saçlı deri tutulumunda etkili bulunmuştur. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. 0-1-2-3. haftalarda 300 mg ardından ayda bir 300 mg olarak subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılır (182).

2.11.4.8. İksekizumab

İksekizumab IL-17A ligandını hedefleyen humanize IgG4 monoklonal antikorudur. Psoriasis ve psoriatik artritte onaylıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı olanlarda kullanımından kaçınılmalıdır. Başlangıçta 160 mg yükleme dozu, 12 hafta boyunca 2 haftada bir 80 mg indüksiyon dozunun ardından idame doz olarak ayda bir 80 mg subkutan enjeksiyon şeklinde kullanılmaktadır (182).

2.11.4.9. Brodalumab

Brodalumab IL-17 reseptör A karşıtı monoklonal antikordur. Plak psoriasiste FDA onaylıdır. İntihar girişimini artırdığına dair kara kutu uyarısı mevcuttur. Doz şeması 0-1-2. haftalarda 210 mg, ardından iki haftada bir 210 mg şeklindedir (182). Ülkemizde henüz bulunmamaktadır.

2.11.4.10. Guselkumab

Guselkumab IL-23'ün p19 alt ünitesine bağlanan insan IgG1 monoklonal antikorudur. FDA tarafından onaylanan ilk IL-23 inhibitörüdür. 0-4. haftalarda 100 mg ardından 8 haftada bir 100 mg şeklinde kullanılmaktadır (182).

2.11.4.11. Risankizumab

Risankizumab IL-23'ün p19 alt ünitesine bağlanarak inhibe eden humanize IgG1 monoklonal antikorudur. 0. ve 4. haftalarda 150 mg (iki 75 mg enjeksiyon), ardından her 12 haftada bir 150 mg şeklinde kullanılmaktadır (182).

2.11.4.12. Tildrakizumab

Tildrakizumab IL-23'ün p19 alt ünitesinde bağlanarak IL-23 inhibisyonu yapan humanize IgG1 monoklonal antikorudur. Plak psoriasiste FDA onaylıdır. Doz şeması 0-4. haftalarda 100 mg ardından 12 haftada bir 100 mg şeklindedir (182). Ülkemizde henüz yoktur.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psoriasis Polikliniği'nde Ocak 2005 ile Kasım 2022 tarihleri arasında takipli olan psoriasis tanılı hastaların dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Bunların arasından biyolojik ilaç tedavisi verilen hastaların dosyaları tek biyolojik ilaç kullanan hastalar ile farklı zaman dilimlerinde toplamda birden fazla biyolojik ilaç kullanan hastalar olarak iki gruba ayrıldı. Her iki grubun karakteristik özellikleri değerlendirilerek ilaç değişimine etki etmiş olabilecek klinik ve demografik özellikler iki grup arasında karşılaştırıldı. Ayrıca, birden fazla ilaç değişimi yapılan hasta grubunda ilaç değişikliği gereksinimine etki eden faktörler araştırılarak bağımsız risk faktörleri analiz edildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

- Psoriasis tanısıyla en az 12 ay süreyle, en az bir biyolojik ilaç alan hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- Sadece konvansiyonel tedavi ve/veya fototerapi alanlar
- Dosya verileri eksik olanlar
- Biyolojik ilaç tedavisi alırken takibi 12 aydan kısa süren hastalar

olarak belirlendi.

Tüm hastalar için yaşı, cinsiyeti, takip süresi, hastalık süresi, psoriasis başlangıç yaşı, ilk biyolojik ilaç başlangıç yaşı, ilk biyolojik ilaç öncesi hastalık süresi, sigara ve alkol kullanımı, ailede psoriasis öyküsü, ek psoriasis alt tipi, saçlı deri, palmoplantar bölge, genital bölge, tırnak tutulumu, eşlik eden hastalıklar (üveit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, tiroid hastalığı, periferik sinir hastalığı, hepatit B taşıyıcılığı, vitiligo, pulmoner hastalık), komorbiditeler (psoriatik artrit, psikiyatrik hastalık, malignite öyküsü, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi, obezite, koroner arter hastalığı, hepatosteatoz, serebrovasküler olay), psoriatik artrit şekli, psoriatik artrit tutulum zamanı, biyolojik ilaçtan önce kullandığı konvansiyonel tedaviler, fototerapi öyküsü, sırasıyla kullanılan biyolojik ilaçlar, biyolojik ilaç öncesi bazal PASI değeri, biyolojik ilaç kesilme nedenleri kaydedildi. Hastalar tek biyolojik ilaç kullananlar ve birden fazla biyolojik ilaç kullananlar olmak üzere iki gruba ayrılarak kaydedilen parametreler karşılaştırıldı.

Biyolojik tedaviden sonraki ilk 12-16 haftada yanıtız olanlar primer yanıtız, başlangıçta yanıt verip sonradan nüks olanlar sekonder yanıtız kabul edildi.

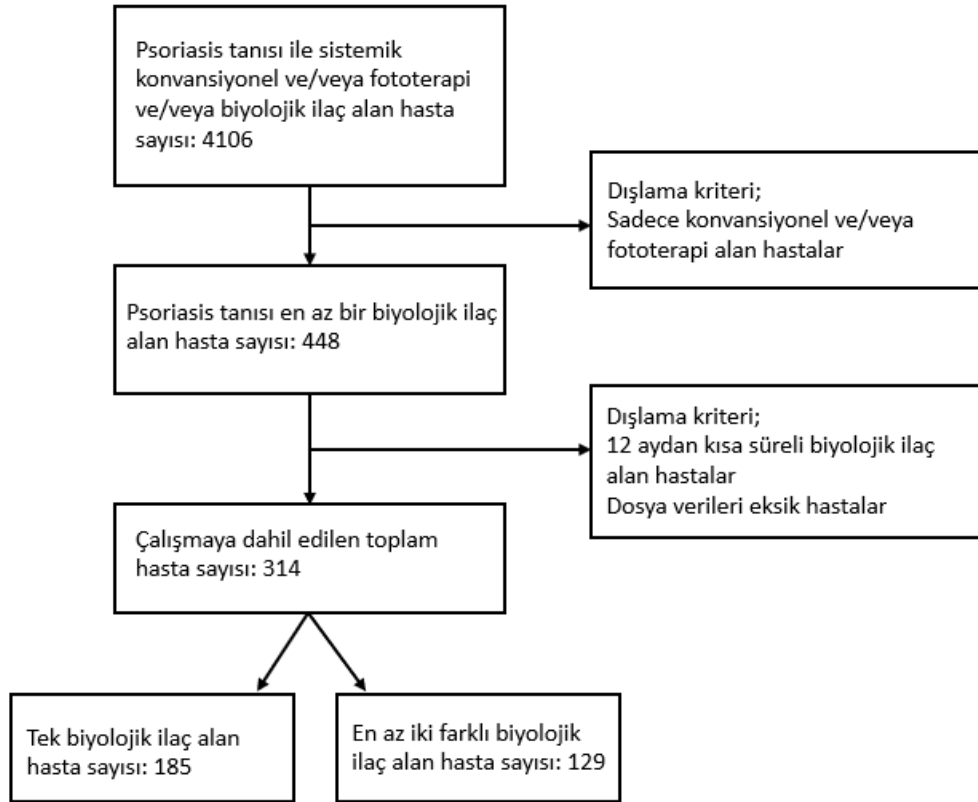
Çalışmamız 13.03.2023 tarihinde İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı. (Onay no: 1655922)

İstatistiksel analizler için SPSS 22.0 (Statistical Packages of Social Sciences) programı kullanıldı. Çalışma verileri normal dağılıma uygunluğuna bağı olarak tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, çeyrekler açıklığı, minimum, maksimum) ile değerlendirildi. Nicel verilerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro-Wilk testiyle ve grafiksel incelemelerle kontrol edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi ve Fisher kesin olasılık testi kullanıldı. Sürekli veriler normal dağılıma uyuyorsa Student t-test, uymuyorsa Mann Whitney U testi ile karşılaştırıldı. İlaç değişimi olan grupta ilaç değişikliği için bağımsız risk faktörlerini saptamak amacıyla multivariate analizi olarak lojistik regresyon analizi kullanıldı. Univariante analizlerde $p < 0,20$ olarak saptanan değişkenler multivariate analize dahil edildi. Çalışma hastalarında ilaç değişimi ile ilgili istatistiksel tahmin etme yöntemi olarak CRT metodu ile yapılan karar ağacı kullanıldı. Sonuçların istatistiki anlamlılığı için $p < 0,05$ sınır kabul edildi.

4. BULGULAR

İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Psoriasis Polikliniği'nde Ocak 2005- Kasım 2022 arasında takip edilen sistemik konvansiyonel tedavi ve/veya fototerapi ve/veya biyolojik ilaç alan toplam 4106 hasta bulunmaktaydı. Bunlardan 12 aydan uzun süreli klinik takibi olan ve en az bir biyolojik ilaç alan toplam 314 hasta çalışmaya dahil edildi.

Şekil 1: Araştırmaya dahil edilen hastaların akış şeması



4.1. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Genel Demografik ve Klinik Özellikleri

Çalışma grubumuz %61,8'i erkek (n:194), %38,2'si kadın (n:120) toplam 314 hastadan oluşmaktaydı. Hastaların yaşları 8 ile 83 arasında değişmekte olup medyan yaş 44 yıl olarak, takip süresi 12 ile 336 ay arasında değişmekte olup medyan süre 73,5 ay olarak saptandı. Psoriasis başlangıç yaşı 1 ile 76 arasında değişmekte olup medyan yaş 25 yıl, hastalık süresi ise 1 ile 65 yıl arasında değişmekte olup medyan süre 17 yıl olarak bulundu. İlk biyolojik ilaç başlangıç yaşı 2 ile 82 arasında değişmekle beraber medyan yaş 37'ydi. İlk biyolojik tedavi öncesi hastalık süresi 0 ile 61 yıl arasında değişmekte olup medyan süre 11 yıl olarak bulundu. Hastaların 196'sında (%62,4) ailede psoriasis öyküsü yokken, 74'ünün (%23,6) 1. derece akrabasında, 44'ünün (%14) 2. derece akrabasında psoriasis öyküsü mevcuttu. Hastaların 108'i (%34,4) sigara kullanmamış, 38'i (%12,1) sigarayı bırakmış, 168'i ise (%53,5) halen sigara içmekteydi. 220 hasta (%70,1) hiç alkol kullanmamışken, 15 hasta (%4,8) alkolü bırakmış, 47 hasta (%15) sosyal içici, 32 hasta (%10,2) ise aktif alkol kullandığını belirtmişti (Tablo 1).

Tablo 1: Çalışma hastalarının demografik özellikleri

	Ort.±SS / n (%)	Min-maks	Medyan
Cinsiyet			
Kadın	120 (%38,2)		
Erkek	194 (%61,8)		
Yaş (yıl)	44,6±14,8	8-83	44
Psoriasis başlangıç yaşı (yıl)	26,3±14,2	1-76	25
Hastalık süresi (yıl)	18,4±10,8	1-65	17
Takip süresi (ay)	83,2±61	12-336	73,5
İlk biyolojik ilaç başlangıç yaşı (yıl)	39,1±14,4	2-82	37
İlk biyolojik ilaç öncesi hastalık süresi (yıl)	12,9±9,8	0-61	11
Ailede psoriasis öyküsü			
Yok	196 (%62,4)		
Var (1.derece)	74 (%23,6)		
Var (2.derece)	44 (%14)		
Sigara kullanımı			
Yok	108 (%34,4)		
Var	168 (%53,5)		
Bırakmış	38 (%12,1)		
Alkol kullanımı			
Yok	220 (%70)		
Var	32 (%10,2)		
Sosyal içici	47 (%15)		
Bırakmış	15 (%4,8)		

Hastalar psoriasis klinik tipi açısından değerlendirildi. 305'i (%97,1) kronik plak psoriasis, 9'u (%2,9) izole püstüler psoriasis (5 generalize püstüler psoriasis, 4 palmoplantar püstüler psoriasis) tanılıydı. Kronik plak psoriasis olan 305 hastanın 205'inde (%67,3) izole kronik plak psoriasis bulunmaktaydı. Diğer 100 hastada eşlik eden ek psoriasis alt tipi olup bunlar 20 (%6,5) generalize püstüler psoriasis, 16 (%5,2) palmoplantar püstüler psoriasis, 38 (%12,5) invers psoriasis ve 26 (%8,5) eritrodermik psoriasis şeklindeydi.

Hastaların ilk biyolojik öncesi bazal PASI değerleri 0 ile 66 arasında değişmekte olup ortalama PASI 16,9, medyan PASI 14,5 olarak bulundu. 12 hastada deri tutulumundan önce psoriatik artrit olduğu ve bu nedenle biyolojik ilaç tedavisi aldıkları için ilk biyolojik ilaç öncesi bazal PASI değerleri 0 olarak kaydedildi.

Saçlı deri tutulumu hastaların 286'sında (%91,1), palmoplantar tutulum 72'sinde (%22,9), genital bölge tutulumu 94'ünde (%29,9), tırnak tutulumu ise 233'ünde (%74,2) bulunmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2: Çalışma hastalarının klinik karakteristik özellikleri

	Ort.±SS / n (%)
Kronik plak psoriasis	
Var	305 (%97,1)
Yok	9 (%2,9)
Ek psoriasis alt tipi*	
İzole kronik plak psoriasis	205 (%67,3)
KPP+Generalize püstüler	20 (%6,5)
KPP+Palmoplantar püstüler	16 (%5,2)
KPP+İnvers	38 (%12,5)
KPP+Eritrodermi	26 (%8,5)
İlk biyolojik ilaç öncesi bazal PASI	16,9±9,2
Saçlı deri tutulumu	
Yok	28 (%8,9)
Var	286 (%91,1)
Palmoplantar tutulum	
Yok	242 (%77,1)
Var	72 (%22,9)
Genital bölge tutulumu	
Yok	220 (%70,1)
Var	94 (%29,9)
Tırnak tutulumu	
Yok	81 (%25,8)
Var	233 (%74,2)

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, KPP: Kronik plak psoriasis *KPP'ye eşlik eden alt tipler

Hastalar psoriasis dışındaki herhangi bir dermatolojik hastalık ya da kardiyovasküler/metabolik dışı sistemik hastalıklar açısından değerlendirildi. Hastaların 6'sında (%1,9) üveit, 28'inde (%8,9) tiroid hastalığı, 3'ünde (%1) periferik sinir hastalığı, 13'ünde (%4,1) hepatit B taşıyıcılığı, 4'ünde (%1,4) vitiligo, 23'ünde (%7,6) pulmoner hastalık (9'unda astım, 11'inde kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), 1'inde pnömotoraks, 1'inde sarkoidoz, 2'sinde interstisyel akciğer hastalığı) tanısı mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışma hastalarının eşlik eden hastalıkları

	n (%)
Üveit	
Yok	308 (%98,1)
Var	6 (%1,9)
Bağırsak Hastalığı	
Yok	314 (%100)
Var	0
Tiroid Hastalığı	
Yok	286 (%91,1)
Var	28 (%8,9)
Periferik sinir hastalığı	
Yok	311 (%99)
Var	3 (%1)
Hepatit B taşıyıcılığı	
Yok	301 (%95,9)
Var	13 (%4,1)
Vitiligo	
Yok	310 (%98,7)
Var	4 (%1,4)
Pulmoner hastalık	
Yok	290 (%92,4)
Astım	9 (%2,9)
KOAH	11 (%3,5)
Pnömotoraks	1 (%0,3)
Sarkoidoz	1 (%0,3)
İnterstisyel akciğer hastalığı	2 (%0,6)

Çalışma hastalarının eşlik eden genel komorbiditeleri değerlendirildi. Hastaların 243'ünde (%77,4) eşlik eden en az bir komorbidite mevcuttu.

Komorbiditelere bakıldığında hastaların 129'unda (%41,1) eşlik eden psoriatik artrit tanısı mevcuttu. Psoriatik artrit ile tırnak tutulumu ilişkisi iki yönlü olarak değerlendirildi. Tırnak tutulumu olan 233 hastanın 124'ünde (%53,2) psoriatik artrit mevcutken, 109'unda (%46,8) psoriatik artrit yoktu. Psoriatik artriti olan 129 hastanın 109'unda (%84,5) eş zamanlı tırnak tutulumu varken, 20'sinde (%15,5) tırnak tutulumu yoktu.

Hastaların 10'unda (%3,2) malignite öyküsü mevcuttu. Malignite öyküsü olan hastaların 3'ü biyolojik ilaç başlanmadan önce tanı (1 hastada endometrium kanseri, 1 hastada serviks kanseri, 1 hastada rektum kanseri) almıştı. Diğer 7 hastada ise biyolojik ilaç kullanırken malignite (1 hastada etanersept alırken mesane kanseri, 1 hastada etanersept alırken prostat adenokanseri, 1 hastada infliksimab alırken mesane kanseri, 1 hastada infliksimab alırken papiller tiroid kanseri, 1 hastada adalimumab alırken skuamoz hücreli deri kanseri, 1 hastada ustekinumab alırken bazal hücreli karsinom, 1 hastada ustekinumab alırken prostat adenokanseri) ortaya çıkmıştı.

Hastaların 49'unda (%15,6) psikiyatrik hastalık (majör depresyon, uyku bozukluğu, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk) tanısı mevcuttu.

Çalışma hastalarının 178'inde eşlik eden en az bir kardiyovasküler veya metabolik komorbidite mevcuttu. Bu komorbiditelere tek tek bakıldığında; hastaların 76'sında (%24,2) hipertansiyon, 58'inde (%18,5) diabetes mellitus, 73'ünde (%23,2) dislipidemi, 97'sinde (%30,9) obezite, 25'inde (%8) koroner arter hastalığı, 70'inde (%22,3) hepatosteatoz, 2'sinde (%0,6) serebrovasküler olay tanısı olduğu görüldü. (Tablo 4).

Tablo 4: Çalışma hastalarının psoriasise eşlik eden komorbiditeleri

	n (%)
Komorbiditye	
Yok	71 (%22,6)
Var	243 (%77,4)
Psoriatik artrit	
Yok	185 (%58,9)
Var	129 (%41,1)
Psikiyatrik hastalık	
Yok	265 (%84,4)
Var	49 (%15,6)
Malignite öyküsü	
Yok	304 (%96,8)
Var	10 (%3,2)
Kardiyovasküler/metabolik komorbiditye	
Yok	136 (%43,3)
Var	178 (%66,7)
Hipertansiyon	
Yok	238 (%75,8)
Var	76 (%24,2)
Diabetes mellitus	
Yok	256 (%81,5)
Var	58 (%18,5)
Dislipidemi	
Yok	241 (%76,8)
Var	73 (%23,2)
Obezite	
Yok	217 (%69,1)
Var	97 (%30,9)
Koroner arter hastalığı	
Yok	289 (%92)
Var	25 (%8)
Hepatosteatoz	
Yok	244 (%77,7)
Var	70 (%22,3)
Serebrovasküler olay	
Yok	312 (%99,4)
Var	2 (%0,6)

Hastaların 291'i (%94,3) biyolojik ilaç almadan önce en az bir sistemik konvansiyonel tedavi ve/veya fototerapi almıştı. Diğer 17 hastaya (%5,4) ise eşlik eden komorbiditeleri ve/veya konvansiyonel tedavi/fototerapi için kontrendikasyon oluşturan bir durumları olması nedeniyle direkt biyolojik ilaç tedavisi başlanmıştı. Hastalar biyolojik tedavi öncesi en sık sadece MTX, ikinci sıklıkta asitretin, MTX ve fototerapi, üçüncü sıklıkta ise asitretin ve MTX tedavilerini almışlardı. Hastaların biyolojik ilaç öncesi almış olduğu tedavilerin ayrıntısı Tablo 5'te görülmektedir.

Tablo 5: Çalışma hastalarının tedavi özellikleri

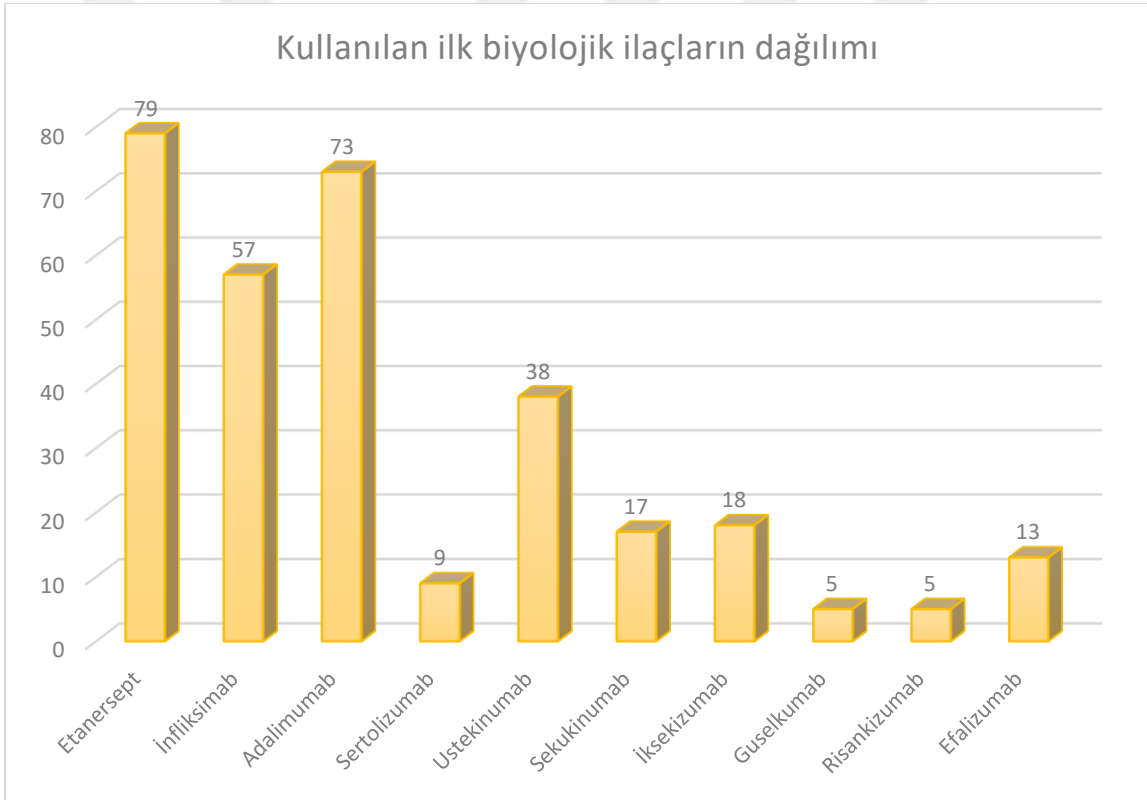
	n (%)
Biyolojik ilaç öncesi konvansiyonel tedavi/fototerapi	
Yok	17 (%5,4)
Var	291 (%94,6)
Biyolojik ilaç öncesi kullanılan tedaviler	
Yok	17 (%5,4)
Fototerapi	8 (%2,5)
Asitretin	14 (%4,5)
MTX	46 (%14,6)
Siklosporin	2 (%0,6)
Asitretin+fototerapi	15 (%4,8)
Asitretin+MTX	40 (%12,7)
Asitretin+siklosporin	13 (%4,1)
Asitretin+MTX+fototerapi	42 (%13,4)
Asitretin+MTX+siklosporin	22 (%7)
Asitretin+siklosporin+fototerapi	5 (%1,6)
Asitretin+MTX+siklosporin+fototerapi	36 (%11,5)
MTX+fototerapi	30 (%9,6)
MTX+siklosporin	18 (%5,7)
MTX+siklosporin+fototerapi	6 (%1,9)

MTX:metotreksat

4.2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Kullandıkları Biyolojik İlaçlar Yönünden Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen hastalara en sık verilen ilk biyolojik ilaç etanerseptti (n:79, %25,2). Bunu sırayla adalimumab (n:73, %23,2), infliksimab (n:57, %18,2), ustekinumab (n:38, %12,1), iksekizumab (n:18, %5,7), sekukinumab (n:17, %5,4), efalizumab (n:13, %4,1), sertolizumab pegol (n:9, %2,9), guselkumab (n:5, %1,6) ve risankizumab (n:5, %1,6) izlemekteydi (Şekil 2).

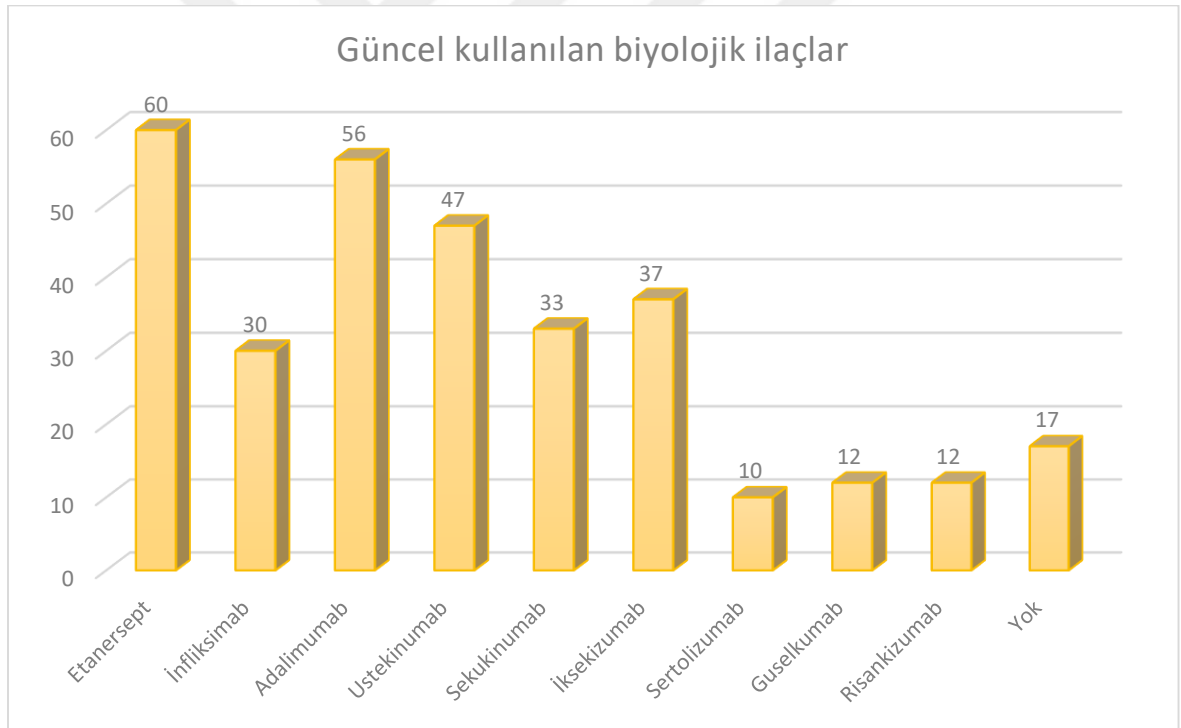
Şekil 2. Çalışma hastalarının kullanılan ilk biyolojik ilaca göre dağılımı



Hastaların takipleri esnasında son güncel kullandıkları biyolojik ilaçlar değerlendirildiğinde, 17 hastada (10 tek biyolojik ilaç alan, 7 birden fazla biyolojik ilaç alan) biyolojik ilaç tedavisine devam edilememiştir. Bunun nedenleri 1 hastada kendi isteği, 1 hastada tüberküloz aktivasyonu, 2 hastada yan etki, 2 hastada ciddi enfeksiyon, 3 hastada komorbidite, 4 hastada gebelik, 4 hastada maligniteydi.

Hastaların klinik takibimiz sırasında son güncel kullandığı biyolojik ilaçlar en sık etanercept (n:60, %19,1) daha sonra sırayla adalimumab (n:56, %17,8), ustekinumab (n:47, %15), iksekizumab (n:37, %11,8), sekukinumab (n:33, %10,5), infliksimab (n:30, %9,6), guselkumab (n:12, %3,8), risankizumab (n:12, %3,8) ve sertolizumab pegol (n:10, %3,2) olarak saptandı (Şekil 3).

Şekil 3: Güncel kullanılan biyolojik ilaçlar



4.3. Çalışma Gruplarının Klinik ve Demografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Çalışmamıza dahil edilen 314 hastanın 185'i (%58,9) tek biyolojik ilaç kullanan grubu, 129'u (%41,1) ise birden fazla farklı biyolojik ilaç kullanan grubu oluşturmaktaydı (Şekil 4).

Şekil 4: Çalışma hastalarının biyolojik tedavi değişim özellikleri



Tek ile birden fazla biyolojik alan hastalar arasında cinsiyet, yaş, psoriasis başlangıç yaşı, biyolojik ilaç öncesi psoriasis süresi, ilk biyolojik ilaca başlangıç yaşı, sigara ve alkol kullanımı, ailede psoriasis öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların tek biyolojik ilaç alan hastalara göre hem psoriasis sürelerinin hem de takip sürelerinin daha uzun olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$).

Birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda tek biyolojik ilaç alan hastalara göre başlangıç PASI değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,002$). (Tablo 6).

Tablo 6: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların demografik özelliklerinin karşılaştırılması

	Tek biyolojik ilaç alan grup (n=185)	Birden fazla biyolojik ilaç alan grup (n=129)	p değeri
Cinsiyet, n (%)			
Kadın	74 (%40)	46 (%35,7)	^a 0,436
Erkek	111 (%60)	83 (%64,3)	
Yaş			
Ort.±SS	44,2±14,5	45,2±15,2	^b 0,564
Takip süresi (ay)			
Minimum-Maksimum	12-252	12-336	^c <0,001
Medyan	52	99	
IQR	21,5-95,5	48-152	
Psoriasis başlangıç yaşı (yıl)			
Minimum-Maksimum	2-76	1-62	^c 0,121
Medyan	25	25	
IQR	17-35,5	14-33,5	
Psoriasis süresi (yıl)			
Minimum-Maksimum	1-65	1-62	^c <0,001
Medyan	14	19	
IQR	9-22	13-29	
İlk biyolojik ilaç öncesi psoriasis süresi (yıl)			
Minimum-Maksimum	0-61	0-40	^c 0,873
Medyan	11	11	
IQR	5-18	5,5-19	
İlk biyolojik ilaca başlangıç yaşı (yıl)			
Ort.±SS	40,3±14,2	37,3±14,6	^b 0,070
Başlangıç PASI			
Minimum-Maksimum	1-41	0-66	^c 0,002
Medyan	13	17	
IQR	10-20	11,5-22	
Sigara kullanımı, n (%)			
Yok	65 (%35,1)	43 (33,3)	^a 0,741
Var/Bırakmış	120 (%64,9)	86 (%66,7)	
Sigara paket/yıl			
Minimum-Maksimum	2-150	1-72	^c 0,461
Medyan	15	18	
IQR	7,2-30	10-26	
Alkol kullanımı, n (%)			
Yok	125 (%67,6)	95 (%73,6)	^a 0,360
Var/Bırakmış	32 (%17,3)	15 (%11,6)	
Sosyal içici	28 (%15,1)	19 (%14,7)	
Ailede psoriasis öyküsü, n (%)			
Yok	119 (%64,3)	77 (%59,7)	^a 0,582
Var (1.derece)	43 (%23,2)	31 (%24)	
Var (2.derece)	23 (%12,4)	21 (%16,3)	

Ort: Ortalama, SS: Standart sapma, IQR: çeyrekler açıklığı

^a Ki-kare testi, ^b Student t-testi, ^c Mann Whitney U testi

Psoriasis başlangıç şekline (plak, püstüler, guttat) bakıldığında tek ve birden fazla biyolojik ilaç kullanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$). Birden fazla biyolojik ilaç kullanan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba kıyasla ek psoriasis alt tipinin olma sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,026$). Alt tipler ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde birden fazla biyolojik ilaç kullanan hastalarda tek biyolojik kullanan hastalara göre eritrodermi sıklığı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı ($p<0,001$). Özel alanların (saçlı deri, palmoplantar bölge, genital bölge) tutulumu açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken tırnak tutulumu birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p: 0,015$) (Tablo 7).

Tablo 7: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların dermatolojik klinik özelliklerine göre karşılaştırılması

	Tek biyolojik ilaç alan grup (n=185)	Birden fazla biyolojik ilaç alan grup (n=129)	p değeri
Başlangıç şekli			
Plak	168 (90,8)	116 (%89,9)	^a 0,639
Püstüler	9 (%4,9)	9 (%7)	
Guttat	8 (%4,3)	4 (%3,1)	
Ek psoriasis alt tipi			
Yok	130 (%68,1)	75 (%56,6)	^a 0,026
Var	55 (%31,9)	54 (%43,4)	
Ek psoriasis alt tip şekli			
Generalize püstüler	12 (%6,5)	13 (%10,1)	^a 0,247
Palmoplantar püstüler	10 (%5,4)	10 (%7,8)	^a 0,402
İnvers	27 (%14,6)	11 (%8,5)	^a 0,105
Eritrodermik	6 (%3,2)	20 (%15,5)	^a <0,001
Saçlı deri tutulumu			
Yok	18 (%9,7)	10 (%7,8)	^a 0,545
Var	167 (%90,3)	119 (%92,2)	
Palmoplantar tutulum			
Yok	145 (%78,4)	97 (%75,2)	^a 0,509
Var	40 (%21,6)	32 (%24,8)	
Genital bölge tutulumu			
Yok	132 (%71,4)	88 (%68,2)	^a 0,551
Var	53 (%28,6)	41 (%31,8)	
Tırnak tutulumu			
Yok	57 (%30,8)	24 (%18,6)	^a 0,015
Var	128 (%69,2)	105 (%81,4)	

^a Ki-kare testi

Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba göre eklem tutulumu daha fazla olarak saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak bulundu ($p:0,002$) (Tablo 8). Psoriatik artrit tutulum şekli aksiyel tutulum, periferik artrit ve daktilit açısından değerlendirildi. Hem periferik hem aksiyel tutulumun birlikte görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruptan daha yüksek olarak bulundu ($p:0,003$). Poliartrit şeklinde periferik artrit ($p:0,002$) ve daktilit görülme sıklığı birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda tek biyolojik ilaç alanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,037$).

Psoriatik artriti olan hastalarda eklem tutulumunun zamanlaması incelendi. Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba kıyasla istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak daha yüksek oranda hastada psoriasis hastalığı önce deri tutulumu ile başlamıştı ($p:0,009$) (Tablo 8).

Tablo 8: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların eklem tutulumuna göre karşılaştırılması

	Tek biyolojik ilaç alan grup (n=185)	Birden fazla biyolojik ilaç alan grup (n=129)	p değeri
Psoriatik artrit			
Yok	122 (%65,9)	63 (%48,8)	^a 0,002
Var	63 (34,1)	66 (%51,2)	
Daktilit			
Yok	148 (%80)	90 (%69,8)	^a 0,037
Var	37 (%20)	39 (%30,2)	
Psoriatik artrit tutulum şekli			
Sadece aksiyel eklem	6 (%3,2)	5 (%3,9)	^a 0,764
Sadece periferik eklem	46 (%24,9)	40 (%31)	^a 0,230
Aksiyel+Periferik eklem	11 (%5,9)	21 (%16,3)	^a 0,003
Periferik artrit tutulum şekli			
Distal interfalangeal	10 (%5,4)	4 (%3,1)	^a 0,330
Oligoartrit	36 (%19,5)	34 (%26,4)	^a 0,110
Poliartrit	11 (%5,9)	23 (%17,8)	^a 0,002
PsA zamanı			
Deri tutulumu önce	58 (%31,4)	59 (%45,7)	^a 0,009
Eklem tutulumu önce	5 (%2,7)	7 (%5,4)	^a 0,216

^a Ki-kare testi

Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan gruplar eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırıldığında üveit, tiroid hastalığı, periferik sinir hastalığı, hepatit B taşıyıcılığı, vitiligo, pulmoner hastalık açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). Bağırsak hastalığı eşlik eden hiçbir hastanın olmaması nedeniyle iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma yapılamadı (Tablo 9).

Tablo 9: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırılması

	Tek biyolojik ilaç alan grup (n=185)	Birden fazla biyolojik ilaç alan grup (n=129)	p değeri
Üveit			
Yok	3 (%1,6)	3 (%2,3)	^b 0,693
Var	182 (%98,4)	126 (%97,7)	
Bağırsak Hastalığı			
Yok	0	0	-
Var	185 (%100)	129 (%100)	
Tiroid Hastalığı			
Yok	169 (%91,4)	117 (%90,7)	^a 0,842
Var	16 (%8,6)	12 (%9,3)	
Periferik sinir hastalığı			
Yok	182 (%98,4)	129 (%100)	^b 0,272
Var	3 (%1,6)	0 (%0)	
Hepatit B taşıyıcılığı			
Yok	178 (%96,2)	123 (%95,3)	^a 0,704
Var	7 (%3,8)	6 (4,7)	
Vitiligo			
Yok	183 (%98,9)	127 (%98,4)	^b 1,000
Var	2 (%1,1)	2 (%1,6)	
Pulmoner hastalık			
Yok	168 (%90,8)	122 (%94,6)	^a 0,217
Var	17 (%9,2)	7 (%5,4)	

^a Ki kare testi, ^b Fisher kesin olasılık testi

Eşlik eden komorbiditeler açısından iki grup kıyaslandığında birden fazla biyolojik ilaç alan grubun komorbidite sıklığı tek biyolojik ilaç alan gruba göre daha fazla bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı ($p: 0,005$). Eşlik eden komorbiditeler ayrı ayrı değerlendirildiğinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve psikiyatrik hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).

Malignite açısından her iki grup karşılaştırıldığında birden fazla biyolojik ilaç alan grupta malignite görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olarak daha yüksek bulundu (p:0,059). Diabetes mellitus (p: 0,034), obezite (p:0,037), dislipidemi (p: 0,030) ve hepatosteatoz (p<0,001) oranları ise istatistiksel olarak anlamlı şekilde birden fazla biyolojik ilaç alan grupta daha sıklı. (Tablo 10).

Tablo 10: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların eşlik eden komorbiditeler açısından karşılaştırılması

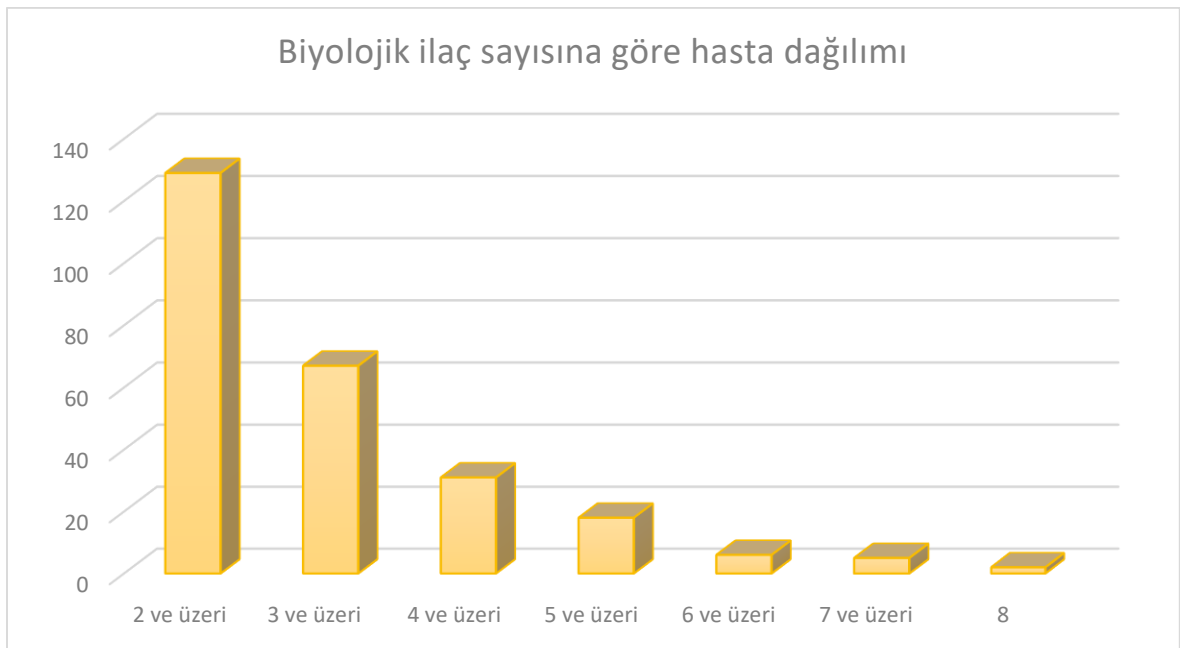
	Tek biyolojik ilaç alan grup (n=185)	Birden fazla biyolojik ilaç alan grup (n=129)	p değeri
Komorbidite			
Yok	52 (28,1)	19 (%14,7)	^a 0,005
Var	133 (%71,9)	110 (%85,3)	
Psikiyatrik hastalık			
Yok	156 (%84,3)	109 (%84,5)	^a 0,967
Var	29 (15,7)	20 (15,5)	
Malignite öyküsü			
Yok	182 (%98,4)	122 (%94,6)	^a 0,059
Var	3 (%1,6)	7 (%5,4)	
Kardiyovasküler ve metabolik komorbidite			
Yok	92 (%49,7)	46 (%34,1)	^a 0,006
Var	93 (%50,3)	83 (%65,9)	
Kardiyovasküler ve metabolik komorbiditeler			
Hipertansiyon			
Yok	143 (%77,3)	95 (%73,9)	^a 0,457
Var	42 (%22,7)	34 (%26,4)	
Diabetes mellitus			
Yok	158 (%85,4)	98 (%76)	^a 0,034
Var	27 (%14,6)	31 (%24)	
Dislipidemi			
Yok	150 (%81,1)	91 (%70,5)	^a 0,030
Var	35 (%18,9)	38 (29,5)	
Obezite			
Yok	134 (%72,4)	83 (%61,2)	^a 0,037
Var	51 (%27,6)	50 (%38,8)	
Koroner arter hastalığı			
Yok	174 (%94,1)	115 (%89,1)	^a 0,114
Var	11 (%5,9)	14 (%10,9)	
Hepatosteatoz			
Yok	159 (%85,9)	85 (%65,9)	^a <0,001
Var	26 (%14,1)	44 (%34,1)	
Serebrovasküler olay			
Yok	183 (%98,9)	129 (%100)	^a 0,514
Var	2 (%1,1)	0 (%0)	

^a Ki kare testi

4.4. Çalışma Gruplarının Biyolojik İlaç Tedavilerine Göre Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması

Birden fazla biyolojik ilaç alan 129 hastanın 67'si (%52) üç ve üzeri, 31'i (%24) dört ve üzeri, 18'i (%14) beş ve üzeri, 6'sı (%4,7) altı ve üzeri, 5'i (%3,8) yedi ve üzeri, 2'si (%1,5) de sekiz adet farklı biyolojik ilaç tedavisi almıştı (Şekil 5).

Şekil 5: Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların aldıkları biyolojik ilaç sayısına göre dağılımı



Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların %48'inde (n:62) tek ilaç değişikliği yapılırken, %52'sinde (n:67) ikiden fazla ilaç değişikliği yapılmıştı. Bu hastaların kullandığı ilaçlar Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11: Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların kullandığı ilaçlar

	n, %
İlk biyolojik ilaç (n:129)	
Etanersept	38 (%29,5)
İnfliksimab	35 (%27,1)
Adalimumab	33 (%25,6)
Ustekinumab	4 (%3,1)
Sekukinumab	3 (%2,3)
Sertolizumab	4 (%3,1)
Efalizumab	12 (%9,3)
2. biyolojik ilaç (n:129)	
Etanersept	29 (%22,5)
İnfliksimab	18 (%14)
Adalimumab	27 (%20,9)
Ustekinumab	23 (%17,8)
Sekukinumab	12 (%9,3)
İksekizumab	13 (%10,1)
Sertolizumab	1 (%0,8)
Guselkumab	2 (%1,6)
Risankizumab	2 (%1,6)
Efalizumab	2 (%1,6)
3. biyolojik ilaç (n:67)	
Etanersept	17 (%25,3)
İnfliksimab	5 (%7,4)
Adalimumab	17 (%25,3)
Ustekinumab	10 (%15)
Sekukinumab	8 (%12)
İksekizumab	4 (%6)
Sertolizumab	3 (%4,4)
Guselkumab	1 (%1,4)
Risankizumab	2 (%3)
4. biyolojik ilaç (n:31)	
Etanersept	7 (%22,6)
İnfliksimab	3 (%9,7)
Adalimumab	4 (%13)
Ustekinumab	3 (%9,7)
Sekukinumab	7 (%22,6)
İksekizumab	5 (%16)
Guselkumab	1 (%3,2)
Risankizumab	1 (%3,2)
5. biyolojik ilaç (n:18)	
Etanersept	2 (%11,1)
Adalimumab	1 (%5,6)
Ustekinumab	4 (%22,2)
Sekukinumab	3 (%16,6)
İksekizumab	2 (%11,1)

Sertolizumab	1 (%5,6)
Guselkumab	1 (%5,6)
Risankizumab	4 (%22,2)
6. biyolojik ilaç (n:6)	
Etanersept	1 (%16,7)
İnfliksımab	1 (%16,7)
Adalimumab	1 (%16,7)
Sekukinumab	1 (%16,7)
İksekizumab	1 (%16,7)
Sertolizumab	1 (%16,7)
7. biyolojik ilaç (n:5)	
Etanersept	1 (%20)
Sekukinumab	2 (%40)
İksekizumab	1 (%20)
Guselkumab	1 (%20)
8. biyolojik ilaç (n:2)	
İksekizumab	1 (%50)
Guselkumab	1 (%50)

Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların biyolojik ilaçta ortalama kalım süreleri ilk biyolojik ilaçla $26,9 \pm 34,6$ ay, ikinci biyolojik ilaçta $30,9 \pm 36,8$ ay, üçüncü biyolojik ilaçta $21 \pm 21,7$ ay, dördüncü biyolojik ilaçta ise $28,2 \pm 34$ ay olarak saptandı (Tablo 12). 5 ve üzeri biyolojik ilaç alan az sayıda hasta olduğu için bu süreler hesaplanmadı.

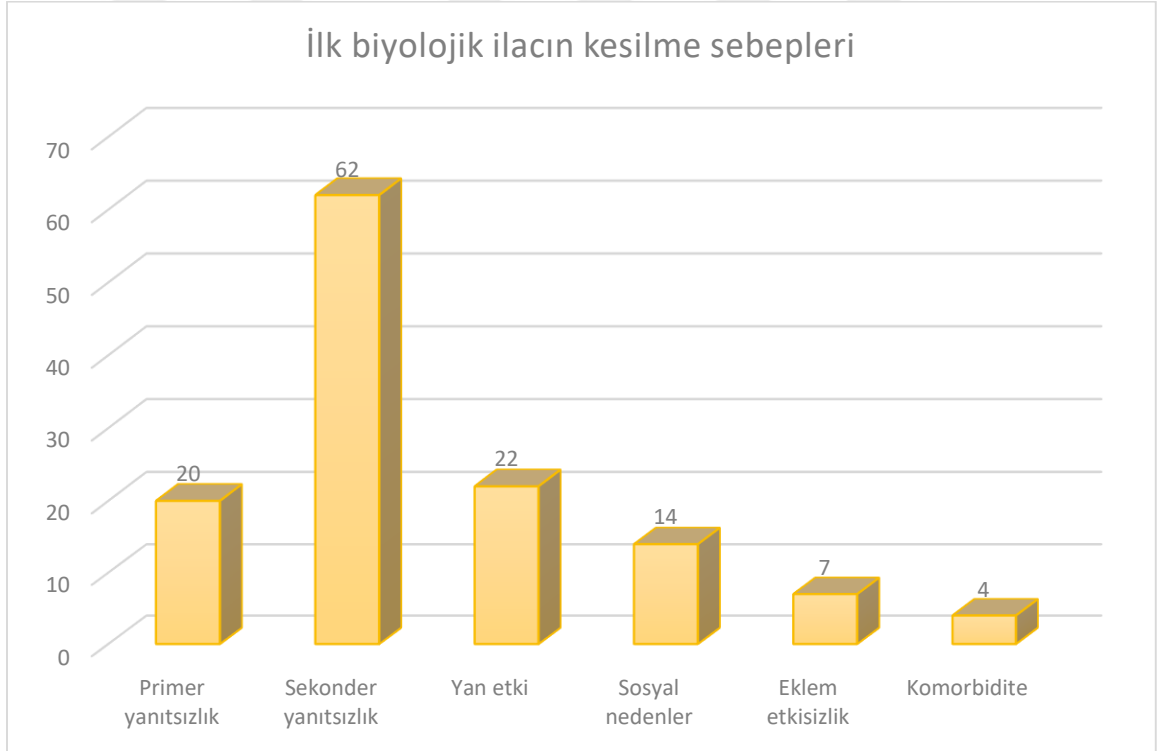
Tablo 12: Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların ilaçta kalım süreleri

İlk biyolojik ilaçta kalım süresi (ay)	
Ort+SS	$26,9 \pm 34,6$
Medyan	12
Min-maks	1-228
2.biyolojik ilaçta kalım süresi (ay)	
Ort+SS	$30,9 \pm 36,8$
Medyan	16
Min-maks	1-186
3.biyolojik ilaçta kalım süresi (ay)	
Ort+SS	$21 \pm 21,7$
Medyan	12
Min-maks	1-136
4.biyolojik ilaçta kalım süresi (ay)	
Ort+SS	$28,2 \pm 34$
Medyan	12
Min-maks	2-148

Ort: ortalama, SS: standart sapma, Min: minimum, Maks: maksimum

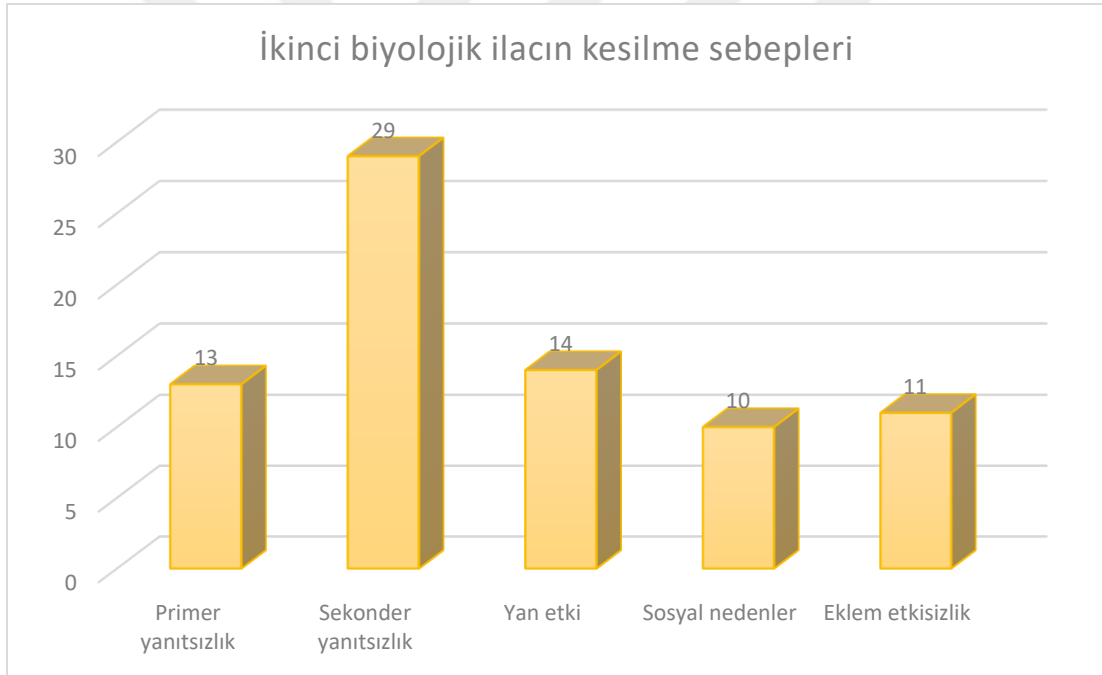
İlaç değişikliği yapılan grupta hastaların ilk biyolojik ilaçlarının kesilme nedenleri değerlendirildiğinde, ilk biyolojik ilaçların en sık sekonder yanıtırsızlık (n:62, %48,1) nedeniyle kesildiği saptandı. İlk biyolojik ilaçlar için sekonder yanıtırsızlık ortalama süresi $36,6 \pm 33,1$ ay olarak bulundu. Bunu sırayla yan etki (n: 22, %17,1) ve primer yanıtırsızlık (n:20, %15,5), sosyal nedenler (n:14, %11) (kendi isteği, gebelik, farklı bir yere taşınma), eklem etkisizliği (n:7, %5,4) ve komorbidite (n:4, %3,1) izlemekteydi. Yan etkilerden en sık ilaç reaksiyonları (n:13, %10,1) nedeniyle ilaç kesildiği gözlemlenirken bunu sırayla tekrarlayan veya ciddi enfeksiyon (n:4, %3,1), paradoksal psoriasis (n:3, %2,3) ve tüberküloz aktivasyonu (n:2, %1,6) takip ediyordu (Şekil 6).

Şekil 6: Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta ilk biyolojik ilacın kesilme sebepleri



İlaç değişikliği yapılan grupta hastaların kullandıkları ikinci biyolojik ilaçlar da en sık sekonder yanıtırsızlık (n:29, %37,6) nedeniyle kesilmişti. İkinci biyolojik ilaçlar için sekonder yanıtırsızlık ortalama süresi $30,6 \pm 27,2$ ay olarak bulundu. Bunu sırayla yan etki (n: 14, %18,2), primer yanıtırsızlık (n: 13, %17), eklem etkisizliği (n:11, %14,2), sosyal nedenler (n:10, %13) (kendi isteği, gebelik, taşınma) izlemekteydi. Yan etkiler 1 hastada tüberküloz aktivasyonu, 1 hastada paradoksal psoriasis, 2 hastada ciddi enfeksiyon, 4 hastada malignite ve 6 hastada ilaç reaksiyonu şeklindeydi. 10 hasta takipten çıktığı için bu değerlendirmeye alınmadı (şekil 7).

şekil 7: Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların ikinci biyolojik ilaçlarının kesilme sebepleri



Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar kullandıkları ilk biyolojik ilaca göre karşılaştırıldı. Her iki grup arasında etanersept, adalimumab, sertolizumab pegol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). İnfliksımab ve efalizumab birden fazla biyolojik ilaç alan grupta daha fazla iken, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab ve anti-IL23 inhibitörleri (guselkumab ve risankizumab) tek biyolojik ilaç alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek sıklıkta bulundu (Tablo 13).

Tablo 13: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların ilk kullanılan biyolojik ilaca göre karşılaştırılması

	Tek biyolojik ilaç alan grup (n=185) n, %	Birden fazla biyolojik ilaç alan grup (n=129) n, %	p değeri
Etanersept	41 (%22,2)	38 (%29,5)	^a 0,143
İnfliksımab	22 (%11,9)	35 (%27,1)	^a0,001
Adalimumab	40 (%21,6)	33 (%25,6)	^a 0,414
Ustekinumab	34 (%18,4)	4 (%3,1)	^a<0,001
Sekukinumab	14 (%7,6)	3 (%2,3)	^a0,043
İksekizumab	18 (%9,7)	0 (%0)	^a<0,001
Sertolizumab	5 (%2,7)	4 (%3,1)	^a 0,835
IL23 inhibitörleri (Guselkumab-Risankizumab)	10 (%5,4)	0 (%0)	^a0,007
Efalizumab	1 (%0,5)	12 (%9,3)	^a<0,001

^a Ki kare testi

Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba göre ilk biyolojikle birlikte konvansiyonel tedavi alma sıklığı istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak yüksek bulundu ($p: 0,006$). (Tablo 14)

Tablo 14: Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların ilk kullanılan biyolojik ilaca ek olarak aldıkları konvansiyonel tedaviye göre karşılaştırılması

	Tek biyolojik ilaç alan grup (n=185)	Birden fazla biyolojik ilaç alan grup (n=129)	P değeri
Ek tedavi kullanımı			
Yok	159 (%85,9)	95 (%72,9)	^a 0,006
Var	26 (%14,1)	34 (27,1)	

^a Ki kare testi

4.5. Birden Fazla Biyolojik İlaç Alan Hastalarda İlaç Değişimine Etki Eden Olası Risk Faktörlerinin Analizi

Tek değişkenli regresyon modeline takip süresi, hastalık süresi, psoriasis başlangıç yaşı, ilk biyolojik ilaca ek tedavi, ilk biyolojik ilaç öncesi başlangıç PASI, tırnak tutulumu, eritrodermi öyküsü, invers tutulum, psoriatik artrit, daktilit, kardiyovasküler ve metabolik komorbidite, obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, hepatosteatoz alındı.

Yapılan lojistik regresyon analizinde hastalık süresi, takip süresi, başlangıç PASI değeri, tırnak tutulumu, eritrodermi öyküsü, psoriatik artrit, daktilit, kardiyovasküler/metabolik komorbidite, obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, hepatosteatozu ilaç değişikliği olasılığı için pozitif yönde, psoriasis başlangıç yaşı ise negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı olarak etkili bulundu ($p<0,05$) (Tablo 15).

Psoriasis başlangıç yaşında bir birim azalma olması ilaç değişikliği ihtimalini 1,02 kat arttırmakta olup (OR:0,98) psoriasis başlangıç yaşı ile ilaç değişikliği arasındaki ilişki istatistiksel açıdan negatif yönde anlamlı olarak bulundu ($p: 0,036$).

Eritrodermisi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı eritrodermisi olmayanlara göre yaklaşık 5,5 kat daha fazla olup (OR:5,47) bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$).

İnvers tutulum ilaç değişikliğini öngörmeye istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$).

Tırnak tutulumu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı tırnak tutulumu olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p: 0,016$). Tırnak tutulumu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma ihtimali tırnak tutulumu olmayan hastalara göre 1,9 kat daha yüksek olarak saptandı (OR:1,94).

Psoriatik artriti olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı psoriatik artriti olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p: 0,003$). Psoriatik artriti olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali yaklaşık 2 kat daha yüksek saptandı (OR:2,02).

Daktiliti olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı daktiliti olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu (p: 0,038). Daktiliti olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,7 kat daha yüksek saptandı (OR:1,73).

Kardiyovasküler/metabolik komorbiditesi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı kardiyovasküler/metabolik komorbiditesi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu (p: 0,006). En az bir kardiyovasküler/metabolik komorbiditesi olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,9 kat daha yüksek saptandı (OR:1,91)

Obezitesi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı obezitesi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu (p: 0,037). Obezitesi olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,6 kat daha yüksek saptandı (OR:1,66).

Diabetes mellitusu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı DM olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu (p: 0,036). Diabetes mellitus olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,8 kat daha yüksek saptandı (OR:1,85).

Dislipidemisi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı dislipidemisi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu (p: 0,031). Dislipidemisi olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,7 kat daha yüksek saptandı (OR:1,79).

Hepatosteatozu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı hepatosteatoz olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu (p<0,001). Hepatosteatozu olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 3,1 kat daha yüksek saptandı (OR:3,16).

Tablo 15: Tek değişkenli modelde ilaç değişimi ile ilişkili risk faktörleri

Tek değişkenli model			
	CI %95 (güven aralığı)	OR (Olasılık oranı)	P değeri
Takip süresi	1,00-1,01	1,01	<0,001
Hastalık süresi	1,01-1,06	1,03	0,001
Psoriasis başlangıç yaşı	0,96-0,99	0,98	0,036
İlk biyolojik ilaca ek tedavi	1,23-3,87	2,18	0,007
Başlangıç PASI	1,00-1,05	1,03	0,012
Tırnak tutulumu	1,13-3,35	1,94	0,016
Eritrodermi	2,13-14,05	5,47	<0,001
İnvers tutulum	0,26-1,14	0,54	0,109
PsA	1,28-3,21	2,02	0,003
Daktilit	1,03-2,91	1,73	0,038
Kardiyovasküler/metabolik komorbidite	1,20-3,04	1,91	0,006
Obezite	1,03-2,68	1,66	0,037
Diabetes Mellitus	1,04-3,28	1,85	0,036
Dislipidemi	1,05-3,03	1,79	0,031
Hepatosteatoz	1,82-5,49	3,16	<0,001

Tek değişkenli lojistik regresyon analizi (Enter)

Univariate analizlerde istatistiksel açıdan anlamlı olan değişkenlere ek olarak $p < 0,20$ olan değişkenler ve cinsiyet biyolojik unsur olarak değerlendirildiği için çok değişkenli modele dahil edildi. Psoriasis süresi ve takip süresi arasında, güçlü ilişki olduğu için çok değişkenli regresyon modeline sadece psoriasis süresi dahil edildi. İlk biyolojik ilaca başlangıç yaşı ile psoriasis başlangıç yaşı arasında güçlü ilişki olduğu için ilk biyolojik ilaca başlangıç yaşı çok değişkenli regresyon modeline dahil edilmedi. Kardiyovasküler/metabolik komorbiditeler tek tek bakıldığında birbiriyle arasında güçlü ilişki olduğu için çok değişkenli modele genel kardiyovasküler/metabolik komorbidite olarak alındı.

Çok değişkenli indirgenmiş modelde ilaç değişikliği yapılan ve yapılmayan grubu ayırmada başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi almanın anlamlı bağımsız ayırıcı etkisi gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 16).

Cinsiyet univariate analizlerde olduğu gibi ilaç değişikliğini öngörmeye çok değişkenli modelde de anlamlı etki göstermedi.

Tek değişkenli regresyon modelinde istatistiksel açıdan anlamlı çıkan tırnak tutulumu, daktilit ve hastalık süresi çok değişkenli modelde anlamlılığını kaybetti.

Forward LR metodu kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörmeye eritrodermi en yüksek etki düzeyine sahip bağımsız faktör olarak saptandı.

Psoriasis başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi alınması birlikte değerlendirildiğinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörü doğruluk oranı %68,5 olarak bulundu.

Tablo 16: Çok değişkenli modelde ilaç değişimi ile ilişkili bağımsız risk faktörleri

Çok değişkenli model			
	CI %95 (güven aralığı)	OR (Olasılık oranı)	p değeri
Eritrodermi	1,84-13,38	4,96	0,002
Başlangıç yaşı	0,95-0,98	0,97	0,002
PsA	1,29-3,48	2,12	0,003
Kardiyovasküler/metabolik komorbidite	1,59-4,80	2,76	<0,001
İlk biyolojik ilaca ek tedavi	1,10-3,76	2,03	0,023

Çok değişkenli lojistik regresyon analizi (Forward LR)

Çok değişkenli regresyon modeline dahil edilen değişkenlerle çalışma hastalarımızda CRT metoduyla yapılan karar ağacına göre; çalışma hastalarımızdaki %41,1 ilaç değişikliği oranı eğer psoriasis başlangıç yaşı $\leq 7,5$ ise %79,2'ye çıkmakta, $>7,5$ ise %37,9'a inmektedir.

Başlangıç yaşı $>7,5$ olan hastalarda eritrodermi öyküsü mevcutsa ilaç değişikliği oranı %73,9'a yükselmekte, eritrodermi öyküsü yoksa %34,8'e düşmektedir.

Psoriasis başlangıç yaşı $>7,5$ olup, eritrodermi öyküsü olmayanlarda en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi varsa bu oran %43,1'e yükselmekte, kardiyovasküler ve/veya metabolik risk faktörü yoksa bu oran %23,7'ye inmektedir.

Psoriasis başlangıç yaşı $>7,5$ olup, eritrodermi öyküsü ve kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi olmayanlarda psoriatik artriti varsa ilaç değişikliği oranı %33,3 iken, psoriatik artrit yoksa oran %16,7'ye düşmektedir.

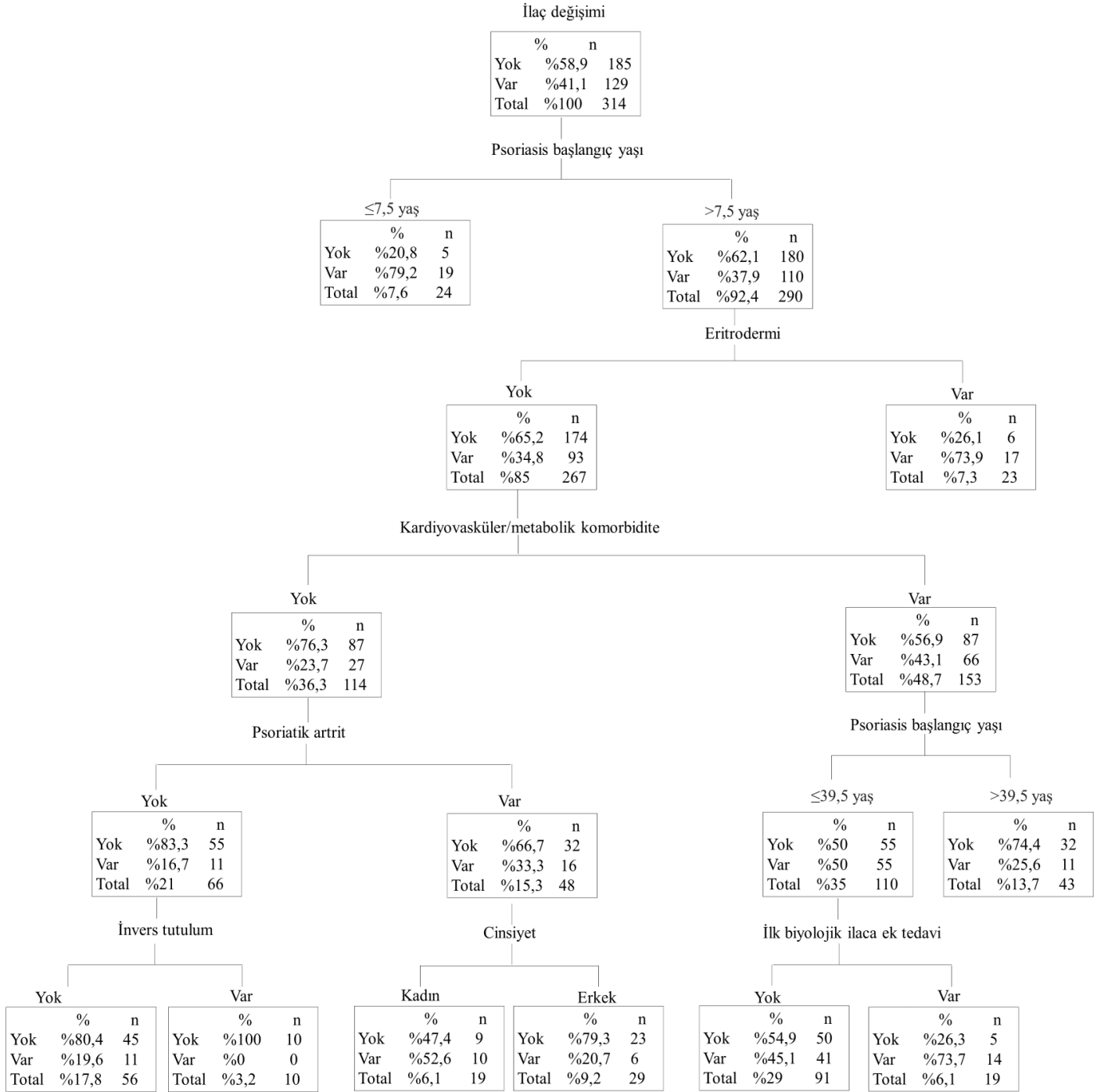
Psoriasis başlangıç yaşı $>7,5$ olup, eritrodermi öyküsü ve kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi olmayanlarda psoriatik artriti varsa kadın hastalarda erkek hastalara oranla ilaç değişikliği ihtimali yaklaşık 2,5 kat artmaktadır.

Psoriasis başlangıç yaşı $>7,5$ olup, eritrodermi öyküsü, kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi ve psoriatik artriti olmayanlarda invers tutulum varsa ilaç değişikliği oranı %0'ken invers tutulum yoksa %19,6 olmaktadır.

Psoriasis başlangıç yaşı $>7,5$ olup, eritrodermi öyküsü olmayan, en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi olanlarda psoriasis başlangıç yaşı $\leq 39,5$ ise ilaç değişikliği oranı %50'ye çıkmakta, $>39,5$ ise %25,6'ya inmektedir.

Psoriasis başlangıç yaşı 7,5 ile 39,5 arasında olup, eritrodermi öyküsü olmayan, en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi olanlarda ilk biyolojik ilaca ek tedavi almışsa ilaç değişikliği oranı %73,7'ye, ek tedavi almamışsa bu oran %45,1'e çıkmaktadır (Şekil 8).

Şekil 8: Çalışma hastalarında ilaç değişimi ile ilgili karar ağacı



Karar ağacı, CRT metodu

5. TARTIŞMA

Psoriasis kronik seyirli bir hastalık olup hastaların yaklaşık %20'si orta veya şiddetli tutulumla seyretmektedir. Bu hastalarda sistemik konvansiyonel tedaviler ve/veya fototerapi, bunların kullanılamadığı durumlarda veya bu tedavilerin başarısız olduğu hastalarda biyolojik ilaçlar kullanılmaktadır. Biyolojik ilaçlar psoriasis patogenezinde yer alan baskın olduğu gösterilmiş yolaklardaki proinflamatuvar sitokinlerin aktivitesini engelleyerek inflamasyon döngüsünü kırmayı hedefler. Bugün psoriasis tedavisinde ülkemizde aktif olarak kullanılan biyolojik ilaçlar TNF alfa inhibitörleri (etanersept, infliksimab, adalimumab, sertolizumab pegol), interlökin 12-23 inhibitörü (ustekinumab), interlökin 17 inhibitörleri (sekukinumab, iksekizumab) ve interlökin 23 inhibitörleri (guselkumab, risankizumab)'dir. Biyolojik tedavi endikasyonu ülkemizdeki psoriasis tedavi kılavuzu, yerel ödenme koşulları ve uluslararası psoriasis konseyinin Delphi konsensusu önerilerine göre belirlenmiştir.

Kliniğimizde takipli 4106 hastanın dosyaları retrospektif olarak değerlendirildi. Bunlar arasında çalışmanın sonlanım tarihi itibarıyla 12 aylık takip süresini dolduran, böylece primer ve sekonder yanıtızsızlık açısından değerlendirme için yeterli takip süresi olan hastalar dahil edildi. Biyolojik tedaviden sonraki ilk 12-16 haftada yanıtızsız olanlar primer yanıtızsız, başlangıçta yanıt verip sonradan nüks olanlar sekonder yanıtızsız kabul edildi. Buna göre toplam 314 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastaların %61,8'i erkek (n:194), %38,2'si kadın (n:120) idi. Psoriasis kadın ve erkek cinsiyette eşit sıklıkta görülmektedir (1). Ancak çalışmamız bir epidemiyoloji çalışması olmadığından ve farklı bir payda ile hasta seçimi yapıldığından bu cinsiyet farklılığına herhangi bir önem atfedilmemiştir.

Psoriasis herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber erişkinlerde çocuklara göre daha sık görülmektedir. Hastalık başlangıç yaşı 30-39 ile 50-69 yaşları arasında iki pik yapmaktadır (1). Çalışma hastalarımızda psoriasis başlangıç yaşı ortalama 26,3 yıl olup nispeten erken başlangıçlı hastalığı olan hastalardan oluşmuş bir popülasyon kabul edilebilir.

Psoriasis hastalarında en sık etkilenen alanlardan olan saçlı deri hastaların yaklaşık %80'inde tutulmaktadır (103). Çalışmamızda saçlı deri tutulumu hastaların %91,1'inde görülmekteydi. Tırnak psoriasisli hastaların yaklaşık %50'sinde etkilenir (109). Çalışmamızda hastaların %74,2'sinde tırnak tutulumu saptandı. Tedavisi zor olan bu iki alanın yüksek oranda tutulumu grubumuzun çoğunlukla orta şiddetli psoriasisli olması ile bağlantılı olabilir.

Çalışma hastalarının ilk biyolojik öncesi ortalama bazal PASI değeri 16,9 olarak bulundu. Psoriasis hastaları içerisinde eritrodermi görülme prevalansı %1-2.25 dolayında olmasına rağmen çalışma grubumuzda %8,5 idi (100, 101). Hem yüksek PASI değerleri hem de yüksek eritrodermi sıklığı sadece biyolojik tedavi alan yani nispeten daha şiddetli hastaların çalışmaya dahil edilmesiyle açıklanabilir.

Hastalarımızın %41,1'inde eşlik eden psoriatik artrit bulunmaktaydı. Literatürde psoriasis hastalarında psoriatik artrit görülme sıklığı %6-42 arasında bildirilmiş olup (115) çalışma grubumuzda üst sınıra yakın psoriatik artrit sıklığının görülmesi biyolojik ihtiyacı olan zorlu bir hasta grubu olduğunu desteklemektedir.

Çalışma hastalarının eşlik eden genel komorbiditeleri değerlendirildiğinde 243'ünde (%77,4) eşlik eden en az bir komorbidite mevcuttu. Çalışma popülasyonumuzun hem hastalık şiddeti hem de eşlik eden komorbiditeleri değerlendirildiğinde tedavi yönetimi zor bir hasta grubundan oluştuğu görülmekte olup kliniğimizde biyolojik tedavi uygulamasının da uluslararası otoritelerin önerilerine uygun olduğunu söyleyebiliriz.

Biyolojik ilaçlarla tedavi yüksek maliyetlidir. Bu ilaçların sık değiştirilmesi maliyeti daha da arttırmakta hem ekonomik olarak hem iş gücü açısından ek bir yük oluşturmaktadır. Ayrıca biyolojik ilaçlara ara verilip tekrar başlanması ilaç etkisizliğine yol açabilmekte, farklı biyolojik ilaca geçilmesi tedavi yanıtını düşürebilmektedir. Ancak primer yanıtsızlık, sekonder yanıtsızlık, yan etki, komorbidite, sosyal nedenler, eklem etkisizliği gibi farklı nedenlerle tedavi kesilebilmekte ve farklı biyolojik ilaçlara geçiş yapılabilir. İdeal bir tedavi hastanın olası tedavi yanıtının ilaç başlanmadan önce öngörülerek en uygun tedavinin başlangıçta seçilmesi yani kişiselleştirilmiş bir tedavinin planlanmasıdır.

Çalışmamıza dahil edilen 314 hastanın 129'u (%41,1) birden fazla farklı biyolojik ilaç kullanmıştır. Birden fazla biyolojik ilaç kullanımı olan hastalar bazı kaynaklarda “tedaviye dirençli” hastalar olarak tanımlanmıştır. Ancak tedaviye dirençli tanımı konusunda henüz net bir fikir birliği olmayıp yayınların çoğunda en az iki biyolojik ilaç alan hastalar için, bazı yayınlarda ise 4 ve üzeri biyolojik ilaç alan hastalar için bu tanımlama kullanılmıştır (186). Birden fazla biyolojik ilaç kullanımı olan hastalarda ilaç değişikliği için öngördürücü (prediktif) faktörler güncel çalışmaların konusu olmaktadır. Bununla birlikte biyolojik ilaçların tedavi yanıtını etkileyen ve ilaç değişikliğine etki eden faktörleri analiz eden literatürde halihazırda az sayıda çalışma mevcuttur. Çalışmamızın amacı da tek ve birden fazla biyolojik alan hastalarımızın klinik ve demografik özellikleri karşılaştırılarak tedavi değişikliği gereken grupta hangi bağımsız risk faktörlerinin ilaç değişikliğine etki etmiş olabileceğinin analiz edilmesi, böylece biyolojik ilaçla tedaviye başlamadan önce hangi hastalarda tedavi değişikliği gerekebileceğini tahmin edilebilmesi, bu risk faktörlerinden hangilerinin değiştirilebilir ve modifiye edilebilir olduğunun değerlendirilmesidir. Çünkü bu başarılabilirse hem hekim iş yükü hem ekonomik yük hem de hastanın tedavi yolculuğunda birçok parametrenin iyileştirilmesi mümkün olabilir.

Bu bakış açısıyla uzun yıllardır biyolojik ilaç tedavi deneyimi olan kliniğimizde, yukarıda da tanımlandığı gibi farklı klinik fenotip ve komorbiditeler açısından zengin bir hasta profili değerlendirilmiş, tek ya da birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar olarak ayrılan iki grup karşılaştırılarak çoklu ilaç kullanımı olan hastalarda ilaç değişikliğine yol açan olası risk faktörleri analiz edilmiştir.

Çalışmamızda tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar cinsiyet, yaş, takip süresi, psoriasis başlangıç yaşı, psoriasis süresi, ilk biyolojik ilaca başlangıç yaşı, ilk biyolojik ilaç öncesi psoriasis süresi, ilk biyolojik ilaç öncesi bazal PASI değeri, sigara ve alkol kullanımı, ailede psoriasis öyküsü, psoriasis başlangıç şekli, kronik plak psoriasis ek psoriasis alt tipi ve şekli, özel alanların tutulumu (saçlı deri, palmoplantar bölge, genital bölge), tırnak tutulumu, daktilit varlığı, psoriatik artrit varlığı, psoriatik artrit alt tipi, psoriatik artrit ortaya çıkma zamanı, eşlik eden hastalıklar ve komorbiditeler, kullanılan ilk biyolojik ilaç, ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi varlığı açısından karşılaştırıldı. Birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda biyolojik ilaçların kesilme nedenleri araştırıldı.

Çalışmamızda tek biyolojik ilaç alan hastalar ile birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında iki grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmadı (p: 0,436). Cinsiyet biyolojik unsur olarak değerlendirildiğinden çok değişkenli regresyon modeline dahil edildi. Ancak yapılan bu analizde de cinsiyet ilaç değişikliğini öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak tespit edilmedi.

Lorenzin ve arkadaşlarının 117'si en az bir kez biyolojik ilaç değişikliği yapmış, 147'si sadece bir biyolojik ilaç almış toplam 264 psoriatik artritli hastada yaptığı çalışmada birden fazla ilaç alan grupta kadın cinsiyet anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Yapılan regresyon analizinde de kadın cinsiyet birden fazla ilaç yanıtınlığı için bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır (187). Iskandar ve arkadaşlarının İngiliz Dermatologlar Birliği Biyolojik Tedaviler Kaydı (BADBIR) (188) verilerinden oluşturulan 1239 psoriasis hasta kohortu ile yaptığı çalışmada bir kez ilaç değişikliği yapılan, ikinci biyolojik ilaç tedavisini alan hastalarda ikinci biyolojik ilacı bırakma riski kadın cinsiyette istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (189). Warren ve arkadaşlarının BADBIR (188) kayıt sistemi verilerini kullanarak yaptığı 5213 psoriasis hastasının dahil edildiği ve tedavi etkisizliğine neden olan faktörlerin araştırıldığı çok merkezli çalışmada kadın cinsiyet tedaviye yanıtta azalmayla ilişkilendirilmiştir (190). Glintborg ve arkadaşlarının Danimarka biyolojik ilaç kayıt sisteminden (DANBIO) (191) almış olduğu verilerle yaptığı çalışmada TNF inhibitörü kullanan 1422 psoriatik artrit hastasının 548'inde ilaç değişikliği yapılmış ve ilaç değişikliği yapılan grupta ilaç değişikliği yapılmayan gruba göre kadın cinsiyet istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulunmuştur (192). Saad ve arkadaşlarının yaptığı İngiliz Romatoloji topluluğu biyolojik tedavi kayıtlarından (193) alınan verilerle yapılan 566 psoriatik artrit hastasında anti TNF tedavilerinde kalım ile ilgili yaptıkları çalışmada kadın cinsiyet daha fazla ilaç bırakılma oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (194).

Japonya'dan Honda ve arkadaşlarının 275 psoriasis hastasını içeren biyolojik ilaç değişikliği sebep ve sonuçlarını inceledikleri çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi ilaç değişimi olan grup ile olmayan grup arasında cinsiyet açısından anlamlı fark bulunmamıştır (195). Özkur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tek biyolojik ilaç alan hastalarla birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (196). Yine İtalya'dan Cozzani ve arkadaşlarının biyolojik ilaç alan 195 psoriasis hastasında yaptığı çalışmada ilaç değişikliği yapılan grup ile yapılmayan grup

arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ve cinsiyet ilaç değişikliği için prediktif bir faktör olarak saptanmamıştır (197). Benzer şekilde Akdoğan ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı en az bir kez ilaç değişikliği yapılmış biyolojik tedavi alan toplam 115 psoriasis hastasında tek ilaç değişikliği yapılan grupla iki ve daha fazla ilaç değişikliği yapılan grup arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (198).

Her ne kadar bazı çalışmalar kadınlarda daha sık ilaç değişikliği yapıldığını veya kadınlarda tedavi yanıtının daha düşük olduğunu işaret etse de aksi literatürler nedeniyle bu sonuçlarda farklı faktörlerin de etkili olabilmesi mümkündür. Nitekim çalışma hastalarımızın karar ağacı kullanılarak yapılan istatistiksel analizinde psoriasis başlangıç yaşı >7,5 olup, eritrodermi öyküsü ve kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi olmayanlarda psoriatik artriti varsa kadın hastalarda erkek hastalara oranla ilaç değişikliği ihtimalinin yaklaşık 2,5 kat arttığı ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda tek biyolojik ilaç alan hastalar ile birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı (p:0,564). Çalışmamıza benzer olarak Cozzani ve arkadaşlarının biyolojik ilaç alan 195 psoriasis hastasında yaptığı çalışmada da ilaç değişikliği yapılan grup ile yapılmayan grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (197). Glinborg ve arkadaşlarının TNF inhibitörü kullanan psoriatik artrit hastalarında yaptığı çalışmada ilaç değişikliği yapılan grup ile ilaç değişikliği yapılmayan grup arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (192). Honda ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan grup ile yapılmayan grup arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (195).

Akdoğan ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada ise en az bir kez ilaç değişikliği yapılmış biyolojik tedavi alan toplam 115 psoriasis hastasında yaş en az iki ilaç değişikliği yapılmasında bağımsız risk faktörlerinden biri olarak bulunmuş, düşük yaş daha yüksek ilaç değişikliği ihtimali ile ilişkilendirilmiştir (198).

Çalışmamızda tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hasta grubunun karşılaştırmalı analizinde birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların tek biyolojik ilaç alan hastalara göre psoriasis süreleri ve takip sürelerinin daha uzun olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$). Biyolojik ilaç öncesi psoriasis süresi ve psoriasis başlangıç yaşı açısından ise iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmamıştı ($p>0,05$). Ancak psoriasis başlangıç yaşı için p değeri $<0,20$ ($p:0,121$) olduğundan bu faktörün ilaç değişikliği üzerinde anlamlı etkisinin olup olmadığını araştırmak üzere yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde psoriasis başlangıç yaşının ilaç değişikliği üzerinde negatif yönde anlamlı bir etkisi olduğu saptandı. **Yine tek değişkenli regresyon modelinde psoriasis süresi ve takip süresinin ilaç değişikliğini** ön görmede anlamlı etkisi olduğu görüldü. Tek değişkenli lojistik regresyon analizinde **hastalığı erken yaşta başlayan**, hastalık süresi ve takip süresi uzun olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma ihtimali istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek olarak bulundu ($p<0,05$).

Psoriasis süresi ve takip süresi arasında güçlü ilişki olduğu için çok değişkenli regresyon modeline sadece psoriasis süresi dahil edildi. Çok değişkenli regresyon modelinde hastalık süresi istatistiksel açıdan anlamlılığını kaybederken psoriasis başlangıç yaşı ilaç değişimini öngörmede negatif yönde bağımsız risk faktörlerinden biri olarak saptandı. Çalışmamızdan farklı olarak Glintborg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada TNF inhibitörü kullanan 1422 hastanın 548'inde ilaç değişikliği yapılmış ve ilaç değişikliği yapılan grupta ilaç değişikliği yapılmayan gruba göre kısa hastalık süresi istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek sıklıkta bulunmuştur (192). Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatic artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalar ile biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalar arasında psoriasis ve psoriatic artrit süreleri açısından anlamlı fark bulunmamıştır (187). Iskandar ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada bir kez ilaç değişikliği yapılan, ikinci biyolojik ilaç tedavisini alan hastalarda hastalık süresi ikinci biyolojik ilacın bırakılması için prediktif bir faktör olarak saptanmamıştır (189). Schwarz ve arkadaşlarının Danimarka ulusal klinik veri tabanı olan DERMBİO kayıt sisteminden alınan verilerle yaptığı 2384 hastanın dahil edildiği orta-şiddetli psoriasis olan hastalarda biyolojik tedaviye yanıt ile hastalık süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (199).

Çalışmamızda çıkan bu sonuç yani erken hastalık başlangıç yaşının ilaç değişikliği riskini artırması, erken başlayan hastalığın şiddetli seyretmesiyle ya da psoriasis tedavisinde kullanılan ilaçların bir süre sonra etkinliğinde azalma görülmesi ile ilişkili olabilir.

Çalışmamızda tek biyolojik ilaç alan hastalarla birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar arasında ilk biyolojik ilaca başlangıç yaşı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Öte yandan biyolojik ilaca erken yaşta başlamanın tedavi yanıtı üzerinde etkisinin araştırıldığı Schwarz ve arkadaşlarının yapmış olduğu Danimarka kohortunu içeren çalışmada biyolojik tedaviye yanıt ilk biyolojik ilaç başlangıç yaşı 45-60 arasında olanlarda 30 yaşın altında biyolojik ilaca başlananlara göre daha düşük bulunmuştur ve ileri yaşta biyolojik ilaca başlamanın tedavi yanıtını olumsuz yönde etkilediği gösterilmiştir (199). Çalışmamızın tasarımı ilaç yanıtına yönelik olmayıp bu konuda ileri yorum için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Aile öyküsünün tek ya da birden fazla biyolojik ilaç alımı üzerine etkisi değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p: 0,582$). Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalar ile biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalar arasında aile öyküsü açısından anlamlı fark bulunmamıştır (187). Diğer çalışmalarda aile öyküsü ile ilgili bir veri görülmemiştir.

Çalışmamızda tek biyolojik ilaç alan hastalar ile birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar arasında sigara ve alkol kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p:0,741$). Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalar ile biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalar arasında sigara kullanımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (187). Honda ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada da biyolojik ilaç değişikliği yapılan grup ile yapılmayan grup arasında sigara kullanımı açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır (195). Anzengruber ve arkadaşlarının 1264 psoriasis hastasında tüm anti-psoriatik tedavilere yanıt ile ilgili yaptığı çalışmada sigara içen ve içmeyen grupta tedavi yanıtı arasında anlamlı fark bulunmamıştır (200).

Iskandar ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada ise bir kez ilaç değişikliği yapılan, ikinci biyolojik ilaç tedavisini alan hastalarda sigara kullanımı ikinci biyolojik ilacın bırakılması için prediktif bir faktör olarak saptanmamıştır (189). Schwarz ve arkadaşlarının Danimarka ulusal klinik veri tabanı olan DERMBİO kayıt sisteminden alınan verilerle yaptığı 2384 hastanın dahil edildiği orta-şiddetli psoriasis olan hastalarda biyolojik tedaviye yanıt sigara içen hastalarda daha düşük bulunmuş ancak alkol kullanımı ile tedavi yanıtı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (199). Warren ve arkadaşlarının yaptığı psoriasis hastalarında tedavi etkisizliğine neden olan faktörlerin araştırıldığı çok merkezli çalışmada sigara kullanımı tedaviye yanıtta azalmayla ilişkilendirilmiştir (190).

Sigaranın birçok çalışmada tedavi yanıtı üzerinde olumsuz etkisi dikkat çekmektedir. Her ne kadar çalışmamızda iki grup arasında bir fark olmasa da her iki grupta sigara kullanan/bırakmış olan hasta sayısının kullanmayan hastaların yaklaşık 2 katı olması çarpıcıdır. Bu durum hasta grubumuzun biyolojik tedavi ihtiyacını doğuran hastalık şiddetine yani orta-şiddetli psoriasis gelişimi üzerinde bir etkisi olabileceğini akla getirmektedir.

PASI psoriasisde en sık kullanılan objektif skorlama sistemi olup yüksek PASI orta-şiddetli hastalığı işaret eder. Bu nedenle ulusal ve uluslararası otoriteler biyolojik tedavi kararını verirken PASI'yı belirleyici bir kriter olarak önerir (3). Çalışmamızda birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda tek biyolojik ilaç alan hastalara kıyasla bazal PASI değerinin yüksek olma sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ancak yapılan çok değişkenli analizde bazal PASI değeri istatistiksel olarak anlamlılığını kaybetti ve bu nedenle ilaç değişikliğini öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak saptanamadı.

Cozzani ve arkadaşlarının 195 psoriasis hastasında yaptığı çalışmada bazal PASI değeri ile ilaç değişikliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuş olup bazal PASI değeri yüksek olanlarda ilaç değişikliği olma olasılığı daha yüksek saptanmıştır (197). Iskandar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada biyolojik ilaçların değiştirilmesine yönelik prediktif faktörler araştırılmış, yüksek PASI değerine sahip olanlarda biyolojik ilaçların daha sık değiştirildiği gözlemlenmiştir (189). Danimarka'dan Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı orta-şiddetli psoriasis olan hastalarda biyolojik tedaviye yanıt bazal PASI skoru yüksek olanlarda daha düşük bulunmuştur (199). Honda ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan grupta yapılmayan gruba göre bazal PASI

değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (195). Burada çalışmaların tasarımında farklı sonlanım noktalarının olmasının etkili olmuş olabileceği düşünülmüştür.

Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan grupta daha yüksek bazal PASI değeri olmasına karşın bazal PASI ilaç bırakılması için bağımsız bir prediktif faktör olarak saptanmamıştır (187). Bu çalışma bizim çalışmamızla benzer tasarıma sahip olup tıpkı çalışmamızdaki gibi iki grup arasında istatistiksel açıdan fark bulunurken bazal PASI ilaç değişikliğini öngörmede bağımsız bir faktör olarak bulunmamıştır.

PASI objektif bir skrolama yöntemi olmakla beraber her zaman hastalık şiddetini yeterince yansıtmayabilir. Örneğin eritrodermik psoriasis şiddetli alt tiplerden biri olmasına rağmen PASI bu hastalarda görece yüksek değildir ya da şiddetli psoriatik aritri olan hastalarda deri tutulumu az olabileceği için PASI düşüktür. Çalışmamızın sonucu da PASI'nın hastalık şiddeti ya da tedavi takibi için daha kullanışlı olduğunu ancak ilaç değişikliğini öngörmede bağımsız bir prediktif faktör olmadığını desteklemektedir.

Çalışmamızda birden fazla biyolojik ilaç kullanan hastalarda tek biyolojik ilaç kullanan hastalara göre eritrodermi sıklığı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı ($p<0,001$). Yapılan tek değişkenli regresyon modelinde eritrodermisi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı eritrodermisi olmayanlara göre yaklaşık 5,5 kat daha fazla olup (OR:5,47) bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0,001$). Forward LR metodu kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ilaç değişikliği yapılmasını **öngörmede eritrodermi en yüksek etki düzeyine sahip bağımsız faktör** olarak saptandı. Çalışmamız literatürde bulabildiğimiz kadarıyla daha önce yapılan çalışmalarda dikkat çekmeyen ancak psoriasis yaygın deri tutulumu ve inflamasyonla seyreden şiddetli bir alt tipi olan eritrodermik psoriasis'in ilaç değişikliğini ön görmede etkili bağımsız risk faktörü olduğunu ortaya koyan ilk çalışmadır. Bu sonuçlar eritrodermi öyküsü olan hastalarda optimal hastalık kontrolünü elde etmek için psoriasis patogenezindeki kritik hedeflere yönelik tedavi yaklaşımlarının daha uygun olabileceğini düşündürmektedir. Ancak bu konuda tedavinin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Psoriasis tırnak tutulumu hastalığın dirençli tutulum alanlarından biri olması, eklem tutulumu ile ilişkili olabilmesi, fonksiyonel ve kozmetik sorunlar yaratabilmesi nedeniyle önemlidir. Çalışmamızda birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba göre tırnak tutulumu sıklığı daha fazla olarak saptandı. Yapılan lojistik regresyon analizinde tek değişkenli modelde tırnak tutulumu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma ihtimali tırnak tutulumu olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak 1,9 kat daha yüksek olarak saptandı. Ancak yapılan çok değişkenli modelde tırnak tutulumu psoriatik artritin önemi yanında anlamlılığını yitirdi ($p>0,05$). Yani tırnak tutulumuna psoriatik artrit eşlik ediyorsa hastanın çoklu ilaç kullanma riski söz konusudur. Özkur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada tırnak tutulumu olanlarda daha çok ilaç değişikliği gerektiği gözlemlenmiştir (196). Ancak bu konuda farklı istatistiksel analizlerle kontrol edildiğinde farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Daha ileri bir yorum için benzer analizlerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırıldığında üveit, tiroid hastalığı, periferik sinir hastalığı, hepatit B taşıyıcılığı, vitiligo, pulmoner hastalık açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. İnflamatuar bağırsak hastalığı olan psoriasis hastalarının sıklıkla gastroenteroloji bölümü tarafından takip edilmesi ve çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamamaları nedeniyle çalışma hastalarında İBH eşlik eden hiçbir hasta yoktu. Bu nedenle çalışmamızda iki grup arasında istatistiksel karşılaştırma ve dolayısıyla bu konuda yorum yapılamadı. Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalar ile biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalar arasında üveit ve İBH açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (187).

Eklem tutulumu psoriasise eşlik eden önemli morbiditelerinin başında yer almaktadır. Literatürde psoriatik artritin %6-42 oranında psoriasise eşlik ettiği bildirilmektedir (115). Çalışma grubumuzda da hastaların %41,1'inde yani oldukça yüksek sıklıkta psoriatik artrit mevcuttu.

Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba göre eklem tutulumu daha yüksek oranda saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bulundu ($p:0,002$). Psoriatik artrit tutulum şekline bakıldığında hem periferik hem de aksiyel tutulumun birlikte görülme sıklığı birden fazla biyolojik ilaç alan grupta daha yüksekti ($p:0,003$). Periferik eklem tutulumunun şekline bakıldığında iki grup arasında birden fazla biyolojik ilaç alan grupta poliartrit görülme sıklığı da daha yüksek tespit edildi ($p:0,002$).

Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalarda biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalara kıyasla poliartrikuler artrit görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Mono/oligoartiküler artrit ve aksiyel tutulum açısından ise iki grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır (187). Iskandar ve arkadaşlarının BADBIR verilerinden oluşturulan 1239 hasta kohortu ile yaptığı bir kez ilaç değişikliği yapılan, ikinci biyolojik ilaç tedavisini alan hastalarda ikinci biyolojik ilacı bırakma riski ile psoriatik artrit varlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır (189). Cozzani ve arkadaşlarının 195 psoriasis hastasında yaptığı çalışmada psoriatik artritli biyolojik ilaç değişikliği arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (197). Özkur ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi psoriatik artrit varlığı biyolojik ilacın bırakılması için prediktif bir faktör olarak tespit edilmiştir (196). Yine Akdoğan ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada da en az bir kez ilaç değişikliği yapılmış biyolojik tedavi alan toplam 115 psoriasis hastasında psoriatik artrit en az iki ilaç değişikliği yapılmasında bağımsız risk faktörlerinden biri olarak bulunmuş ve psoriatik artrit eşlik etmesi yüksek ilaç değişikliği ihtimali ile ilişkilendirilmiştir (198).

PsA hem tek değişkenli modelde hem çok değişkenli modelde istatistiksel açıdan anlamlı olarak ilaç değişikliği üzerinde etkili bağımsız risk faktörlerinden biri olarak gözlemlendi. Ayrıca çalışmamızda gözlenen önemli bir sonuç da psoriatik artritli hastalarda tırnak tutulum sıklığının yüksek olması ve çoklu biyolojik alanlarda tırnak tutulumundan ziyade psoriatik artrit varlığının ilaç değişikliğini öngörmeye belirleyici bir faktör olarak öne çıkmasıdır.

Birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda daktilit görülme sıklığı tek biyolojik ilaç alanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,037$). Ancak yapılan çok değişkenli regresyon analizinde daktilit istatistiksel olarak anlamlılığını kaybetti ve ilaç değişikliğini öngörmede bağımsız risk faktörlerinden biri olarak saptanmadı. Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalar ile biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalar arasında daktilit açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (187).

Psoriatik artritli olan hastalarda eklem tutulumunun zamanlamasına bakıldığında birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba kıyasla deri tutulumunun önce başlama sıklığı istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,009$). Bu sonuçlar psoriasis hastalarının eklem tutulumu açısından periyodik olarak değerlendirilmesi ve özellikle tırnak lezyonu olanlarda bu konuda daha da hassas davranılmasının önemini desteklemektedir.

Çalışmamızda tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar arasında eşlik eden komorbiditeler karşılaştırıldığında birden fazla biyolojik ilaç alan grupta komorbidite eşlik etme sıklığı tek biyolojik ilaç alan gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Komorbiditeler tek tek değerlendirildiğinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve psikiyatrik hastalık açısından istatistiksel açıdan önemli fark saptanmazken diabetes mellitus ($p: 0,034$), obezite ($p: 0,037$), dislipidemi ($p: 0,030$) ve hepatosteatoz ($p: 0,000$) açısından her iki grup arasında birden fazla ilaç alan grupta daha yüksek sıklıkta olmak üzere istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu.

Malignite eşlik etme sıklığı birden fazla biyolojik ilaç alan grupta istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olarak daha yüksek bulundu ($p:0,059$). Malignite öyküsü olan hastalarımızın 3'ü tek biyolojik ilaç almakta olup bunların 2'sinde (ustekinumab, iksekizumab) malignite biyolojik ilaçtan önce, 1'inde (infliksimab 53. ayında) ise biyolojik ilaç kullanırken ortaya çıkmıştı. Yedi hasta ise birden fazla biyolojik ilaç almış olup bunların da 1'inde malignite biyolojik ilaçtan önce, 6'sında ise biyolojik ilaç kullanırken ortaya çıkmıştı. Bu 6 hasta ilk ilaç değişikliği yapıldıktan sonra malignite tanısı almışlardı. Malignitenin ne kadar süre önce başladığı bilinmediği için ilaç değişikliğine etkisi olup olmadığı sorusu yanıtlanamamıştır. Daha geniş seri içeren çalışmalarla bu konunun irdelenmesi gerekmektedir.

Iskandar ve arkadaşlarının BADBIR verilerinden oluşturulan 1239 hasta kohortu ile yaptığı bir kez ilaç değişikliği yapılan, ikinci biyolojik ilaç tedavisini alan hastalarda ikinci biyolojik ilacı bırakma riski üç ve üzeri komorbiditesi olanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (189). Saad ve arkadaşlarının yaptığı İngiliz Romatoloji topluluğu biyolojik kayıtlarından alınan verilerle yapılan 566 psoriatik artrit hastasında anti TNF tedavilerinde kalım ile ilgili yaptıkları çalışmada ek komorbiditeye sahip olma daha fazla ilaç bırakılma oranlarıyla ilişkilendirilmiştir (194). Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan grupta komorbidite varlığı daha yüksek olmasına karşın, komorbidite eşlik etmesi ilaç bırakılması için bağımsız bir prediktif faktör olarak saptanmamıştır (187). Danimarka'dan Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı orta-şiddetli psoriasisli olan hastalarda yaptığı çalışmada ise biyolojik tedaviye yanıt ile diabetes mellitus ve hipertansiyon arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (199).

Çalışmamızda birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda obezite sıklığı tek biyolojik ilaç alan hastalara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Obezitesi olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,6 kat daha yüksek saptandı. Özkur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da tek biyolojik ilaç alanlarla birden fazla biyolojik ilaç alanlar arasında beden kitle indeksi açısından anlamlı fark bulunmamıştır (196). Honda ve arkadaşlarının psoriasis hastalarında yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan grup ile yapılmayan grup arasında VKİ ile anlamlı bir fark bulunmamıştır (195). Danimarka'dan Schwarz ve arkadaşlarının yaptığı orta-şiddetli psoriasisli olan hastalarda biyolojik tedaviye yanıt yüksek kilolu hastalarda daha düşük bulunmuştur (199). Warren ve arkadaşlarının yaptığı psoriasis hastalarında tedavi etkisizliğine neden olan faktörlerin araştırıldığı çok merkezli çalışmada yüksek vücut ağırlığı tedaviye yanıtta azalmayla ilişkilendirilmiştir (190). Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalar ile biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalar arasında VKİ açısından anlamlı fark bulunmamıştır (187).

Hem çalışmamızın hem de literatürdeki çalışmaların sonuçlarına baktığımızda hepatosteatoz, dislipidemi, diabet, obezite gibi komorbiditelerin tedavi değişikliği ihtiyacına katkı sunduğu söylenebilir. Bunlar taranabilir ve kontrol edilebilir komorbiditeler olup psoriasis hastası yönetilirken uzun süreli hastalık kontrolü için sadece deri değil komorbiditeler yönünden de takip ve tedavi gerektiğini göstermektedir.

Çalışmamızda birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda ilk biyolojik ilacın en sık kesilme nedeni sekonder yanıtızlık olarak bulundu. Bunu sırayla yan etki, primer yanıtızlık, sosyal nedenler (kendi isteği, gebelik, taşınma), eklem etkisizliği ve komorbidite izlemekteydi. İkinci biyolojik ilacın da en sık kesilme nedeni sekonder yanıtızlık olarak tespit edildi. Bunu sırayla yan etki, primer yanıtızlık, eklem etkisizliği, sosyal nedenler (kendi isteği, gebelik, taşınma) izlemekteydi. Mammadov tarafından yapılan, kliniğimizde 2005-2015 yılları arasında takip edilen psoriasis hastalarının biyolojik tedavide kalım sürelerinin değerlendirildiği tez çalışmasında ise tedaviler en sık takipten çıkma sonucunda kesilmiş, etki kaybı ise ikinci en sık neden olarak tespit edilmiştir (201). Bu da takip süresinin önemini göstermektedir.

Literatürde de ilk biyolojik ilaçtan sıklıkla sekonder yanıtızlık nedeniyle diğer bir biyolojik ilaca geçildiği vurgulanmıştır. Cozzani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da en sık neden sekonder yanıtızlık olarak bildirilmiştir. İkinci sıklıkta Efilizumab'ın piyasadan çekilmesi, üçüncü sıklıkta primer etkisizlik, daha az sıklıkta ise ilaç intoleransı ve yan etki nedeniyle ilaç değişimi gerektiği saptanmıştır (197). Özkur ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk biyolojik ilaç en sık sekonder yanıtızlık nedeniyle, ikinci biyolojik ilaç ise en sık primer yanıtızlık nedeniyle değiştirilmiştir (196). Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada biyolojik ilacı en sık bırakılma nedeni etkisizlik daha sonrasında yan etki olarak saptanmıştır (187). Iskandar ve arkadaşlarının çalışmasında ilk biyolojik ilacın en sık bırakılma nedeni etkisizlik olarak bulunmuştur (189) Honda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk biyolojik ilaç kesilme nedeni en sık sekonder yanıtızlık nedeniyle gözlemlenmiş olup bunu sırayla primer yanıtızlık, yan etkiler ve hasta isteği izlemiştir (195) Glinborg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ilk biyolojik ilaç en sık kesilme nedeni etkisizlik, ikinci sıklıkta yan etki olarak belirtilmiştir (192). Akdoğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada birinci, ikinci ve üçüncü sıradaki biyolojiklerin hepsinde de en sık değişiklik yapılma nedeni sekonder yanıtızlık olarak bildirilmiştir (198).

Biyolojik ilaçlara sekonder yanıtızlık konusu çalışmamızda ve diğer çalışmalarda en önemli sorunlardan birisi olarak görünmektedir. Bunun nedenleri henüz tam olarak bilinmemekte ancak farklı yollar üzerinden hastalığın nüks ettiği ya da ilaca karşı immunojenisite geliştiiği gibi sebepler öne sürölmektedir (202).

Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan hastalar kullandıkları ilk biyolojik ilaca göre karşılaştırıldı. Her iki grup arasında etanersept, adalimumab, sertolizumab pegol açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$). İnfliksimab ve efalizumab birden fazla biyolojik ilaç alan grupta daha fazla iken, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab ve anti-IL23 inhibitörleri (guselkumab ve risankizumab) tek biyolojik ilaç alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde daha yüksek sıklıkta bulundu.

Çalışmamızda ilk biyolojik olarak efalizumab ve infliksimabı kullanan hastalarda genellikle ilaç değişikliği yapıldığı görülmüştür. Bu durum efalizumabın piyasadan çekilmiş olması, infliksimabın ise uygulama koşullarının zorluğu (hastane koşullarında uygulama gerektirmesi), sekonder yanıtızlık, immünojenisitesinin daha yüksek olması, yan etki ve tüberküloz enfeksiyonu gibi nedenlerle ilişkili olabilir.

Psoriasisın patogeneğinde temel yolak olan IL-23/Th17 aksına yönelik biyolojik ilaçlar olan ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab ve anti-IL23 inhibitörleri (guselkumab ve risankizumab)'ın tek biyolojik ilaç alan grupta daha yüksek sıklıkta bulunması patogeneğden asıl sorumlu sitokinlerin inhibisyonu ile ilişkili olabilir. Ancak bu konu tedavide sağkalımla ilgili olup çalışmamızın konusu olmadığından daha gerçekçi bir yorum için konuyla ilgili çalışmalara ihtiyaç vardır.

Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba göre ilk biyolojik ilaçla birlikte konvansiyonel tedavi alınması istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak yüksek bulundu ($p:0,004$). Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde ilk biyolojik ilaçla birlikte ek konvansiyonel tedavi alan grupta ilaç değişikliği olma ihtimali daha yüksek olarak saptandı. Biyolojik ilaca başlandığında PASI değeriinde yeterince iyileşme olmaması durumunda kılavuzlar konvansiyonel tedavi eklemeyi de önermektedir. İlk biyolojik ilaca ek tedavi alan hastalar nispeten tedavi yanıtları daha kötü olan hastalar olup çalışmamızda da bu hastaların ilaç değişikliği yapılma olasılığı ek tedavi almayanlara oranla daha yüksek bulunmuştur. Yapılan çok değişkenli regresyon analizinde de ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi alınması ilaç değişikliğini öngörmede bağımsız bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Biyolojik ilaca sekonder yanıtız olan hastalarda sıklıkla başvuruolan bir yöntem olan konvansiyonel bir ajan eklenmesinin hastayı ilaç değişikliğinden kurtaramadığı söylenebilir. Ancak yine de daha doğru bir yorum için bu eksen de dizayn edilmiş bir çalışma yapılması gerekmektedir.

Iskandar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bir kez ilaç değişikliği yapılan, ikinci biyolojik ilaç tedavisini alan hastalarda ikinci biyolojik ilacı bırakma riski biyolojik ilaçla beraber siklosporin alanlarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir (189). Lorenzin ve arkadaşlarının psoriatik artritli hastalarda yaptığı çalışmada ise biyolojik ilaç değişikliği yapılan hastalar ile biyolojik ilaç değişikliği yapılmayan hastalar arasında eş zamanlı konvansiyonel DMARD (hastalık modifiye eden antiromatizmal ilaç) alma açısından anlamlı fark bulunmamıştır (187).

Sonuç olarak çalışmamızda çok değişkenli indirgenmiş modelde ilaç değişikliği yapılan ve yapılmayan grubu ayırmada başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi almanın anlamlı bağımsız ayırıcı etkisi gözlemlendi ($p<0,05$). Cinsiyet univariate analizlerde olduğu gibi ilaç değişikliğini öngörmeye çok değişkenli modelde anlamlı etki göstermedi. Ancak çalışma hastalarımızın karar ağacı kullanılarak yapılan istatistiksel analizinde psoriasis başlangıç yaşı $>7,5$ olup, eritrodermi öyküsü ve kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi olmayanlarda psoriatik artrit varsa kadın hastalarda erkek hastalara oranla ilaç değişikliği ihtimalinin yaklaşık 2,5 kat arttığı ortaya konuldu. Tek değişkenli regresyon modelinde istatistiksel açıdan anlamlı çıkan tırnak tutulumu ve daktilit çok değişkenli modelde anlamlılığını kaybetti. Forward LR metodu kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörmeye eritrodermi en yüksek etki düzeyine sahip bağımsız faktör olarak saptandı.

Psoriasis başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi alınması birlikte değerlendirildiğinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörü doğruluk oranı %68,5 olarak bulundu.

Bu bulgular ışığında psoriasis başlangıç yaşı özellikle 7,5 yaştan küçük olan, psoriatik artrit, eritrodermi, en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbiditesi ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi alan hastalarda biyolojik ilaç değişikliği yapılma ihtimali daha yüksek bulunmuştur. Dermatologlara düşen görev değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik gerekli önerilerin hastalara yapılması, psoriatik artrit dahil komorbiditelerin sorgulanması ve gereken durumlarda ilgili branşlara hastaların yönlendirilmesidir. Bu sayede risk faktörlerinin azaltılıp hastaların tedavide kalımlarının artması mümkün olabilecektir.

Çalışmanın kısıtlılıkları: Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcut olup ilk olarak, tek merkezli bir çalışma olması nedeniyle bulguların diğer popülasyonlara genellenmesi sınırlı olabilir. Çalışma tasarımı retrospektif olduğundan, yanlılık ve eksik veri toplama olasılığını içermektedir. Ayrıca ülkemizde psoriasis patogenezinde esas sorumlu olan sitokinlere yönelik tedavilerin yaklaşık son 5 yıldır mevcut olması ve bu nedenle bu tedavileri alan hasta sayılarının çalışma grubumuzda az sayıda olması da başka bir kısıtlılıktır. Daha geniş örneklem büyüklüğüne sahip ve çok merkezli prospektif çalışmalar, psoriasis hastalarında ilaç değişikliklerini etkileyen faktörlerin daha kapsamlı bir şekilde anlaşılmasını sağlayacaktır.



6. SONUÇ

1. Çalışma grubumuz %61,8'i erkek (n:194), %38,2'si kadın (n:120) toplam 314 hastadan oluşmaktaydı.
2. Hastaların yaşları 8 ile 83 arasında değişmekte olup medyan yaş 44 yıl olarak, takip süresi 12 ile 336 ay arasında değişmekte olup medyan süre 73,5 ay olarak saptandı.
3. Psoriasis başlangıç yaşı 1 ile 76 arasında değişmekte olup medyan yaş 25 yıl, hastalık süresi ise 1 ile 65 yıl arasında değişmekte olup medyan süre 17 yıl olarak bulundu.
4. İlk biyolojik ilaç başlangıç yaşı 2 ile 82 arasında değişmekle beraber medyan yaş 37'ydı. İlk biyolojik tedavi öncesi hastalık süresi 0 ile 61 yıl arasında değişmekte olup medyan süre 11 yıl olarak bulundu.
5. Hastaların 196'sında (%62,4) ailede psoriasis öyküsü yokken, 74'ünün (%23,6) 1. derece akrabasında, 44'ünün (%14) 2. derece akrabasında psoriasis öyküsü mevcuttu.
6. Hastaların 108'i (%34,4) sigara kullanmamış, 38'i (%12,1) sigarayı bırakmış, 168'i ise (%53,5) halen sigara içmekteydi. 220 hasta (%70,1) hiç alkol kullanmamışken, 15 hasta (%4,8) alkolü bırakmış, 47 hasta (%15) sosyal içici, 32 hasta (%10,2) ise aktif alkol kullandığını belirtmişti.
7. Hastaların 305'inde (%97,1) kronik plak psoriasis bulunurken, 9'unda (%2,9) izole püstüler psoriasis tanısı (5 generalize püstüler psoriasis, 4 palmoplantar püstüler psoriasis) mevcuttu. Kronik plak psoriasis olan 305 hastanın 205'inde (%67,3) izole kronik plak psoriasis bulunmaktaydı. Diğer 100 hastada eşlik eden ek psoriasis alt tipi olup bunlar 20 (%6,5) generalize püstüler psoriasis, 16 (%5,2) palmoplantar püstüler psoriasis, 38 (%12,5) invers psoriasis ve 26 (%8,5) eritrodermik psoriasis şeklindeydi.
8. Hastaların ilk biyolojik öncesi bazal PASI değerleri 0 ile 66 arasında değişmekte olup ortalama PASI 16,9, medyan PASI 14,5 olarak bulundu. 12 hastada deri tutulumundan önce psoriatik artrit olduğu ve bu nedenle biyolojik ilaç tedavisi aldıkları için ilk biyolojik ilaç öncesi bazal PASI değerleri 0 olarak kaydedildi.

9. Saçlı deri tutulumu hastaların 286'sında (%91,1), palmoplantar tutulum 72'sinde (%22,9), genital bölge tutulumu 94'ünde (%29,9), tırnak tutulumu ise 233'ünde (%74,2) bulunmaktaydı.
10. Hastalar psoriasis dışındaki herhangi bir dermatolojik hastalık ya da kardiyovasküler/metabolik dışı sistemik hastalıklar açısından değerlendirildi. Hastaların 6'sında (%1,9) üveit, 28'inde (%8,9) tiroid hastalığı, 3'ünde (%1) periferik sinir hastalığı, 13'ünde (%4,1) hepatit B taşıyıcılığı, 4'ünde (%1,4) vitiligo, 23'ünde (%7,6) pulmoner hastalık (9'unda astım, 11'inde KOAH, 1'inde pnömotoraks, 1'inde sarkoidoz, 2'sinde interstisyel akciğer hastalığı) tanısı mevcuttu.
11. Çalışma hastalarının eşlik eden genel komorbiditeleri değerlendirildi. Hastaların 243'ünde (%77,4) eşlik eden en az bir komorbidite mevcuttu.
12. Komorbiditelere bakıldığında hastaların 129'unda (%41,1) eşlik eden psoriatik artrit tanısı mevcuttu.
13. Psoriatik artrit ile tırnak tutulumu ilişkisi iki yönlü olarak değerlendirildi. Tırnak tutulumu olan 233 hastanın 124'ünde (%53,2) psoriatik artrit mevcutken, 109'unda (%46,8) psoriatik artrit yoktu. Psoriatik arriti olan 129 hastanın 109'unda (%84,5) eş zamanlı tırnak tutulumu varken, 20'sinde (%15,5) tırnak tutulumu yoktu.
14. Hastaların 49'unda (%15,6) psikiyatrik hastalık tanısı (majör depresyon, uyku bozukluğu, anksiyete bozukluğu, bipolar bozukluk, obsesif kompulsif bozukluk) mevcuttu.
15. Hastaların 10'unda (%3,2) malignite öyküsü mevcuttu. Malignite öyküsü olan hastaların 3'ü biyolojik ilaç başlanmadan önce tanı (1 hastada endometrium kanseri, 1 hastada serviks kanseri, 1 hastada rektum kanseri) almıştı. Diğer 7 hastada ise biyolojik ilaç kullanırken malignite (1 hastada etanersept alırken mesane kanseri, 1 hastada etanersept alırken prostat adenokanseri, 1 hastada infliksimab alırken mesane kanseri, 1 hastada infliksimab alırken papiller tiroid kanseri, 1 hastada adalimumab alırken skuamoz hücreli deri kanseri, 1 hastada ustekinumab alırken bazal hücreli karsinom, 1 hastada ustekinumab alırken prostat adenokanseri) ortaya çıkmıştı.

16. Çalışma hastalarının 178'inde eşlik eden en az bir kardiyovasküler veya metabolik komorbidite mevcuttu. Bu komorbiditelere tek tek bakıldığında; hastaların 76'sında (%24,2) hipertansiyon, 58'inde (%18,5) diabetes mellitus, 73'ünde (%23,2) dislipidemi, 97'sinde (%30,9) obezite, 25'inde (%8) koroner arter hastalığı, 70'inde (%22,3) hepatosteatoz, 2'sinde (%0,6) serebrovasküler olay tanısı olduğu görüldü.
17. Hastaların 291'i (%94,3) biyolojik ilaç almadan önce en az bir sistemik konvansiyonel tedavi ve/veya fototerapi almıştı. Diğer 17 hastaya (%5,4) ise eşlik eden komorbiditeleri ve/veya konvansiyonel tedavi/fototerapi için kontrendikasyon oluşturan bir durumları olması nedeniyle direkt biyolojik ilaç tedavisi başlanmıştı. Hastalar biyolojik tedavi öncesi en sık sadece MTX, ikinci sıklıkta asitretin, MTX ve fototerapi, üçüncü sıklıkta ise asitretin ve MTX tedavilerini almışlardı.
18. Çalışmaya dahil edilen hastalara en sık verilen ilk biyolojik ilaç etanerseptti (n:79, %25,2). Bunu sırayla adalimumab (n:73, %23,2), infliksimab (n:57, %18,2), ustekinumab (n:38, %12,1), iksekizumab (n:18, %5,7), sekukinumab (n:17, %5,4), efalizumab (n:13, %4,1), sertolizumab pegol (n:9, %2,9), guselkumab (n:5, %1,6) ve risankizumab (n:5, %1,6) izlemekteydi.
19. Hastaların takibi esnasında son güncel kullandığı biyolojik ilaçlar değerlendirildiğinde, 17 hastada (10 tek biyolojik ilaç alan, 7 birden fazla biyolojik ilaç alan) biyolojik ilaç tedavisine devam edilememişti. Bunun nedenleri 1 hastada kendi isteği, 1 hastada tüberküloz aktivasyonu, 2 hastada yan etki, 2 hastada ciddi enfeksiyon, 3 hastada komorbidite, 4 hastada gebelik, 4 hastada maligniteydi.
20. Hastaların klinik takibimiz sırasında son güncel kullandığı biyolojik ilaçlar en sık etanersept (n:60, %19,1) daha sonra sırayla adalimumab (n:56, %17,8), ustekinumab (n:47, %15), iksekizumab (n:37, %11,8), sekukinumab (n:33, %10,5), infliksimab (n:30, %9,6), guselkumab (n:12, %3,8), risankizumab (n:12, %3,8) ve sertolizumab pegol (n:10, %3,2) olarak saptandı.
21. Çalışmamıza dahil edilen 314 hastanın 185'i (%58,9) tek biyolojik ilaç kullanan grubu, 129'u (%41,1) ise birden fazla farklı biyolojik ilaç kullanan grubu oluşturmaktaydı.

22. Tek ile birden fazla biyolojik alan hastalar arasında cinsiyet, yaş, psoriasis başlangıç yaşı, biyolojik ilaç öncesi psoriasis süresi, ilk biyolojik ilaca başlangıç yaşı, sigara ve alkol kullanımı, ailede psoriasis öyküsü açısından anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
23. Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların tek biyolojik ilaç alan hastalara göre hem psoriasis sürelerinin hem de takip sürelerinin daha uzun olduğu görüldü ve bu fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p<0,001$)
24. Birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda tek biyolojik ilaç alan hastalara göre başlangıç PASI değeri istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,002$).
25. Psoriasis başlangıç şekline (plak, püstüler, guttat) bakıldığında tek ve birden fazla biyolojik ilaç kullanan gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$).
26. Birden fazla biyolojik ilaç kullanan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba kıyasla ek psoriasis alt tipinin olma sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,026$).
27. Alt tipler ayrıntılı olarak değerlendirildiğinde birden fazla biyolojik ilaç kullanan hastalarda tek biyolojik kullanan hastalara göre eritrodermi sıklığı daha yüksekti ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı ($p<0,001$).
28. Özel alanların (saçlı deri, palmoplantar bölge, genital bölge) tutulumu açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmazken tırnak tutulumu birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p: 0,015$)
29. Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba göre eklem tutulumu daha fazla olarak saptandı ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak bulundu ($p:0,002$).
30. Psoriatik artrit tutulum şekline bakıldığında hem periferik hem aksiyel tutulumun birlikte görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı olarak birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruptan daha yüksek olarak bulundu ($p:0,003$).

31. Poliartrit şeklinde periferik artrit ($p:0,002$) ve daktilit görülme sıklığı birden fazla biyolojik ilaç alan hastalarda tek biyolojik ilaç alanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p:0,037$).
32. Psoriatik artriti olan hastalarda eklem tutulumunun zamanlaması incelendi. Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba kıyasla istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak daha yüksek oranda hastada psoriasis deri tutulumu ile başlamıştı ($p:0,009$).
33. Tek ve birden fazla biyolojik ilaç alan gruplar eşlik eden hastalıklar açısından karşılaştırıldığında üveit, tiroid hastalığı, periferik sinir hastalığı, hepatit B taşıyıcılığı, vitiligo, pulmoner hastalık açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).
34. Malignite açısından her iki grup karşılaştırıldığında birden fazla biyolojik ilaç alan grupta malignite görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olarak daha yüksek bulundu ($p:0,059$).
35. Eşlik eden komorbiditeler açısından iki grup kıyaslandığında birden fazla biyolojik ilaç alan grubun komorbidite sıklığı tek biyolojik ilaç alan gruba göre daha fazla bulundu ve bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlıydı ($p: 0,005$).
36. Eşlik eden komorbiditeler ayrı ayrı değerlendirildiğinde hipertansiyon, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve psikiyatrik hastalık açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
37. Malignite açısından her iki grup karşılaştırıldığında birden fazla biyolojik ilaç alan grupta malignite görülme sıklığı istatistiksel açıdan anlamlıya yakın olarak daha yüksek bulundu ($p:0,059$). Diabetes mellitus ($p: 0,034$), obezite ($p:0,037$), dislipidemi ($p: 0,030$) ve hepatosteatoz ($p<0,001$) oranları istatistiksel olarak anlamlı şekilde birden fazla biyolojik ilaç alan grupta daha sıklı.
38. Birden fazla biyolojik ilaç alan 129 hastanın 67'si (%52) üç ve üzeri, 31'i (%24) dört ve üzeri, 18'i (%14) beş ve üzeri, 6'sı (%4,7) altı ve üzeri, 5'i (%3,8) yedi ve üzeri, 2'si (%1,5) de sekiz adet farklı biyolojik ilaç tedavisi almıştı.
39. Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların %48'inde (n:62) tek ilaç değişikliği yapılırken, %52'sinde (n:67) ikiden fazla ilaç değişikliği yapılmıştı.

40. Birden fazla biyolojik ilaç alan hastaların biyolojik ilaçta ortalama kalım süreleri ilk biyolojik ilaçla $26,9 \pm 34,6$ ay, ikinci biyolojik ilaçta $30,9 \pm 36,8$ ay, üçüncü biyolojik ilaçta $21 \pm 21,7$ ay, dördüncü biyolojik ilaçta ise $28,2 \pm 34$ ay olarak saptandı.
41. İlaç değişikliği yapılan grupta hastaların ilk biyolojik ilaçlarının kesilme nedenleri değerlendirildiğinde, ilk biyolojik ilaçların en sık sekonder yanıtızlık (n:62, %48,1) nedeniyle kesildiği saptandı. İlk biyolojik ilaçlar için sekonder yanıtızlık ortalama süresi $36,6 \pm 33,1$ ay olarak bulundu. Bunu sırayla yan etki (n: 22, %17,1) ve primer yanıtızlık (n:20, %15,5), sosyal nedenler (n:14, %11) (kendi isteği, gebelik, farklı bir yere taşınma), eklem etkisizliği (n:7, %5,4) ve komorbidite (n:4, %3,1) izlemekteydi. Yan etkilerden en sık ilaç reaksiyonları (n:13, %10,1) nedeniyle ilaç kesildiği gözlemlenirken bunu sırayla tekrarlayan veya ciddi enfeksiyon (n:4, %3,1), paradoksal psoriasis (n:3, %2,3) ve tüberküloz aktivasyonu (n:2, %1,6) takip ediyordu.
42. İlaç değişikliği yapılan grupta hastaların kullandıkları ikinci biyolojik ilaçlar da en sık sekonder yanıtızlık (n:29, %37,6) nedeniyle kesilmişti. İkinci biyolojik ilaçlar için sekonder yanıtızlık ortalama süresi $30,6 \pm 27,2$ ay olarak bulundu. Bunu sırayla yan etki (n: 14, %18,2), primer yanıtızlık (n: 13, %17), eklem etkisizliği (n:11, %14,2), sosyal nedenler (n:10, %13) (kendi isteği, gebelik, taşınma) izlemekteydi. Yan etkiler 1 hastada tüberküloz aktivasyonu, 1 hastada paradoksal psoriasis, 2 hastada ciddi enfeksiyon, 4 hastada malignite ve 6 hastada ilaç reaksiyonu şeklindeydi. 10 hasta takipten çıktığı için bu değerlendirmeye alınmadı.
43. Hastalar kullandığı ilk biyolojik ilaca göre karşılaştırıldığında etanersept, adalimumab, sertolizumab açısından iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ($p > 0,05$). İnfliksimab ve efalizumab birden fazla biyolojik ilaç alan grupta, ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab ve anti-IL23 inhibitörleri (guselkumab ve risankizumab) tek biyolojik ilaç alan grupta istatistiksel açıdan anlamlı bir şekilde ilk kullanılan biyolojik olarak daha yüksek sıklıkta bulundu.
44. Birden fazla biyolojik ilaç alan grupta tek biyolojik ilaç alan gruba göre ilk biyolojikle birlikte konvansiyonel tedavi alma sıklığı istatistiksel açıdan oldukça anlamlı olarak yüksek bulundu ($p: 0,006$).

45. Yapılan tek değişkenli lojistik regresyon analizinde hastalık süresi, takip süresi, başlangıç PASI değeri, tırnak tutulumu, eritrodermi öyküsü, psoriatik artrit, daktilit, kardiyovasküler/metabolik komorbidite, obezite, diabetes mellitus, dislipidemi, hepatosteatozu olanlarda ilaç değişimi yapılma ihtimali pozitif yönde, psoriasis başlangıç yaşı ise negatif yönde istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p<0,05$).
46. Psoriasis başlangıç yaşında bir birim azalma olması ilaç değişikliği ihtimalini 1,02 kat arttırmakta olup (OR:0,98) psoriasis başlangıç yaşı ile ilaç değişikliği arasındaki ilişki istatistiksel açıdan negatif yönde anlamlı olarak bulundu ($p: 0,036$).
47. Eritrodermisi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı eritrodermisi olmayanlara göre yaklaşık 5,5 kat daha fazla olup (OR:5,47) bu fark istatistiksel açıdan oldukça anlamlı bulundu ($p<0,001$).
48. Tırnak tutulumu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı tırnak tutulumu olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p:0,016$). Tırnak tutulumu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma ihtimali tırnak tutulumu olmayan hastalara göre 1,9 kat daha yüksek olarak saptandı (OR:1,94).
49. Psoriatik artritli olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı psoriatik artritli olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p:0,003$). Psoriatik artritli olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali yaklaşık 2 kat daha yüksek saptandı (OR:2,02).
50. Daktiliti olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı daktiliti olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p:0,038$). Daktiliti olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,7 kat daha yüksek saptandı (OR:1,73).
51. Kardiyovasküler/metabolik komorbiditesi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı kardiyovasküler/metabolik komorbiditesi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p:0,006$). En az bir kardiyovasküler/metabolik komorbiditesi olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,9 kat daha yüksek saptandı (OR:1,91).

52. Obezitesi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı obezitesi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p:0,037$). Obezitesi olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,6 kat daha yüksek saptandı (OR:1,66).
53. Diabetes mellitusu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı DM olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p: 0,036$). Diabetes mellitus olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,8 kat daha yüksek saptandı (OR:1,85).
54. Dislipidemisi olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı dislipidemisi olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p: 0,031$). Dislipidemisi olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 1,7 kat daha yüksek saptandı (OR:1,79).
55. Hepatosteatozu olan hastalarda ilaç değişikliği yapılma olasılığı hepatosteatoz olmayanlara göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p<0,001$). Hepatosteatozu olan hastalarda olmayan hastalara göre ilaç değişikliği yapılma ihtimali 3,1 kat daha yüksek saptandı (OR:3,16).
56. Çok değişkenli indirgenmiş modelde ilaç değişikliği yapılan ve yapılmayan grubu ayırmada başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, en az bir kardiyovasküler ve/veya metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi almanın anlamlı bağımsız ayırıcı etkisi gözlemlendi ($p<0,05$).
57. Cinsiyet ilaç değişikliğini öngörmeye çok değişkenli modelde de anlamlı etki göstermedi. Tek değişkenli regresyon modelinde istatistiksel açıdan anlamlı çıkan tırnak tutulumu ve daktilit çok değişkenli modelde anlamlılığını kaybetti.
58. Forward LR metodu kullanılarak yapılan çok değişkenli lojistik regresyon analizinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörmeye eritrodermi en yüksek etki düzeyine sahip bağımsız faktör olarak saptandı.
59. Psoriasis başlangıç yaşı, psoriatik artrit, eritrodermi, kardiyovasküler/metabolik komorbidite ve ilk biyolojik ilaca ek konvansiyonel tedavi birlikte değerlendirildiğinde ilaç değişikliği yapılmasını öngörü doğruluk oranı %68,5 olarak bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *J Invest Dermatol.* 2013;133:377-85.
2. Menter A, Gottlieb A, Feldman SR, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 1. Overview of psoriasis and guidelines of care for the treatment of psoriasis with biologics. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:826-50.
3. Psoriasis Derneği. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021. [https://psoriasisdernegi.org/wpcontent/uploads/2022/11/Turkiye_Psoriasis_Tedavi_Kilavuzu_2021.pdf.].
4. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med.* 2009;361:496-509.
5. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32:343-50.
6. World Health Organization. Global report on psoriasis 2016. [<https://www.who.int/publications/i/item/global-report-on-psoriasis>.].
7. Stokar E, Goldenberg G. The history of psoriasis. *Psoriasis Forum.* 2014;20:152-56.
8. Michalek I, Loring B, John S. A systematic review of worldwide epidemiology of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31:205-12.
9. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70:871-81.
10. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clin Dermatol.* 2007;25:535-46.
11. Watson W, Cann HM, Farber EM, Nall ML. The genetics of psoriasis. *Arch Dermatol.* 1972;105:197-207.
12. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautarzt.* 1982;33:214-7.
13. Farber EM, Nall ML, Watson W. Natural history of psoriasis in 61 twin pairs. *Arch Dermatol.* 1974;109:207-11.
14. Duffy D, Spelman L, Martin N. Psoriasis in Australian twins. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:428-34.
15. Gladman D, Anhorn K, Schachter R, Mervart H. HLA antigens in psoriatic arthritis. *J Rheumatol.* 1986;13:586-92.
16. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol immunol.* 2015;64:313-23.
17. Chen L, Tsai TF. HLA-Cw6 and psoriasis. *Br J Dermatol.* 2018;178:854-62.
18. Allen MH, Ameen H, Veal C, Evans J, Ramrakha-Jones V, Marsland A, et al. The major psoriasis susceptibility locus PSORS1 is not a risk factor for late-onset psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2005;124:103-6.
19. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NV, Jenisch S, et al. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene. *Am J Hum Genet.* 2006;78:827-51.
20. Mallon E, Newson R, Bunker CB. HLA-Cw6 and the genetic predisposition to psoriasis: a meta-analysis of published serologic studies. *J Invest Dermatol.* 1999;113:693-5.

21. Tiala I, Wakkinen J, Suomela S, Puolakkainen P, Tammi R, Forsberg S, et al. The PSORS1 locus gene CCHCR1 affects keratinocyte proliferation in transgenic mice. *Hum Mol Genet.* 2008;17:1043-51.
22. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33:1-11.
23. Zhou J, Luo Q, Cheng Y, Wen X, Liu J. An update on genetic basis of generalized pustular psoriasis (Review). *Int J Mol Med.* 2021;47:1-12.
24. Zeng J, Luo S, Huang Y, Lu Q. Critical role of environmental factors in the pathogenesis of psoriasis. *J Dermatol.* 2017;44:863-72.
25. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymanska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. *Ann Agric Environ Med.* 2020;27:335-42.
26. Halling ML, Kjeldsen J, Knudsen T, Nielsen J, Hansen LK. Patients with inflammatory bowel disease have increased risk of autoimmune and inflammatory diseases. *World J Gastroenterol.* 2017;23:6137-46.
27. Yan D, Issa N, Afifi L, Jeon C, Chang H-W, Liao W. The role of the skin and gut microbiome in psoriatic disease. *Curr Dermatol Rep.* 2017;6:94-103.
28. Doaa M, Dalia M, Ahmed FS. Gut bacterial microbiota in psoriasis: A case control study. *Afr. J. Microbiol. Res.* 2016;10:1337-43.
29. Scher JU, Ubeda C, Artacho A, Attur M, Isaac S, Reddy SM, et al. Decreased bacterial diversity characterizes the altered gut microbiota in patients with psoriatic arthritis, resembling dysbiosis in inflammatory bowel disease. *Arthritis Rheumatol.* 2015;67:128-39.
30. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. Bifidobacterium infantis 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut microbes.* 2013;4:325-39.
31. Chen G, Chen Z-m, Fan X-y, Jin Y-l, Li X, Wu S-r, et al. Gut–Brain–Skin Axis in Psoriasis: A Review. *Dermatol Ther.* 2021;11:25-38.
32. Megna M, Ferrillo M, Barrea L, Patruno C, Muscogiuri G, Savastano S, et al. Vitamin D and psoriasis: an update for dermatologists and nutritionists. *Minerva Endocrinol.* 2020;45:138-47.
33. Murase JE, Chan KK, Garite TJ, Cooper DM, Weinstein GD. Hormonal effect on psoriasis in pregnancy and post partum. *Arch Dermatol.* 2005;141:601-6.
34. Landau JL, Moody MN, Kazakevich N, Goldberg LH. Psoriasis and the pregnant woman: what are the key considerations? *Skin Therapy Lett.* 2011;16:1-3.
35. Kim GK, Del Rosso JQ. Drug-provoked psoriasis: is it drug induced or drug aggravated?: understanding pathophysiology and clinical relevance. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2010;3:32-8.
36. Mrowietz U, Domm S. Systemic steroids in the treatment of psoriasis: what is fact, what is fiction? *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27:1022-5.
37. Brenner M, Molin S, Ruebsam K, Weisenseel P, Ruzicka T, Prinz JC. Generalized pustular psoriasis induced by systemic glucocorticosteroids: four cases and recommendations for treatment. *Br J Dermatol.* 2009;161:964-6.
38. Ishii-Osai Y, Yoneta A, Mizugaki N, Takahashi H, Yamashita T. Infliximab treatment–induced paradoxical psoriasiform reaction in patient with psoriasis vulgaris showing positive lymphocyte transportation test reaction. *JAAD Case Rep.* 2015;1:230-3.
39. Armstrong A, Harskamp C, Dhillon J, Armstrong E. Psoriasis and smoking: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2014;170:304-14.

40. Armstrong A, Armstrong E, Fuller E, Sockolov M, Voyles S. Smoking and pathogenesis of psoriasis: a review of oxidative, inflammatory and genetic mechanisms. *Br J Dermatol*. 2011;165:1162-8.
41. Emre S, Metin A, Demirseren D, Kilic S, Isikoglu S, Erel O. The relationship between oxidative stress, smoking and the clinical severity of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:370-5.
42. Højgaard P, Glintborg B, Hetland ML, Hansen TH, Lage-Hansen PR, Petersen MH, et al. Association between tobacco smoking and response to tumour necrosis factor α inhibitor treatment in psoriatic arthritis: results from the DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:2130-6.
43. Stewart TJ, Tong W, Whitfeld MJ. The associations between psychological stress and psoriasis: a systematic review. *Int J Dermatol*. 2018;57:1275-82.
44. Richards H, Ray D, Kirby B, Mason D, Plant D, Main C, et al. Response of the hypothalamic–pituitary–adrenal axis to psychological stress in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2005;153:1114-20.
45. Gisondi P, Geat D, Bellinato F, Spiazzi L, Danese E, Montagnana M, et al. Psychological stress and salivary cortisol levels in patients with plaque psoriasis. *J Pers Med*. 2021;11:1069.
46. Pietrzak R, Rykowski P, Pasierb A, Bartoszewicz Z, Stakun M, Rykowska M, et al. Adrenocorticotropin/cortisol ratio—a marker of psoriasis severity. *Postepy Dermatol Alergol*. 2020;37:746-50.
47. Kanda N, Hoashi T, Saeki H. Nutrition and psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2020;21:5405.
48. Ji Y-Z, Liu S-R. Koebner phenomenon leading to the formation of new psoriatic lesions: evidences and mechanisms. *Biosci Rep*. 2019;39:20193266.
49. Schadler ED, Ortel B, Mehlis SL. Biologics for the primary care physician: Review and treatment of psoriasis. *Dis Mon*. 2019;65:51-90.
50. Lynde CW, Poulin Y, Vender R, Bourcier M, Khalil S. Interleukin 17A: toward a new understanding of psoriasis pathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71:141-50.
51. Georgescu S-R, Tampa M, Caruntu C, Sarbu M-I, Mitran C-I, Mitran M-I, et al. Advances in understanding the immunological pathways in psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20:739.
52. Yamanaka K, Yamamoto O, Honda T. Pathophysiology of psoriasis: a review. *J Dermatol*. 2021;48:722-31.
53. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol*. 2016;38:11-27.
54. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang Y-H, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature*. 2007;449:564-9.
55. Nestle FO, Conrad C, Tun-Kyi A, Homey B, Gombert M, Boyman O, et al. Plasmacytoid predendritic cells initiate psoriasis through interferon- α production. *J Exp Med*. 2005;202:135-43.
56. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19:179.
57. Zhou X, Chen Y, Cui L, Shi Y, Guo C. Advances in the pathogenesis of psoriasis: from keratinocyte perspective. *Cell Death Dis*. 2022;13:1-13.

58. Benson JM, Sachs CW, Treacy G, Zhou H, Pendley CE, Brodmerkel CM, et al. Therapeutic targeting of the IL-12/23 pathways: generation and characterization of ustekinumab. *Nat Biotechnol.* 2011;29:615-24.
59. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 cells form a localized disease memory in clinically healed psoriasis. *J Immunol.* 2014;192:3111-20.
60. Owczarczyk-Saczonek A, Czerwinska J, Placek W. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2018;27:17-23.
61. Nedoszytko B, Lange M, Sokołowska-Wojdyło M, Renke J, Trzonkowski P, Sobjanek M, et al. The role of regulatory T cells and genes involved in their differentiation in pathogenesis of selected inflammatory and neoplastic skin diseases. Part II: The Treg role in skin diseases pathogenesis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2017;34:405-17.
62. Yan KX, Fang X, Han L, Zhang ZH, Kang KF, Zheng ZZ, et al. Foxp3+ regulatory T cells and related cytokines differentially expressed in plaque vs. guttate psoriasis vulgaris. *Br J Dermatol.* 2010;163:48-56.
63. Soler DC, Sugiyama H, Young AB, Massari JV, McCormick TS, Cooper KD. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clin Immunol.* 2013;149:111-8.
64. Mabuchi T, Takekoshi T, Hwang ST. Epidermal CCR6+ $\gamma\delta$ T cells are major producers of IL-22 and IL-17 in a murine model of psoriasiform dermatitis. *J Immunol.* 2011;187:5026-31.
65. Cai Y, Shen X, Ding C, Qi C, Li K, Li X, et al. Pivotal role of dermal IL-17-producing $\gamma\delta$ T cells in skin inflammation. *J Immunol.* 2011;35:596-610.
66. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5:1-16.
67. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity.* 2009;30:576-87.
68. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol.* 2000;9:1-10.
69. Knight JS, Carmona-Rivera C, Kaplan MJ. Proteins derived from neutrophil extracellular traps may serve as self-antigens and mediate organ damage in autoimmune diseases. *Front Immunol.* 2012;3:380.
70. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast cells and neutrophils release IL-17 through extracellular trap formation in psoriasis. *J Immunol.* 2011;187:490-500.
71. Meyer-Hoffert U, Wingerts Zahn J, Wiedow O. Human leukocyte elastase induces keratinocyte proliferation by epidermal growth factor receptor activation. *J Invest Dermatol.* 2004;123:338-45.
72. Reich K, Papp KA, Matheson RT, Tu JH, Bissonnette R, Bourcier M, et al. Evidence that a neutrophil-keratinocyte crosstalk is an early target of IL-17A inhibition in psoriasis. *Exp Dermatol.* 2015;24:529-35.
73. Wang Y, Edelmayer R, Wetter J, Salte K, Gauvin D, Leys L, et al. Monocytes/Macrophages play a pathogenic role in IL-23 mediated psoriasis-like skin inflammation. *Sci Rep.* 2019;9:1-9.

74. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nogales KE, Pierson KC, Mitsui H, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2412-22.
75. Sato Y, Ogawa E, Okuyama R. Role of innate immune cells in psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2020;21:6604.
76. Singh R, Koppu S, Perche PO, Feldman SR. The cytokine mediated molecular pathophysiology of psoriasis and its clinical implications. *Int J Mol Sci.* 2021;22:12793.
77. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1475.
78. Herster F, Bittner Z, Archer NK, Dickhöfer S, Eisel D, Eigenbrod T, et al. Neutrophil extracellular trap-associated RNA and LL37 enable self-amplifying inflammation in psoriasis. *Nat Commun.* 2020;11:1-13.
79. Teunissen MB, Munneke JM, Bernink JH, Spuls PI, Te Velde A, Cheuk S, et al. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: enrichment of NCR+ ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients *J Invest Dermatol.* 2014;134:2351-60.
80. Xu S, Cao X. Interleukin-17 and its expanding biological functions. *Cell Mol Immunol.* 2010;7:164-74.
81. Nogueira M, Puig L, Torres T. JAK inhibitors for treatment of psoriasis: focus on selective TYK2 inhibitors. *Drugs.* 2020;80:341-52.
82. Griffiths C, Christophers E, Barker J, Chalmers R, Chimenti S, Krueger G, et al. A classification of psoriasis vulgaris according to phenotype. *Br J Dermatol.* 2007;156:258-62.
83. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:450-6.
84. Griffiths CE, Barker JN. Pathogenesis and clinical features of psoriasis. *Lancet.* 2007;370:263-71.
85. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. *Lancet.* 2021;397:1301-15.
86. Varma S, Finlay A. The Woronoff ring in psoriasis. *Br J Dermatol.* 2003;148:170.
87. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmun Rev.* 2014;13:490-5.
88. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *J Dermatol.* 2010;37:894-9.
89. Martin BA, Chalmers RJ, Telfer NR. How great is the risk of further psoriasis following a single episode of acute guttate psoriasis? *Arch Dermatol.* 1996;132:717-8.
90. Bachelez H. Pustular psoriasis: the dawn of a new era. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:00034.
91. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei X-Y, Fraitag S, et al. Interleukin-36–receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N Engl J Med.* 2011;365:620-8.
92. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis: a clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br J Dermatol.* 1968;80:771-93.
93. Umezawa Y, Ozawa A, Kawasima T, Shimizu H, Terui T, Tagami H, et al. Therapeutic guidelines for the treatment of generalized pustular psoriasis (GPP) based on a proposed classification of disease severity. *Arch Dermatol Res.* 2003;295:43-54.

94. Sadeh JS, Rudikoff D, Gordon ML, Bowden J, Goldman BD, Lebwohl M. Pustular and erythrodermic psoriasis complicated by acute respiratory distress syndrome. *Arch Dermatol*. 1997;133:747-50.
95. Ryan TJ, Baker H. The prognosis of generalized pustular psoriasis terence. *Br J Dermatol*. 1971;85:407-11.
96. Trivedi MK, Vaughn AR, Murase JE. Pustular psoriasis of pregnancy: current perspectives. *Int J Womens Health*. 2018;10:109-15.
97. de Waal AC, van de Kerkhof PC. Pustulosis palmoplantaris is a disease distinct from psoriasis *J Dermatolog Treat*. 2011;22:102-5.
98. Nguyen MT, Borchers A, Selmi C, Naguwa SM, Cheema G, Gershwin ME. The SAPHO syndrome. *Semin Arthritis Rheum*. 2012;42:254-65.
99. Puig L, Barco D, Vilarrasa E, Alomar A. Treatment of acrodermatitis continua of Hallopeau with TNF-blocking agents: case report and review. *Dermatology*. 2010;220:154-8.
100. Boyd AS, Menter A. Erythrodermic psoriasis: precipitating factors, course, and prognosis in 50 patients. *J Am Acad Dermatol*. 1989;21:985-91.
101. Rosenbach M, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, Bebo Jr BF, et al. Treatment of erythrodermic psoriasis: from the medical board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:655-62.
102. 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;60:1024-31.
103. Chan CS, Van Voorhees AS, Lebwohl MG, Korman NJ, Young M, Bebo Jr BF, et al. Treatment of severe scalp psoriasis: from the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:962-71.
104. Wang T-S, Tsai T-F. Managing scalp psoriasis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol*. 2017;18:17-43.
105. Park JY, Rim JH, Choe YB, Youn JI. Facial psoriasis: comparison of patients with and without facial involvement. *J Am Acad Dermatol*. 2004;50:582-4.
106. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral psoriasis: an overlooked enigma. *Dermatology*. 2016;232:319-25.
107. Babu RA, Chandrashekar P, Kumar KK, Reddy GS, Chandra KLP, Rao V, et al. A study on oral mucosal lesions in 3500 patients with dermatological diseases in South India. *Ann Med Health Sci Res*. 2014;4:84-93.
108. Rahman M, Fikree M. Perioral psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2000;14:521-2.
109. Farber E, Nall L. Nail psoriasis. *Cutis*. 1992;50:174-8.
110. Schons KRR, Knob CF, Murussi N, Beber AAC, Neumaier W, Monticieleo OA. Nail psoriasis: a review of the literature. *An Bras Dermatol*. 2014;89:312-7.
111. Wilson FC, Icen M, Crowson CS, McEvoy MT, Gabriel SE, Kremers HM. Incidence and clinical predictors of psoriatic arthritis in patients with psoriasis: a population-based study. *Arthritis Rheum*. 2009;61:233-9.
112. Murphy M, Kerr P, Grant-Kels JM. The histopathologic spectrum of psoriasis. *Clin Dermatol*. 2007;25:524-8.
113. Meier M, Sheth PB. Clinical spectrum and severity of psoriasis. *Curr Probl Dermatol*. 2009;38:1-20.
114. Napolitano M, Caso F, Scarpa R, Megna M, Patrì A, Balato N, et al. Psoriatic arthritis and psoriasis: differential diagnosis. *Clin Rheumatol*. 2016;35:1893-901.

115. Gladman D, Antoni C, Mease P, Clegg D, Nash P. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:14-7.
116. Gladman DD, Chandran V. Review of clinical registries of psoriatic arthritis: lessons learned? Value for the future? *Curr Rheumatol Rep*. 2011;13:346-52.
117. Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs*. 2014;74:423-41.
118. Ciocon D, Kimball A. Psoriasis and psoriatic arthritis: separate or one and the same? *Br J Dermatol*. 2007;157:850-60.
119. Wright V, Moll JMH. Seronegative polyarthritis: Elsevier Science & Technology; 1976.
120. Wong PC, Leung Y-Y, Li EK, Tam L-S. Measuring disease activity in psoriatic arthritis. *Int J Rheumatol*. 2012;2012:839425.
121. Brockbank JE, Stein M, Schentag CT, Gladman DD. Dactylitis in psoriatic arthritis: a marker for disease severity? *Ann Rheum Dis*. 2005;64:188-90.
122. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DM, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:1073-113.
123. 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;76:377-90.
124. Armstrong A, Harskamp C, Armstrong E. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes*. 2012;2:54.
125. Sterry W, Strober B, Menter A, Council IP. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *Br J Dermatol*. 2007;157:649-55.
126. Gerdes S, Rostami-Yazdi M, Mrowietz U. Adipokines and psoriasis. *Exp Dermatol*. 2011;20:81-7.
127. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation*. 2005;112:2735-52.
128. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:654-62.
129. Gutmark-Little I, Shah KN. Obesity and the metabolic syndrome in pediatric psoriasis. *Clin Dermatol*. 2015;33:305-15.
130. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a population-based study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol*. 2012;132:556-62.
131. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148:995-1000.
132. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the risk of diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149:84-91.

133. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72:968-77.
134. Malhotra A, Shafiq N, Rajagopalan S, Dogra S, Malhotra S. Thiazolidinediones for plaque psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Evid Based Med*. 2012;17:171-6.
135. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Hypertens*. 2013;31:433-43.
136. 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;151:161-9.
137. Ma C, Harskamp C, Armstrong E, Armstrong A. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br J Dermatol*. 2013;168:486-95.
138. Holzer M, Wolf P, Curcic S, Birner-Gruenberger R, Weger W, Inzinger M, et al. Psoriasis alters HDL composition and cholesterol efflux capacity *J Lipid Res*. 2012;53:1618-24.
139. Salahuddin T, Natarajan B, Playford MP, Joshi AA, Teague H, Masmoudi Y, et al. Cholesterol efflux capacity in humans with psoriasis is inversely related to non-calcified burden of coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2015;36:2662-5.
140. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296:1735-41.
141. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and major adverse cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Heart Assoc*. 2013;2:000062.
142. Samarasekera EJ, Neilson JM, Warren RB, Parnham J, Smith CH. Incidence of cardiovascular disease in individuals with psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2013;133:2340-6.
143. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis *J Invest Dermatol*. 2014;134:1542-51.
144. Koo J, Marangell L, Nakamura M, Armstrong A, Jeon C, Bhutani T, et al. Depression and suicidality in psoriasis: review of the literature including the cytokine theory of depression. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31:1999-2009.
145. Rademaker M, Rubel DM, Agnew K, Andrews M, Armour KS, Baker C, et al. Psoriasis and cancer. An Australian/New Zealand narrative. *Australas J Dermatol*. 2019;60:12-8.
146. Abuabara K, Azfar R, Shin D, Neimann A, Troxel A, Gelfand J. Cause-specific mortality in patients with severe psoriasis: a population-based cohort study in the UK. *Br J Dermatol*. 2010;163:586-92.
147. Cottone M, Sapienza C, Macaluso FS, Cannizzaro M. Psoriasis and inflammatory bowel disease. *Dig Dis*. 2019;37:451-7.
148. Fu Y, Lee C-H, Chi C-C. Association of psoriasis with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2018;154:1417-23.
149. Cohen AD, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23:561-5.

150. Kim DH, Cho SI. Bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease in a paediatric population: a nationwide study in South Korea. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:654-56.
151. Alinaghi F, Tekin HG, Burisch J, Wu JJ, Thyssen JP, Egeberg A. Global prevalence and bidirectional association between psoriasis and inflammatory bowel disease—a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2020;14:351-60.
152. Hedin CRH, Sonkoly E, Eberhardson M, Ståhle M. Inflammatory bowel disease and psoriasis: modernizing the multidisciplinary approach. *J Intern Med*. 2021;290:257-78.
153. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24:2-9.
154. Strober B, Ryan C, van de Kerkhof P, van der Walt J, Kimball AB, Barker J, et al. Recategorization of psoriasis severity: Delphi consensus from the International Psoriasis Council. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:117-22.
155. Menter A, Korman N, Elmets C, Feldman S, Gelfand J, Gordon K, et al. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60:643-59.
156. Elmets CA, Korman NJ, Prater EF, Wong EB, Rupani RN, Kivelevitch D, et al. Joint AAD–NPF Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapy and alternative medicine modalities for psoriasis severity measures. *J Am Acad Dermatol*. 2021;84:432-70.
157. Abraham A, Roga G. Topical steroid-damaged skin. *Indian J Dermatol*. 2014;59:456-9.
158. Hengge UR, Ruzicka T, Schwartz RA, Cork MJ. Adverse effects of topical glucocorticosteroids. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54:1-15.
159. Reich K, Bewley A. What is new in topical therapy for psoriasis? *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25:15-20.
160. Highton A, Quell J, Group CS. Calcipotriene ointment 0.005% for psoriasis: a safety and efficacy study. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32:67-72.
161. Green C, Ganpule M, Harris D, Kavanagh G, Kennedy C, Mallett R, et al. Comparative effects of calcipotriol (MC903) solution and placebo (vehicle of MC903) in the treatment of psoriasis of the scalp. *Br J Dermatol*. 1994;130:483-7.
162. Menter A, Griffiths CE. Current and future management of psoriasis. *Lancet*. 2007;370:272-84.
163. Russell S, Young MJ. Hypercalcaemia during treatment of psoriasis with calcipotriol. *Br J Dermatol*. 1994 Jun;130:795-6.
164. Sugarman JL, Weiss J, Tanghetti EA, Bagel J, Yamauchi PS, Lin T, et al. Safety and Efficacy of a Fixed Combination Halobetasol and Tazarotene Lotion in the Treatment of Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: A Pooled Analysis of Two Phase 3 Studies. *J Drugs Dermatol*. 2018;17:855-61.
165. Lebwohl M, Freeman AK, Chapman MS, Feldman SR, Hartle JE, Henning A. Tacrolimus ointment is effective for facial and intertriginous psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51:723-30.

166. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38:16-24.
167. McGill A, Frank A, Emmett N, Leech SN, Turnbull DM, Birch-Machin MA, et al. The antipsoriatic drug anthralin accumulates in keratinocyte mitochondria, dissipates mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis through a pathway dependent on respiratory competent mitochondria. *FASEB J*. 2005;19:1012-4.
168. Zhu TH, Nakamura M, Farahnik B, Abrouk M, Singh RK, Lee KM, et al. The patient's guide to psoriasis treatment. Part 4: Goeckerman therapy. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2016;6:333-9.
169. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2015;5:1-18.
170. Fluhr JW, Cavallotti C, Berardesca E. Emollients, moisturizers, and keratolytic agents in psoriasis *Clin Dermatol*. 2008;26:380-6.
171. Torsekar R, Gautam MM. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J*. 2017;8:235-45.
172. Morita A. Current developments in phototherapy for psoriasis. *J Dermatol*. 2018;45:287-92.
173. Boswell K, Cameron H, West J, Fleming C, Ibbotson S, Dawe R, et al. Narrowband ultraviolet B treatment for psoriasis is highly economical and causes significant savings in cost for topical treatments. *Br J Dermatol*. 2018;179:1148-56.
174. Ibbotson SH. A perspective on the use of NB-UVB phototherapy vs. PUVA photochemotherapy. *Front Med (Lausanne)*. 2018;5:184.
175. Sivanesan SP, Gattu S, Hong J, Chavez-Frazier A, Bandow GD, Malick F, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the efficacy of oral psoralen plus ultraviolet A for the treatment of plaque-type psoriasis using the Psoriasis Area Severity Index score (improvement of 75% or greater) at 12 weeks. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61:793-8.
176. 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 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65:137-74.
177. Menter A, Gelfand JM, Connor C, Armstrong AW, Cordoro KM, Davis DM, et al. Joint American Academy of Dermatology–National Psoriasis Foundation guidelines of care for the management of psoriasis with systemic nonbiologic therapies. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1445-86.
178. 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;61:451-85.
179. Nast A, Smith C, Spuls P, Avila Valle G, Bata-Csörgö Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris–Part 1: treatment and monitoring recommendations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34:2461-98.
180. Naldi L. Malignancy concerns with psoriasis treatments using phototherapy, methotrexate, cyclosporin, and biologics: facts and controversies. *Clin Dermatol*. 2010;28:88-92.

181. Rønholt K, Iversen L. Old and new biological therapies for psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:2297.
182. 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;80:1029-72.
183. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo R-M, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2018;77:228-33.
184. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, Van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1890-6.
185. Landells I, Marano C, Hsu M-C, Li S, Zhu Y, Eichenfield LF, et al. Ustekinumab in adolescent patients age 12 to 17 years with moderate-to-severe plaque psoriasis: results of the randomized phase 3 CADMUS study. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73:594-603.
186. Mastorino L, Roccuzzo G, Dapavo P, Siliquini N, Avallone G, Rubatto M, et al. Patients with psoriasis resistant to multiple biological therapies: characteristics and definition of a difficult-to-treat population. *Br J Dermatol.* 2022;187:263-5.
187. Lorenzin M, Ortolan A, Cozzi G, Calligaro A, Favaro M, Del Ross T, et al. Predictive factors for switching in patients with psoriatic arthritis undergoing anti-TNF α , anti-IL12/23, or anti-IL17 drugs: a 15-year monocentric real-life study. *Clin Rheumatol.* 2021;40:4569-80.
188. Burden A, Warren R, Kleyne C, McElhone K, Smith C, Reynolds N, et al. The British Association of Dermatologists' biologic interventions register (BADBIR): design, methodology and objectives. *Br J Dermatol.* 2012;166:545-54.
189. Iskandar IY, Warren RB, Lunt M, Mason KJ, Evans I, McElhone K, et al. Differential drug survival of second-line biologic therapies in patients with psoriasis: observational cohort study from the British Association of Dermatologists Biologic Interventions Register (BADBIR). *J Invest Dermatol.* 2018;138:775-84.
190. Warren R, Marsden A, Tomenson B, Mason K, Soliman M, Burden A, et al. Identifying demographic, social and clinical predictors of biologic therapy effectiveness in psoriasis: a multicentre longitudinal cohort study. *Br J Dermatol.* 2019;180:1069-76.
191. Hetland ML. DANBIO: a nationwide registry of biological therapies in Denmark. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23:205.
192. Glinborg B, Østergaard M, Krogh NS, Andersen MD, Tarp U, Loft AG, et al. Clinical response, drug survival, and predictors thereof among 548 patients with psoriatic arthritis who switched tumor necrosis factor α inhibitor therapy: results from the Danish Nationwide DANBIO Registry. *Arthritis Rheum.* 2013;65:1213-23.
193. Silman A, Symmons D, Scott D, Griffiths I. British society for rheumatology biologics register. *Ann Rheum Dis.* 2003;62:28-9.

194. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, Hyrich KL, Noyce PR, Symmons DP. Persistence with anti-tumour necrosis factor therapies in patients with psoriatic arthritis: observational study from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Res Ther*. 2009;11:52.
195. Honda H, Umezawa Y, Kikuchi S, Yanaba K, Fukuchi O, Ito T, et al. Switching of biologics in psoriasis: reasons and results. *J Dermatol*. 2017;44:1015-9.
196. Özkur E, Altunay İK, Topal İO, Aytekin S, Demir FT, Akbulut TÖ, et al. Switching biologics in the treatment of psoriasis: a multicenter experience. *Dermatology*. 2021;237:22-30.
197. Cozzani E, Wei Y, Burlando M, Signori A, Parodi A. Serial biologic therapies in psoriasis patients: a 12-year, single-center, retrospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:37-44.
198. Akdogan N, Dogan S, Bostan E, Gulseren D, Yalici-Armagan B, Elcin G, et al. Age and psoriatic arthritis are important predictors of biologic agent switch in psoriasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2021;14:1535-41.
199. Schwarz CW, Loft N, Rasmussen MK, Nissen CV, Dam TN, Ajgeiy KK, et al. Predictors of response to biologics in patients with moderate-to-severe psoriasis: a Danish nationwide cohort study. *Acta Derm Venereol*. 2021;101:00579.
200. Anzengruber F, Augustin M, Radtke MA, Thaci D, Yawalkar N, Streit M, et al. Smoking does not Alter the Therapy Response to Systemic Anti-psoriatic Therapies: A Two-country, Multi-centre, Prospective, Non-interventional Study. *Acta Derm Venereol*. 2019;99:871-7.
201. Mammadov A. Psoriasis hastalarının biyolojik tedavide kalım süresi. Uzmanlık tezi (2016), İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı, İstanbul
202. Carrascosa JM, van Doorn M, Lahfa M, Nestle F, Jullien D, Prinz J. Clinical relevance of immunogenicity of biologics in psoriasis: implications for treatment strategies. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28:1424-30.

