



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

**FRAKSİYONEL KARBONDİOKSİT LAZER UYGULAMASININ TIRNAK
PSORİASİSİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN TOPİKAL TAKROLİMUSUN
ETKİNLİĞİNİN ARTTIRILMASINDAKİ ETKİSİ**

Dr. FERHAN BULUT DEMİR

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2024



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

**FRAKSİYONEL KARBONDİOKSİT LAZER UYGULAMASININ TIRNAK
PSORİASİSİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN TOPİKAL TAKROLİMUSUN
ETKİNLİĞİNİN ARTTIRILMASINDAKİ ETKİSİ**

Dr. FERHAN BULUT DEMİR

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. DİLEK SEÇKİN GENÇOSMANOĞLU

İSTANBUL 2024

ÖNSÖZ

Tez sürecimin her aşamasında akademik bilgisi ve eğitici kişiliği ile desteğini esirgemeyen tez danışman hocam Prof. Dr. Dilek Seçkin Gençosmanoğlu başta olmak üzere, uzmanlık eğitimim boyunca her konuda engin tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel ve sıcak bir ortamda mesleki gelişimime katkıda bulunan ve asistanları olmaktan gurur duyduğum, çok değerli hocalarım Prof.Dr. Tülin Ergun'a; Prof. Dr. Ayşe Deniz Yücelten'e; Prof. Dr. Aslı Feride Kaptanoğlu'na; Doç.Dr. Andaç Salman'a ve Dr. Züleyha Özgen'e;

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan her zaman mutluluk duyduğum, sevgi ve dostluk ortamında çalışmamı sağlayan tüm asistan arkadaşlarıma;

Her konuda destek ve yardımcı olan klinik sekreterimiz Habibe Güleşen'e;

Hayatım boyunca büyük bir sevgi ve emekle beni bugünlere getiren değerli aileme; desteğini esirgemeyen ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Bilal Demir'e;

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Dr. Ferhan BULUT DEMİR

Nisan 2024

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz	i
İçindekiler	ii,iii
Simgeler ve Kısaltmalar	iv
Özet	v
İngilizce Özet (Abstract)	vi
Şekil Dizini	vii
Tablo Dizini	viii
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	3
2.1. Tırnak Psoriasis	3
2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji	3
2.1.2. Tırnak anatomisi ve işlevi	4
2.1.2.1. Tırnak plağı	5
2.1.2.2. Tırnak kıvrımları	6
2.1.2.3. Tırnak matriksi	6
2.1.2.4. Tırnak yatağı	7
2.1.2.5. Hiponişyum	7
2.1.3. Patogenez	8
2.1.4. Klinik	9
2.1.4.1. Tırnak matriksi psoriasis	10
2.1.4.2. Tırnak yatağı psoriasis	11
2.1.5. Tanı	13
2.1.5.1. Histoloji	14
2.1.5.2. Dermoskopi	15
2.1.5.3. Kapilleroskopi	16
2.1.6. Ayırıcı tanı	16
2.1.7. Tırnak psoriasis şiddetini değerlendirme	17
2.1.7.1. NAPSI	18
2.1.7.2. mNAPSI	19
2.1.8. Tedavi	19
2.1.8.1. Genel önlemler	21
2.1.8.2. Topikal tedavi	22
2.1.8.3. İntralezyonel enjeksiyon	27
2.1.8.4. Sistemik tedaviler	28
2.1.8.5. Lazer tedavisi	32

3. Gereç ve Yöntem	38
3.1. Hasta Seçimi	38
3.1.1. Araştırmaya dahil etme kriterleri:	38
3.1.2. Araştırmadan hariç tutulma kriterleri:	38
3.1.3. Araştırmadan çıkartılma kriterleri:	38
3.2. Araştırmanın Uygulanışı	38
3.3. Tedavi Öncesi Hazırlık ve Tedavi Protokolü	39
3.3.1. Fraksiyonel karbondioksit lazer tedavisi	39
3.3.2. Takrolimus tedavisi	40
3.4. Değerlendirme Ölçütleri	40
3.4.1. Etkinlik değerlendirmesi	40
3.4.2. Ağrı ve yan etki değerlendirmesi	41
3.5. Çalışmanın Sonlanım Noktaları	41
3.5.1. Birincil sonlanım noktası:	41
3.5.2. İkincil sonlanım noktaları:	41
3.6. İstatistiksel Analiz	42
3.7. Etik Kurul Onayı	42
4. Bulgular	43
4.1 Hastaların Özellikleri	43
4.2 Topikal Takrolimus ve Topikal Takrolimus + FKL Tedavi Sonuçları	47
4.3 Yan Etkiler	52
5. Tartışma	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
6. Sonuç	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
7. Kaynaklar	76
8. Ekler	90

SİMGELER VE KISALTMALAR

5-FU	: 5- Flurourasil
Kal/BD	: Kalsipotriol – Betametazon Dipropiyonat
FDT	: Foto Dinamik Tedavi
FKL	: Fraksiyonel Karbondioksit Lazer
FL	: Fraksiyonel Lazer
HaGD	: Hastanın Global Değerlendirmesi
HeGD	: Hekimin Global Değerlendirmesi
IL	: İnterlökin
mNAPSI	: modifiye Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi
MTB	: Mikrotermal bölgeler
NAPPA	: Psoriasis ve Psoriatik Artritte Tırnak Değerlendirmesi
NAPSI	: Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi
NFKB	: Nükleer faktör - kappa Beta
NPQ10	: Tırnak Psoriasis Yaşam Kalitesi 10
OKT	: Optik Koherans Tomografi
PAŞİ	: Psoriasis Alan Şiddet İndeksi
PDL	: Pulsed Dye Lazer
PGA-F	: Hekimin Tırnak Psoriasisini Global Değerlendirmesi
PRP	: Pitriyazis Rubra Pilaris
PsA	: Psoriatik artrit
hNAPSI	: hedef Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi
TNF- α	: Tümör nekroze edici faktör – alfa
VKI	: Vücut Kitle İndeks

ÖZET

Giriş

Tırnak psoriasis tedavisi zor bir hastalıktır. Tırnağın anatomik ve fiziksel özellikleri, tırnak psoriasis için kullanılan topikal bir ajanın, tırnak plağında, yatağında veya matriksinde etkili ilaç konsantrasyonlarına ulaşmasını zorlaştırmaktadır.

Amaç

Fraksiyonel karbondioksit lazerin (FKL), tırnak psoriasis tedavisinde kullanılan topikal takrolimusun etkinliğinin artırılmasındaki etkisini değerlendirmek.

Yöntem

Prospektif, hasta içi karşılaştırmalı yapılan bu çalışmada, el tırnaklarında psoriasis olan 17 hastanın rastgele seçilen tırnaklarına dört hafta arayla 3 seans FKL ve günde iki kez takrolimus %0.1 merhem, kontrol tırnaklarına ise 12 hafta boyunca sadece günde iki kez takrolimus %0.1 merhem tedavisi verildi. Değerlendirme mNAPSI, HeGD ve HaGD skorları kullanılarak yapıldı.

Bulgular

12. haftada bazale göre mNAPSI toplam skorundaki ortalama azalma yüzdesi, FKL/topikal takrolimus kombinasyonu ile, tek başına topikal takrolimusa göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazlaydı (%40.1'e karşı %15.3) ($p<0.001$). Tırnak matriks mNAPSI skorunda azalma açısından 4., 8. ve 12.haftada takrolimus merhem ve FKL/takrolimus merhem tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0.246$). Tırnak yatağı mNAPSI skorundaki azalma ise, 4.hafta ve 8.haftada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı değil iken (sırasıyla $p=0.191$, $p=0.244$); 12. haftada FKL/takrolimus kombinasyonu ile anlamlı olarak daha fazla azalma saptandı ($p=0.010$). Her iki grupta da tedavi iyi tolere edildi ve yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmadı.

Sonuç

Bu çalışmada, FKL'nin takrolimus %0.1 merhem ile kombinasyonunun tırnak psoriasis tedavisinde etkili ve güvenli bir yöntem olduğu ve etkinliğinin tek başına takrolimus %0.1 merheme göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Fraksiyonel karbondioksit, lazer, psoriasis, takrolimus, tırnak

ABSTRACT

Background

Nail psoriasis is a difficult to treat disease. Anatomical and physical characteristics of the nail hardens topical treatments to reach effective drug concentrations in the nail plate, nail bed or matrix.

Objectives

To evaluate the effect of fractional carbon dioxide laser (FCL) application in increasing the effectiveness of topical tacrolimus in the treatment of nail psoriasis.

Method

In this prospective, intra-patient comparative study, 3 sessions of FCL four weeks apart and tacrolimus 0.1% ointment twice a day were applied to the randomly selected nails of 17 patients with nail psoriasis on the fingers, and tacrolimus 0.1% ointment was applied to the control nails twice a day for 12 weeks. Treatment response was evaluated by mNAPSI, Physician Global Assessment and Patient Global Assessment scores.

Results

The mean percentage decrease in mNAPSI total score compared to baseline at week 12 was found to be statistically significantly greater with FCL/topical tacrolimus combination therapy than with topical tacrolimus (40.1% vs. 15.3%) ($p < 0.001$). Decrease in nail matrix mNAPSI score was not statistically significantly different between tacrolimus ointment and FCL/tacrolimus ointment combination at weeks 4, 8 and 12 ($p = 0.246$). Decrease in nail bed mNAPSI score was not statistically significantly different between groups at weeks 4 and 8 ($p = 0.191$, $p = 0.244$; respectively), however, a significantly greater decrease was detected with the FKL/tacrolimus combination at week 12 ($p = 0.010$).

Conclusion

This study has shown that combination of FCL with tacrolimus 0.1% ointment is an effective and safe treatment in the treatment of nail psoriasis and its effectiveness is greater than tacrolimus 0.1% ointment alone.

KEY WORDS: Fractional carbondioxide, laser, nail, psoriasis, tacrolimus

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Tırnağın anatomik yapısı

Şekil 2: Tırnak matriksinin alt bölümleri ve tırnak plağının farklı katmanları

Şekil 3: Tırnak psoriasisinde görülen tırnak bulguları

Şekil 4: Psoriasis tırnak tutulumunda tedavi algoritması

Şekil 5: Takrolimusun etki mekanizması

Şekil 6: Tırnak kıvrımına ve plağına FKL uygulaması sonrası oluşan mikrokanalların görüntüsü

Şekil 7: FKL uygulanan bir tırnakta 4. haftada görülen ve zamanla distale doğru ilerleyen yeşilimsi renk değişikliği

Şekil 8: 12 aydır sistemik metotreksat kullanmasına rağmen dirençli tırnak lezyonları olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü

Şekil 9: İzole tırnak psoriasis olan, diğer topikal ajanlar ve intralezyonel metotreksat enjeksiyon tedavilerine yanıtız hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü

Şekil 10: Tırnak psoriasis için diğer topikal tedavilere yanıtız hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü

Şekil 11: 8 aydır asitretin kullanmasına rağmen dirençli tırnak lezyonları olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü

Şekil 12: 18 aydır iksekizumab tedavisi kullanmasına rağmen dirençli tırnak lezyonları olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü

Şekil 13: Psoriasis için tedavisiz izlenmekte olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü

Şekil 14: İzole tırnak psoriasis olan, diğer topikal ajanlar ve sistemik metotreksat tedavisine yanıtız hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü

TABLO DİZİNİ

Tablo 1 : Tırnak psoriasisinin klinik bulguları

Tablo 2 : Tırnak biyopsisi yapılabilecek yerler

Tablo 3 : Normal tırnak ve psoriatik tırnak histopatolojisi arasındaki farklılıklar

Tablo 4 : Psoriatik tırnak bulgularının dermoskopik tanımlamaları

Tablo 5 : Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI)

Tablo 6 : Dermatolojide kullanılan lazerler ile ilgili bazı terimler

Tablo 7 : Hastaların güncel tedavileri

Tablo 8 : Hastaların özellikleri

Tablo 9 : Çalışmaya dahil edilen 120 tırnakta görülen bazal bulgular

Tablo 10: Topikal takrolimus ve topikal takrolimus + FKL tedavisi uygulanan tırnaklardaki bazal skorlar

Tablo 11: Takrolimus ve takrolimus + FKL uygulanan tırnaklarda bazal HeGD ve HaGD skorları

Tablo 12: Tedavi gruplarının mNAPSI toplam, yatak ve matriks skorlarının bazale kıyasla haftalara göre karşılaştırılması ve iki tedavi grubunun karşılaştırılması

Tablo 13: Psoriatik tırnak bulgularının tedavi gruplarında haftalara göre değişimi

Tablo 14: Tedavi gruplarında bazale kıyasla 12. ve 16. haftada mNAPSI $\geq$ %50 ve $\geq$ %75 düzelme gösteren tırnak oranları

Tablo 15: 12.hafta ve 16. haftada tedavi gruplarında HeGD ve HaGD skorları 0-1'e ulaşan tırnak oranları

Tablo 16: Fraksiyonel karbondioksit lazer uygulaması sırasında ağrı skorları

Tablo 17: Tırnak psoriasisinde FKL ve topikal tedavi kombinasyon çalışmaları

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, dünya nüfusunun %2-4'ünü etkileyen, deri, tırnak ve eklemleri tutan, kronik, sistemik inflamatuvar bir hastalıktır. Etkilenen hastalarda önemli psikolojik ve sosyal sorunlara yol açmaktadır. Psoriasis olan hastaların %40-50'sinde, psoriatik artritli (PsA) hastaların %80 kadarında tırnak tutulumu ortaya çıkabilmektedir. Tırnak psoriasis, tırnak ünitesinin hangi bölgesinin etkilendiğine bağlı olarak farklı klinik belirtilerle sonuçlanmaktadır. Tırnak matriksi etkilendiğinde toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (*pitting*), lunulada kırmızı lekeler, lökonişi ve tırnak plağının ufalanması; tırnak yatağı etkilendiğinde ise onikoliz, *oil drop*, subungual hiperkeratoz ve *splinter* hemoraji gibi bulgular gözlenmektedir. Bunlar dışındaki psoriatik tırnak bulguları arasında, longitudinal sırtlar, *Beau* çizgileri, onikoreksis ve paronişi yer almaktadır. Tırnak değişiklikleri görsel olarak rahatsızlık vermekte, günlük aktiviteleri etkilemekte ve yaşam kalitesinin bozulmasına yol açabilmektedir.¹

Tırnak psoriasis tedavisi zor bir hastalıktır. Güncel tedavi yöntemleri arasında çeşitli topikal ajanlar, intralezyonel enjeksiyonlar, sistemik ajanlar, fotokemoterapi ve lazer tedavisi yer almaktadır. Topikal tedavi seçenekleri arasında kortikosteroidler, vitamin D3 analogları, tazaroten, takrolimus, ditranol, flurourasil ve siklosporin sayılabilir. Sistemik tedavi yöntemlerinden biyolojik ajanlar, diğer yöntemlere göre daha etkili gözükmeyle birlikte, biyolojik tedavi altında deri ve eklem bulguları düzelmesine rağmen tırnak bulguları devam eden ve tırnak psoriasis için ek tedavi gereksinimi olan hastalar bulunmaktadır. Bazen, sadece tırnak tutulumu olan ya da tırnak tutulumu şiddetli ve ön planda olan hastalarla karşılaşmakta, bu hastalara sistemik bir ajan vermek yerine, sadece tırnağa yönelik bir tedavi uygulamak arayışı ortaya çıkmaktadır.²

Topikal bir terapötik ajanın, tırnak yatağında veya matriksinde psoriatik inflamasyon bölgesine penetrasyonu, tırnak psoriasisinin tedavisinde anahtar rolü oynamaktadır. Tırnağın özel anatomik ve fiziksel özellikleri göz önüne alındığında, topikal antipsoriatik ajanların tırnak plağında, yatağında veya matriksinde etkili ilaç konsantrasyonlarına ulaşması zordur. Bu durum tedavi başarısızlığının önemli

nedenlerinden biridir. Bu nedenle terapötik ajanların penetrasyonunun arttırılabilmesi temel tedavi hedeflerinden biridir.

Tırnak psoriasisinin topikal tedavi seçeneklerinden biri olan ve gerek etkinliği gerekse kullanım kolaylığı ve güvenliği açısından ön plana çıkan takrolimus, bir kalsinörin inhibitörüdür. Kalsinörin, IL-2 ekspresyonunun *up regülasyonu* yoluyla T hücrelerini aktive eden bir serin/treonin protein fosfatazıdır.³ Topikal takrolimus, tırnak psoriasis tedavisinde günlük pratikte oldukça sık tercih edilen bir ajandır. Sistemik tedavilere rağmen gerilemeyen tırnak bulguları varlığında veya izole tırnak tutulumunda, en az 6 ay - 1 yıl süreyle ve etkinliği arttırmak amacıyla, oklüzyon şeklinde uygulanması gerekli olmaktadır. Uzun süreli kullanıma rağmen bazı hastalarda istenen yanıt ortaya çıkmamaktadır.

Dermatolojide son yıllarda gerek medikal gerekse kozmetik amaçlarla kullanımı önemli ölçüde artan ve gelişen lazerler, tırnak psoriasis tedavisinde de yer bulmaktadır. Psoriatik tırnak tedavisinde fraksiyonel karbondioksit lazer (FKL) kullanımı, minimal invaziv özelliği, sistemik ilaç kullanımının mümkün olmadığı durumlarda bir seçenek oluşturması, topikal ajanların etkinliğini artırması gibi avantajlarıyla öne çıkan güncel bir tedavi yöntemidir. FKL, mikrokannallar oluşturarak, tırnak matriksine ve yatağına daha iyi ilaç penetrasyonu sağlamak amacıyla, başta onikomikoz olmak üzere çeşitli tırnak hastalıklarının tedavisinde rutinde kullanılmakta olan bir yöntemdir. Tırnak psoriasis tedavisinde, ilaç penetrasyonunu arttırmak amacıyla FKL'nin topikal kalsipotriol-betametazon, tazaroten, metotreskat ve triamsinolon asetonid ile kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalar yakın tarihlerde yayınlanmıştır.⁴⁻¹⁰ Ancak, bildiğimiz kadarıyla, FKL'nin, psoriasis tedavisinde kullanılan bir ajan olan topikal takrolimus ile kombinasyonunun etkinliği daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmada amaç, güncel tedavide, kılavuz bilgisi dahilinde kullanılan bir ajan olan takrolimusun etkinliğinin arttırılmasında FKL'nin etkinliğini araştırmaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Tırnak Psoriasis

2.1.1. Tanım ve epidemiyoloji

Psoriasis; deri, tırnak ve eklemleri tutan, keskin sınırlı eritematöz gümüşü renkli papüloskuamöz lezyonlarla karakterize, yaşam kalitesi üzerinde önemli etkiye sahip, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Dünya çapında hastalığın sıklığı, coğrafi bölge ve etnik kökene göre değişiklik göstermekle birlikte, prevalansının yaklaşık %2-4 arasında olduğu tahmin edilmektedir.¹¹ Her iki cinsiyette de eşit sıklıkta görülmektedir. Patogenezinde genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve immün sistem bozukluğu yer alır. Ataklar ve remisyonlar ile kronik bir seyir gösterir. Obezite, sigara, aşırı alkol tüketimi, enfeksiyon, stres ve belirli ilaçlar hastalık başlangıcı ve tekrarlayan atakların gelişiminde önemli rol oynamaktadır.¹²

Psoriasis hastalığının çeşitli klinik fenotipleri mevcuttur ve olguların %90'ını psoriasis vulgaris olarak da bilinen kronik plak psoriasis oluşturmaktadır. Psoriasis plakları daha çok diz, dirsek ve sakrumda simetrik olarak yerleşim gösterse de herhangi bir vücut bölgesinde görülebilir. Daha az sıklıkta görülen guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis ise diğer klinik fenotiplerini oluşturmaktadır. Psoriasis ayrıca saçlı deri, fleksural alanlar, oral mukoza, eklem ve tırnakları da etkileyebilmektedir.¹³ Psoriasis hastalarında en karakteristik belirti deri bulguları olsa da tırnak psoriasis, tırnağın epidermisten köken alan bir deri eki olması nedeniyle sıklıkla görülmesi beklenen bir durumdur. Tırnak psoriasis, yaygın olmasına rağmen erken dönemlerde büyük ölçüde asemptomatik olup sıklıkla gözden kaçırılır.¹⁴

Tırnak psoriasis, kozmetik bir problem oluşturmalarının yanı sıra ağrıya, ince motor hareketlerde kısıtlılığa, günlük yaşamdaki fonksiyonlarda bozulmaya sebep olarak yaşam kalitesi üzerinde fiziksel, psikolojik ve sosyal açıdan olumsuz etkiye sahiptir. Tırnak tutulumu olan psoriasis hastalarının yaşam kalitesinde bozulmanın tırnak tutulumu olmayan hastalara göre daha fazla olduğu gösterilmiştir.^{15,16}

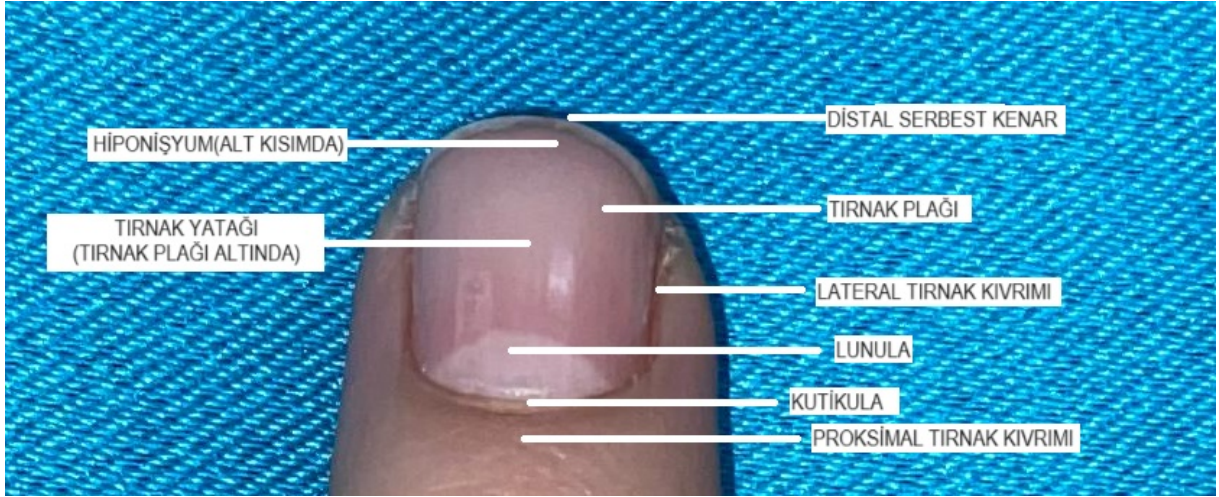
Tırnak psoriasis, deri tutulumu olan psoriasis hastalarında %41-47.4 oranında görülmektedir.^{1,17} Psoriasis hastalarında tırnak tutulum sıklığının hastalık şiddetiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Hafif şiddette psoriasis olan hastaların %40'ında, şiddetli psoriasis olan hastaların ise %50-70'inde tırnak tutulumu meydana gelmektedir.^{18,19} Psoriatik artritli hastalarda ise tırnak tutulum prevalansı %85'lere kadar yükselir. Psoriasis hastalarında yaşam boyu tırnak psoriasis görülme sıklığının %90'ları bulunduğu tahmin edilmektedir.²⁰ Deri ve eklem tutulumu olmayan, izole tırnak psoriasis olan hastaların oranı ise yaklaşık %5-10'dur.¹⁹ 2002 yılında Türkiye'de yapılan ve 329 hastanın incelendiği bir çalışmada, psoriasis hastalarının %16'sında tırnak tutulumu görülmüştür.²¹

Tüm bu verilere rağmen, tırnak psoriasis hastalığı prevalansı üzerine yapılan çalışmaların çoğunun yürütüldüğü ileri basamak hastanelerde, genellikle şiddetli psoriasis hastaları takip edilmekte olduğundan, bu çalışmalardan elde edilen verilerin, psoriasis popülasyonundaki tırnak tutulumun prevalansını, gerçekte olduğundan fazla tahmin edebileceği de düşünülmektedir.²²

2.1.2. Tırnak anatomisi ve işlevi

Parmakların distalinde ve dorsal yüzünde bulunan tırnak ünitesinin temel amacı, koruyucu bir bariyer görevi görmektir. Bu sayede parmak uçlarını fiziksel travmalardan korur. Ayrıca tırnak plağı, distal falanksın volar yüzüne karşı bir basınç oluşturarak parmak uçlarının duyu diskriminasyon yeteneğine katkı sağlar. İnce motor hareketleri destekleyerek küçük nesneleri kolayca kavrama ve kaşıma gibi işlevlere yardımcı olur. Aynı zamanda kozmetik bir aksesuar olarak kullanılabilir.¹

Psoriasis hastalığında tırnağı etkileyen inflamatuvar süreçleri anlayabilmek için tırnağın anatomik yapısının bilinmesi önemlidir. Tırnak ünitesi, tırnak plağı ve özelleşmiş 4 epitelyal yapıdan oluşur: proksimal ve lateral tırnak kıvrımları, tırnak matriksi, tırnak yatağı ve hiponişyum. Şekil 1'de tırnağın anatomik yapısı görülmektedir.



Şekil 1. Tırnağın anatomik yapısı.

2.1.2.1. Tırnak plağı

Tırnak plağı dikdörtgen şeklinde, nispeten esnek olmayan yarı saydam bir yapıdadır (Şekil 1). Tırnak yatağı boyunca distal uca doğru serbestçe büyür ve her iki tarafta lateral tırnak kıvrımlarıyla sınırlandırılmıştır. Yarı saydam yapısı sayesinde tırnak ünitesinin dorsal yüzü, tırnak yatağının geniş damar ağına bağlı olarak pembe görünür. Genellikle tırnak plağının proksimal kısmında, özellikle baş parmaklarda, beyazımsı, yarım ay şeklinde görülen “lunula”, matriksin en distal kısmıdır. Tırnak plağının dış yüzeyi parlaktır. Alt yüzeyde longitudinal çizgiler bulunmaktadır.¹

Tırnak plağı, tırnak matriksi tarafından üretilir. Dorsal, orta ve ventral olmak üzere üç bölümden oluşur (Şekil 2). Histolojik olarak, proksimal matriks dorsal bölümü, distal matriks ise orta bölümü oluşturur. Orta bölüm, üç tabaka arasında en kalın olanı iken, ventral tırnak plağı en ince olanıdır.²³ Tırnak plağının üç katmanının kalınlık oranı sırasıyla 3:5:2'dir. Proksimalden serbest distal uca doğru kalınlığı giderek artar. Normal tırnakta distal plak kalınlığı başparmak> işaret parmağı> orta> yüzük > serçe parmak şeklinde sıralanabilir. Kadınlarda ve erkeklerde ortalama tırnak plağı kalınlığı sırasıyla 0,5 mm ve 0,6 mm'dir.²⁴ Tırnak plağı birbirine sıkıca tutunmuş nükleus ve organel içermeyen onikositlerden oluşur. Başta kalsiyum olmak üzere çinko, demir, mangan ve bakır gibi birçok mineral içerir.²³

2.1.2.2. Tırnak kıvrımları

Tırnak plağının her iki lateral ve proksimal kenarları tırnak kıvrımıyla örtülmüştür (Şekil 1). Proksimal tırnak kıvrımı, dorsal ve ventral olmak üzere iki epitelyal yüzeyden oluşur. Dorsal yüzey, klinik olarak tırnağın proksimal kenarında görülen deridir ve kendi altına doğru katlanarak ventral yüzeyi oluşturur (Şekil 2). Proksimal tırnak kıvrımı histolojisi genel olarak normal derinin epidermisine benzemektedir, ancak, kıl follikülü, sebace bez ve deri çizgileri bulunmaz.²³ Dorsal ve ventral yüzeylerin kesiştiği noktada kutikula (eponişyum) yer alır (Şekil 2). Kutikula, proksimal tırnak kıvrımı ile tırnak plağı arasındaki boşluğu kapatarak matriksi çevresel faktörlerden korur. Tırnağın lateral kıvrımları da deri yüzeyinin parmak yanlarında katlanmasıyla oluşur. Proksimal tırnak kıvrımının inflamasyondan etkilenmesi klinik olarak önemlidir. Örneğin proksimal tırnak kıvrımının damar yapısı bazı hastalıklar açısından ipucu verebilir. Ayrıca proksimal tırnak kıvrımındaki psoriasis ve paronişi gibi inflamatuvar durumlarda da tırnak morfolojisi etkilenebilir. Tırnak kıvrımları tırnak plağının korunması ve doğru yöne büyümesinde rol almaktadır.²³

2.1.2.3. Tırnak matriksi

Tırnak matriksi, proliferatif epidermal doku görevi görerek tırnak plağının proksimalden distale doğru uzamasından sorumludur. Üzerinde matriksi koruyan proksimal tırnak kıvrımının ventral yüzeyi, altında ise distal falanks yer alır (Şekil 2). Proksimal, orta ve distal matriks olmak üzere üç bölgeye ayrılabilir. Matriksin dorsal bölümü (proksimal matriks) tırnak plağının en yüzeysel katmanlarına katkıda bulunurken, matriksin orta bölgesi daha derin katmanları oluşturur. Ventral alt bölüm (distal matriks) ise tırnak matriksinin en distal kısmıdır ve tırnak yatağı yapımına katkıda bulunan bir bölümdür (Şekil2).

Histolojik olarak, aktif olarak bölünen iki veya üç sıra bazal keratinositlerden oluşur. Bazal keratinositler bölünüp yüzeye doğru göç ettikçe yassı, nükleusu parçalanmış onikositleri oluşturur. Tırnak matriksinde aynı zamanda longitudinal pigment bant oluşturabilen melanositler de bulunur.¹

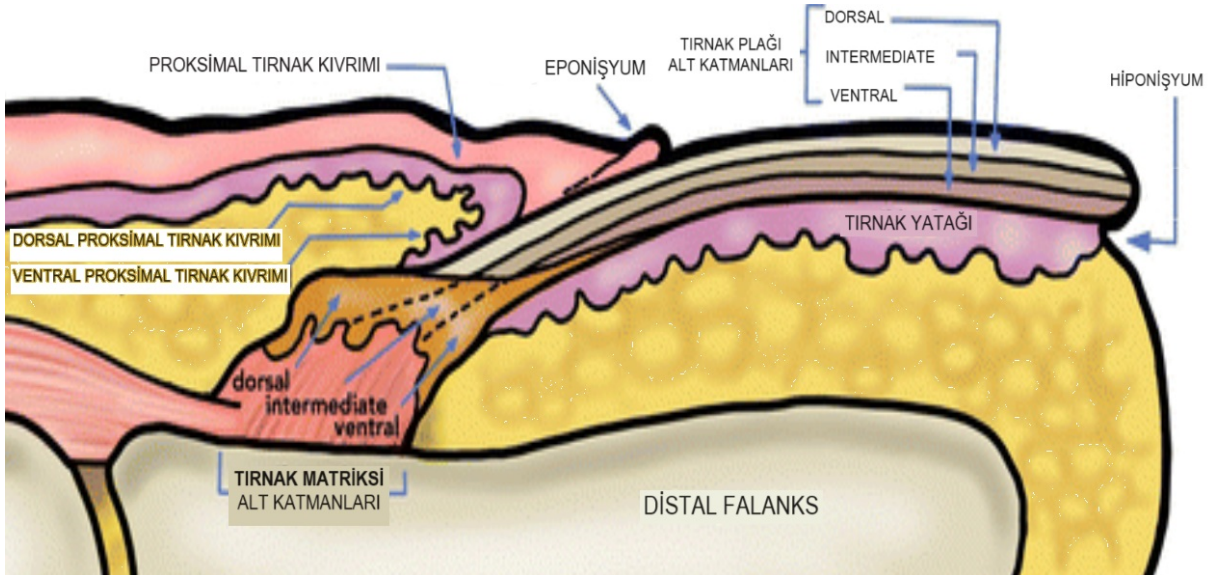
2.1.2.4. Tırnak yatağı

Hiponişyum ile distal matrikse karşılık gelen lunula arasında yer alır (Şekil 1). Fonksiyonel olarak tırnak plağının ventral tabakasının oluşumuna katkı sağlar. Bununla birlikte tırnak plağı büyüdükçe tırnak yatağına sıkı bir şekilde yapışır ve bu yatak boyunca distale doğru uzar.¹

Histolojik olarak distal falanksın periostunun üstünde yer alır. Sadece iki-üç keratinositten oluşan ince bir epidermis ve dermisten oluşur. Subkutan yağ dokusu görülmez. Tırnak yatağında lunuladan hiponişyuma kadar uzanan ve dermal rete çıkıntılarına karşılık gelen longitudinal sırtlanmalar vardır. *Splinter* hemorajiler bu longitudinal sırtlanmalardaki damarlardan kaynaklanmaktadır.¹

2.1.2.5. Hiponişyum

Hiponişyum, tırnak ünitesinin en distal bölümüdür (Şekil 1 ve Şekil 2). Tırnak yatağı ile parmağın normal epidermisi arasındaki geçiş bölgesine karşılık gelir. Hiponişyumdaki tırnak plağının ventral yüzüne karşılık gelen yapıya onikodermal bant adı verilir. Bu bant sayesinde distal tırnak ünitesi kimyasal ürünler ve mikroorganizmalar gibi çevresel faktörlerden korunur. Bu yapının zarar görmesi sonucunda onikoliz oluşabilir.²³



Şekil 2. Tırnak matriksinin alt bölümleri ve tırnak plağının farklı katmanları.¹

2.1.3. Patogenez

Psoriasisın altta yatan mekanizması net olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, T hücre aracılı ve inflamatuvar yanıtla seyreden otoimmün bir hastalık olduğu gösterilmiştir.²⁵ Psoriasis, patogenezinde genetik faktörlerin ve çevresel etkilerin (stres, enfeksiyonlar, bazı ilaçlar, sigara vb.) rol oynadığı multifaktöryel bir hastalıktır. Tırnak psoriasis patogenezini de günümüzde kesin olarak aydınlatılamamıştır.

Genetik faktörlerin rolü özellikle son yıllarda birçok araştırmaya konu olmuştur. Çalışmalar, birinci ve ikinci derece akrabalarında psoriasis olan hastalarda psoriasis görülme sıklığının genel popülasyona göre daha yüksek olduğunu göstermiştir.²⁶ Genom çalışmalarında HLA-Cw6 ve PSORS1-9 gibi çeşitli gen lokuslarının psoriasis ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Psoriasisın deri lezyonları ile HLA-Cw6 arasındaki bağlantı iyi biliniyor olmasına rağmen, tırnak psoriasisinde bu ilişki gösterilememiştir.²⁷ Fan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, psoriatik artritli ve HLA-Cw*0602 negatif hastalarda tırnak değişikliklerinin daha sık görüldüğü bildirilmiştir.²⁸ Bu bulgular tırnak psoriasisinin ayrı bir genotipe sahip olduğuna işaret etmektedir.

Keratinositler, dendritik hücreler, T lenfositler, kompleman proteinleri ve birçok sitokin ve kemokin psoriasis immünpatogenezinde rol oynar. Başlangıçtaki bir tetikleyici (örneğin travma, enfeksiyon ve stres), doğal bağışıklık hücreleri tarafından çeşitli sitokinlerin (tümör nekroze edici faktörü-alfa [TNF- α] dahil) üretimini indükler ve sonuçta bir dizi olayı başlatır. Aktive olan dendritik hücreler, interleukin (IL)-12 ve IL-23 sitokinlerini salgılamaya başlar ve antijenleri T hücrelerine sunar. Bu durum yardımcı T hücrelerinin (Th1 ve Th17) farklılaşmasına yol açar. Bu aktive edilmiş T hücreleri daha sonra IL-17A, IL-17F ve IL-22 sitokinlerini salgılar. Keratinositleri aktive eden bu mediatörler, keratinosit hiperproliferasyonuna ve keratinositler tarafından farklı kemokinlerin salgılanmasına neden olur. Keratinosit hiperproliferasyonu, psoriasisın tipik klinik özelliklerinden sorumlu iken, salınan kemokinler daha fazla inflamatuvar hücrenin bölgeye çekilmesini sağlar. Psoriasis patogenezine ilişkin bu model, biyolojik ajanlar olarak adlandırılan çeşitli patojenik aşamalara müdahale eden monoklonal antikörlerin üretimiyle sonuçlanmıştır.²⁵

Tırnak psoriasisinde inflamasyon, ağırlıklı olarak tırnak matriksi ve tırnak yatağında, daha az oranda da hiponüsiyum ve tırnak kıvrımlarında görülmektedir. Tırnak matriksi, immün ayrıcalıklı bir bölge olarak tanımlanmıştır. Bu nedenle psoriatik tırnak

ve deri tutulumu arasında bazı inflamatuvar sitokinlerde farklılıklar olabilir. Çeşitli çalışmalar, psoriatik tırnaklarda, psoriasisin deri tutulumuna benzer şekilde TNF- α , nükleer faktör-kappa Beta (NFkB), IL-6 ve IL-8 ekspresyonunun arttığını göstermiştir.²⁹ Buna karşın Saulite ve ark. psoriasis deri lezyonlarında IL-10 ekspresyonunun azaldığını, psoriatik tırnaklarda ise IL-10 ekspresyonunun arttığını bildirmiştir.³⁰ Bu durum tırnak psoriasisinin patofizyolojisinde kendine özgü farklılıklar olabileceğini düşündürmektedir.

Psoriatik tırnakta, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların, psoriatik inflamasyonun alevlenmesinde rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle Candida türleri, T hücre aktivasyonunu ve psoriasis başlatan sitokinlerin salgılanmasını indükleyen süperantijenlerin üretimini uyarabilir.^{31,32}

Tırnaklarda, genellikle tekrarlayan travma ile köbner yanıtı tetiklenebilir. Pozitif köbner yanıtının, artmış mast hücre IL-6 düzeyi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. IL-6 düzeyinin artışı tırnak psoriasisinde hem başlatıcı hem de devam ettirici bir faktör olabilir.³³

2.1.4. Klinik

Tırnak psoriasisinde aynı anda birden fazla el ve ayak tırnakları tutulabilmektedir. El tırnakları ayak tırnaklarına kıyasla daha fazla etkilenmektedir. Çoğunlukla da el fonksiyonuyla ilişkili olarak baskın elin başparmak ve diğer tırnakları etkilenmektedir.²

Psoriasis; tırnak kıvrımı, tırnak matriksi, tırnak yatağı, tırnak plağı ve hiponişyum da dahil olmak üzere tırnağın herhangi bir bölümünü tutabilir. Tırnak psoriasisinin klinik belirtileri, etkilenen tırnak bölümüne bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Tırnak matriksi etkilendiğinde; toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (*pitting*), lökonişi, tırnak plağının ufalanması ve lunula üzerinde kırmızı lekeler gibi klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Tırnak yatağı etkilendiğinde ise *oil drop*, *splinter* hemoraji, onikoliz ve subungual hiperkeratoz görülmektedir. Psoriatik tırnaklara bakıldığında tırnak matriks veya tırnak plak tutulumunun değerlendirilmesi önemlidir. Bu belirtiler Tablo 1’de özetlenmiştir.³⁴ Periungual bölgenin tutulumu da psoriatik paronişi ile kendini göstermektedir. Tırnak psoriasisinin tüm bu belirtileri spesifik değildir ve tırnakla ilgili

başka hastalıklarda da görülebilmektedir. *Oil drop*, *pitting*, subungual hiperkeratoz ve onikoliz, tırnak psoriasis için en spesifik olan bulgulardır.

Tablo 1. Tırnak psoriasisinin klinik bulguları

Tırnak matriksi psoriasis	Tırnak yatağı psoriasis
Pitting	Oil drop
Lökonişi	Splinter hemoraji
Lunulada kırmızı noktalar	Onikoliz
Tırnak plağı ufalanması	Subungual hiperkeratoz
Transvers oluklanmalar	
Trakionişi	

Tırnak psoriasis olan hastaların şikayetleri arasında ağrı, ince motor hareketlerde bozulma, ayakkabı bağcığı bağlama veya düğme iliklemede zorlanma ve hassas dokunma duyusunda değişme sayılabilir. Tırnak psoriasisindeki ağrının artralji ile ilişkisi vardır.

2.1.4.1. Tırnak matriksi psoriasis

Pitting

Pitting, tırnak plağında küçük, yüzeysel noktasal çukurcuklara karşılık gelmektedir (Şekil 3A). Proksimal tırnak matriksindeki psoriatik inflamasyon ile parakeratotik hücreler oluşmakta ve normal keratinizasyon bozulmaktadır. Parakeratotik hücreler tırnak plağına ulaştığı zaman yavaş yavaş dökülerek çukurcuklar oluşturmaktadır. *Pitting*; psoriasis için spesifik olmayıp, liken planus, alopesi areata, atopik dermatit gibi diğer dermatozlarda ve sağlıklı bireylerde de görülebilmektedir. Tırnak psoriasisinde diğer dermatozlara göre genellikle daha derin *pittingler* görülmektedir. Proksimal tırnak kıvrımı ile *pitting* arasındaki mesafe, tırnak matriksini etkileyen inflamasyondan sonra geçen zamanla doğru orantılıdır. Ayrıca normal tırnak plağı uzunluğu ne kadar fazla ise tırnak matriksi de o kadar süre boyunca inflamasyondan etkilenmemiştir.¹

Lökonişi

Lökonişi, tırnak plağı yüzeyinde 1-2 mm beyaz noktasal maküller şeklinde görülür. *Pittingde* psoriatik inflamasyon esas olarak dorsal matrikste meydana gelirken, lökonişide orta ve ventral tırnak matriks etkilenmektedir. Bu nedenle parakeratotik hücreler *pittingde* olduğu gibi dışa doğru deskuame olamaz ve tırnak plağı içinde kalır. Böylece tırnak yüzeyi genellikle pürüzsüz, beyaz makül şeklinde görülmektedir.¹

Tırnak plağında ufalanma

Tırnakta ufalanma, tırnak matriksinin tüm katmanlarının yoğun inflamasyonla etkilendiği ve tırnak plağının yapısının tamamen bozularak kolayca ufalandığı durumu ifade eder (Şekil 3C). Psoriasisın en şiddetli tırnak tutulumudur ve *pitting*, lökonişi, longitudinal sırtlanma ile bir arada görülebilir.³⁵

Lunulada kırmızı lekeler

Lunulada kırmızı lekeler, distal tırnak matriksindeki artmış kan akımıyla ilişkili nadir görülen bir bulgudur. Papiller dermiste dilate kılcal damarlara karşılık gelir ve akut inflamasyonu yansıtır. Liken planus, alopesi areata, egzema ve romatodi artrit gibi diğer hastalıklarda da görülebilir.²⁴

2.1.4.2. Tırnak yatağı psoriasisı

Onikoliz

Tırnak plağının tırnak yatağından ayrılmasına karşılık gelen onikoliz, tırnak psoriasisinde görülen tipik bulgulardan bir tanesidir. Onikoliz ile tırnak plağı ile tırnak yatağının birbirinden ayrılmasıyla oluşan boşluğa giren hava, tırnakta beyazımsı bir renk değişikliğine neden olur (Şekil 3E).³⁴ Tırnak plağının herhangi bir yerinde olabilmekle birlikte genellikle distal serbest kenarından başlar ve proksimale doğru ilerler. Ayrıca onikomikoz, liken planus ve mekanik travma ile de ortaya çıkabilir. Distal onikoliz proksimal sınırının eritemle çevrili olması tırnak psoriasisı için daha spesifiktir. Etiyolojiden bağımsız olarak, mikroorganizmalar için giriş kapısı ve uygun kolonizasyon alanı oluşturduğundan enfeksiyon olasılığını artırır.²⁴

Oil drop

Oil drop, tırnak plağının altında bir yağ damlası gibi görünen yarı saydam, turuncu-sarımsı renk değişimini ifade etmektedir (Şekil 3F). Tırnak psoriasisinin spesifik bir tanısal belirtisi olup tırnak yatağındaki fokal kompakt parakeratoz ve proteinöz sıvı birikimi ile açıklanabilir. Proksimal tırnak yatağından başlayarak zamanla distale doğru ilerler.³⁴

Subungual hiperkeratoz

Tırnak psoriasisinde yatak tutulumunun diğer bir belirtisi, tırnak yatağının hiperproliferasyonu ve tırnak plağının altında parakeratotik hücre birikmesiyle oluşan, derideki psoriasis skuamalarına karşılık gelen subungual hiperkeratozdur (Şekil 3G). Subungual hiperkeratoz, genel olarak en çok distalde belirgin olup proksimale doğru ilerler ve ayak tırnaklarında daha sık görülmektedir.²⁴ Etkilenen tırnakların yüzeyi genellikle yumuşak ve sağlam iken tırnaklar bazen kırılabilir veya parçalanabilir.³⁵ Subungual hiperkeratoz mevcut olduğunda ayırıcı tanılarda yer alan onikomikozun dışlanması gerekmektedir. Bunun yanı sıra; tırnak psoriasis olan hastalara onikomikozun da eşlik edebileceği unutulmamalıdır.³⁴ Ayrıca konjenital iktiyoz ve mekanik travma gibi durumlar da subungual hiperkeratoza neden olabilir. Psoriasise bağlı subungual hiperkeratozda beyazımsı-gümüş rengi belirginken, diğer hastalıklarda ortaya çıkan subungual hiperkeratoz daha çok sarımsı yağlı bir görünüme sahiptir ve bu durum klinik ayırımında yardımcı olur.²⁴

Splinter hemoraji

Splinter hemoraji, tırnak yatağının uzun aksına paralel uzanan kırmızı-kahverengi kanama alanları olarak görülür (Şekil 3H). Psoriasisin diğer tırnak bulgularına göre daha az sıklıkla ortaya çıkar. Derideki *autspitz* bulgusuna karşılık gelir ve epidermal dermal sırtlarda uzunlamasına ve paralel uzanan kılcal damarların hasar almasından kaynaklanır. Tırnak yatağının distalinde daha sık görülür. *Splinter* hemorajinin en sık nedeni mekanik travmadır ve psoriasise özgü bir bulgu değildir. Enfektif endokardit, vaskülit, egzama gibi çeşitli durumlarda da görülebilir. ¹

Diğer bulgular

Tırnak psoriasis; longitudinal sırtlanma, *Beau* çizgileri, trakionişi (Şekil 3D), onikomadezis ve paronişi (Şekil 3B) gibi diğer değişikliklere de yol açabilir. *Beau* çizgileri, tırnak plağı boyunca transvers oluklanma şeklinde görülür. Akut tırnak kıvrım inflamasyonunun etkisi ile birlikte tırnak matriks hücre bölünmesinin geçici olarak sonlanması sonucu ortaya çıkar. Kronik psoriasis hastalarında onikoreksis ve onikomadezis görülebilir. Psoriatik paronişi, genellikle tırnak kıvrımının kronik inflamasyonu sonucu oluşur. Kronik inflamasyon, proksimal tırnak kıvrımının serbest kenarının kalınlaşmasına ve kutikul kaybına neden olur.^{24,36}



Şekil 3. Tırnak psoriasisinde görülen tırnak bulguları.
A-Pitting, B-Paronişi, C-Tırnak plağı uflanması, D-Trakionişi
E-Onikoliz, F-Oil drop bulgusu, G-Subungual hiperkeratoz, H-Splinter hemoraji

2.1.5. Tanı

Hastada eşlik eden tipik deri ve eklem tutulumu varlığında tırnak psoriasis tanısı genellikle klinik belirtilere dayanarak kolaylıkla konulabilir. Ancak deri ve eklem tutulumunun eşlik etmediği izole tırnak psoriasis varlığında (%5-10) tanı zorlaşabilir. Tırnak psoriasis tanısında altın standart olarak kabul edilen tırnak biyopsisi, invaziv bir işlem olması nedeniyle klinik pratikte genellikle uygulanmamaktadır. Kafa karıştırıcı

durumlarda dermoskopi, kapilleroskopi, ultrason, konfokal mikroskopi ve optik koherans tomografi (OKT) gibi noninvaziv yöntemler tanı koymada yardımcı olabilir.^{35,36}

2.1.5.1. Histoloji

Tırnak psoriasisi tanısında invaziv bir yöntem olan tırnak yatağı veya matriks biyopsileri, skar oluşturma ve sekonder enfeksiyon riski nedeniyle genellikle tercih edilmemektedir. Tek tırnak tutulumu veya klasik deri bulgularının eşlik etmediği durumlarda tanıyı doğrulamak için biyopsi yararlı olabilir. Histopatoloji klinik belirtilere göre değişiklik gösterdiğinden biyopsi yapılırken doğru anatomik bölgenin seçilmesi önemlidir. Tablo 2'de klinik belirtilere göre biyopsi yapılacak alanlar özetlenmektedir.^{36,37}

Tablo 2. Tırnak biyopsisi yapılabilecek yerler .³⁷

Tırnak biyopsisinin yapıldığı yer	Belirtiler
Tırnak yatak biyopsisi	Oil drop
	Onikoliz
	Subungual hiperkeratoz
	Splinter hemoraji
Proksimal matriks	Pitting
	Onikoreksis
	Beau çizgileri
	Lökonişi
Distal matriks	Lunulada kırmızı lekeler
Hiponişyum	Subungual hiperkeratoz
	Onikoliz
Longitudinal tırnak biyopsisi	Tüm klinik belirtiler hakkında maksimum bilgi verir.

Yapılan bir çalışmada histopatolojik tanıda tırnak yatağı epitelinde nötrofil varlığının majör kriter olarak dikkate alınması gerektiği, minör kriterler olarak ise tırnak yatağı

epitelinde psoriaziform hiperplazi, parakeratozun eşlik ettiği hiperkeratoz, korneal epitelde eksuda ve fokal hipogranüloz dikkate alınması gerektiği öne sürülmüştür.³⁸

Tırnak psoriasisi ile normal tırnak arasındaki önemli histopatolojik farklılıklar Tablo 3'te karşılaştırılmaktadır.³⁶

Tablo 3. Normal tırnak ve psoriatik tırnak histopatolojisi arasındaki farklılıklar³⁶

Bölge	Normal Tırnak	Psoriatik Tırnak
<i>Tırnak plağı</i>	Nükleus içermeyen onikositlerden oluşur.	Parakeratotik epitel ile kaplı çukur ve yarıklardan oluşur.
<i>Tırnak matriksi</i>	Granüler tabakadan yoksundur ve tırnak plağını oluşturmak için onikokeratinizasyona uğrar.	Hipergranüloz
<i>Tırnak yatağı</i>	Epitel 2-3 katlıdır ve granüler tabaka içermez.	Hiperkeratoz, parakeratoz, epidermise nötrofil göçü, fokal hipergranüloz
<i>Hiponişyum</i>	Granüler tabaka içerir.	Hipogranüloz

2.1.5.2. Dermoskopi

Dermoskopi tırnak psoriasis tanısında ve tedaviye yanıtın izlenmesinde yardımcı olabilir. Noninvaziv olması ve hızlı uygulanabilmesi avantajlarıdır. Tırnak plağı ve yatağındaki anormalliklerin daha iyi tanınmasını sağlar. Tırnak yatağı bulgularını değerlendirirken ultrason jeli kullanmak daha net bir görüntü elde edilmesine yardımcı olur. Psoriatik tırnakta, tırnak plağı dermoskopisinin bulguları Tablo 4'te gösterilmektedir.³⁹

Tablo 4. Psoriatik tırnak bulgularının dermoskopik tanımlamaları

BULGULAR	DERMOSKOPİK TANIMLAMALAR
<i>Pitting</i>	Şekil ve boyutları farklı, çevresi beyaz halo ile çevrili çukurcuklar
<i>Oil Drop</i>	Şekil ve boyut olarak düzensiz, kırmızı- turuncu arası farklı tonlarda izler
Onikoliz	Homojen beyazımsı veya genellikle kırmızı- turuncu sınırla çevrili alan
<i>Splinter</i> hemoraji	Longitudinal kahverengi, mor veya siyah noktalar
Kan damarları	Distal tırnak yatağında dilate ve kıvrımlı damarlar

lorizzo ve ark. tarafından, hiponişyumun videodermoskopi kullanılarak değerlendirildiği bir çalışmada, psoriasisli hastalarda kapiller damarların düzensiz dağıldığı, genişlediği ve kıvrımlı olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada hiponişyumdaki kapiller damarların yoğunluğu ile hastalığın şiddeti arasında bir korelasyon olduğu ve kantitatif değerlendirme yoluyla tedaviye yanıtın izlenmesi amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir.⁴⁰

2.1.5.3. Kapilleroskopi

Tırnak kıvrımı kapilleroskopisi, noninvaziv, taşınabilir bir optik mikroskop ile genellikle otoimmün konnektif doku hastalarındaki mikrodolaşımı incelemek için kullanılır. Proksimal tırnak kıvrımındaki kapiller damar yoğunluğunun değerlendirildiği çalışmalarda, psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre kapiller damarların sayı ve çapında azalma tespit edilmiştir.⁴¹

2.1.6. Ayırıcı tanı

Tırnak psoriasis, klinik özelliklerinin çoğunun hastalığa özgü olmaması nedeniyle, diğer bazı hastalıklarla karıştırılabilmektedir. Klinik ayırıcı tanıdaki en önemli hastalık genellikle ayak tırnaklarını etkileyen onikomikozdur. Psoriasis hastalarında görülen subungual hiperkeratoz, renk değişikliği, onikoliz ve tırnak plağının ufalanması gibi klinik özellikler onikomikozlu hastalarda gözlenen belirtiler ile benzerdir. Ayrıca tırnak morfolojik değişikliklerinin onikomikoz oluşumunu kolaylaştırıcı bir faktör oluşturması nedeniyle psoriasis hastalarında onikomikoz ile yaygın birliktelik görülür. Bu nedenle tanıyı doğrulamak için potasyum hidroksit ile direkt bakı yapılmalıdır.^{24,42,43} Dermoskopi de psoriatik tırnak ile onikomikotik tırnağı birbirinden ayırmada yardımcı olabilir. Psoriasis ilişkili onikolizde proksimalde eritemli sınır yer alırken, onikomikozda eritem görülmez. Ayrıca onikomikoz ilişkili onikolizin proksimal tarafı çentikli bir patern göstermektedir.⁴⁴

Tırnak psoriasis ayırıcı tanısında tırnak değişiklikleriyle ilişkili çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklar mevcuttur. Hastanın öyküsü, ek deri ve dermoskopi bulguları klinik ayırım yapılmasında yardımcı olabilir. Bazı tırnak tutulumlarında liken planus ile

psoriasisı birbirinden ayırmak oldukça zordur. Tırnak plağı yüzey bozuklukları ve subungual hiperkeratoz her ikisinde ortak olarak görülür. Liken planus; *pitting* olmaması, dorsal pterijum varlığı, longitudinal sırtlanma ve distal fissür oluşumu ile ayırt edilebilir. Ayrıca tırnak kıvrımlarında mor renkli papüller ve *wickham stria* görülebilir. *Pitting*, psoriasisde daha derin iken alopesi areata hastalarında genellikle yüzeysel ve düzenlidir. Alopesinin varlığı da alopesi areata tanısını destekler. Pityriasis rubra pilaris (PRP), bazen tırnak distalinde renk değişikliği, subungual hiperkeratoz ve *splinter* hemoraji gibi psoriasis ile benzer bulgularla ortaya çıkabilir. Ancak palmoplantar keratoderma ve parmak dorsalinde foliküler papüllerin varlığı PRP tanısını destekler. Darier hastalığının tırnak değişikliklikleri arasında longitudinal uzanan kırmızı ve/veya beyaz bantlar ve patognomonik olarak kabul edilen tırnağın serbest kenarında çentiklenme yer alır. El egzemasında, *pitting*, onikomadezis, periungual skuam, *Beau* çizgileri ve *splinter* hemoraji gibi tırnak değişikliklikleri görülebilir. Otoimmün büllü hastalıklarda ise tırnak kıvrımında bül, erozyon, paronişi ve onikomadezis gibi tırnak değişikliklikleri izlenebilir. Tırnak değişikliklerinin ayırıcı tanısında metabolik ve sistemik hastalıklar da dikkate alınmalıdır.^{23,36,45}

2.1.7. Tırnak psoriasis şiddetini değerlendirme

Tırnak psoriasisinde skrolama sistemi, hastalığın şiddetini ve tedavi yanıtını ölçmek için önemlidir. Psoriasis Alan ve Şiddet İndeksi (PAŞİ), deri psoriasisinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır ancak tırnak hastalığının şiddetini değerlendiremez. Tırnak psoriasisine özgü çeşitli puanlama sistemleri mevcuttur: Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (*Nail Psoriasis Severity Index*, NAPSI), *modifiye* NAPSI (mNAPSI), hedef NAPSI, Psoriasis ve Psoriatik Artritte Tırnak Değerlendirmesi (*Nail Assessment in Psoriasis and Psoriatic Arthritis*, NAPPA), Tırnak Psoriasis Yaşam Kalitesi 10 (*Nail Psoriasis Quality of Life Scale 10*, NPQ10) ve Hekimin Tırnak Psoriasisini Global Değerlendirmesi (*Physician's Global Assessment of Fingernail Psoriasis*, PGA-F).² NAPSI klinik çalışmalarda en yaygın kullanılanıdır. NPQ10 puanı özellikle tırnak psoriasisinin yaşam kalitesi üzerindeki etkisini ölçer.⁴⁶ En yeni yöntem olan NAPPA ise, yaşam kalitesinin yanı sıra hastalığın seyri boyunca tedavinin faydasını da değerlendirir.⁴⁷

2.1.7.1. NAPSI

NAPSI, tırnak psorias şiddetinin değerlendirilmesinde en sık kullanılan, geçerliliği kanıtlanmış, objektif, tekrarlanabilir bir skorlama sistemidir. İlk olarak Rich ve Scher tarafından 2003 yılında tanımlanmıştır.⁴⁸ Temel olarak tırnak, yatay ve dikey çizgilerle dört kadrana bölünür. Her kadrana hem tırnak matrisindeki hem de tırnak yatağındaki değişiklikler açısından değerlendirilir.

Tırnağın her kadranı, tırnak matrisi tutulum bulgularından (*pitting*, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar, ufalanma) herhangi birinin yokluğu veya varlığına (0 veya 1) göre değerlendirilir. Dört kadranın tamamında herhangi bir bulgu varsa 4 puan, herhangi bir kadranda bulgu yoksa 0 puan verilir (Tablo 5).

Aynı şekilde her kadrana tırnak yatağı tutulum bulgularından (*oil drop*, onikoliz, subungual hiperkeratoz ve *splinter* hemoraji) herhangi birinin yokluğu veya varlığına (0 veya 1) göre değerlendirilir. Her tırnağa 0-4 arasında olacak şekilde ayrı ayrı tırnak matrisi ve tırnak yatağı puanı verilir (Tablo 5).

Her bir tırnak için tırnak matrisi (0-4) ve tırnak yatak (0-4) puanları toplanır. Böylece bir tırnak için maksimum puan 8 olur. Tüm tırnaklar değerlendirilir ve toplam NAPSI puanı 0 ile 160 arasında değişir.⁴⁸

Longitudinal sırtlanma, *Beau* çizgileri, onikomadezis ve paronişi gibi diğer tırnak değişiklikleri NAPSI skorlamasında yer almamaktadır. Ayrıca tırnak değişikliklerinin şiddeti de bu skorlama sisteminde hesaba katılmamıştır. Bu nedenle her bir tırnak kadranda her parametre için 0'dan 3'e kadar derecelenme sisteminin hesaba katıldığı modifiye edilmiş bir NAPSI skorlaması geliştirilmiştir.⁴⁹

Tablo 5. Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI)	
Tırnak, yatay ve dikey çizgilerle dört kadrana bölünür. Her kadrana hem tırnak matrisindeki hem de tırnak yatağındaki değişiklikler açısından değerlendirilir.	
Tırnak matrisi psoriasis	Tırnak yatağı psoriasis
<i>Pitting</i> , lökonişi, lunulada kırmızı lekeler, tırnak plağında ufalanma bulgularından herhangi biri	Onikoliz, subungual hiperkeratoz <i>splinter</i> hemoraji, oil drop bulgularından herhangi biri
0: Hiçbir kadranda yok	0: Hiçbir kadranda yok
1: Bir kadranda var	1: Bir kadranda var
2: İki kadranda var	2: İki kadranda var
3: Üç kadranda var	3: Üç kadranda var
4: Dört kadranda var	4: Dört kadranda var
Her bir tırnak için tırnak matrisi (0-4) ve tırnak yatağı (0-4) puanları toplanır. Böylece bir tırnak için maksimum puan 8 olur.	



2.1.7.2. mNAPSI

Tırnak psoraisisi puanlama yöntemlerinden bir diğeri olan mNAPSI, orijinal NAPSI'nin güvenilirliğini ve geçerliliğini artırmak amacıyla 2007 yılında Cassel ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir.⁵⁰ Öncelikle, çoğu durumda kadransları eşit olarak ölçmenin zor olduğu ve değerlendiriciler arasında farklılık gösterebileceği düşünüldüğünden, tırnağı kadranslara bölmek ortadan kaldırılmıştır. Orijinal NAPSI'de olduğu gibi, bazı özelliklerin varlığı veya yokluğu için puanlamaya ek olarak, modifiye NAPSI, çeşitli özelliklerin puanlanmasına daha nicel bir yaklaşım getirmiştir.

Pitting, mevcut *pitting* sayısına bağlı olarak 0-3 olarak puanlanır. Hiç *pitting* yoksa 0 puan, 1-10 *pitting* varsa 1 puan, 11-49 *pitting* varsa 2 puan ve ≥ 50 *pitting* varsa 3 puan alır. Tırnak plağında ufalanma ve onikoliz, tutulan tırnağın yüzdesine bağlı olarak 0-3 arasında puanlanır. Tırnak plağında ufalanma yoksa 0, tırnağın %1-25'inde varsa 1, tırnağın %26-50'sinde varsa 2 ve tırnağın %50'sinden fazlasında varsa 3 puan alır. Onikoliz yoksa 0, tırnağın %1-10'unda varsa 1, %11-30'unda varsa 2 ve tırnağın %30'undan fazlasında varsa 3 puan alır. NAPSI'de değerlendirilen diğer özellikler (lökonişi, lunulada kırmızı noktalar, *oil drop*, subungual hiperkeratoz) mNAPSI'de varsa 1, yoksa 0 olarak ayrı ayrı puanlanır. mNAPSI kullanılarak elde edilebilecek olası puan, her bir tırnak için 0-14 veya 10 tırnağın tümü için 0- 140 aralığındadır.⁵⁰

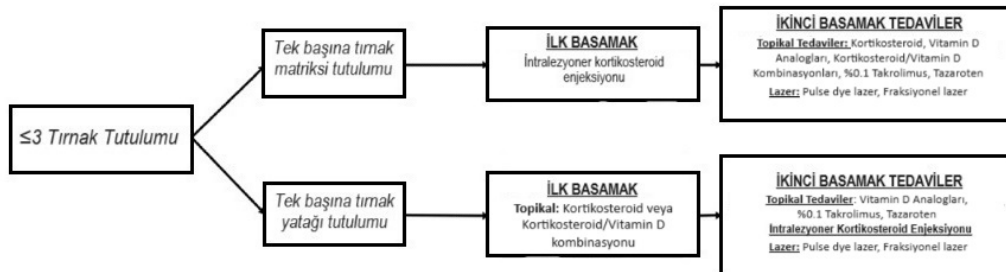
2.1.8. Tedavi

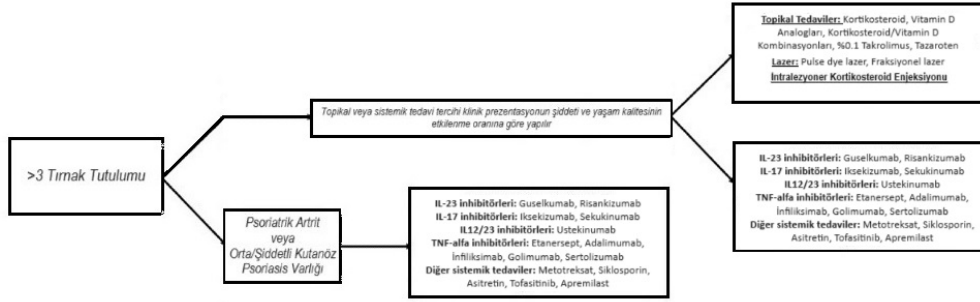
Tırnak psoraisisi tedaviye dirençli bir hastalıktır ve günümüzde halen tedavilerin etkinliği kısıtlıdır. Ayrıca, tırnak büyüme hızının yavaş olması ve özel anatomik yapısı, tırnakta etkili ilaç konsantrasyonlarına ulaşamaması nedeniyle tedaviyi zorlaştırmaktadır. Mevcut tedavi yöntemleri, topikal ajanlar, intralezyonel enjeksiyonlar, fotokemoterapi, lazer tedavisi, konvansiyonel ve biyolojik ajanlar olarak sınıflandırılabilir. Tedavi tercihinde deri ve/veya eklem tutulumunun varlığı, etkilenen tırnak bölgesi ve tırnak sayısı büyük ölçüde etkilidir. Ek olarak komorbiditeler, ilaç güvenliği, hastanın yaşam tarzı/tercihi, tedaviye uyum ve maliyet de dikkate alınmalıdır. Hafif şiddette bir ya da iki tırnak tutulumu olan hastalarda, topikal tedavi ilk tedavi tercihi olmalıdır. Bu hastalarda seçilecek olan topikal tedavi, tırnakta etkilenen anatomik bölgeye bağlı olarak değişiklik gösterir. Örneğin, sadece tırnak matriks

tutulumu olan hastalarda intralezyonel steroid enjeksiyonu birinci basamak tedavidir. Topikal steroidler, D vitamini analogları, retinoidler ve takrolimus ikinci basamak tedavi seçenekleri olarak düşünülebilir. Herhangi birine yanıtızsızlık durumunda diğer topikal tedaviye geçilebilir. Bir veya iki tırnağında sadece tırnak yatağı tutulumu mevcut ise, topikal steroidlerin tek başına veya D vitamini analoglarıyla birlikte kombinasyonu birinci basamak tedaviyi oluşturur. Üçten fazla tırnak tutulumu olan hastalarda klinik tablonun şiddeti ve hastanın yaşam kalitesi üzerindeki etkisine göre topikal ve/veya sistemik tedavi planlanabilir. Topikal tedavilere yanıt vermeyen hastalarda sistemik tedaviye geçilebilir. PsA'nın eşlik ettiği durumlarda, derinin tutulup tutulmadığına bakılmaksızın az sayıda tırnak tutulumu olsa bile, PsA'nın tedavisinde endike olan sistemik bir ajan tercih edilmelidir. Eklem tutulumu eşlik etmeyen olgularda, tırnak psoriasis ile birlikte orta veya şiddetli deri lezyonları da var ise sistemik tedavi ile başlamak idealdir. ^{17,24}

Tırnak psoriasisine yönelik mevcut tedaviler Tablo 5'te özetlenmektedir. Tedavi algoritması Şekil 4'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Tırnak psoriasisine yönelik mevcut tedaviler					
Topikal Tedaviler	İntralezyonel Enjeksiyon	Sistemik Tedaviler			Lazer
		Konvansiyonel Tedaviler	Biyolojik Ajanlar	Küçük Molekül Ağırlıklı Tedaviler	
Kortikosteroid	Kortikosteroid	Asitretin	TNF-alfa inhibitörleri*	Apremilast	Fraksiyonel lazer
D vitamini analogları	Metotreksat	Metotreksat	Ustekinumab	Tofasitinib	Pulse Dye lazer
Takrolimus %0.1		Siklosporin	Sekukinumab		
Tazaroten			İksekizumab		
			Guselkumab		
			Risankizumab		
*Adalimumab, Golimumab, Sertolizumab, Etanersept, İnfliksimab					





Şekil 4. Psoriasis tırnak tutulumunda tedavi algoritması.

2.1.8.1. Genel önlemler

Tırnak psoriasis tedavisinde hasta eğitimi ve hastanın tedaviye uyumu çok önemlidir. Tırnak plağının yavaş uzaması nedeniyle uzun süreli tedavi gereksinimi ve gözle görülür klinik iyileşmede bazen gecikmeler olabileceği hastaya anlatılmalıdır. Tedavi sonucunda mümkün olan gerçekçi tedavi beklentileri belirlenmeli ve hastaya klinik iyileşmenin tam olmayabileceği belirtilmelidir. Hastayı tedavinin olumlu sonuçları olduğuna ikna etmek için kontrollerde tırnakların fotoğrafının çekilmesi önerilebilir.⁵¹

Psoriasis hastalığında Köbner fenomeninin veya diğer adıyla izomorfik yanıtın ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu nedenle topikal veya sistemik tedavi kullanımının yanı sıra mekanik veya diğer travmaların önlenmesi de tırnak psoriasis tedavisinde önemlidir. Hastalara tedavi öncesinde aşağıdaki basit yaklaşımlar anlatılmalıdır:³⁴

- Manikür, tırnak yeme, protez tırnak kullanımı ve tırnaklarda fiziksel travmaya neden olabilen diğer işlemlerden kaçınılmalıdır.
- Onikolizin şiddetlenmesini ve tırnak altında eksojen madde birikimini önlemek amacıyla düzenli olarak tırnaklar kısa kesilmelidir.
- İşli dolayısıyla elleri suya ve kimyasallara uzun süre maruz kalan hastalar koruyucu eldiven giymelidir.
- Ayak tırnaklarında tekrarlayan travmalara neden olabileceğinden dar ayakkabılar giyilmemelidir.
- Yıkama sonrası eller ve ayaklar, tırnaklar da dahil olmak üzere kurulanmalı ve düzenli olarak nemlendiriciler uygulanmalıdır.
- Kozmetik kamuflaj amacıyla tırnak cilası/ oje kullanılabilir.

Tırnak plağı normalde mantar kolonizasyonunu önleyen doğal koruyucu bir bariyer görevi görürken, psoriasisten etkilenen tırnak plağında bu fonksiyon sağlanamaz. Bu nedenle özellikle ayak tırnaklarında psoriasis ile onikomikoz birlikteliği sık görülmektedir. Bu nedenle tedaviye başlamadan önce onikomikozun dışlanması gerekmektedir. Onikomikozun eşlik ettiği durumlarda antifungal tedavi, psoriatik tırnak tedavisine olumlu katkı sağlar.

2.1.8.2. Topikal tedavi

Tırnak psoriasis tedavisinde kortikosteroidler, D3 vitamini analogları,⁵² tazaroten,⁵³ takrolimus,⁵⁴ siklosporin,⁵⁵ 5- fluorourasil⁵⁶ ve antralin dahil olmak üzere günümüze kadar çeşitli topikal tedavi yöntemleri kullanılmıştır.

Tırnağa topikal tedaviyi uygulamak için krem, merhem, losyon ve cila gibi çeşitli farmasötik formülasyonlar mevcuttur. Hastalar topikal tedaviyi proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarına, tırnak plağına ve hiponişyuma ince tabaka halinde uygulamalıdır. Tırnağın anatomik yapısı ve fiziksel bariyer görevi göz önüne alındığında, topikal ilaçların inflamasyon bölgesine penetrasyonu ve optimal terapötik konsantrasyonlara ulaşması zordur. Bu nedenle, hastalarda tutulan anatomik bölgenin belirlenmesi, topikal ilaçların esas olarak nereye uygulanması gerektiğinin belirlenmesinde anahtar rol oynar. Tırnak matriksi etkilendiğinde, topikal ilaç özellikle proksimal tırnak kıvrımına masaj yaparak uygulanmalıdır. Tırnak yatağı tutulmuşsa, topikal ilacın hiponişyuma doğrudan ulaşması için tırnak kısa kesilmelidir.²⁴

Topikal kortikosteroid

Tırnak psoriasis topikal tedavisinde, potent ve süperpotent kortikosteroidler sıklıkla kullanılır. Antiinflamatuvar ve antiproliferatif etki gösterirler. Tırnak matriks lezyonları üzerinde, tırnak yatağı lezyonlarına göre daha etkili olduğu düşünülmektedir. Topikal kortikosteroidlerin merhem, krem, losyon ve tırnak cilası şeklinde formülasyonları mevcuttur. Genellikle günde bir veya iki kez uygulanır. Tedaviden sonraki 4-6 ay içinde klinik iyileşme görülebilir.²⁴

Tırnak psoriasis tedavisinde kortikosteroid kullanımına ilişkin çalışmalar genellikle kombinasyon tedavisi üzerine yapılmıştır. Topikal kortikosteroid monoterapisine dair

klirik çalışmalar daha azdır. Günde iki kez betametazon dipropiyonat merhem^{52,57} ve günde bir kez oklüziv %0,05 klobetazol propiyonat kremi⁵⁸ kullanıldığı randomize kontrollü çalışmalar, 12-20 hafta haftalık kullanımdan sonra olumlu sonuçlar bildirmiştir. Bununla birlikte, topikal tedavinin tırnak plağına penetrasyonunu arttırmak ve yan etkisini azaltmak amacıyla tırnak cilası formu elde edilmiştir. İlk kez 1999 yılında Baran ve Tosti tarafından tırnak cilası aracılığıyla klobetazol propiyonatin etkinliği gösterilmiştir.⁵⁹ Bundan sonra yapılan çalışmalarda da klobetazol tırnak cilasının etkili bir topikal seçenek olduğu bildirilmiştir.^{60,61} Uzun süreli ve sık kullanımda, proksimal tırnak kıvrımında atrofi ve telanjiektazi, alttaki falanksta atrofi, deride hipokromi ve taşıflaksi meydana gelebilir.⁶² Bu nedenle topikal steroidlerin aralıklı kullanımı veya diğer topikal tedavilerle kombinasyon halinde kullanılması önerilir.

D vitamini analogları

D vitamini türevleri keratinosit büyüme ve farklılaşmasını düzenler. Ayrıca inflamatuvar süreç üzerinde immünomodülatör etkilere sahiptir. Topikal steroidlerin aksine, subungual hiperkeratoz ve onikoliz gibi tırnak yatağı lezyonlarında tırnak matriks lezyonlarına kıyasla daha fazla etkinlik göstermektedir. Genelde günde iki defa kullanımı önerilmektedir. Kalsipotriol, tırnak psoriasis tedavisinde monoterapi veya diğer topikal tedavilerle kombinasyon halinde kullanılan en yaygın D vitamini türevidir. Kalsipotrioln yanı sıra, takalsitol ve kalsitriol olmak üzere iki D vitamini analogu daha mevcuttur.¹

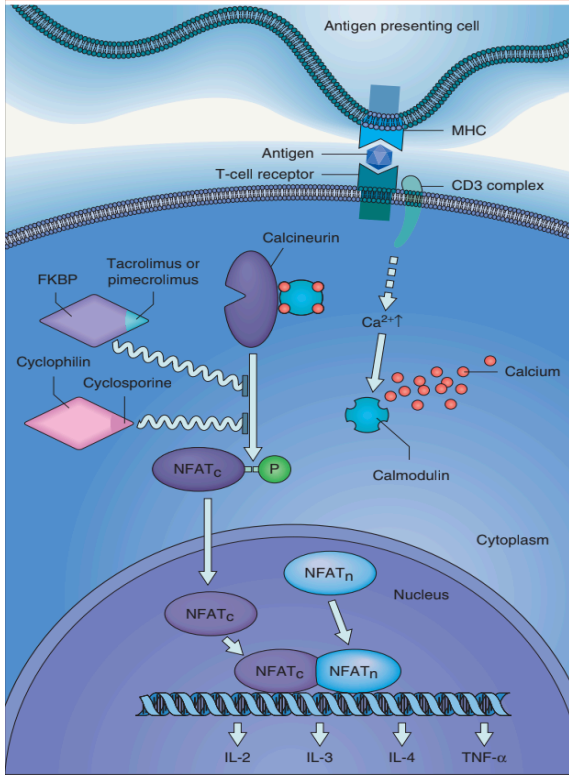
Oklüzyon olmadan, günde iki kez kalsipotriol merhem monoterapisinin etkinliğini değerlendiren bir olgu serisinde; özellikle subungual hiperkeratoz, onikoliz ve renk değişikliği gibi tırnak yatağı belirtilerinde kalsipotrioln etkili olduğu bildirilmiştir.⁶³ Betametazon dipropiyonat ile kalsipotriol merhemini karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ise iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.⁵² Kalsipotriol tedavisinde lokal irritasyon, eritem ve yanma gibi olası yan etkiler mevcuttur ve kronik topikal steroid kullanımı ile karşılaştırıldığında, topikal kalsipotriol daha güvenlidir.^{52,64} Sonuç olarak kalsipotriol, tırnak yatağı psoriasisinin tedavisinde topikal kortikosteroide güvenli bir alternatif olarak düşünülebilir.

Kombinasyon tedavileri

Literatüre bakıldığında, tırnak psoriasis tedavisinde en sık uygulanan topikal tedavi yönteminin özellikle kortikosteroid ile D vitamini analogları, tazaroten veya topikal kalsinörin inhibitörlerinin kombinasyonu olduğu görülmektedir. Bu kombinasyonlar, kortikosteroidlerin tek başına kullanımı ile karşılaştırıldığında sinerjistik etki ile etkinliği artırabilir ve potansiyel yan etkileri azaltabilir. Ayrıca kombine tedavinin günde bir kez uygulanması, uzun süreli tedavide hasta uyumunu artırma potansiyeline sahiptir.²⁴ Özellikle topikal steroidlerin (klobetazol propiyonat ve betametazon dipropiyonat) D3 vitamini analogları (kalsipotriol) ile kombinasyonu tırnak psoriasisinde en yaygın kullanılan topikal tedavilerden biridir ve bu kombinasyonun etkinliği çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiştir.⁶⁴⁻⁶⁷ Kalsipotriol merhem ve betametazon dipropiyonat kombinasyonunun etkinliğini araştıran bir çalışmada, tedavi sonunda ortalama NAPSI skorunda başlangıca göre azalma bildirilmiştir.⁶⁵ Günde bir kez kalsipotriol merhem ve betametazon dipropiyonat kombinasyonu, günde iki kez kalsipotriol merhem monoterapisi ile karşılaştırıldığında ise gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.⁶⁶ Ancak günde bir defa kalsipotriol ve betametazon dipropiyonat kombine tedavisini uygulamak hastalar açısından günde iki defa kalsipotriol monoterapisini uygulamaktan daha kolay olacağı için tedavide daha iyi bir seçenek olabilir.⁶⁶

Takrolimus

Tırnak psoriasisinin topikal tedavi seçeneklerinden biri olan ve gerek etkinliği gerekse kullanım kolaylığı ve güvenliği açısından ön plana çıkan takrolimus, bir kalsinörin inhibitörüdür. Kalsinörin, IL-2 ekspresyonunu arttırarak T hücre aktivasyonunda rol oynayan, kalsiyum bağlayıcı sitoplazmik bir proteindir. Takrolimus ile kalsinörin inhibe edilerek T hücre aktivasyonu önlenir (Şekil 5).³



Takrolimus FK506 bağlayıcı proteine (FKBP) bağlanır ve kalsinörini inhibe eden kompleksler oluşturur. Kalsinörin normalde aktive edilmiş T hücrelerinin nükleer faktörünün (NFAT) sitoplazmik alt ünitesini fosforile eder. NFAT daha sonra çekirdeğe yer değiştirir ve T hücresi mitojeni IL-2 dahil olmak üzere proinflatuar sitokinlerin transkripsiyonunu destekleyen bir kompleks oluşturur.

Şekil 5. Takrolimusun etki mekanizması.³

Ayrıca takrolimus, psoriasis patogeneğinde yer alan pek çok sitokin geninin transkripsiyonu engeller. Psoriasis hastalarında, T- lenfosit ve IL-2 düzeyleri yanında keratinosit proliferasyonunu arttıran IL-8 ve IL-8 reseptörü düzeyleri de artmıştır. Takrolimus ile tedavi sonrasında IL-8 ve IL-8 reseptör düzeyleri tedavi öncesine göre düşük bulunmuştur.⁶⁸ Bunlara ek olarak takrolimus, p53 düzeylerini artırarak epidermal hiperproliferasyonu azaltır.⁶⁹

Topikal takrolimusun psoriasis tedavisindeki etkinliği çift-kör çalışmalarda değerlendirilmiştir. Takrolimus %0.1 merheminin özellikle yüz, genital ve intertriginöz alanlarda etkili olduğu bulunmuştur.⁷⁰ Ayrıca takrolimusun periungual deriyi penetre ederek kronik paronişi,⁷¹ median kanal distrofisi,⁷² liken planus⁷³ ve egzema onikodistrofisinde⁷⁴ başarılı sonuçlar sağladığı gösterilmiştir. Bu iyi penetrasyonun, merheminin lipofilik karakteri ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

En sık bildirilen lokal yan etkileri arasında uygulama bölgesinde kaşıntı, yanma ve sıcaklık artışı yer alır. Topikal steroid kullanımı ile sık görülen bir yan etki olan atrofinin, kollajen sentezini etkilememesi nedeniyle, topikal takrolimus ile görülmesi beklenmez.⁷⁵

Psoriatik tırnakların tedavisinde topikal takrolimusun etkinliği ilk olarak 2012 yılında De Siemone tarafından yapılan randomize kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir.⁵⁴ Tırnak psoriasisinde topikal takrolimus kullanımının etkili ve güvenli olduğunu destekleyen bu çalışmada, 21 hastanın rastgele seçilmiş bir elinin sadece etkilenen tırnaklarına 12 hafta süreyle günde bir kez yatmadan önce oklüzyon olmaksızın takrolimus %0.1 merhem tedavisi verilirken, diğer el tırnaklarına herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. On iki hafta sonunda kontrol tırnaklarla karşılaştırıldığında takrolimus ile tedavi edilen tırnaklarda istatistiksel olarak anlamlı ($P < 0.001$) bir klinik iyileşme elde edilmiştir. (NAPSI skorunda mutlak değişim sırasıyla 13.0 ve 3.0) Ayrıca, takrolimus merhem tırnak yatağı ve tırnak matriksi özellikleri üzerinde eşit derecede etkili olduğu bildirilmiştir. Yalnızca bir hastada akut paronişi nedeniyle tedavi kesilmesi gerekmiştir.⁵⁴ Sonuç olarak, topikal takrolimus %0.1 merhem tedavisinin psoriasisin hem tırnak yatağı hem de tırnak matriks tutulumunda etkili ve tolere edilebilir tedavilerden biri olduğu söylenebilir.

Tazaroten

Tazaroten, tırnak psoriasis tedavisinde kullanılabilen üçüncü nesil bir topikal retinoiddir. Psoriatik tırnak tedavisinde, keratinosit hiperproliferasyonunu ve inflamasyonu azaltarak etkinlik sağlar.⁷⁶ Tırnak psoriasis olan 31 hasta üzerinde tazaroten etkinliğinin değerlendirildiği randomize kontrollü çalışmada, 24 hafta boyunca %0.1 tazaroten jel kullanımı onikoliz üzerinde plaseboya göre daha etkili bulunmuştur.⁵³ Buna ek olarak 46 hasta üzerinde yapılan çift-kör bir çalışmada, tazaroten %0.1 kremin, 12 haftalık kullanım sonrası, subungual hiperkeratoz ve onikoliz için %0.05 klobetazol propiyonat krem kadar etkili olduğu bildirilmiştir.⁵⁸ Sonuç olarak yapılan çalışmalar ile tazarotenin tırnak yatağı belirtilerinde daha etkili olduğu görülmektedir.

Topikal tazaroten sıklıkla periungual alanda eritem ve irritasyona neden olur. Olası yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır ve teratojenik potansiyelinden dolayı gebelik süresince kullanılmaz.⁵³

Antimitotik (Antralin, 5-florourasil)

Yukarıdaki yaygın olarak kullanılan topikal tedavilerin dışında, tırnak psoriasisinde araştırılan antimitotik ajanlar (Antralin, 5-Florourasil) da vardır.²⁴ Ditranol olarak da adlandırılan antralin, keratinosit hiperproliferasyonunu inhibe ederek psoriasis deri lezyonlarının tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır.⁷⁷ Tırnak tutulumu olan 20 psoriasis hastasına 30 dakika boyunca vazelin içinde %0.4-2 antralin içeren merhem uygulanmış, kontrolsüz bir çalışmada, 5 ay sonra hastaların %60'ında anlamlı iyileşme görülmüş, klinik düzelmenin daha çok tırnak yatağı ve hiponışyum tutulumunda ortaya çıkan lezyonlarda olduğu ve ilacın tırnak matriksine ulaşmasının zor olduğu belirtilmiştir. Antralinin ana yan etkileri periungual yanma ve tahriş olmasına rağmen, tırnak plağının geri dönüşümlü pigmentasyonuna da neden olabilir ve bu da kullanımını sınırlandıran bir dezavantajdır.⁷⁸

5-florourasil (5-FU), antimitotik ve sitotoksik etkileri olan kemoterapötik bir ajandır. Yüzeysel bazal hücreli karsinom ve aktinik keratoz gibi keratinosit hiperproliferasyonundan kaynaklanan dermatolojik patolojiler için kullanılmaktadır. Tırnak psoriasisinde topikal 5-FU tedavisinin diğer preparatlara üstünlüğü olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca fluorourasil kullanımı sonrası onikolizin şiddetlendiği gözlemlenmiştir ve bu nedenle onikoliz hastalarında kullanılmaması önerilir.⁵⁶ Diğer yan etkileri arasında uygulama bölgesinde inflamasyon, enfeksiyon ve renk değişikliği yer alır. Antralin ve 5- FU'dan oluşan topikal formülasyonlar, yetersiz terapötik etkinlik ve sık görülen yan etkileri nedeniyle günümüzde tırnak psoriasis tedavisinde nadiren kullanılmaktadır.

2.1.8.3. İntralezyonel enjeksiyon

Psoriatik tırnak tedavisinde intralezyonel kortikosteroidler etkili seçeneklerden biridir. Çeşitli çalışmalar, tırnak matriksi ve yatağı içine intralezyonel enjeksiyon tedavisinin özellikle tırnak matriks lezyonlarını hafifletmede etkili olduğunu, ancak, tırnak yatağı belirtileri üzerinde orta derecede etkiye sahip olduğunu göstermiştir. Tırnak matriksi tutulumundan kaynaklanan lezyonları tedavi etmek için tırnak matriksine, üstünde yer alan proksimal tırnak kıvrımından kolaylıkla ulaşılabilir. Tırnak yatağından kaynaklanan subungual hiperkeratoz ve onikoliz gibi lezyonları hedeflemek için de tırnak yatağına lateral tırnak kıvrımı yoluyla erişilebilir. Tırnak matriks bölgesine yapılan enjeksiyonların, tırnak yatağı belirtileri üzerinde neredeyse hiçbir etkisi yoktur.

Intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu için en sık triamsinolon asetonid tercih edilir ve 2.5 ila 10 mg/mL arasındaki konsantrasyonlarda, 26 - 30 gauge iğne kullanılarak uygulanır. Triamsinolon asetonidin aylık veya 2 ayda bir enjeksiyonunun tırnak matriks lezyonları üzerinde iyi bir etkinliğe sahip olduğu bilinmektedir.¹⁷ Son yıllarda intralezyonel metotreksat ve siklosporin enjeksiyon tedavileri de denenmiştir.^{79,80} Üç hafta aralıklarla uygulanan intralezyonel metotreksat enjeksiyonu ile NAPSİ skorundaki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.⁷⁹ İntramatriksiyel triamsinolon, metotreksat ve siklosporinin psoriatik tırnakta etkinliğini karşılaştıran çalışma, siklosporinin en az etkili ve en fazla yan etkiye sahip ilaç olduğunu göstermiştir.⁸⁰

Intralezyonel tedaviyi kısıtlayan en önemli faktör, enjeksiyon bölgesinde hissedilen şiddetli ağrıdır. Ayrıca kısa süreli parestezi, subungal hematoma, tırnak kıvrımında atrofi ve hipopigmentasyon gibi yan etkiler de görülebilir.^{81,82} Lokal steroid enjeksiyonundan sonra ekstansör tendon rüptürü de bildirilmiştir.⁸³

2.1.8.4. Sistemik tedaviler

İzole tırnak psoriasis tedavisinde, tırnak tutulumunun fonksiyonel bozulmaya ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olduğu veya topikal tedaviye dirençli olduğu durumlarda sistemik tedaviler uygun bir seçenek olabilir. Ayrıca şiddetli deri ve eklem tutulumunun eşlik ettiği durumlarda da sistemik tedaviler düşünülür.

Konvansiyonel Sistemik Tedaviler

Asitretin

Sentetik bir A vitamini türevi olan asitretin, psoriasis tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır.⁸⁴ Tırnak psoriasis üzerinde, birçok çalışma tarafından olumlu etkisi olduğu bildirilmiştir. 2009 yılında Tosti ve ark.⁸⁵ tarafından düşük doz asitretinin (0.2-0.3 mg/kg/gün) 24 haftada NAPSİ'de %41'lik bir azalmaya neden olabileceği bildirilmiştir. Bazı çalışmalar 6-12 ayda NAPSİ'de %40-50'lik bir iyileşme olabileceğini göstermiştir.⁸⁶

Asitretinin yan etkileri genellikle doza bağlıdır; bunlar arasında kserozis, keilit, paronişi, mukokutanöz kuruluk, miyalji, artralji, parestezi, baş ağrısı, psödötümör serebri, alopesi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma ve hiperlipidemi yer alır.

Potansiyel teratojenisite göz önüne alındığında, doğurganlık çağındaki kadınlarda asitretin kullanılmamalıdır.⁸⁴

Metotreksat

Bir folat antagonisti olan metotreksat, dihidrofolat redüktazı inhibe ederek çalışan bir immünsupresandır. Birçok çalışma metotreksatın tırnak psoriasis hastalarında etkili olduğunu göstermiştir. Metotreksat, tırnak psoriasis tedavisinde en yaygın kullanılan sistemik ilaçlardan biri olmasına rağmen, terapötik etkinliği hala çoğu biyolojik ajandan çok daha düşüktür.⁸⁶ Metotreksatın optimal başlangıç dozu, haftada 5 - 15 mg kadar olmalıdır ve haftada 30 mg'ı geçmemelidir.⁸⁴ Tam doz metotreksat tedavisinin süresi, en azından orta düzeyde bir iyileşme sağlanana kadar sürdürülmelidir.

Hepatotoksisite, mide bulantısı, anoreksi, ülseratif stomatit, yorgunluk, kemik iliği baskılanması ve pulmoner fibrozis gibi birçok potansiyel yan etkiler kullanımını sınırlamaktadır. Metotreksat teratojeniktir ve gebelik sırasında kesinlikle kullanılmamalıdır.⁸⁴

Siklosporin

Bir kalsinörin inhibitörü olan siklosporin, hem tırnak matriksinde hem de yatağında klinik iyileşme sağlaması nedeniyle konvansiyonel tedaviler arasında en etkili olanı gibi görünmektedir. Otuz yedi tırnak psoriasis hastasında siklosporin (5 mg/kg/gün) ve metotreksatın (15 mg/hafta) etkinliğini karşılaştıran bir çalışmada, iki tedavi arasında etkinlik açısından fark saptanmamıştır. Ancak siklosporin ile tırnak yatak bulgularında, metotreksat ile de tırnak matriks bulgularında, anlamlı klinik iyileşme rapor edilmiştir.⁸⁷ Mahrle ve ark.⁸⁸ tırnak psoriasis için düşük doz kısa süreli siklosporin tedavisinin oldukça etkili olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, yan etkileri nedeniyle klinik kullanımı sınırlanabilir.

Siklosporinin uzun süreli kullanımı böbrek fonksiyonlarında bozulma, hipertansiyon ve non-melanom deri kanserlerinde artışla ilişkilidir. Diğer yan etkiler arasında yorgunluk, baş ağrısı, parestezi, hipertrikoz, diş eti hiperplazisi ve gastrointestinal bozukluklar yer alır.⁸⁴ Bu nedenlerden dolayı siklosporinin 3-5 mg/kg dozlarda ve kısa süreli kullanımı önerilir.

Biyolojik Tedaviler

Tırnak psoriasisinde kullanılan konvansiyonel tedaviler psoriatik tırnak bulgularını azaltsa da genellikle yetersiz olmaktadır ve tedavi etkinliği zamanla azalmaktadır. Dirençli tırnak psoriasis olan, şiddetli deri ve eklem tutulumu olan, yaşam kalitesi bozulan hastalarda uzun süreli etkinlikleri nedeniyle biyolojik tedaviler düşünülebilir.

TNF- α inhibitörleri, psoriasis tedavisinde kullanılan ilk biyolojik tedavilerdir.⁸⁹ Psoriasis ve PsA tedavisinde kullanılan adalimumab, etanersept, infliksimab, sertolizumab ve golimumab gibi biyolojikler tırnak psoriasis tedavisinde orta veya ileri derecede etkili olarak bulunmuştur.

Adalimumab, TNF- α 'ya yüksek afinitesi olan bir insan monoklonal antikorudur⁹⁰ ve tırnak psoriasis tedavisindeki etkinliği randomize kontrollü^{91,92} ve gözlemsel çalışmalarda^{93,94} araştırılmıştır. Bu çalışmaların tümü NAPSI'de bir iyileşme olduğunu ortaya koymuştur ve bu nedenle izole tırnak tutulumu veya deri, tırnak ve eklem tutulumunun birlikte olduğu hastalarda adalimumab kullanımı önerilmektedir.

Etanersept, çözünür TNF- α 'yı bağlayan dimerik bir füzyon proteindir. Açık etiketli, randomize bir çalışmada (CRYSTEL), orta ila şiddetli tırnak tutulumu olan ve 54 hafta süreyle etanersept alan 564 psoriasis hastasının dahil edildiği çalışmada, ortalama NAPSI skorunda 12. haftada %28.9 ve 54. haftada %51 oranında düşme bildirilmiştir.⁹⁵

Infliksimab, intravenöz infüzyon ile uygulanan TNF- α 'ya karşı kimerik bir monoklonal antikordur.⁹⁰ Orta şiddetli plak psoriasis olan hastalarda infliksimabın tırnak psoriasisindeki etkisi 50 haftalık randomize, plasebo kontrollü bir çalışmada araştırılmıştır. 24. haftada ortalama NAPSI skorlarında infliksimab grubunda %57 oranında azalma görülürken, plasebo grubunda NAPSI skorunda %4 oranında artış kaydedilmiştir.⁹⁶

Tırnak psoriasis tedavisinde kullanılabilen diğer etkili TNF- α inhibitörleri, PEG'lenmiş bir Fab kısmı olan sertolizumab pegol ve transgenik fare modelinde tasarlanmış bir monoklonal antikor olan golimumabdır. Golimumab ve sertolizumabın diğer TNF- α inhibitörlerine göre daha az sayıda randomize kontrollü çalışması vardır, ancak, her iki ajanla da, NAPSI'de başlangıca göre anlamlı iyileşmeler olduğu gösterilmiştir.^{97,98}

Psoriasis hastalığının patojenik yolunda IL-17 ve IL-23'ün merkezi rolü bilinmektedir. Tırnak psoriasis tedavisinde kullanılabilecek diğer biyolojik ajanlar arasında ustekinumab, sekukinumab, iksekizumab ve guselkumab gibi anti-interlökin ilaçlar yer almaktadır.

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt ünitesini hedef alan ve tırnak psoriasis tedavisinde etkili olduğu gösterilen bir insan monoklonal antikordur. Rich ve ark. plaseboya kıyasla ustekinumab ile NAPSİ'de ortalama yüzde iyileşmede 12 haftada anlamlı bir fark olduğunu göstermiştir.⁹⁹ Başka bir çalışmada, başlangıç NAPSİ skoruna göre iyileşmeler 24. haftada, ustekinumab 45 mg için %46.5 ve ustekinumab 90 mg için %48.7 olarak bildirilmiştir.¹⁰⁰ Ustekinumabın tırnak psoriasis tedavisindeki etkinliğini diğer ilaçlarla (infliksimab, adalimumab, etanersept) karşılaştıran retrospektif bir çalışmada aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹⁰¹

Sekukinumab, IL-17A'yı inhibe eden bir insan IgG1 monoklonal antikordur. Sekukinumabın tırnak psoriasis üzerindeki etkinliğini değerlendiren az sayıda çalışma mevcuttur. Faz 3 TRANSFIGURE çalışmasında, özellikle şiddetli tırnak psoriasis olanlarda 32. haftada NAPSİ skorunda 300 mg grubunda %63.2, 50 mg grubunda %52.6 azalma bildirilmiştir.¹⁰² Sekukinumabın tırnak psoriasis tedavisindeki etkinliğini ve güvenliğini doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Iksekizumab, IL-17A'yı inhibe eden humanize bir monoklonal antikordur. Faz 3, çift kör bir çalışmada, tırnak psoriasis iksekizumab ile tedavi edilen hastalarda 12. haftada anlamlı yanıt alınmış, bu yanıtın 60 haftalık kullanımda arttığı izlenmiştir.¹⁰³ Başka bir randomize kontrollü çalışma, 75 mg ve 150 mg gruplarında, 20. haftada NAPSİ skorunda sırasıyla %63.8 ve %52.6'lık anlamlı bir düşüş olduğunu göstermiştir.¹⁰⁴ İksekizumab ile 12 hafta gibi erken bir sürede tedaviye yanıt alınmış olması büyük bir avantajdır.

Guselkumab, spesifik olarak IL-23'ün p19 alt birimine bağlanan yeni bir monoklonal antikordur. VOYAGE 1 ve 2 çalışmalarında, tırnaklar da dahil olmak üzere belirli vücut bölgelerinde guselkumabın etkinliği, adalimumab ve plasebo ile karşılaştırılmıştır.^{105,106} VOYAGE 2 çalışmasında, plaseboya kıyasla guselkumab gruplarında NAPSİ skorunda iyileşme gözlenmiştir. (12. haftada %39.6, 24. haftada %55.0).¹⁰⁵ VOYAGE 1 çalışmasında 48. haftada plaseboya kıyasla guselkumab için anlamlı derecede daha yüksek yanıt (%68.1) kaydedilmiştir.¹⁰⁶ 24. haftada guselkumab ve adalimumab

arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (%60'a karşı %64; $p = 0.11$). Guselkumab ile yapılan tüm çalışmalarda tırnak psoriasis kliniğinde orta düzeyde iyileşme gösterilmiştir. Tırnak psoriasis olan hastalarda uzun vadeli güvenliğini ve etkinliğini doğrulamak için guselkumab ile ilgili daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Risankizumab, IL-23 inhibitörü grubundaki diğer monoklonal antikordur. Psoriatik tırnak tutulumu olan PsA'lı 647 hastayı inceleyen KEEPSaKE-1 faz III randomize kontrollü bir çalışmada, tırnak üzerindeki etkinliği değerlendirilmiştir. Risankizumab 150 mg tedavi grubundaki hastalarda, 24. haftada ortalama mNAPSI skoru, plaseboya göre daha büyük bir azalma göstermiştir. (%54.1'e karşı %33.7, $p < 0.001$)¹⁰⁷

Biyolojik tedaviler, tırnak psoriasisine yönelik tedavi yöntemlerine umut verici katkı sağlar. Olumsuz olayların görülme sıklığı düşük gibi görünse de, biyolojik ajanların uzun vadeli güvenlik profili henüz bilinmemektedir. Biyolojik tedavinin yüksek maliyeti de rutin kullanımına engel oluşturan bir faktördür.

2.1.8.5. Lazer tedavisi

“LASER” (*Light Amplification by the Stimulated Emission of Radiation*) kelimesi, uyarılmış radyasyon yayılımı ile ışık amplifikasyonuna karşılık gelir ve lazerin ışık oluşturma ile ilgili sürecini tanımlar. Tüm lazer sistemleri; lazer ışığını üretmek için uyarılan bir katı-sıvı veya gaz ortam, uyaran bir enerji kaynağı (pompa istemi), ayna ve dağıtıcı sistem olmak üzere dört önemli bileşenden meydana gelir. Lazer ortamındaki atomlar güç kaynağından gelen enerji ile uyarılır. Uyarılmış atomlardan fotonlar salınır ve optik boşluktaki aynalar arasında yansıtılır. Yansıma esnasında fotonların ve uyarılmış atomların çarpışması sonucu yüksek yoğunlukta ışık üretilir. Bu yoğun ışık yarı geçirgen aynanın tutma seviyesini aştığında ise lazer ışığı olarak dışarı verilir. Lazer ışığı, diğer ışıklardan farklı olarak, monokromatik, aynı fazda, yüksek yoğunlukta ve paralel seyirlidir.¹⁰⁸

Lazerin doku ile etkileşimi dört şekilde gerçekleşir; dokudan dışarıya yansıyabilir (refleksiyon), doku içerisinde dağılabilir, dokudan direkt iletilebilir (transmisyon) veya doku tarafından emilebilir (absorbsiyon). Dokudaki etkileri genellikle absorbe edildiğinde ortaya çıkar. Lazer doku tarafından emildiği zaman fotonlar enerjisini kromofor olarak adlandırılan atomlara veya moleküllere iletir. Kromoforlar, belli dalga boylarında karakteristik absorpsiyon göstererek lazer aktivitesini sağlayan spesifik

hedef moleküllerdir.¹⁰⁹ Derideki üç ana kromofor su, hemoglobin ve melanindir. Ablatif lazerlerin primer kromoforu su, vasküler lazerlerin primer kromoforu hemoglobin, pigment ve epilasyon lazerlerinin primer kromoforu ise melanindir.

Lazerin hemoglobin, melanin ve su gibi hedef moleküller üzerinde selektif etkiyi oluşturmada çeşitli faktörler rol oynar. Bu faktörler arasında ışığın dalga boyu, enerji yoğunluğu, uygulama süresi ve aralığı ile dokunun optik özellikleri yer alır. Lazerlerin dalga boyu aktif katı, sıvı veya gaz ortamına göre belirlenir ve her dalga boyu sadece absorbe olduğu dokuyu etkiler. Lazerin dokudaki penetrasyon derinliği dalga boyu, enerji yoğunluğu ve spot çapına bağlı olarak değişkenlik gösterir.¹¹⁰ Dermatolojide kullanılan lazerler ile ilgili bazı terimler Tablo 6'da yer almaktadır.¹¹

Tablo 6: Dermatolojide kullanılan lazerler ile ilgili bazı terimler.

Tablo	Anlamı	Birimi
Enerji	İş ve enerjinin temel birimi	Joule (J)
Güç	Birim zamanda verilen enerji	Joule/saniye (Watt) (W)
Enerji Akımı (<i>fluens</i>)	Birim yüzeye verilen enerji	J/cm ²
Güç yoğunluğu (<i>irradiance</i>)	Birim yüzeye verilen güç	W/cm ²
Vuru süresi (<i>Pulse Duration</i>)	Lazer ışınına maruz kalınan süre	saniye (s)
Spot büyüklüğü	Lazer ışınının çapı	mm
Kromofor	Dokuda ışığı absorbe eden maddeler	
Termal gevşeme zamanı	Isınan dokunun mevcut ısının yarısını kaybetmesi için gereken süre	saniye (s)

Dermatolojide son yıllarda gerek medikal gerekse kozmetik amaçlarla kullanımı önemli ölçüde artan ve gelişen lazerler, tırnak psoriasis tedavisinde de yer bulmaktadır.

Pulsed Dye lazer (PDL)

Lazerler içinde 595 nm *Pulsed Dye* lazer (PDL), psoriatik tırnak patogenezinde rol oynayan artmış anjiyogenez ve vaskülerite üzerine olan etkisinden dolayı özellikle

tercih edilen bir lazer yöntemidir. Çeşitli klinik araştırmalar ile etkinliği değerlendirilmiştir¹¹¹⁻¹¹⁶ ve genellikle 6 ay boyunca ayda bir kez uygulanması önerilmektedir. PDL monoterapisinin 3 ay boyunca aylık olarak uygulandığı prospektif bir çalışmada, başlangıca göre toplam NAPSİ'de ortalama %44.2 ($p=0,002$) iyileşme tespit edilmiştir.¹¹⁵ PDL ve topikal tazaroten kombinasyonu ile tek başına topikal tazaroten tedavisinin karşılaştırıldığı çalışmada, 6 aylık tedaviden sonra >%75 iyileşme gösteren hastaların yüzdesi kombinasyon grubunda %31.6, monoterapi grubunda %5.3 olarak bulunmuştur. Bu bulgular, kombine tedavinin yararını kanıtlaması açısından önemlidir.¹¹³

PDL'nin fotodinamik tedavi (FDT) ¹¹¹ veya kalsipotriol/betametazon dipropiyonat Kal/BD) köpük¹¹⁷ ile karşılaştırıldığı prospektif çalışmalar da mevcuttur. Fotodinamik tedavi ile PDL'nin karşılaştırıldığı çalışmada hem FDT hem de PDL gruplarında NAPSİ skorunda azalma gösterilmiştir ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.¹¹¹ 20 hastada 12 hafta boyunca Kal/BD köpüğün etkinliğini PDL ile karşılaştıran diğer çalışmada ise Kal/BD köpüğün özellikle tırnak yatağı tutulumu olan hastalarda PDL'den daha etkili olduğu gösterilmiştir.¹¹⁷

PDL tedavisinin en önemli yan etkisi 24 saat sürebilen ağrıdır. Ayrıca tedavi edilen tırnak kıvrımında yanma, peteşi ve geçici hiperpigmentasyon gibi yan etkiler görülebilir. Uzun atım süreli PDL tedavisinde daha fazla yan etki ortaya çıkmaktadır. 6 ms uzun atım süreli PDL ile 0.45 ms kısa atım süreli PDL'yi karşılaştıran bir çalışmada tedavi sonuçları açısından bir fark gösterilmemiştir.^{112,116}

Fraksiyonel Karbondioksit Lazer (FKL)

Karbondioksit lazer, 10.600 nm dalga boyuna sahip, primer kromoforu dokudaki su olan ablatif bir lazerdir. Karbondioksit lazerlerin atım süresi 1 milisaniyeden kısadır. Bir başka ablatif lazer olan Er:YAG lazerde, cm² başına düşen enerji 1-5 mikrometre derinliğe kadar penetre olurken, karbondioksit lazerde 15-50 mikrometre derinliğe ulaşabilmektedir. Karbondioksit lazerin dokuya daha derin penetre olması dermal yeniden yapılanma açısından ER:YAG lazere göre üstünlük sağlamaktadır.¹¹⁸

Ablatif karbondioksit lazer cihazları, kontrolsüz enerji Emilimi ve dağıtımı nedeniyle termal hasar ve skara sebep olmaktadır. Ayrıca lazer sonrasında yoğun ödem, eritem

ve hiperpigmentasyon gibi komplikasyonlara görülebilmektedir. Bu nedenle komplikasyonları azaltmak ve uzun iyileşme süresini kısaltmak amacıyla fraksiyonel lazer (FL) sistemleri geliştirilmiştir.

FL sistemleri, kendilerini diğer lazerlerden ayıran önemli özelliklere sahiptir. Ablatif ve nonablatif lazer teknolojileri “tabakalar” halinde termal ısınma alanları oluştururken, fraksiyonel lazerler “mikrotermal bölgeler” (MTB) adı verilen, çapı 50-150 mikrometre ve derinliği 0-550 mikrometre olan sütunlar şeklinde termal ısınma zonları oluşturur. MTB'lerin bu dikey sütunlarının sayısı, derinliği ve boyutu değişkendir ve cihazın tipine, kullanılan lazerin dalga boyuna, akım enerjisine ve *i-stack* sayısına bağlıdır. Ablatif lazerlerde tüm epidermis hasarlanırken, nonablatif lazerlerde epidermal hasar olmaksızın dermal termal hasar oluşturulur. Fraksiyonel lazerlerde ise, farklı olarak, hem epidermiste hem de dermiste kısmi hasar oluşur. Yani bu lazer sistemi uygulandığında, derinin belli bir kısmına etki eder ve bazı alanlar sağlam kalır. Uygulamadan etkilenen alanda kontrollü hasar oluşturulurken, sağlam bölgedeki hücreler termal hasarın etkilerinin onarılmasında rol oynar. Fraksiyonel lazerlerle her seansta uygulama alanının yaklaşık %15 ila %25'i etkilendiğinden bu lazer sistemlerine 'yarı ablatif lazerler' de denilmektedir.¹¹⁹

Tüm bu nedenlerden dolayı, düşük yan etki profiline sahip, yüksek enerjili FKL, yüz gençleştirme ve dermal yeniden yapılandırmada altın standart olarak kabul edilmektedir. Daha çok kozmetik amaçlı kullanımı mevcut olmakla birlikte akne skarı, keloid, verrü, akrokordon, ksantalezma, aktinik keratoz, seboreik keratoz, stria, vitiligo, sebace hiperplazi, siringom, milium ve rinofima tedavisinde de kullanılmaktadır.¹²⁰

Son zamanlarda dikkat çeken bir diğer endikasyon da FKL'nin topikal ilaç Emilimini arttırmak amacıyla kullanımıdır. Lazer aracılı ilaç Emilimi çoğu topikal formülasyonun hedef dokuda yüksek Emilimini sağlayan, tedavi süresini kısaltan ve daha düşük dozların uygulanma avantajı sayesinde yan etki profilini sınırlandırabilen bir yöntemdir. Tırnağın özel anatomik ve fiziksel özellikleri göz önüne alındığında, topikal bir terapötik ajanın, tırnak plağında, yatağında veya matriksinde etkili ilaç konsantrasyonlarına ulaşması zordur. Bu durum tedavi başarısızlığının önemli nedenlerinden biridir. Bu nedenle FKL, mikrokanallar oluşturarak, tırnak matriksine ve yatağına daha iyi ilaç penetrasyonu sağlamak amacıyla, başta onikomikoz olmak üzere çeşitli tırnak hastalıklarının tedavisinde rutinde kullanılmakta olan bir yöntemdir. Literatürde,

onikomikoz tedavisinde topikal antifungal ajanlarla kombinasyon halinde kullanılan fraksiyonel lazerlerin tırnaklarda belirgin iyileşme sağladığını ve onikomikoz için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Tırnak psoriasis tedavisinde, ilaç penetrasyonunu arttırmak amacıyla FKL'nin topikal ajanlarla kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren çeşitli randomize kontrollü çalışmanın tamamı yakın tarihlerde yayınlanmıştır. Bunlardan ilkinde, FKL ve topikal metotreksat kombinasyonu, intralezyonel metotreksat enjeksiyonu ile karşılaştırılmıştır.⁴ 12 haftalık tedavinin sonunda iki grupta da psoriatik belirtilerde anlamlı klinik iyileşme saptanırken, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak ağrı skorları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak yüksek bir fark bulunmuş ($p < 0.001$), intralezyonel metotreksat enjeksiyonu yapılan tüm hastalar işlemin ağrılı olduğunu bildirmiş, bunların %21.4'ünde de şiddetli ağrı görülmüştür. Buna karşılık lazer grubundaki hastaların %78.5'i hiç ağrı bildirmezken, %35.7'sinde sadece hafif ağrı kaydedilmiştir. Ağrı olmaması lazer tedavisinin önemli bir avantajıdır ve tedavi edilen hastalar gelecekte nüks olması durumunda tedaviyi tekrarlamayı kabul etmişlerdir. Enjeksiyon grubundaki hastaların 5 tanesinde tırnak altı hematoma görüldürken, lazer grubunda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.⁴

Benzer bir diğer çalışmada, fraksiyonel lazer yardımcı triamsinolon asetonid ile intralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu karşılaştırılmıştır.⁵ 12 haftalık tedavi sonunda her iki tedavi yönteminde de tırnak matriksi ve tırnak yatağı psoriasis belirtilerinde anlamlı bir iyileşme sağlanmış, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Fraksiyonel lazer yardımcı triamsinolon asetonid, intralezyonel enjeksiyona göre anlamlı olarak daha düşük ağrı skorları ($p = 0.03$) ve daha yüksek hasta memnuniyeti ($p = 0.007$) ile ilişkilendirilmiştir.⁵

FKL ve topikal tazaroten kombinasyonunun tek başına tazaroten ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6. ayda toplam mNAPSI skorlarındaki ortalama yüzde azalma, kombinasyon tedavisinde %48.15 iken yalnızca topikal tazaroten tedavisinde %31.48 olarak saptanmıştır ($p < 0.001$).⁶

Bu çalışmaların aksine, FKL ve Kal/BD köpüğün kombinasyonunun tek başına Kal/BD köpük ile karşılaştırıldığı bir çalışmada, 6. ayda iyileşme açısından her iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.⁷

Psoriatik tırnak tedavisinde fraksiyonel lazer kullanımı, minimal invaziv özelliği, sistemik ilaç kullanımının mümkün olmadığı durumlarda bir seçenek oluşturması, topikal ajanların etkinliğini artırması gibi avantajlarıyla öne çıkan güncel bir tedavi yöntemidir. Bildiğimiz kadarıyla, FKL'nin, psoriasis tedavisinde kullanılan bir ajan olan topikal takrolimus ile kombinasyonunun etkinliği daha önce araştırılmamıştır. Bu çalışmada amaç, güncel tedavide, kılavuz bilgisi dahilinde kullanılan bir ajan olan takrolimusun etkinliğinin artırılmasında FKL'nin etkinliğini araştırmaktır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ağustos 2023 ile Mart 2024 tarihleri arasında Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na yeni başvuran veya psoriasis polikliniğinde takip edilmekte olan hastalar arasından klinik olarak tırnak psoriasis tanısı alan ve gerekli kriterleri taşıyan 17 hasta dahil edildi. Bu çalışma; prospektif, randomize, tek kör, hasta içi karşılaştırmalı bir klinik araştırma olarak tasarlandı.

3.1. Hasta Seçimi

3.1.1. Araştırmaya dahil etme kriterleri:

- En az 18 yaşında olmak
- Doğrulanmış psoriatik tırnak tanısı ve en az iki ayrı el tırnağı için mNAPSI ≥ 3 ve/veya Hekimin Global Değerlendirmesi (*Physician Global Assessment*, HeGD) ≥ 2 olmak
- Sistemik tedavi almıyor olmak veya sistemik tedavi alıyorsa da en az 6 aydır stabil sistemik tedavi (fototerapi ve sistemik ilaç) alıyor olmak
- Karbondioksit lazer tedavisi için bilgilendirilmiş onam ve fotoğraf onam formunu imzalamış olmak

3.1.2. Araştırmadan hariç tutulma kriterleri:

- Gebeler
- Çalışmadan önceki son 4 hafta içinde tırnak ünitesine topikal antipsoriatik tedavi kullanmış olmak
- Son 6 ay içinde sistemik tedavi başlanmış / tedavi değişimi yapılmış olmak
- Sadece ayak tırnaklarında tırnak psoriasis mevcut olmak
- Potasyum hidroksit incelemede onikomikoz açısından pozitiflik saptanmış olmak

3.1.3. Araştırmadan çıkartılma kriterleri:

- Lazer tedavisinin uygulandığı tırnaklarda, ilk lazer uygulamasından sonra herhangi bir vizitte hastalık şiddetinde artış (köbnerizasyon) olması

3.2. Araştırmanın Uygulanışı

Dahil etme kriterlerini karşılayan hastalara çalışmanın amacı ve uygulanışı hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden ve lazer tedavisi için hastaneye gelebilecek hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu için sözlü ve yazılı onay alındı (bkz. Ek-1). Ayrıca sözlü ve yazılı fotoğraf onamı alındı (bkz. Ek-2) ve tüm el tırnaklarının klinik fotoğrafları çekildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların; adı, soyadı, yaşı, cinsiyeti, iletişim bilgileri, sistemik tedavi öyküsü, sürekli kullandığı ilaçları, psoriasis süresi, tırnak değişikliklerinin süresi, psoriasis için daha önce kullandığı tedavilere ait bilgiler, artrit varlığı, ailede psoriasis öyküsü ve tutulan el tırnak sayısı Ek-3'te izlenen "Hasta Takip Formu"na kaydedildi.

Tüm el tırnakları mNAPSI skoru ve HeGD kullanılarak tek dermatolog (DSG) tarafından değerlendirildi. Hastaların el tırnakları arasından, mNAPSI skoru ≥ 3 ve/veya HeGD ≥ 2 olan tırnaklar çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen tırnakların bir kısmına FKL ve topikal takrolimus tedavisi, bir kısmına da sadece topikal takrolimus tedavisi uygulandı. FKL tedavisinin hangi tırnaklara uygulanacağı hasta tarafından kapalı zarf seçme yöntemiyle belirlendi.

3.3. Tedavi Öncesi Hazırlık ve Tedavi Protokolü

Fraksiyonel CO2 lazer tedavisi uygulanacak tırnakların tırnak plağı ve kıvrımlarına, lazer tedavisinden önce lidokain içeren topikal anestezi krem sürüldü. Topikal anestezi kremin etkinliğini arttırmak amacı ile 30 dakika süreyle oklüzyon yapıldı. Lazer uygulaması öncesinde, topikal anestezi krem uygulandığı alandan temizlendi. Temizlenen bölge antiseptik solüsyon ile silindi ve kurulandı.

3.3.1. Fraksiyonel karbondioksit lazer tedavisi

Lazer uygulaması, Marmara Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Lazer Ünitesi'nde bulunan FRAXIS FRX-C1 CO2 model fraksiyonel karbondioksit lazer ile gerçekleştirildi. FKL, hasta tarafından kapalı zarf yöntemiyle rastgele seçilen tırnaklara 0., 4. ve 8. haftalarda olmak üzere toplam 3 seans uygulandı. Lazer uygulama parametreleri, tırnak plağına 30 mJ atım enerjisinde, *istack -2, distance 1 mm*; proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarına 30 mJ atım enerjisinde, *istack-1, distance 1 mm* şeklindeydi. Tırnak kıvrımına ve plağına FKL uygulaması sonrası oluşan mikrokanalların görüntüsü Şekil 6'da görülmektedir.

3.3.2. Takrolimus tedavisi

Takrolimus %0.1 merhem, FKL uygulanmış ve uygulanmamış el tırnaklarına toplamda 12 hafta süreyle günde iki kez uygulandı. Hastalara merhemi doğrudan etkilenen tırnaklara uygulamaları ve tırnak plağını, tırnak kıvrımlarını ve çevresindeki deriyi kaplayacak şekilde dağıtmaları söylendi. Takrolimus %0.1 merhem tüpleri, kullanılan ilaç miktarını izlemek için başlangıçta ve tedavi sonunda hassas tartı ile tartıldı. Lazer tedavisi 8. haftada tamamlanırken, takrolimus uygulaması 12 haftaya kadar sürdürüldü.

12 haftalık tedaviden sonraki 4. haftada (başlangıca göre 16. haftada) hastalar tekrar değerlendirildi. 16. haftada başlangıca göre anlamlı düzelme görülen hastalar, eğer isterlerse, lazer tedavisine, tüm etkilenen tırnakları içerecek şekilde devam edildi. Ancak 16.haftadan sonra yapılan bu uygulamalar araştırma kapsamına alınmadı.



Şekil 6. Tırnak kıvrımına ve plağına FKL uygulaması sonrası oluşan mikrokanalların görüntüsü.

3.4. Değerlendirme Ölçütleri

3.4.1. Etkinlik değerlendirmesi

Tüm tırnakların klinik fotoğrafları tüm kontrollerde çekildi ve klinik yanıt, bazal, 4, 8, 12 ve 16. haftalarda mNAPSI skoru ve HeGD kullanılarak, hangi tırnağa hangi tedavinin uygulandığını bilmeyen aynı dermatolog (DSG) tarafından değerlendirildi. Modifiye NAPSI skorları; tırnak matriksi, tırnak yatağı ve her tırnağın toplamı için hesaplandı (bkz. Ek-4) Mümkün olan en yüksek puan tırnak matriksi için 8, tırnak yatağı için 6 olmak üzere tüm tırnak için 14'tü. HeGD, 0 ila 4 arasında bir ölçekte puanlandı. (0: Temiz, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli, 4: Çok şiddetli) (bkz. Ek-5)

Hastalar ise, klinik yanıtı, tedavi edilen her bir tırnak için, bazal, 4, 8, 12 ve 16. haftalarda Hastanın Global Değerlendirmesini (HaGD) kullanarak değerlendirdi. HaGD, 0 ila 4 arasında bir ölçekte puanlandı. (0: Temiz, 1: Hafif, 2: Orta, 3: Şiddetli, 4: Çok şiddetli) (bkz. Ek-5)

3.4.2. Ağrı ve yan etki değerlendirmesi

Lazer uygulaması sırasındaki ağrı şiddeti, hastalar tarafından; ağrı yok, hafif, orta, şiddetli veya çok şiddetli olacak şekilde 0 ila 4 arasında puanlandı. Ağrı dışındaki yan etkiler (kızarıklık, şişlik, köbnerizasyon, enfeksiyon, kanama) her vizitte kaydedildi.

3.5. Çalışmanın Sonlanım Noktaları

3.5.1. Birincil sonlanım noktası:

Lazer ve topikal takrolimus kombinasyonu ya da tek başına topikal takrolimus uygulanan tırnaklarda;

- Başlangıca kıyasla 12. haftada mNAPSI'deki ortalama yüzde değişim oranları

3.5.2. İkincil sonlanım noktaları:

Lazer ve topikal takrolimus kombinasyonu ile topikal takrolimus uygulanan tırnaklarda;

- Başlangıca kıyasla 12. haftada mNAPSI skorunda $\geq$ %50 düzelme gösteren tırnak oranı
- Başlangıca kıyasla 12. haftada mNAPSI skorunda $\geq$ %75 düzelme gösteren tırnak oranı
- Başlangıca kıyasla 16. haftada mNAPSI skorunda $\geq$ %50 düzelme gösteren tırnak oranı
- Başlangıca kıyasla 16. haftada mNAPSI skorunda $\geq$ %75 düzelme gösteren tırnak oranı
- 12. ve 16. haftada HeGD 0-1 olan tırnak oranları
- 12. ve 16. haftada HaGD 0-1 olan tırnak oranları

3.6. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz SPSS programı versiyon 28 kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama, standart sapma (SS), minimum (min), maksimum (maks) değerler, ortanca, çeyrekler arası açıklığı (ÇA) ile sunuldu. Kategorik veriler frekans ve yüzde ile gösterildi. Verinin dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov normalite testi ile histogram grafikleri kullanıldı. Bazal tırnak skorlarının seanslar arasındaki fark Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. Her iki tedavi grubu arasında karşılaştırma yapmak için ise Mann-Whitney (MWU) testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ kabul edildi.

3.7. Etik Kurul Onayı

Bu araştırma, 14.07.2023 tarihinde Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 09.2023.939 protokol kodu ile onaylanmıştır. (bkz Ek-6)

4.BULGULAR

4.1. Hastaların Özellikleri

Çalışmaya 6 kadın (%35.3), 11 erkek (%64.7) olmak üzere toplam 17 hasta dahil edildi. Hastaların yaşı ortalama 38.2 ± 10.9 yıl olup, 22 ile 59 arasında değişmekteydi.

On beş hastada (%88.2) eşlik eden deri psoriasis, 2 hastada ise izole tırnak psoriasis mevcuttu. İzole tırnak psoriasis olan 2 hastanın tanısı histopatoloji ile doğrulanmıştı. Altı hastada (%35.3) aynı zamanda psoriatik artrit mevcuttu. Psoriasis hastalık süresi ortalama 15 yıl olup, 1 yıl ile 35 yıl arasında değişmekteydi. Tırnak tutulum süresi ise ortalama 7 yıl olup, 6 ay ile 35 yıl arasında değişmekteydi.

Bazal değerlendirmede, 17 hastadan 3'ü (%17.7) psoriasis yönelik olarak sadece topikal tedavi, 10'u (%58.8) ise sistemik tedavi almaktaydı. Sistemik tedavi alan hastaların hepsinde deri psoriasis mevcuttu. 6 hasta biyolojik tedavi (dördü iksekizumab, ikisi ustekinumab), 5 hasta konvansiyonel tedavi (dördü metotreksat, biri asitretin) almaktaydı (Tablo 7). Sistemik tedavi almakta olan hastalarda, çalışmaya dahil etme kriterlerinde de belirtilmiş olduğu gibi son 6 ay içinde tedavide herhangi bir değişim yapılmamıştı.

Tablo 7. Hastaların güncel tedavileri (n:17).

	n	%
Topikal	3	%17.7
Biyolojik	6*	%35.3
Konvansiyonel	5*	%29.4
Tedavi yok	4	%23.5
* Bir hasta aynı anda iksekizumab ve metotreksat kullanmaktaydı.		

Hastaların 4'ünde (%23.5) ek hastalık (hipertansiyon, astım, aort yetersizliği, tromboemboli öyküsü) mevcuttu.

Hastaların demografik verileri ve klinik özellikleri Tablo 8'de gösterilmektedir.

Tablo 8. Hastaların özellikleri (n=17).

	Ortalama+SS	Ortanca (ÇA)	
Yaş (yıl)	38.2 ± 10.9	39.0 (19)	
Psoriasis hastalık süresi (yıl)	14.1 ± 9.5	15.0 (16)	
Tırnak tutulum süresi (yıl)	9.8 ± 9.8	7.0 (16)	
Vücut kitle indeksi (VKİ) (kg/m2)	26.8 ± 3.5	26.7 (5.8)	
n		%	
Cinsiyet	Kadın	6	35.3
	Erkek	11	64.7
Eklem tutulumu	Var	6	35.3
	Yok	11	64.7
Ek hastalık	Var	4	23.5
	Yok	13	76.5
Geçmişte alınan tedaviler	Topikal tedavi	17	100
	Metotreksat	9	52.9
	Siklosporin	3	17.6
	Asitretin	2	11.8
	Adalimumab	1	5.9
	İksekizumab	1	5.9
	İnfliksimab	1	5.9
	Sertolizumab	1	5.9
	Ustekinumab	1	5.9
	Fototerapi	4	23.5
	İntralezyonel metotreksat	1	5.9
Aile öyküsü	Var	7	41.2
	Yok	10	58.8
Sigara	Var	10	58.8
	Yok	7	41.2
Alkol	Var	9	52.9
	Yok	8	47.1

On yedi hastanın 170 tırnağının 150'sinde tırnak psoriasis bulguları mevcuttu. 150 tırnağın 120'si dahil etme kriterlerine (mNAPSI ≥ 3 ve/veya HeGD ≥ 2) uygun olup, çalışmaya alındı. 62 tırnağa tek başına topikal takrolimus, 58 tırnağa ise topikal takrolimus ve FKL kombinasyon tedavisi uygulandı.

120 tırnaktaki bulgular içerisinde en sık görüleni onikoliz (%80.8) idi. Bunu sırasıyla *pitting* (%64.2) ve subungual hiperkeratoz (%54.2) takip etmekteydi. En az görülen klinik bulgu ise lunulada kırmızı leke (%4.2) oldu (Tablo 9).

Tablo 9. Çalışmaya dahil edilen 120 tırnakta görülen bazal bulgular.

	n	%
Onikoliz	97	80.8
<i>Pitting</i>	77	64.2
Subungual hiperkeratoz	65	54.2
Ufalanma	54	45.0
<i>Splinter</i> hemoraji	50	41.7
<i>Oil drop</i>	45	37.5
Lökonişi	25	20.8
Lunulada kırmızı leke	5	4.2

Topikal takrolimus ve topikal takrolimus + FKL kombine tedavisi uygulanan tırnaklar arasında bazal mNAPSI matriks, yatak ve toplam skorları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla $p=0.375$; $p= 0.665$; $p= 0.147$). Her iki tedavi grubundaki tırnakların skorları Tablo 10'da görülmektedir.

Tablo 10. Topikal takrolimus ve topikal takrolimus + FKL tedavisi uygulanan tırnaklardaki bazal skorlar.

	Takrolimus (n=62)		Takrolimus + FKL (n=58)	
	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)	Ortalama $\pm$ SS	Ortanca (min-maks)
mNAPSI matriks*	2.18 $\pm$ 1.73	2.0 (0-6)	2.45 $\pm$ 1.78	2.5 (0-6)
mNAPSI yatak**	3.37 $\pm$ 1.50	3.0 (0-6)	3.50 $\pm$ 1.64	4.0 (0-6)
mNAPSI toplam***	5.55 $\pm$ 1.69	5.0 (3-9)	5.95 $\pm$ 1.66	6.0 (3-10)
* mNAPSI matriks skoru bir tırnak için 0-8 arasında değişmektedir. ** mNAPSI yatak skoru bir tırnak için 0-6 arasında değişmektedir. ***mNAPSI toplam skoru bir tırnak için 0-14 arasında değişmektedir.				

HeGD ile tedavi öncesinde, çalışmaya dahil edilen 120 tırnağın 34'ü (%28.3) orta şiddette, 72'si (%60.0) şiddetli, 14'ü (%11.7) ise çok şiddetli olarak değerlendirildi. İki tedavi grubu arasında başlangıç HeGD ve HaGD skorları açısından anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla p=0.904; p=0.790). Bazal HeGD ve HaGD skorları Tablo 11'de gösterilmektedir.

Tablo 11. Takrolimus ve takrolimus + FKL uygulanan tırnaklarda bazal HeGD ve HaGD skorları.

	HeGD		HaGD	
	Takrolimus (n=62)	Takrolimus + FKL (n=58)	Takrolimus (n=62)	Takrolimus + FKL (n=58)
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
0 (Temiz)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	2 (%3.2)	0 (%0.0)
1 (Hafif)	0 (%0.0)	0 (%0.0)	3 (%4.8)	2 (%3.4)
2 (Orta)	17 (%27.4)	17 (%29.3)	11 (%17.7)	14 (%24.1)
3 (Şiddetli)	38 (%61.3)	34 (%58.6)	21 (%33.9)	21 (%36.2)
4 (Çok Şiddetli)	7 (%11.3)	7 (%12.1)	25 (%40.3)	21 (%36.2)

4.2. Topikal Takrolimus ve Topikal Takrolimus + FKL Tedavi Sonuçları

Topikal takrolimus tedavisi uygulanan tırnaklarda toplam mNAPSI skoru bazalde 5.55 ± 1.69 iken, 4 hafta sonra 5.39 ± 1.55 , 8 hafta sonra 5.06 ± 1.49 , 12 hafta sonra ise 4.48 ± 1.38 oldu (Tablo 12). Skordaki düşüş 8. ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0.017$; $p<0.001$).

Topikal takrolimus tedavisi uygulanan tırnaklarda tırnak matriks mNAPSI skoru bazalde 2.18 ± 1.73 iken, 4 hafta sonra 1.84 ± 1.42 , 8 hafta sonra 1.65 ± 1.58 , 12 hafta sonra ise 1.32 ± 1.36 oldu (Tablo 12). Tırnak matriksi mNAPSI skorundaki azalma 8. ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p = 0.006$; $p<0.001$).

Topikal takrolimus tedavisi uygulanan tırnaklarda tırnak yatağı mNAPSI skoru bazalde 3.37 ± 1.50 iken, 4 hafta sonra 3.56 ± 1.48 , 8 hafta sonra 3.42 ± 1.57 , 12 hafta sonra ise 3.16 ± 1.60 oldu. Tırnak yatağı mNAPSI skoru açısından, herhangi bir değerlendirme noktasında, istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı (Tablo 12).

Topikal takrolimus tedavisinin tek tek tırnak bulguları üzerindeki etkisi incelendiğinde; tırnak plağı ufalanma skorunda 8. ve 12. haftada ($p=0.005$; $p<0.001$), *pitting* ve subungual hiperkeratoz skorunda ise 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü (sırasıyla $p=0.022$; $p=0.029$). Onikoliz ve *splinter* hemoraji üzerinde istatistiksel anlamlılık düzeyinde bir azalma saptanmadı (Tablo 13).

Topikal takrolimus, HeGD ve HaGD skorlarında da bazale göre 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağladı ($p<0.001$; $p=0.004$).

Topikal takrolimus + FKL kombine tedavisi uygulanan tırnaklarda toplam mNAPSI skoru bazalde 5.95 ± 1.66 iken 4 hafta sonra 4.71 ± 1.61 , 8 hafta sonra 4.48 ± 1.68 , 12 hafta sonra ise 3.47 ± 1.36 oldu (Tablo 12). Skordaki düşüş 4. hafta, 8. hafta ve 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$).

Topikal takrolimus + FKL kombine tedavisi uygulanan tırnaklarda tırnak matriks mNAPSI skoru bazalde 2.45 ± 1.78 iken 4 hafta sonra 1.57 ± 1.29 , 8 hafta sonra 1.43 ± 1.45 , 12 hafta sonra ise 1.03 ± 1.18 oldu (Tablo 12). Tırnak matriksi mNAPSI

skorundaki azalma 4., 8. ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$).

Topikal takrolimus + FKL kombine tedavisi uygulanan tırnaklarda tırnak yatağı mNAPSI skoru bazalde 3.50 ± 1.64 iken 4 hafta sonra 3.14 ± 1.68 , 8 hafta sonra 3.05 ± 1.68 , 12 hafta sonra ise 2.45 ± 1.34 oldu (Tablo 12). Tırnak yatağı mNAPSI skorunda 4., 8. ve 12. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma saptandı (sırasıyla $p=0.034$; $p=0.011$; $p<0.001$).

Tırnak bulguları tek tek değerlendirildiğinde; topikal takrolimus + FKL kombine tedavisi ile başlangıca kıyasla, 4.hafta, 8.hafta ve 12. haftada *pitting* ve tırnak plağında ufalanma skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma olduğu görüldü ($p<0.001$). 8. hafta ve 12.haftada subungual hiperkeratoz, 12.haftada ise onikoliz ve *splinter* hemoraji skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptandı. Bununla birlikte, *oil drop* skoru üzerinde, herhangi bir değerlendirme noktasında istatistiksel olarak anlamlı bir azalma saptanmadı (Tablo 13).

Topikal takrolimus + FKL, HeGD ve HaGD skorlarında da bazale göre 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma sağladı ($p<0.001$).

Topikal takrolimus ve takrolimus + FKL kombinasyon tedavisi uygulanan tırnaklarda, haftalara göre tırnak skorları Tablo 12’de, tek tek tırnak bulguları üzerinde ortaya çıkan değişimler ise Tablo 13’te gösterilmektedir.

Tablo 12. Tedavi gruplarının mNAPSI toplam, yatak ve matrix skorlarının bazale kıyasla haftalara göre karşılaştırılması ve iki tedavi grubunun karşılaştırılması.

	Bazal		4. hafta		8.hafta		12.hafta		16.hafta	
	Ortanca (ÇA) Ortalama ± SS		Ortanca (ÇA) Ortalama ± SS	<i>p</i> ^{**}	Ortanca (ÇA) Ortalama ± SS	<i>p</i> ^{**}	Ortanca (ÇA) Ortalama ± SS	<i>p</i> ^{**}	Ortanca (ÇA) Ortalama ± SS	<i>p</i> ^{**}
mNAPSI matrisi										
Takrolimus (n:62)	2.0 (2) 2.18 ± 1.73		2.0 (2) 1.84 ± 1.42	0.067	2.0 (2) 1.65±1.58	0.006	1.0 (2) 1.32 ± 1.36	<0.001	1.0 (2) 1.34±1.22	<0.001
Takrolimus+ FKL (n:58)	2.5 (3) 2.45 ± 1.78		1.0 (2) 1.57±1.29	<0.001	1.0 (2) 1.43 ± 1.45	<0.001	1.0 (2) 1.03 ± 1.18	<0.001	1.0 (2) 1.12 ± 1.31	<0.001
<i>p</i> [*]	0.375		0.314		0.466		0.246		0.181	
mNAPSI yatak										
Takrolimus (n:62)	3.0 (3) 3.37 ± 1.50		4.0 (3) 3.56 ± 1.48	0.200	4.0 (3) 3.42 ± 1.57	0.644	3.0 (3) 3.16 ± 1.60	0.322	4.0 (3) 3.42 ± 1.54	0.661
Takrolimus+ FKL (n:58)	3.0 (2) 3.50 ± 1.64		3.0 (2) 3.14 ± 1.68	0.034	3.0 (2) 3.05 ± 1.68	0.011	2.0 (2) 2.45 ± 1.34	<0.001	3.0 (2) 2.93 ± 1.62	0.002
<i>p</i> [*]	0.665		0.191		0.244		0.010		0.070	
mNAPSI toplam										
Takrolimus (n:62)	5.0 (2) 5.55 ± 1.93		5.0 (2) 5.39 ± 1.55	0.412	5.0 (2) 5.06 ± 1.83	0.017	5.0 (2) 4.48 ± 1.38	<0.001	5.0 (2) 4.76 ± 1.51	0.003
Takrolimus+ FKL (n:58)	6.0 (2) 5.95 ± 1.66		5.0 (2) 4.71 ± 1.61	<0.001	5.0 (3) 4.48 ± 1.68	<0.001	4.0 (2) 3.47 ± 1.36	<0.001	4.0 (2) 4.05 ± 1.75	<0.001
<i>p</i> [*]	0.147		0.059		0.111		<0.001		0.009	
*MWU testi uygulanmıştır.										
**Wilcoxon testi (bazal değere göre) uygulanmıştır.										

Tablo 13. Psoriatik tırnak bulgularının tedavi gruplarında haftalara göre değişimi.

	Takrolimus (n:62)		Takrolimus + FKL (n:58)		
	Ortanca (ÇA)	p*	Ortanca (ÇA)	p*	p**
Pitting					
Bazal	1.0 (2)		1.0 (2)		0.219
4.hafta	1.0 (2)	0.283	1.0 (2)	<0.001	0.687
8.hafta	1.0 (2)	0.083	1.0 (1)	<0.001	0.706
12.hafta	1.0 (1)	0.022	0.0 (1)	<0.001	0.144
Ufalanma					
Bazal	0.0 (2)		0.0 (2)		0.781
4.hafta	0.0 (1)	0.057	0.0 (1)	<0.001	0.586
8.hafta	0.0 (0)	0.005	0.0 (0)	<0.001	0.820
12.hafta	0.0 (0)	<0.001	0.0 (0)	<0.001	0.566
Onikoliz					
Bazal	2.0 (2)		2.5 (2)		0.940
4.hafta	3.0 (1)	0.110	2.0 (2)	0.623	0.313
8.hafta	3.0 (1)	0.488	2.0 (2)	0.427	0.351
12.hafta	2.0 (2)	0.079	2.0 (1)	0.002	0.071
Subungual hiperkeratoz					
Bazal	1.0 (1)		1.0 (1)		0.981
4.hafta	1.0 (1)	0.819	0.0 (1)	0.059	0.191
8.hafta	0.0 (1)	0.251	0.0 (1)	0.012	0.321
12.hafta	0.0 (1)	0.029	0.0 (1)	<0.001	0.280
Splinter Hemoraji					
Bazal	0.0 (1)		0.0 (1)		0.619
4.hafta	0.0 (1)	0.275	0.0 (1)	0.108	0.954
8.hafta	0.0 (1)	0.819	0.0 (1)	0.346	0.930
12.hafta	0.0 (1)	0.819	0.0 (0)	0.007	0.040
Oil drop					
Bazal	0.0 (1)		0.00 (1)		0.220
4.hafta	1.0 (1)	0.025	0.00 (1)	0.527	0.353
8.hafta	0.0 (1)	0.414	0.00 (1)	0.090	0.403
12.hafta	0.0 (1)	0.221	0.00 (1)	0.052	0.235
p* Wilcoxon testi (bazal değere göre) uygulanmıştır.					
p** MWU testi uygulanmıştır.					

İki tedavi grubu birbiriyle karşılaştırıldığında, 12. haftada bazale kıyasla mNAPSI toplam skorundaki ortalama azalma yüzdesinin, FKL/topikal takrolimus kombinasyon tedavisi ile topikal takrolimuse göre istatistiksel anlamlı düzeyde daha fazla olduğu görüldü (%40.1'e karşı %15.3) ($p<0.001$).

Tırnak matriks mNAPSI skoru açısından 4.hafta, 8.hafta ve 12.haftada topikal takrolimus ve FKL/topikal takrolimus tedavisi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p=0.314$; $p=0.466$; $p=0.246$). Tırnak yatağı mNAPSI skoru açısından ise 4.hafta ve 8.haftada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yok iken ($p=0.191$; $p=0.244$); 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.010$) (Tablo 12).

Tedavi 12. haftaya kadar devam etmekle birlikte hastalar 16. haftaya kadar izlendi. Bazale göre karşılaştırıldığında 12. ve 16. haftada tedavi gruplarında mNAPSI $\geq\%50$ ve $\geq\%75$ düzelme gösteren tırnak oranları Tablo 14'te görülmektedir.

Tablo 14. Tedavi gruplarında bazale kıyasla 12. ve 16. haftada mNAPSI $\geq\%50$ ve $\geq\%75$ düzelme gösteren tırnak oranları.

		mNAPSI matriks		mNAPSI yatak		mNAPSI toplam	
		$\geq\%50$	$\geq\%75$	$\geq\%50$	$\geq\%75$	$\geq\%50$	$\geq\%75$
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
12. hafta	Takrolimus (n:62)	25 (%41.6)	11 (%17.7)	6 (%9.6)	3 (%4.8)	6 (%9.6)	2 (%3.2)
	Takrolimus + FKL (n:58)	31 (%53.4)	20 (%34.4)	19 (%32.7)	7 (%12.0)	25 (%43.1)	8 (%13.7)
16.hafta	Takrolimus (n:62)	24 (%38.7)	11 (%17.7)	8 (%12.9)	2 (%3.2)	6 (%9.6)	2 (%3.2)
	Takrolimus + FKL (n:58)	30 (%51.7)	22 (%37.9)	13 (%22.4)	5 (%8.6)	18 (%31.0)	5 (%8.6)

HeGD skorları değerlendirildiğinde, 4. hafta, 8. hafta, 12. hafta ve 16. haftada iki tedavi grubu arasında, kombine tedavi lehine anlamlı fark saptandı (sırasıyla $p<0.001$; $p=0.015$; $p<0.001$; $p=0.029$).

Tedavi gruplarında, 12. ve 16. haftada HeGD ve HaGD skorları 0-1'e ulaşan tırnak oranları Tablo 15'te görülmektedir.

Tablo 15. 12.hafta ve 16. haftada tedavi gruplarında HeGD ve HaGD skorları 0-1'e ulaşan tırnak oranları.

		HeGD		HaGD	
		0 (Temiz) n (%)	1 (Hafif) n (%)	0 (Temiz) n (%)	1 (Hafif) n (%)
12. hafta	Takrolimus (n:62)	0 (%0.0)	3 (%4.8)	0 (%0.0)	5 (%8.1)
	Takrolimus + FKL (n:58)	0 (%0.0)	17 (%29.3)	3 (%5.2)	9 (%15.5)
16.hafta	Takrolimus (n:62)	0 (%0.0)	5 (%8.1)	4 (%6.5)	6 (%9.7)
	Takrolimus + FKL (n:58)	0 (%0.0)	17 (%29.3)	3 (%5.2)	9 (%15.5)

4.3. Yan Etkiler

Hastaların hiçbirinde kızarıklık, şişlik, köbnerizasyon, enfeksiyon, kanama gibi yan etkiler izlenmedi. Sadece 1 hastanın 4. hafta kontrolünde FKL uygulanan sağ baş parmağında yeşilimsi renk değişikliği saptandı. Bu yeşil rengin, 8. haftada distale doğru ilerlediği ve 12. haftada kaybolduğu görüldü (Şekil 7). Bu durumun eksojen madde birikimine bağlı olduğu düşünüldü.



Şekil 7. FKL uygulanan bir tırnakta 4. haftada görülen ve zamanla distale doğru ilerleyen yeşilimsi renk değişikliği.

FKL uygulaması sırasındaki ağrı şiddeti değerlendirildiğinde, ilk seansta 9 hasta (%52.9) hiç ağrı duymadığını, 7 hasta (%41.2) hafif şiddette, 1 hasta (%5.9) ise orta şiddette ağrı hissettiğini belirtti. İkinci seansta 10 hasta (%58.8) ve üçüncü seansta 8 hasta (%47.1) hiçbir ağrı tarif etmedi. Hastaların hiçbirisi, şiddetli veya çok şiddetli ağrı tanımlamadı (Tablo 16). Yan etki nedeniyle tedaviyi bırakan hasta olmadı.

Tablo 16. Fraksiyonel karbondioksit lazer uygulaması sırasında ağrı skorları (n=17).

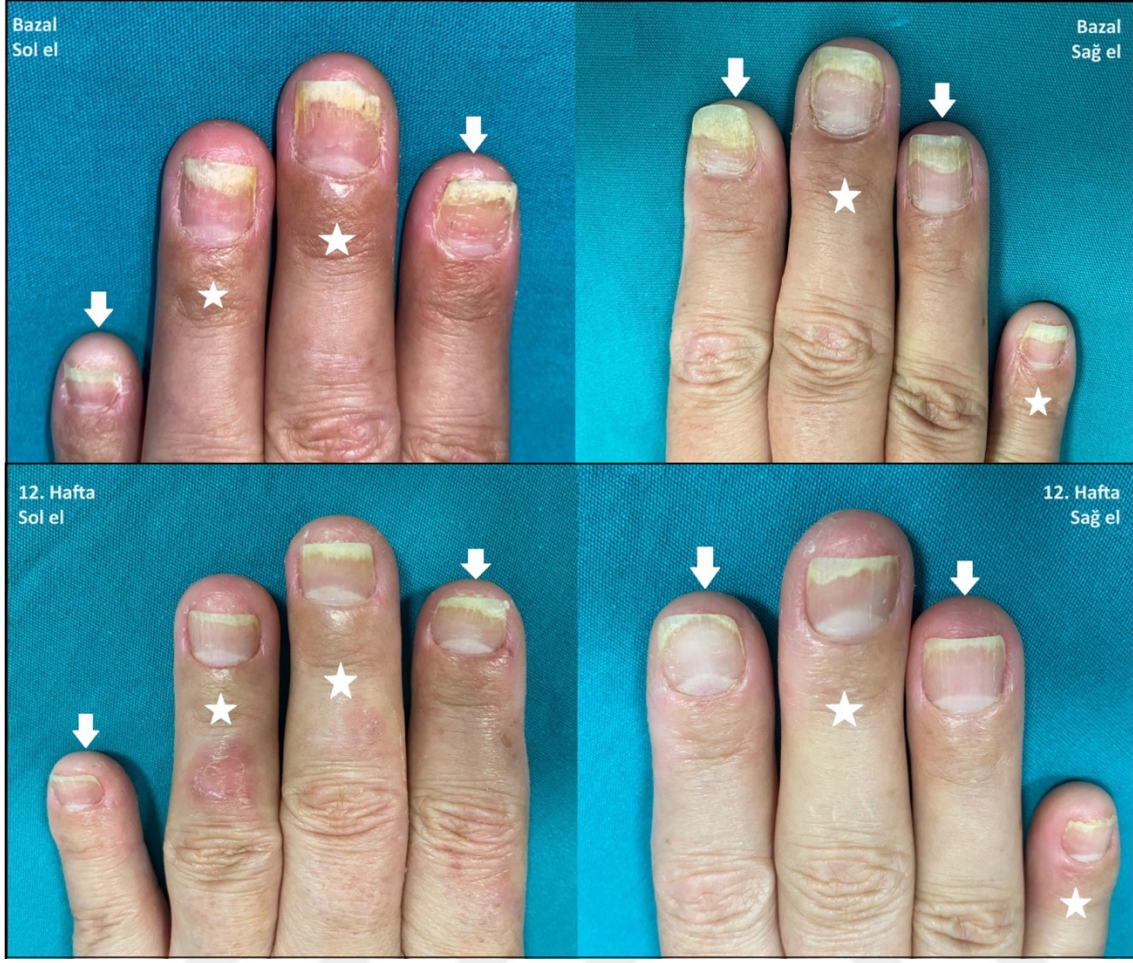
	1.Seans (0.hafta)		2.Seans (4.hafta)		3.Seans (8.hafta)	
Ağrı skoru	n	%	n	%	n	%
0	9	52.9	10	58.8	8	47.1
1	7	41.2	6	35.3	8	47.1
2	1	5.9	1	5.9	1	5.9
3	0	0.0	0	0.0	0	0.0
4	0	0.0	0	0.0	0	0.0



Şekil 8. 12 aydır sistemik metotreksat kullanmasına rağmen dirençli tırnak lezyonları olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü. (Ok: FKL+ topikal takrolimus kombinasyonu uygulanan tırnak, yıldız: sadece topikal takrolimus verilen tırnak)



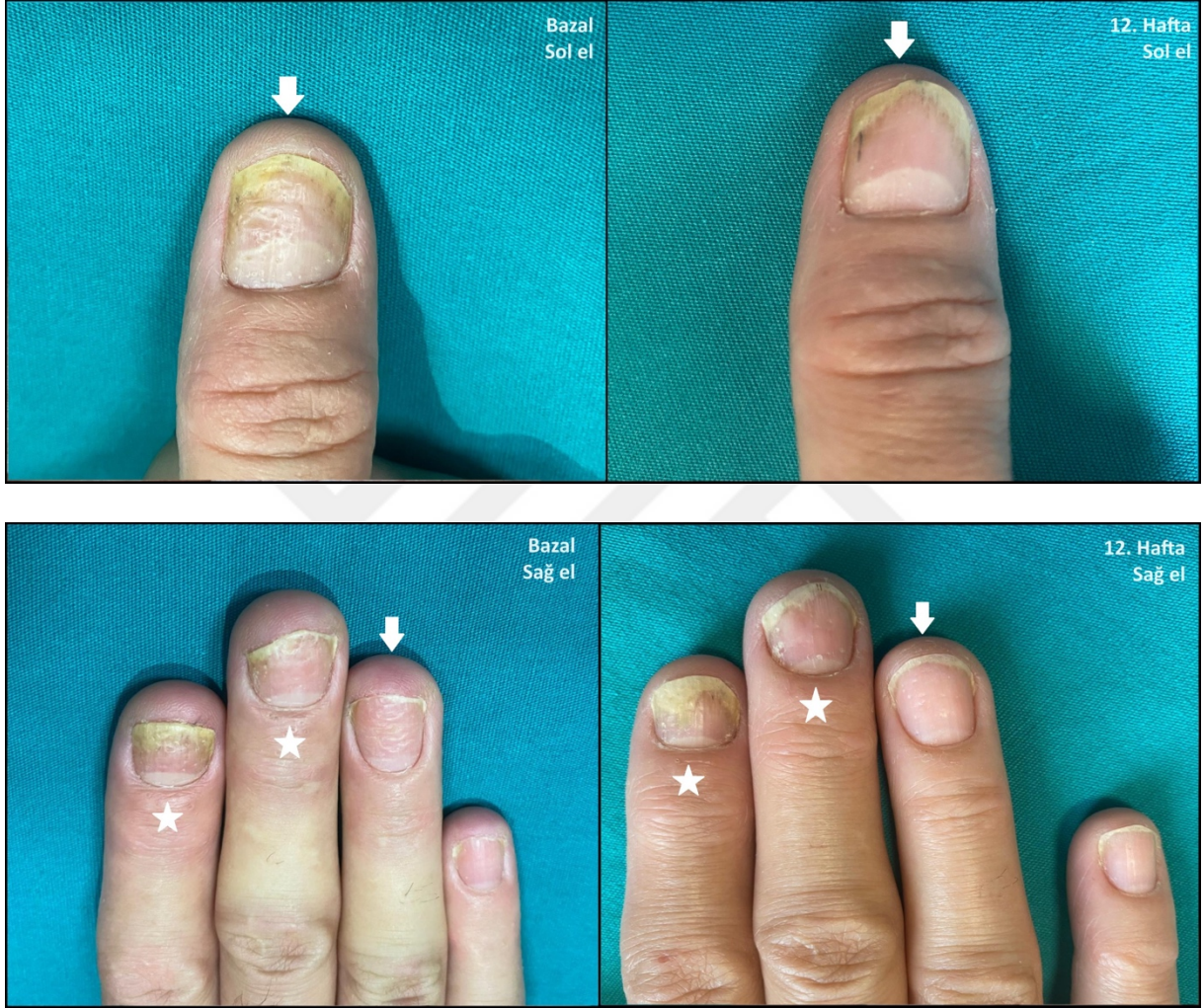
Şekil 9. İzole tırnak psoriasisi olan, diğer topikal ajanlar ve intralezyonel metotreksat enjeksiyon tedavilerine yanıtızsız hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü. (Ok: FKL+ topikal takrolimus kombinasyonu uygulanan tırnak, yıldız: sadece topikal takrolimus verilen tırnak)



Şekil 10. Tırnak psoriasis için diğer topikal tedavilere yanıtı olmayan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü. (Ok: FKL+ topikal takrolimus kombinasyonu uygulanan tırnak, yıldız: sadece topikal takrolimus verilen tırnak)



Şekil 11. 8 aydır asitretin kullanmasına rağmen dirençli tırnak lezyonları olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü. (Ok: FKL/takrolimus uygulanan tırnak, yıldız: sadece topikal takrolimus verilen tırnak)



Şekil 12. 18 aydır iksekizumab tedavisi kullanmasına rağmen dirençli tırnak lezyonları olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü. (Ok: FKL/takrolimus uygulanan tırnak, yıldız: sadece topikal takrolimus verilen tırnak)



Şekil 13. Psoriasis için tedavisiz izlenmekte olan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü. (Ok: FKL+ topikal takrolimus kombinasyonu uygulanan tırnak, yıldız: sadece topikal takrolimus verilen tırnak)



Şekil 14. İzole tırnak psoriasisi olan, diğer topikal ajanlar ve sistemik metotreksat tedavisine yanıtı olmayan hastanın tedavi öncesi ve sonrası tırnaklarının görüntüsü. (Ok: FKL+ topikal takrolimus kombinasyonu uygulanan tırnak, yıldız: sadece topikal takrolimus verilen tırnak)

5. TARTIŞMA

Tırnak psoriasis hastalığının tedavisi zordur ve genellikle uzun tedavi süreleri gerektirir. Tedavi seçenekleri arasında topikal ajanlar, intralezyonel enjeksiyonlar, sistemik ilaçlar ve lazer yöntemleri yer almaktadır. Bir hasta için en uygun tedavi; deri ve/veya eklem tutulumunun varlığı, hastalığın şiddeti, etkilenen tırnak sayısı, tırnak yatağı veya tırnak matriks tutulumu, yaşam kalitesi üzerindeki etkisi ve komorbiditeler gibi birçok bireysel faktöre bağlı olarak değişiklik gösterir. Diğer tedavi seçeneklerine göre daha pratik ve güvenilir olan topikal ajanlar, öncelikli olarak hafif ve orta şiddetli olgularda tercih edilmektedir. Topikal tedavilerin etkinliği, tırnak plağına sınırlı penetrasyon yeteneği, uzun süreli kullanım ihtiyacı ve buna bağlı olarak hasta uyumundaki zorluk nedeniyle değişmektedir.¹⁷ İntralezyonel enjeksiyon yöntemi, psoriatik tırnak tedavisinde uzun yıllardan beri kullanılmaktadır ve esas olarak sadece birkaç tırnağı etkilenmiş olan hastalarda endikedir. Etkinliği kanıtlanmış olsa da uygulama sırasında şiddetli ağrıya neden olması kullanımını kısıtlayan faktörlerden biridir.²⁴ Ayrıca, bu yöntem subungual hematoma ve enjeksiyon bölgesinde atrofi gibi yan etkilerle ilişkilidir.⁸² Çok sayıda tırnağı etkilenen, şiddetli deri ve/veya eklem tutulumu olan ve yaşam kalitesi önemli ölçüde bozulan hastalarda, sistemik tedavi gereksinimi doğmaktadır. Konvansiyonel sistemik tedavilerin, her hastada istenen etkinliği sağlayamamaları, sistemik toksisite riskleri ve uzun süreli tedavide düşük hasta uyumu gibi çeşitli dezavantajları bulunmaktadır.¹⁷ Biyolojik ajanlar ise, diğer yöntemlere göre daha etkili gözükmeyle birlikte, bazı hastalarda, biyolojik tedavi altında deri ve eklem bulguları düzelmesine rağmen tırnak bulguları devam etmekte ve bu hastalar için ek tedavi gereksinimi ortaya çıkmaktadır.

Tırnak psoriasisinde yeni bir yaklaşım olan FKL destekli topikal ilaç tedavisi, topikal olarak uygulanan ajanların etkinliğini arttırmak yoluyla, sistemik tedavi almasına rağmen tırnak lezyonlarında yeterli yanıt elde edilemeyen hastalarda tırnağa yönelik ek bir tedavi alternatifi olabilir. Ancak bu konuyla ilgili mevcut veriler sınırlıdır. Az sayıda çalışma, tırnak psoriasisinde, FKL'nin topikal ilaç penetrasyonunu ve tedavi yanıtlarını artırmada olumlu etki gösterdiğini saptamıştır. Bu sınırlı veri varlığında, tırnak psoriasis olan hastalarda FKL destekli topikal ilaç uygulama yöntemi konusunda standart bir protokol ve kılavuz oluşturmak henüz mümkün gözükmemektedir.

FKL uygulamasının tırnak psoriasis tedavisinde kullanılan topikal takrolimusun etkinliğinin artırılmasındaki etkisini değerlendirmek amacıyla gerçekleştirdiğimiz çalışmamıza, en az iki el tırnağında orta şiddette tırnak psoriasis olan 17 hasta dahil edildi. Prospektif, hasta içi karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmamızda, 17 hastanın rastgele seçilen tırnaklarına dört hafta arayla 3 seans FKL ve günde iki kez takrolimus %0.1 merhem, kontrol tırnaklarına ise 12 hafta boyunca sadece günde iki kez takrolimus %0.1 merhem uygulandı. Değerlendirme mNAPSI skoru kullanılarak yapıldı. FKL'nin takrolimus %0.1 merhem ile kombine tedavisinin, tırnak psoriasis tedavisinde etkili ve güvenli bir tedavi olduğu ve etkinliğinin tek başına takrolimus %0.1 merhem tedavisine kıyasla daha yüksek olduğu çalışmamızda gösterildi.

Tırnak psoriasisinin erkeklerde ve kadınlarda görülme sıklığına ilişkin literatürde farklı veriler bulunmaktadır. Almanya'da 3531 psoriasis hastası ile yapılan epidemiyolojik bir çalışmada tırnak psoriasisinin erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.¹⁶ 661 psoriasis hastasının değerlendirildiği başka bir çalışmada, tırnak psoriasis hastalarının %60'ının erkek olduğu belirlenmiştir.¹²¹ Benzer şekilde Schons ve ark.'nın Brezilya'da yaptığı çalışmada da erkeklerde daha sık (%53.3) görüldüğü tespit edilmiştir.¹²² Kyriakou ve ark.'nın 228 hasta ile yaptıkları çalışmada ise kadınların oranı (%58.6) daha fazla bulunmuştur.¹²³ Salomon ve ark.'nın çalışmasında, tırnak psoriasis ile cinsiyet arasında ilişki olmadığı belirtilmiştir.¹²⁴ Bizim çalışmamızda da örneklem grubumuzun çoğunluğunu (%64.7) erkekler oluşturmaktaydı.

Psoriasis açısından hastaların yaşı ve hastalık süresi dikkate alındığında, yapılan çalışmalarda tırnak tutulumu olan hastaların yaş ortalamasının daha yüksek olduğu ve ortalama hastalık süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir.^{122,123} Çalışmamızda tırnak tutulumu olmayan hasta grubu bulunmamakla birlikte hastalarımızın yaş ortalaması 38.2 ± 10.9 yıl, ortalama hastalık süresi ise 14.1 ± 9.5 yıl idi. Hastalarımızda literatüre benzer şekilde uzun süreli psoriasis ve tırnak tutulumu mevcuttu. Hastalarımız literatüre göre daha genç yaşa sahip olmasına rağmen, çalışma dizaynı nedeniyle bu veriyi literatürle karşılaştırmak mümkün değildir.

Obezite, psoriasis için bir risk faktörüdür ve psoriasis hastalarında obezite prevalansı yüksek bulunmuştur. Ayrıca obezite, yüksek hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir.¹²⁵ Ancak obezitenin tırnak psoriasis aktivitesi üzerindeki etkisine ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Obezite ve tırnak psoriasis arasındaki ilişkiyi

değerlendiren bir çalışmada, daha yüksek VKİ, daha yüksek NAPSİ skoru ile ilişkili bulunmuştur.¹²⁶ Armesto ve ark.'nın yaptığı çalışmada tırnak tutulumu olan psoriasis hastalarının %31.6'sında VKİ>30 kg/m² olarak bulunmuştur.¹²¹ Çalışmamızda hastaların ortalama VKİ 26.8 ± 3.5 kg/m² idi. Ancak çalışmamızda tırnak tutulumu olmayan kontrol grubu olmaması nedeniyle, VKİ ile tırnak tutulumu arasındaki ilişki değerlendirilememiştir.

Psoriasisde tırnak değişiklikleri genellikle deri lezyonlarına eşlik eder ancak nadiren deri veya eklem bulguları olmaksızın tek başına da mevcut olabilir. İzole tırnak psoriasisinin görülme sıklığı %5-10 arasında bildirilmiştir.¹⁹ Bizim çalışmamızın tasarımı gereği en az orta şiddette tırnak tutulumu olan hastalar örneklem grubuna dahil edilmiştir. Bu hastalar içerisinde sadece 2 (%11.8) olguda izole tırnak tutulumu tespit edilmiştir.

Literatürde tırnak psoriasis ile PsA arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. PsA'ya %85'e varan oranlarda tırnak tutulumunun eşlik ettiği ve şiddetli formlarda tırnak tutulumunun daha sık görüldüğü bildirilmektedir.¹²⁷ Augustin ve ark. tarafından yapılan çalışmada, tırnak tutulumu olanlarda daha yüksek PsA sıklığı ve yaşam kalitesinde daha fazla bozulma olduğu görülmüştür.¹⁶ Schons ve ark.'nın yaptığı çalışmada tırnak tutulumu olan hastaların %43.3'ünde, tırnak tutulumu olmayan hastaların ise yalnızca %3.7'sinde PsA saptanmıştır.¹²² Bizim çalışmamızda, literatür ile uyumlu şekilde 17 hastanın %35.3'ünde PsA mevcuttu. PsA ile sık birlikteliği nedeniyle tırnak psoriasis olan bir hastanın rutin değerlendirmesinde, inflamatuvar eklem ağrısı semptomlarının PsA açısından sorgulanması gerekmektedir.

Literatüre bakıldığında psoriasis hastalarında aile öyküsünün varlığı, %10 ile %25 arasında değişmektedir.^{128,129} Ülkemizde yapılan çalışmalarda ailede psoriasis oranları %18 - %30 arasında saptanmıştır.^{21,130} İspanya'da yapılan 661 hastayı kapsayan bir çalışmada, tırnak tutulumu olan hastaların %53.7'sinde aile öyküsü olduğu gösterilmiştir.¹²¹ Schons ve ark.'nın yaptığı çalışmada, tırnak tutulumu olan hastaların %40'ında, tırnak tutulumu olmayanların ise %7.4'sinde aile öyküsü bildirilmiştir.¹²² En az iki tırnakta orta şiddette tırnak tutulumu olan hastalardan oluşan çalışma popülasyonumuzdaki aile öyküsü oranı %41.2 olup, bu oran önceki çalışmalara paralel şekilde tırnak tutulumunun aile öyküsü varlığı ile yüksek korelasyonunu göstermektedir.

Sigara kullanımı psoriasis için bir risk faktörüdür. Aktif sigara kullananlarda, psoriasis riskinin 1.7 kat arttığı saptanmıştır.¹³¹ Literatüre bakıldığında psoriasis hastalarında sigara kullanma alışkanlığını değerlendiren birçok çalışma mevcut olup sigara kullanma oranları %44-50 arasında değişmektedir.^{132,133} Ayrıca, psoriasis hastalarında sigara kullanımının şiddetli psoriasis ve kötü tedavi yanıtı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir.¹³⁴ Ülkemizde yapılan bir çalışmada, tırnak tutulumu olanlarda sigara içme oranının tırnak tutulumu olmayanlara göre anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir.¹³⁵ Çalışmamızda hastaların %58.8'inde aktif sigara kullanımı tespit edilmiş olup daha önceki literatür verileri ile benzer bulunmuştur.

Psoriasis hastalarında alkol kullanımını değerlendiren çalışmalarda, alkol kullanım oranı %20 - %25 olarak bildirilmektedir.^{136,137} Ülkemizde yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarında alkol kullanım oranı %3.5 olarak bulunmuştur.¹³³ Armesto ve ark.'nın yaptığı çalışmada, alkol kullanımı ile tırnak tutulumu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹²¹ Çalışmamızda, hastaların %52.9'unun aktif olarak alkol kullandığı belirlendi. Bu oran yapılan çalışmalarla kıyaslandığında anlamlı derecede yüksek bulunmakla birlikte çalışma grubunun küçük olması ve tırnak tutulumu olmayan psoriasis hastalarının da çalışmaya dahil edilmemesi nedeniyle olabilir.

Tırnak psoriasisinin klinik bulguları arasında; *pitting*, onikoliz, subungual hiperkeratoz, tırnak plağında ufalanma, lökonişi, *splinter* hemoraji, *oil drop*, lunulada kırmızılı leke, *Beau* çizgisi, onikomadezis ve longitudinal sırtlanma yer alır. En sık görülen tırnak değişikliği ile ilgili literatürde farklı veriler bulunmaktadır. Schons ve ark.'nın yaptığı çalışmada, en sık görülen tırnak bulgusunun onikoliz (%80) olduğu, bunu sırasıyla subungual hiperkeratoz (%66.7) ve *oil drop* (%43.3) bulgularının takip ettiği bildirilmiştir.¹²² Salomon ve ark. tarafından yapılan çalışmada, en sık görülen psoriatik tırnak özelliklerinin *pitting* ve subungual hiperkeratoz olduğu saptanmıştır.¹²⁴ Zargari ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise en sık görülen tırnak bulgularının onikoliz ve *pitting* olduğu bulunmuştur.¹³⁸ İki farklı çalışmada, en sık görülen tırnak değişikliğinin *pitting* olduğu, bunu onikolizin takip ettiği gösterilmiştir.^{139,140} Ülkemizde yapılan çalışmalarda ise en sık görülen tırnak değişikliğinin *pitting* olduğu bildirilmiştir.^{21,141} Çalışmamıza dahil edilen 120 tırnak klinik olarak değerlendirildiğinde en sık görülen tırnak değişikliği onikoliz (%80.8) oldu. Bunu sırasıyla *pitting* (%64.2) ve subungual hiperkeratoz (%54.2) takip etti. En az görülen tırnak bulgusunun ise lunula

üzerinde kırmızı leke (%4.2) olduğu belirlendi. Çalışmamızda mNAPSI skorlamasına dahil olmayan *Beau* çizgisi, onikomadezis ve longitudinal sırtlanma gibi diğer bulgular değerlendirilmemiştir. Bununla birlikte, çalışmamız literatürde en sık görülen tırnak değişikliğinin onikoliz olduğunu bildiren çalışmaları desteklemektedir.

Tırnak psoriasisinin topikal tedavi seçeneklerinden biri olan takrolimus, günlük pratikte oldukça tercih edilen bir ajandır. Literatürde, tırnak psoriasisinin tedavisinde takrolimus %0.1 merhem tedavisinin etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren tek bir randomize kontrollü çalışma bulunmaktadır. De Simone ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan bu çalışmada, 21 hastanın rastgele seçilmiş bir elinin sadece etkilenen tırnaklarına 12 hafta süreyle günde bir kez yatmadan önce oklüzyon olmaksızın takrolimus %0.1 merhem tedavisi verilirken, diğer el tırnaklarına herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. 12 hafta sonunda, topikal takrolimus tedavisi alan el tırnaklarında kontrol grubundaki tırnaklara göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bir iyileşme sağlanmıştır. (NAPSI skorunda mutlak değişim sırasıyla 13.0 ve 3.0).⁵⁴ Bizim çalışmamızda, takrolimus merhem tedavisi verilen grupta, toplam mNAPSI skoru, bazalde ortalama 5.55 ± 1.93 iken 12. haftada 4.48 ± 1.38 'e gerileyerek anlamlı düzeyde azaldı ($p < 0.001$). Sonuçlarımız, takrolimusun tırnak psoriasisinde klinik etkinliğini bildiren çalışmayla benzer olsa da çalışmamızda takrolimus merhem tedavisi almayan kontrol grubumuz yoktu. Ayrıca, bahsedilen çalışmada takrolimusun, tırnak matriks ve yatak bulguları üzerinde eşit derecede etkili olduğu saptanmıştır.⁵⁴ Ancak, bizim çalışmamızda 12. haftada takrolimus tedavisi ile tırnak matriks mNAPSI skorlarında anlamlı düşüş gözlenirken ($p < 0.001$), tırnak yatak mNAPSI skorlarında, hiçbir değerlendirme vizitinde anlamlı bir azalma gözlenmedi ($p = 0.322$). Bu durum, takrolimusun tırnak plağından emilmesinin zor olması ve hastaların takrolimusu hiponışyuma yeterince uygulayamamış olması ile açıklanabilir. De Simone ve ark.'nın yaptığı çalışmada, takrolimus merheminin her bir tırnak bulgusu üzerindeki etkisi ayrıca değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise takrolimus merhem ile *pitting*, tırnak plağında ufalanma ve subungual hiperkeratoz gibi bulgularda anlamlı iyileşme gözlenirken, özellikle onikoliz, *splinter* hemoraji ve *oil drop gibi* tırnak yatağı lezyonlarında istatistiksel olarak anlamlı klinik iyileşme gözlenmedi.

Tırnağın özel anatomik yapısı ve fiziksel özellikleri göz önüne alındığında, topikal bir terapötik ajanın tırnak plağında, yatağında veya matriksinde etkili ilaç

konsantrasyonlarına ulaşması zordur. Bu nedenle, FKL destekli topikal ilaç kullanımı, mikrokanallar oluşturmak yoluyla ilacın tırnak matrisine ve yatağına daha iyi penetre olmasını sağlamak amacıyla, başta onikomikoz olmak üzere çeşitli tırnak hastalıklarının tedavisinde denenmiştir. FKL destekli topikal ilaç tedavisi, minimal invaziv olması ve potansiyel olarak hasta uyumunu artırması sayesinde, tırnak hastalıklarının tedavisinde avantaj sağlar. İn vitro tırnak modelleri kullanılarak yapılan çalışmada, FKL'nin metotreksat da dahil olmak üzere yüksek moleküler ağırlıklı ajanların tırnak plağı yoluyla emilimini artırılabilceği doğrulanmıştır.¹⁴² Literatürde, onikomikoz tedavisinde topikal antifungal ajanlarla kombinasyon halinde kullanılan FKL'nin tırnaklarda belirgin iyileşme sağladığını ve onikomikoz için etkili ve güvenli bir tedavi seçeneği olduğunu gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır.^{143–145} Vélez ve Jellinek tarafından yapılan çalışmada, travmatik onikodistrofinin, topikal kortikosteroid ve FKL kombinasyonuyla başarılı bir şekilde tedavi edildiği bildirilmiştir.¹⁴⁶

Tırnak psorasisi tedavisinde, ilaç penetrasyonunu arttırmak amacıyla topikal Kal/BD, tazaroten, metotreskat ve triamsinolon asetonid ile kombinasyon halinde FKL uygulamasının etkinliğini değerlendiren, yakın tarihli çeşitli randomize kontrollü çalışmalar bulunmaktadır (Tablo 17).^{4–10} Bu çalışmalardaki tedavi protokolleri farklılık göstermektedir. FKL ile en sık kombine edilmiş olan topikal ajan Kal/BD'dir. Ortnier ve ark.'nın FKL ve Kal/BD köpük kombinasyonunu, tek başına Kal/BD köpük ile karşılaştırdığı çalışmaya 11 hasta dahil edilmiştir. Hastaların OKT rehberliğinde randomize edilmiş tırnaklarına FKL ve Kal/BD köpük tedavisi uygulanırken, diğer tırnaklarına günde bir kez Kal/BD köpük uygulanmıştır. Bu çalışmada, 24. haftada ortalama toplam NAPSİ'de FKL ve Kal/BD köpük kombinasyon grubundaki %78'lik bir azalmaya kıyasla, tek başına Kal/BD köpük tedavisi ile %58'lik bir azalma bildirilmiştir. Ancak, iki grup karşılaştırıldığında tedavi yanıtı bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0.450$).⁷ El Sharkawy ve ark.'nın en az iki el parmağı psoriasisten etkilenmiş 30 hastayı dahil ettiği çalışmada, diğer çalışma tasarımlarından farklı olarak FKL monoterapisi ile FKL ve Kal/BD merhem kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Her iki tedavi grubunda 24. haftada ortalama hNAPSİ skorunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalma bildirilmiştir (FKL ve Kal/BD merhem $p=0.001$; FKL monoterapisi $p=0.001$). Ancak 6 aylık tedavi süresinde iki tedavi grubunun birbirine anlamlı bir üstünlüğünün olmadığını gösterilmiştir.⁸ Bizim

çalışmamızda FKL monoterapisi uygulanan kontrol grubu olmaması nedeniyle FKL'nin tek başına tedavi etkinliği değerlendirilmemiştir.

Tablo 17. Tırnak psoriasisinde FKL ve topikal tedavi kombinasyon çalışmaları.

Yazar	Çalışma dizaynı	Hasta Sayısı	Tedavi grupları	Lazer parametreleri	Seans sayısı	Seans aralıkları	Tedavi Yanıt
Shehadeh ve ark. ¹⁰ (2020)	Randomize kontrollü (hasta içi)	22	FKL+ PDL+ Kal/BD jel vs tedavi yok	Hasta tolere edilebilirliğine göre belirlenmiş	3	4 hafta	FKL+PDL+Kal/BD:21.41→14.81 Tedavi yok:19.17→19.11 (total NAPSİ)
Alakad ve ark. ⁴ (2022)	Randomize kontrollü	28	FKL + topikal mtx vs intralezyonel mtx	10 W, 500-µs , 3 i-stack,	6	2 hafta	FKL + topikal mtx: 16→6 İntralezyonel mtx: 20→8 (total NAPSİ)
Nassar ve ark. ⁵ (2022)	Randomize kontrollü	36	FKL + triamsinolon asetonid vs intralezyonel triamsinolon asetonid	10 W, 500 µs, 4 i-stack	6	2 hafta	FKL + topikal steroid: 13.5→5 İntralezyonel steroid:17.5→4 (total NAPSİ)
Abd Elazim ve ark. ⁶ (2022)	Randomize kontrollü (hasta içi)	27	FKL+ tazaroten %0.1 jel vs tazaroten %0.1 jel	140 mJ, 1 i-stack	3	4 hafta	FKL+ tazaroten: 24.74 → 13.15 Tazaroten: 23.74→ 16.52 (total mNAPSİ)
Ortner ve ark. ⁷ (2022)	Randomize kontrollü (hasta içi)	11	FKL+ Kal/BD köpük vs Kal/BD köpük	Tırnak plağına kişiselleştirilmiş; tırnak kıvrımları 40 mJ/mb	Tırnak plağı: 1 tırnak kıvrımı: 3	Tırnak plağı: N/A, Tırnak kıvrımları: 6 hafta	FKL+ Kal/BD: %78 azalma Kal/BD: %58 azalma (total NAPSİ)
El Sharkawy ve ark. ⁸ (2023)	Randomize kontrollü (hasta içi)	30	FKL+ Kal/BD merhem vs FKL monoterapi	20 W , 2000 µs 5 i-stack	6	4 hafta	FKL+ Kal/BD: 3.90→2.50 FKL: 3.93→2.53 (hNAPSİ)
Afify ve ark. ⁹ (2023)	Randomize kontrollü	20	FKL + topikal metotreksat vs FKL + Kal/BD merhem	180 mJ/cm2, 4,006 ms,yoğunluk 0,5 mm	4	2 hafta	FKL + topikal mtx:8→1 FKL+Kal/BD: 5→2 (NAPSİ)
Çalışmamız (2024)	Randomize kontrollü (hasta içi)	17	FKL + takrolimus %0.1 merhem vs takrolimus %0.1 merhem	Tırnak plağına: 30 mJ, 2 i-stack; tırnak kıvrımına: 30 mJ 1 i-stack	3	4 hafta	FKL + takrolimus:5.95→3.47 Takrolimus:5.55→4.48 (mNAPSİ)

Afify ve ark. fraksiyonel lazer tedavisini iki farklı topikal tedavi ile birlikte karşılaştıran bir çalışma yürütmüştür. Bu çalışmada, bir tarafa FKL ve Kal/BD merhem kombinasyonu, diğer tarafa ise FKL ve topikal metotreksat kombinasyonu uygulanmıştır. İkinci ayda FKL ve Kal/BD merhem kombinasyonu uygulanan tarafta toplam NAPSİ skorunda istatistiksel olarak anlamlı azalma tespit edilmiştir ($p = 0.001$). Benzer şekilde, FKL ve topikal metotreksat uygulanan grupta da 2. ayda toplam NAPSİ skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlenmiştir ($p= 0.000$). İkinci ayda, toplam NAPSİ skorundaki düşüş açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p= 0.647$).⁹ Diğerlerinden farklı olarak bu çalışmada fraksiyonel lazer tedavisinin iki farklı topikal tedavi ile kombinasyonu karşılaştırılmış olup iki grupta da anlamlı etkinlik saptanmıştır. Ancak çalışma yönteminde FKL'nin farklı tedavilerle kombine edilerek karşılaştırılması nedeniyle, FKL'nin doğrudan etkinliği değerlendirilmemiştir.

Tırnak psoriasis tedavisinde FKL destekli topikal ilacın PDL ile kombinasyonu yalnızca Shehadeh ve ark. tarafından yapılan çalışmada bildirilmiştir. Bu çalışmada bilateral tırnak psoriasis olan 22 hastanın rastgele seçilmiş eldeki tırnaklarının proksimal ve lateral kıvrımına PDL, tırnak plağına da FKL uygulanmıştır. Tedavi grubundaki tırnaklara, 12 hafta boyunca günlük olarak Kal/BD jel tedavisi verilmiştir ve son lazer seansının ardından tedaviye 4 hafta daha devam edilmiştir. Diğer el tırnaklarına ise herhangi bir tedavi uygulanmamıştır. FKL'nin PDL ve Kal/BD jel ile kombine edildiği bu çalışmada, tedavi grubunda NAPSİ skorunda anlamlı bir iyileşme bildirilmiştir ($p = 0.002$)¹⁰; ancak bu sonucun oluşmasında topikal ajanın, FKL'nin ve PDL'nin etkinliği ayırt edilememiştir. Ayrıca kontrol grubuna tedavi verilmemiş olması nedeniyle, FKL'nin Kal/BD jel tedavisinin etkinliğini artırıp arttırmadığına dair yorum yapılamamaktadır.

FKL ve topikal tedavi kombinasyonunun intralezyonel enjeksiyon tedavileriyle karşılaştırıldığı iki farklı çalışma mevcuttur. Alakad ve ark. tarafından FKL ve topikal metotreksat kombinasyonunun, intralezyonel metotreksat enjeksiyonu ile karşılaştırıldığı çalışmada, 28 hastadan randomize seçilen 14'ünün tırnaklarına, 2 hafta arayla uygulanan lazer seansından sonra topikal 0.1 ml metotreksat (25 mg/ml) uygulanmıştır. Diğer hastalara ise 2 hafta arayla intralezyonel metotreksat enjeksiyonu yapılmıştır. FKL ve topikal metotreksat kombinasyon grubunda, toplam NAPSİ skoru başlangıca kıyasla 12. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş göstermiştir ($p < 0.001$). Bununla birlikte, 12 haftalık tedavinin sonunda toplam NAPSİ skoru ($p = 0.18$), tırnak matriks skoru ($p = 0.38$) ve tırnak yatağı skoru ($p = 0.23$) açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir. Ancak ağrı skorları açısından değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak yüksek fark bulunmuştur ($p < 0.001$). İntralezyonel metotreksat enjeksiyonu yapılan tüm hastalar işlemin ağrılı olduğunu bildirirken, FKL grubundaki hastaların %78.5'i hiç ağrı bildirmemiş, %35.7'sinde sadece hafif ağrı kaydedilmiştir.⁴ Benzer dizayna sahip diğer bir çalışmada Nassar ve ark. FKL ve topikal triamsinolon asetonid kombinasyonunu, intralezyonel triamsinolon asetonid ile karşılaştırmıştır. Rastgele seçilmiş 18 hastaya, 12 haftalık tedavi sürecinde lazer seansları sonrası topikal triamsinolon asetonid uygulanmıştır. Diğer 18 kişilik hasta grubuna ise 2 hafta arayla intralezyonel triamsinolon asetonid enjeksiyonu yapılmıştır. FKL destekli triamsinolon asetonid grubunda, toplam NAPSİ skoru başlangıca kıyasla 12. haftada istatistiksel olarak

anlamalı azalma gösterirken ($p < 0.001$), iki grup arasında toplam NAPSI skoru ($p = 0.17$), tırnak matriks skoru ($p = 0.12$) ve tırnak yatak skoru ($p = 0.59$) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak, FKL destekli triamsinolon asetonid, intralezyonel enjeksiyona kıyasla anlamlı derecede daha düşük ağrı skorları ($p = 0.03$) ve daha yüksek hasta memnuniyeti ($p = 0.007$) ile ilişkilendirilmiştir.⁵ Bu çalışmaların sonuçlarının da desteklediği gibi, ağırlı bir işlem olan intralezyonel enjeksiyon ile aynı etkinlikte olması FKL destekli topikal ajan kullanımının tercih edilebileceğini göstermektedir.

FKL destekli topikal tazaroten tedavisini, tek başına topikal tazaroten ile karşılaştıran çalışmaya, bilateral tırnak psoriasis olan 27 hasta dahil edilmiştir. Hastaların rastgele seçilmiş bir eline dört hafta arayla 3 seans FKL ve günde bir kez tazaroten %0.1 jel, diğer eline ise 12 haftalık tedavi süresi boyunca sadece günde bir kez tazaroten %0.1 jel tedavisi verilmiştir. Bizim çalışmamıza benzer dizayna sahip Abd Elazim ve ark.'nın yaptığı bu çalışmada, FKL ve tazaroten jel kombinasyonu kullanılarak, 24 hafta sonunda ortalama mNAPSI toplam skorunda %48.1'lik bir azalma, ortalama mNAPSI matriks ve yatak skorunda ise sırasıyla %61.5 ve %33.7'lik bir azalma tespit edilmiştir. Altıncı ayda toplam mNAPSI, tırnak matriksi mNAPSI ve tırnak yatağı mNAPSI skorlarındaki ortalama azalma yüzdesi, yalnızca topikal tazarotene kıyasla FKL/topikal tazaroten kombinasyon tedavisinde anlamlı derecede daha fazla saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.001$; $p = 0.024$; $p = 0.001$). Ayrıca FKL/tazaroten kombinasyonu ile daha erken dönemde anlamlı iyileşme gözlenmiştir.⁶

Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız, FKL destekli topikal takrolimus kullanımının etkinliğini ve güvenliğini değerlendiren ilk randomize kontrollü çalışmadır. Çalışmamızda, 12 haftalık tedavi sürecinde 17 hastanın rastgele seçilen tırnaklarına FKL ve topikal takrolimus kombinasyonu uygulanırken, kontrol tırnaklarına ise sadece topikal takrolimus tedavisi verilmiştir. Çalışmamızda FKL/topikal takrolimus kombinasyonu ile 12 haftalık tedavi sonunda ortalama mNAPSI toplam skorunda %40.1 oranında azalma görülürken, topikal takrolimus grubunda ise %15.3 oranında azalma saptandı. FKL/topikal takrolimus kombinasyonu ile tek başına topikal takrolimus tedavisi karşılaştırıldığında, mNAPSI matriks skorları açısından anlamlı fark saptanmazken ($p = 0.466$), mNAPSI yatak ve toplam skorlarında kombinasyon tedavisinde anlamlı derecede daha fazla iyileşme görüldü ($p < 0.001$). Bu bulgular takrolimus merhemini tırnak matriksine ulaşarak etkinlik gösterdiğini ancak tırnak

plağının fiziksel yapısı nedeniyle tırnak yatağına penetre olmakta zorlandığını göstermektedir. Takrolimus merheminin FKL uygulaması ile kombinasyonu ise tırnak yatağına penetresyonunu kolaylaştırmakta ve etkinliğini arttırmaktadır. Bu etkinliğin oluşmasındaki temel mekanizma, FKL'nin mikrokanallar yoluyla etkili bir ilaç iletimi oluşturması ve böylece topikal ajanın emilimini arttırmasıdır. Ortner ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada Kal/BD köpüğün FKL ile kombinasyonu sonucunda etkinliğinde belirgin artış görülmemesinin nedeni, Kal/BD köpüğün diğer ajanlarla kıyaslandığında moleküler yapısındaki farklılık nedeniyle tek başına kullanımda da tırnağa yeterince penetre olabilmesi olabilir. Ayrıca bu çalışma tasarımı tırnak plağına 1 seans ve tırnak kıvrımına 3 seans FKL uygulanmış olup tırnak plağına diğer seanslarda uygulama yapılmamıştır.⁷ Bu durum FKL'nin Kal/BD köpüğün etkinliğini yeterli düzeyde arttırmasını engellemiş olabilir. Bizim çalışmamızda ise 3 seans boyunca hem tırnak plağına hem de tırnak kıvrımına uygulama yapılmıştır. Ayrıca çalışmamızda, FKL/takrolimus kombinasyonu 4.haftadan itibaren matriks, yatak ve toplam mNAPSI skorunda anlamlı azalmaya sebep olurken, yalnızca topikal takrolimus kullanımı 8. haftadan itibaren matriks ve toplam mNAPSI skorunda anlamlı düşüş sağlamıştır. Bu bulgular, FKL/tazaroten kombinasyon tedavisinin, yalnızca tazaroten tedavisi ile karşılaştırıldığı çalışmaya benzer şekilde, FKL destekli kombinasyon tedavisi ile daha erken dönemde anlamlı iyileşme elde edilebileceğini göstermektedir.

Çalışmamızda, FKL/topikal takrolimus kombinasyonu ile elde edilen ortalama mNAPSI skorundaki %40.1'lik azalma, FKL ve takrolimus dışı topikal tedavi kombinasyonlarıyla elde edilen yanıt oranları ile benzerdir. Buna karşılık, daha önceki çalışmalarda 24. haftada elde edilen yanıt, bizim çalışmamızda 12. haftada elde edilmiştir. Çalışmamızda tedavi süresi 12 hafta olmakla birlikte, hastaların son viziti 16. haftada gerçekleştirilmiştir. Bu vizitte, FKL/topikal takrolimus kombinasyonu ile ortalama mNAPSI skorunda, 18 tırnak (%31.0) %50 ve üzeri azalma gösterirken, bunların 5'i (%8.6) %75 ve üzerinde azalma göstermiştir. Topikal takrolimus grubunda ise 16. haftada, ortalama mNAPSI skorunda 6 tırnak (%9.6) %50 ve üzeri azalma gösterirken, bunların 2'si (%3.2) %75 ve üzerinde azalma göstermiştir. Tırnak psoriasisinin etkin şekilde tedavisi için 12 hafta yetersiz olabilir. FKL ve topikal takrolimusun kombinasyonu ile tedavi süresinin uzatılması, elde edilecek yanıt oranlarında artış sağlayabilir.

Literatürde, tırnak psoriasisinde FKL ile yapılan çalışmalarda kullanılan lazer cihazları, tedavi parametreleri, seans aralıkları ve toplam seans sayıları farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda, tırnak plağı ve tırnak kıvrımının anatomik yapısındaki farklılıklar dikkate alınarak iki bölgeye farklı lazer parametreleri uygulanmıştır. Fraksiyonel lazer, tırnak plağına 30 mJ atım enerjisinde, *istack* -2, *distance* 1 mm; proksimal ve lateral tırnak kıvrımlarına 30 mJ atım enerjisinde, *istack* -1, *distance* 1 mm şeklinde uygulanmıştır. Optimal lazer parametrelerinin, seans sayısı ve toplam tedavi süresinin belirlenmesi için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Literatüre bakıldığında, FKL/topikal tedavi kombinasyonunun etkinliğini değerlendiren çalışmaların sadece birkaçında tırnak matriksi ve tırnak yatağı skorları ayrı ayrı değerlendirilmiştir. El Sharkawy ve ark.'nın yaptığı çalışmada, 24. haftada ortalama hNAPSI yatak skorunda anlamlı azalma saptanırken ($p<0.001$), ortalama hNAPSI matriks skorunda anlamlı azalma saptanmamıştır ($p=0.081$).⁸ Alakad ve ark. FKL/metotreksat kombinasyonu ile 12. haftada NAPSI matriks skorunda ($p=0.02$) ve NAPSI yatak skorunda ($p=0.003$) istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemiştir. NAPSI matriks medyan skoru başlangıçta 5.5 iken on ikinci haftada 1, NAPSI yatak medyan skoru ise başlangıçta 7 iken on ikinci haftada 5.5 olarak saptanmıştır.⁴ Nassar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, FKL/triamsinolon asetonid kombinasyonu ile 12 hafta sonunda hem NAPSI matriks ($p=0.007$) hem de NAPSI yatak ($p<0.001$) skorlarında istatistiksel olarak anlamlı düşüş izlenmiştir. On iki hafta sonunda, medyan matriks skoru 2'den 0'a, medyan yatak skoru ise 8'den 5'e düşmüştür.⁵ Abd Elazim ve ark.'nın FKL/tazaroten kombinasyonu ile yaptığı çalışmada hem tırnak matriksi hem de tırnak yatağı mNAPSI skorlarında 6. ayda anlamlı düzeyde iyileşme göstermiştir.⁶ Çalışmamızda, kombinasyon tedavisi ile 12 hafta sonunda hem matriks hem de yatak skorlarında, topikal takrolimus tedavisi ile ise sadece tırnak matriks skorlarında anlamlı azalma görülmüştür. Önceki çalışmaların bulgularına benzer şekilde, FKL/takrolimus kombinasyon tedavisi ile on iki haftalık tedavi sonunda hem mNAPSI matriks hem de mNAPSI yatak skorları üzerinde anlamlı bir azalma elde edilmiştir ($p<0.001$). Bu durum çalışmamızda, FKL'nin hem tırnak kıvrımına hem de tırnak plağına ayrı ayrı uygulanması ile takrolimusun tırnak matriksi ve yatağı üzerindeki etkisini arttırmasıyla açıklanabilir.

FKL destekli topikal ilaç tedavisinin psoriatik tırnakta hangi bulgular üzerinde etkili olduğu konusunda farklı sonuçlar bulunmaktadır. El Sharkawy ve ark.'nın çalışmasında, 24 haftalık FKL ve Kal/BD kombinasyon tedavisi tırnakların %91.7'sinde onikolizde, tırnakların tamamında ise subungual hiperkeratozda iyileşme sağlamıştır.⁸ Afify ve ark.'nın çalışmasında, FKL'nin topikal metotreksat ve Kal/BD merhem ile kombine edildiği iki grupta da *pitting*, onikoliz ve *oil drop* skorlarında anlamlı azalma saptanırken, ufalanma ve subungual hiperkeratoz skorlarında anlamlı azalma tespit edilmemiştir.⁹ Abd Elaziz ve ark.'nın FKL/tazaroten kombinasyonunu, tazaroten monoterapisi ile karşılaştırdığı çalışmada, her iki grupta, *pitting*, subungual hiperkeratoz, lökonisi ve ufalanma skorlarında anlamlı bir azalma görülmüştür. Ancak FKL/tazaroten tarafında *pitting* ve subungual hiperkeratozda daha iyi klinik iyileşme gözlenmiştir. Onikoliz ve *oil drop* skorlarındaki iyileşmenin ise yalnızca kombinasyon tedavisi ile anlamlı olduğu görülmüştür. Ayrıca, *splinter hemoraji* ve lunulada kırmızı lekeler, her iki grupta da önemli bir değişiklik göstermemiştir.⁶ Çalışmamızda, her iki grupta da tırnak matriks bulgularından *pitting* ve ufalanma üzerinde anlamlı iyileşme tespit edildi. Öte yandan tırnak yatağı bulgularından sadece subungual hiperkeratozda her iki grupta da anlamlı iyileşme görüldü. Diğer yatak bulgularından onikoliz ve splinter hemoraji FKL/takrolimus kombinasyon tedavisi sonunda anlamlı iyileşme gösterirken, *oil drop* açısından her iki grupta da anlamlı klinik iyileşme görülmedi. Lunulada kırmızı leke ve lökonisi az sayıda tırnakta mevcut olduğundan, bunlardaki değişiklikler ile ilgili istatistiksel bir analiz yapılamadı.

Topikal takrolimusun deri üzerinde kullanımına ilişkin birçok çalışmada en sık görülen lokal yan etkinin uygulama alanlarında yanma ve kaşıntı hissi olduğu bildirilmiştir. Tırnak üzerinde kullanımını araştıran çalışmalarda ise akut paronişi dışında yan etki bildirilmemiştir.⁵⁴ Bizim hastalarımızda, topikal takrolimusun herhangi bir yan etkisi ile karşılaşılması. Bu açıdan çalışmamız, tırnak psoriasisinde topikal takrolimusun güvenilir ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğunu göstermektedir.

Çalışmalarda FKL tedavisiyle ilişkili çeşitli yan etkiler bildirilmiştir. En sık görülen yan etkinin eritem olduğu gözlenmiştir. Ortner ve ark.'nın çalışmasında sırasıyla %28 ve %27 oranında ödem ve kurutlanma bildirilmiştir. Diğer yan etkiler arasında; distal deri soyulması, kanama, hiperpigmentasyon, erozyon, onikoşizi, akut paronişi ve lazer sonrası kalıcı eritem yer almaktadır.⁷ Lazer tedavisinden dolayı fiziksel strese maruz kalan bölgelerde köbnerizasyon gelişimi yalnızca iki çalışmada bildirilmiştir.^{5,8} Özellikle

El Sharkawy ve ark. hastaların %10'unda yeni başlayan *pitting* bildirirken⁸, Nassar ve ark. hastaların %5.6'sında köbnerizasyon tespit etmiştir.⁵ Afify ve ark.'nın yaptığı çalışmada, topikal metotreksat uygulanan tırnaklarda iki gün süren geçici sarımsı renk değişikliği gözlenmiştir.⁹ Bu renk değişikliği topikal metotreksat kullanımına bağlı olabilir. Bizim çalışmamızda ek tedavi vermeden zamanla gerileyen yeşilimsi renk değişikliği dışında FKL ile ilgili yan etki saptanmamıştır. Diğer çalışmalarda görülen ve yüksek enerji ile ilişkili olabilecek köbnerizasyon, kalıcı eritem, ödem ve kanama gibi yan etkiler bizim çalışmamızda görülmedi. Bu durum çalışmamızda daha düşük dozda FKL uygulaması olmamızla açıklanabilir.

Çeşitli çalışmalarda FKL işlemi sırasındaki ağrı düzeyleri görsel analog skala (VAS) kullanılarak değerlendirilmiştir. Hem El Sharkawy ve ark. hem de Ortner ve ark.'nın yaptığı çalışmada ortalama VAS puanı 10 üzerinden 3 olarak bulunmuştur.^{7,8} Abd Elazim ve ark. ise ortalama VAS puanını 4.7 olarak tespit etmiştir.⁶ Alakad ve ark. lazer uygulaması sırasında hastaların %78.5'inin hiç ağrı duymadığını, diğerlerinin ise hafif şiddette ağrı hissettiğini bildirmiştir.⁴ Nassar ve ark.'nın yaptığı çalışmada, hastaların %38.9'unun herhangi bir ağrı hissetmediği, geri kalanının ise hafif-orta şiddette ağrı hissettiği belirlenmiştir.⁵ Bizim çalışmamızda, hastaların bildirdiği ağrı şiddeti seanslar arasında farklılık gösterse de hastalar lazer uygulamasından hemen sonra düzelen geçici lokal ağrıyı tolere edebilmiştir. Hastaların hiçbiri şiddetli veya çok şiddetli ağrı bildirmemiştir. Çalışmamızda, FKL uygulamadan önce ağrıyı önlemek için oklüzyon yoluyla topikal anestezi kremi kullanılmıştır.

Çalışmamızın en önemli güçlü yönleri, prospektif dizaynı, tedavi etkinliğini değerlendiren araştırmacının kör olması ve tedavi uygulanacak tırnakların randomize olarak seçilmiş olmasıdır. Ancak, FKL uygulanan tırnaklarda ortaya çıkan deliklerin, bazı hastalarda değerlendirme vizitinde halen gözle görülüyor olması, değerlendiricinin körlüğünü bozan bir faktör olmuştur. Her iki tedavi yönteminin etkinliği, objektif bir skora dönüştürülen mNAPSI ile değerlendirilmiştir. Çalışma, gerçek yaşam koşullarında psoriasis için tercih edilen tedavilere herhangi bir müdahale yapılmaksızın, deriye ek olarak tırnaklarda da tatmin edici bir başarı sağlama amacına yönelik tasarlanmıştır. Bu dizaynda tasarlanmış bir çalışmadan elde edilen sonuçların doğrudan klinik pratiğe aktarılabilirliğini düşünüyoruz.

Bu çalışmanın kısıtlılıkları arasında, örneklem büyüklüğünün küçük olması ve takip süresinin kısa olması yer almaktadır. Tedavi sonrası olası nüksü değerlendirmek

ve idame tedavi ihtiyacını belirlemek amacıyla daha uzun takip süresi gerekmektedir. Ayrıca çalışmamızda, FKL monoterapisinin etkinliği değerlendirilmemiştir. Çalışmamızın tasarımı gereği hastaların lazer uygulanan tırnağı bilmesi engellenememiştir. Çalışmamızda her hastaya sabit lazer parametreleri uygulanmıştır. Her hastanın tırnak kalınlığının farklı olması nedeniyle kişiselleştirilmiş tedavi dozlarının kullanılması tedavi etkinliğinde önemli rol oynayabilir. Hastaların el kullanımı, mesleği, günlük aktiviteleri ve sistemik ilaç kullanımı gibi tedavi etkinliğini değiştiren çeşitli faktörler mevcuttur. Bizim çalışmamıza en az 6 aydır aynı sistemik tedaviyi almakta olan hastalar da dahil edilmiştir. Bu faktörlerin hastalığın seyrinde ve tedavi yanıtı üzerinde potansiyel etkilerinin en aza indirildiği çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Tırnak psoriasisinde FKL destekli topikal ilaç kullanma yönteminin uzun süreli etkinliğini doğrulamak ve optimum tedavi parametrelerini belirlemek amacıyla daha büyük örneklem büyüklüğü, daha uzun izlem süreleri, diğer topikal ilaçlar ve farklı lazer parametreleri kullanılarak ileri çalışmalar yapılabilir.

6. SONUÇ

- FKL'nin takrolimus %0.1 merhem ile kombine tedavisinin, psoriasisin tırnak matriks ve yatak lezyonları üzerinde güvenli ve etkili bir tedavi olduğu ve etkinliğinin tek başına takrolimus %0.1 merhem tedavisine kıyasla daha yüksek olduğu çalışmamızda gösterilmiştir.
- Her iki tedavi grubunda da, 12. haftada toplam mNAPSI skorlarında anlamlı azalma olmuştur.
- FKL/takrolimus kombinasyonu ile mNAPSI skorlarında, 4. haftada anlamlı azalma başlarken, tek başına topikal takrolimus ile anlamlı azalma 8. haftada başlamıştır.
- FKL/takrolimus kombinasyonu, tırnak matriksi ve yatağı üzerinde 4. haftadan itibaren etkili olurken, topikal takrolimus sadece tırnak matriks skorlarında azalmaya sebep olup, tırnak yatak lezyonları üzerinde etkili olmamıştır.
- Her iki grupta da, tırnak psoriasis lezyonlarından *pitting*, ufalanma ve subungual hiperkeratoz üzerinde anlamlı iyileşme tespit edilmiştir.
- Onikoliz ve *splinter* hemoraji üzerinde FKL/takrolimus kombinasyon tedavisi ile anlamlı iyileşme gözlenirken, topikal takrolimus grubunda anlamlı iyileşme gözlenmemiştir.
- FKL ve topikal takrolimus merhem kombinasyonu tırnak psoriasisinde etkili ve güvenli bir tedavi yöntemidir.
- FKL destekli topikal ilaç tedavisi, gerçek yaşam koşullarında, tırnak psoriasis tedavisinde biyolojik tedavilere alternatif olabilir.
- FKL destekli topikal ilaç tedavisi, sistemik tedavi almasına rağmen tırnak lezyonlarında yeterli yanıt olmayan hastalarda sadece tırnağa yönelik ek bir tedavi yöntemi olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2007;57(1):1-27.
2. Hwang JK, Grover C, Iorizzo M, et al. Nail psoriasis and nail lichen planus: updates on diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2024;90(3):585-596.
3. Nghiem P, Pearson G, Langley RG. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(2):228-241.
4. Alakad R, Nassar A, Atef H, Eldeeb F. Fractional CO2 laser-assisted delivery versus intralesional injection of methotrexate in psoriatic nails. *Dermatol Surg*. 2022;48(5):539-544.
5. Nassar A, Atef H, Eldeeb F, Alakad R. Comparison of fractional laser-assisted drug delivery and intralesional injection of triamcinolone acetonide in nail psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20(6):788-796.
6. Essa Abd Elazim N, Mahmoud Abdelsalam A, Mohamed Awad S. Efficacy of combined fractional carbon dioxide laser and topical tazarotene in nail psoriasis treatment: a randomized inpatient left-to-right study. *J Cosmet Dermatol*. 2022;21(7):2808-2816.
7. Ortner VK, Mandel VD, Skak K, Zibert JR, Bourlioux M, Nissen CV, Fuchs CSK, Philipsen PA, Haedersdal M. Investigating the efficacy and safety of calcipotriol/betamethasone dipropionate foam and laser microporation for psoriatic nail disease- a hybrid trial using a smartphone application, optical coherence tomography, and patient-reported outcome measures. *Dermatol Ther*. 2022;35(12):e15965.
8. El Sharkawy DA, El-Komy MHM, Sobhi RM, Abdel Raouf NM, Fahim A. Fractional CO2 laser versus fractional CO2 laser plus betamethasone/calcipotriol ointment in the treatment of nail psoriasis. *Dermatol Surg*. 2023;49(6):570-574

9. Afify AA, Shaheen MA, El-Banna MG. Fractional CO2 laser in the treatment of nail psoriasis: how can it help?. *Arch Dermatol Res*. 2023;315(6):1705-1715.
10. Shehadeh W, Matz H, Ellenbogen E, Sprecher E, Artzi O. Pulse-dye laser followed by betamethasone-calcipotriol and fractional ablative CO2-laser-assisted delivery for nail psoriasis. *Dermatol Surg*. 2021;47(4):e111-e116.
11. Kerkhof PCM, Nestlé FO. Psoriasis. Ed: Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni LL, Dermatology. pp. 138, Elsevier, London, UK, 2018.
12. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. *J Dermatol Sci*. 2020;99(1):2-8.
13. Boehncke WH, Schön MP. Psoriasis. *Lancet*. 2015;386(9997):983-994.
14. McGonagle D, Tan AL, Benjamin M. The biomechanical link between skin and joint disease in psoriasis and psoriatic arthritis: what every dermatologist needs to know. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):1-4.
15. Alpsoy E, Polat M, Fettlioğlu-Karaman B, Karadağ AS, Kartal- Durmazlar P, Yalçın B, Şenol Y. Internalized stigma in psoriasis: a multicenter study. *J Dermatol*. 2017;44(8): 885-891.
16. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: epidemiology and burden of disease. *Br J Dermatol*. 2010;163(3):580-585.
17. Rigopoulos D, Baran R, Chiheb S, Daniel III CR, Di Chiacchio N, Gregoriou S, Zaiac M. Recommendations for the definition, evaluation and treatment of nail psoriasis in adult patients with no or mild skin psoriasis: a dermatologist and nail expert group consensus. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(1):228-240.
18. Stewart CR, Algu L, Kamran R, Leveille CF, Abid K, Rae C, Lipner SR. The impact of nail psoriasis and treatment on quality of life: a systematic review. *Skin Appendage Disord*. 2021;7(2):83-89.
19. Chang MJ, Lee D, Desai AD, Lipner SR. The untold burden of isolated nail psoriasis: delayed diagnosis and significant risk of psoriatic arthritis in a retrospective study at an academic center. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88(5):1192-1194.
20. Egeberg A, Kristensen LE, Puig L, Rich P, Smith SD, Garrelts A, See K, Holzkaemper T, Fotiou K, Schuster C. Network meta-analyses comparing the efficacy of biologic treatments for achieving complete resolution of nail psoriasis at 24-28 and 48-52 weeks. *J Dermatolog Treat*. 2023;34(1):2263108.

21. Kundakci N, Türsen U, Babiker MO, Gürgey E. The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. *Int J Dermatol*. 2002;41(4):220-224.
22. Hwang JK, Ricardo JW, Lipner SR. Efficacy and safety of nail psoriasis targeted therapies: a systematic review. *Am J Clin Dermatol*. 2023;24(5):695-720.
23. de Berker D, Ruben BS, Baran R. Science of the nail apparatus. Ed: Baran R, de Berker D, Holzberg M, Piraccini BM, Richert B, Thomas L, Baran & Dawber's diseases of the nail and their management. pp. 1-44, Blackwell Science, Oxford, UK, 2019.
24. Ji C, Wang H, Bao C, Zhang L, Ruan S, Zhang J, Gong T, Cheng B. Challenge of nail psoriasis: an update review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;61(3):377-402.
25. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496-509.
26. Gupta R, Debbaneh MG, Liao W. Genetic epidemiology of psoriasis. *Curr Dermatol Rep*. 2014;3(1):61-78.
27. Veale DJ, Fearon U. The pathogenesis of psoriatic arthritis. *Lancet*. 2018;391(10136):2273-2284.
28. Fan X, Yang S, Sun LD, Liang YH, Gao M, Zhang KY, Huang W, Zhang X. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):335-340.
29. Goldminz AM, Au SC, Kim N, Gottlieb AB, Lizzul PF. NF- κ B: an essential transcription factor in psoriasis. *J Dermatol Sci*. 2013;69(2):89-94.
30. Saulite I, Pilmane M, Kisis J. Expression of antimicrobial peptides in nail psoriasis and normal nails. *Acta Derm Venereol*. 2017;97(5):644-645.
31. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007;25(6):606-615.
32. Taheri Sarvtin M, Shokohi T, Hajheydari Z, Yazdani J, Hedayati MT. Evaluation of candidal colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis. *Int J Dermatol*. 2014;53(12):e555-e560.
33. Suttle MM, Nilsson G, Snellman E, Harvima IT. Experimentally induced psoriatic lesion associates with interleukin (IL)-6 in mast cells and appearance of dermal

- cells expressing IL-33 and IL-6 receptor. *Clin Exp Immunol*. 2012;169(3):311-319.
34. Tan ES, Chong WS, Tey HL. Nail psoriasis: a review. *Am J Clin Dermatol*. 2012;13(6):375-388.
 35. Radtke MA, Beikert FC, Augustin M. Nail psoriasis - a treatment challenge. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(3):203-220.
 36. Dogra A, Arora AK. Nail psoriasis: the journey so far. *Indian J Dermatol*. 2014;59(4):319-333.
 37. Grover C, Chaturvedi UK, Reddy BS. Role of nail biopsy as a diagnostic tool. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2012;78(3):290-298.
 38. Hanno R, Mathes BM, Krull EA. Longitudinal nail biopsy in evaluation of acquired nail dystrophies. *J Am Acad Dermatol*. 1986;14(5 Pt 1):803-809.
 39. Farias DC, Tosti A, Chiacchio ND, Hirata SH. Dermoscopy in nail psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2010;85(1):101-103.
 40. Iorizzo M, Dahdah M, Vincenzi C, Tosti A. Videodermoscopy of the hyponychium in nail bed psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2008;58(4):714-715.
 41. Lazar LT, Guldberg-Møller J, Lazar BT, Mogensen M. Nailfold capillaroscopy as diagnostic test in patients with psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review. *Microvasc Res*. 2023;147:104476.
 42. Bardazzi F, Starace M, Bruni F, Magnano M, Piraccini BM, Alessandrini A. Nail psoriasis: an updated review and expert opinion on available treatments, including biologics. *Acta Derm Venereol*. 2019;99(6):516-523.
 43. Szepietowski JC, Salomon J. Do fungi play a role in psoriatic nails?. *Mycoses*. 2007;50(6):437-442.
 44. Ankad BS, Gupta A, Alekhya R, Saipriya M. Dermoscopy of onycholysis due to nail psoriasis, onychomycosis and trauma: a cross sectional study in skin of color. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(5):777-783.
 45. Tosti A, Piraccini BM. Biology of nails and nail disorders. Ed: Wolf K, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. pp.778-794, Mc Graw-Hill, New York, USA, 2012.
 46. Ortonne JP, Baran R, Corvest M, Schmitt C, Voisard JJ, Taieb C. Development and validation of nail psoriasis quality of life scale (NPQ10). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(1):22-27.

47. Augustin M, Blome C, Costanzo A, Dauden E, Ferrandiz C, Girolomoni G, Gniadecki R, Iversen L, Menter A, Michaelis-Wittern A, Morita A, Nakagawa H, Reich K. Nail assessment in psoriasis and psoriatic arthritis (NAPPA): development and validation of a tool for assessment of nail psoriasis outcomes. *Br J Dermatol*. 2014;170(3):591-598.
48. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2):206-212.
49. Parrish CA, Sobera JO, Elewski BE. Modification of the Nail Psoriasis Severity Index. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):745-747.
50. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, Wu CW, Kayanaugh A. The modified Nail Psoriasis Severity Index: validation of an instrument to assess psoriatic nail involvement in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol*. 2007;34(1):123-129.
51. Pasch MC. Nail psoriasis: a review of treatment options. *Drugs*. 2016;76(6):675-705.
52. Tosti A, Piraccini BM, Cameli N, Kokely F, Plozzer C, Cannata GE, Benelli C. Calcipotriol ointment in nail psoriasis: a controlled double-blind comparison with betamethasone dipropionate and salicylic acid. *Br J Dermatol*. 1998;139(4):655-659.
53. Scher RK, Stiller M, Zhu YI. Tazarotene 0.1% gel in the treatment of fingernail psoriasis: a double-blind, randomized, vehicle-controlled study. *Cutis*. 2001;68(5):355-358.
54. De Simone C, Maiorino A, Tassone F, D'Agostino M, Caldarola G. Tacrolimus 0.1% ointment in nail psoriasis: a randomized controlled open-label study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(8):1003-1006.
55. Cannavò SP, Guarneri F, Vaccaro M, Borgia F, Guarneri B. Treatment of psoriatic nails with topical cyclosporin: a prospective, randomized placebo-controlled study. *Dermatology*. 2003;206(2):153-156.
56. de Jong EM, Menke HE, van Praag MC, van De Kerkhof PC. Dystrophic psoriatic fingernails treated with 1% 5-fluorouracil in a nail penetration-enhancing vehicle: a double-blind study. *Dermatology*. 1999;199(4):313-318.
57. Kole L, Cantrell W, Elewski B. A randomized, double-blinded trial evaluating the efficacy and tolerability of vectical ointment (calcitriol 3 mcg/g ointment) when

compared to betamethasone dipropionate ointment (64 mg/g) in patients with nail psoriasis. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(8):912-915.

58. Rigopoulos D, Gregoriou S, Katsambas A. Treatment of psoriatic nails with tazarotene cream 0.1% vs. clobetasol propionate 0.05% cream: a double-blind study. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(2):167-168.
59. Baran R, Tosti A. Topical treatment of nail psoriasis with a new corticoid-containing nail lacquer formulation. *J Dermatolog Treat*. 1999;10(3): 201-204.
60. Nakamura RC, Abreu Ld, Duque-Estrada B, Tamler C, Leverone AP. Comparison of nail lacquer clobetasol efficacy at 0.05%, 1% and 8% in nail psoriasis treatment: prospective, controlled and randomized pilot study. *An Bras Dermatol*. 2012;87(2):203-211.
61. Sánchez Regaña M, Martín Ezquerro G, Umbert Millet P, Llambí Mateos F. Treatment of nail psoriasis with 8% clobetasol nail lacquer: positive experience in 10 patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2005;19(5):573-577.
62. Wolf R, Tur E, Brenner S. Corticosteroid-induced 'disappearing digit'. *J Am Acad Dermatol*. 1990;23(4 Pt 1):755-756.
63. Zakeri M, Valikhani M, Mortazavi H, Barzegari M. Topical calcipotriol therapy in nail psoriasis: a study of 24 cases. *Dermatol Online J*. 2005;11(3):5.
64. Rigopoulos D, Ioannides D, Prastitis N, Katsambas A. Nail psoriasis: a combined treatment using calcipotriol cream and clobetasol propionate cream. *Acta Derm Venereol*. 2002;82(2):140.
65. Rigopoulos D, Gregoriou S, Daniel Iii CR, Belyayeva h, Larios G, Verra P, Stamou C, Kontochristopoulos G, Avgerinou G, Katsambas A. Treatment of nail psoriasis with a two-compound formulation of calcipotriol plus betamethasone dipropionate ointment. *Dermatology*. 2009;218(4):338-341.
66. Tzung TY, Chen CY, Yang CY, Lo PY, Chen YH. Calcipotriol used as monotherapy or combination therapy with betamethasone dipropionate in the treatment of nail psoriasis. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(3):279-280.
67. Tan ES, Oon HH. Effective treatment of severe nail psoriasis using topical calcipotriol with betamethasone dipropionate gel. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(3):345-347.
68. Schulz BS, Michel G, Wagner S, Süß R, Beetz A, Peter RU, Kemény L, Ruzicka T. Increased expression of epidermal IL-8 receptor in psoriasis. Down-regulation by FK-506 in vitro. *J Immunol*. 1993;151(8):4399-4406.

69. Gupta AK, Adamiak A, Chow M. Tacrolimus: a review of its use for the management of dermatoses. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2002;16(2):100-114.
70. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *J Cutan Med Surg*. 2014;18(1):8-14.
71. Rigopoulos D, Gregoriou S, Belyayeva E, Larios G, Kontochristopoulos G, Katsambas A. Efficacy and safety of tacrolimus ointment 0.1% vs. betamethasone 17-valerate 0.1% in the treatment of chronic paronychia: an unblinded randomized study. *Br J Dermatol*. 2009;160(4):858-860.
72. Kim BY, Jin SP, Won CH, Cho S. Treatment of median canaliform nail dystrophy with topical 0.1% tacrolimus ointment. *J Dermatol*. 2010;37(6):573-574.
73. Ujiie H, Shibaki A, Akiyama M, Shimizu H. Successful treatment of nail lichen planus with topical tacrolimus. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):218-219.
74. Lee DY, Kim WS, Lee KJ, Kim JA, Park JH, Cho HJ, Yang JM. Tacrolimus ointment in onychodystrophy associated with eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2007;21(8):1137-1138.
75. Reitamo S, Rissanen J, Remitz A, Granlund H, Erkkö P, Elg P, Autio P, Lauerma AI. Tacrolimus ointment does not affect collagen synthesis: results of a single-center randomized trial. *J Invest Dermatol*. 1998;111(3):396-398.
76. Fischer-Levancini C, Sánchez-Regaña M, Llambí F, Collgros H, Expósito-Serrano V, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: treatment with tazarotene 0.1% hydrophilic ointment. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103(8):725-728.
77. Sehgal VN, Verma P, Khurana A. Anthralin/dithranol in dermatology. *Int J Dermatol*. 2014;53(10):e449-e460.
78. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Topical anthralin therapy for refractory nail psoriasis. *J Dermatol*. 1998;25(4):231-233.
79. Grover C, Daulatabad D, Singal A. Role of nail bed methotrexate injections in isolated nail psoriasis: conventional drug via an unconventional route. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(4):420-423.
80. Ravindran S, Criton S. Intramatrix injections for nail psoriasis: an open-label comparative study of triamcinolone, methotrexate, and cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2019;85(1):81-82.
81. de Berker DA, Lawrence CM. A simplified protocol of steroid injection for psoriatic nail dystrophy. *Br J Dermatol*. 1998;138(1):90-95.

82. Saleem K, Azim W. Treatment of nail psoriasis with a modified regimen of steroid injections. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2008;18(2):78-81.
83. Jakubík J. Finger tendon rupture following local application of triamcinolone-acetonide (Kenalog A-40). *Acta Chir Plast*. 1981;23(3):180-188.
84. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, Gottlieb AB, Koo JYM, Lebwohl M, Lim HW, Voorhees SV, Beutner KR, Bhushan R. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):451-485.
85. Tosti A, Ricotti C, Romanelli P, Cameli N, Piraccini BM. Evaluation of the efficacy of acitretin therapy for nail psoriasis. *Arch Dermatol*. 2009;145(3):269-271.
86. Sánchez-Regaña M, Sola-Ortigosa J, Alsina-Gibert M, Vidal-Fernández M, Umbert-Millet P. Nail psoriasis: a retrospective study on the effectiveness of systemic treatments (classical and biological therapy). *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(5):579-586.
87. Gümüşel M, Özdemir M, Mevlitoğlu I, Bodur S. Evaluation of the efficacy of methotrexate and cyclosporine therapies on psoriatic nails: a one-blind, randomized study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(9):1080-1084.
88. Mahrle G, Schulze HJ, Färber L, Weidinger G, Steigleder GK. Low-dose short-term cyclosporine versus etretinate in psoriasis: improvement of skin, nail, and joint involvement. *J Am Acad Dermatol*. 1995;32(1):78-88.
89. Pathirana D, Nast A, Ormerod AD, Reytan N, Saiag P, Smith CH, Spuls P, Rzany B. On the development of the European S3 guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris: structure and challenges. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(12):1458-1467.
90. Elyoussfi S, Thomas BJ, Ciurtin C. Tailored treatment options for patients with psoriatic arthritis and psoriasis: review of established and new biologic and small molecule therapies. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):603-612.
91. Elewski BE, Baker CS, Crowley JJ, Poulin Y, Okun MM, Calimlim B, Geng Z, Reyes Servin O, Rich PA. Adalimumab for nail psoriasis: efficacy and safety over 52 weeks from a phase-3, randomized, placebo-controlled trial. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(11):2168-2178.

92. Leonardi C, Langley RG, Papp K, Tying SK, Wasel N, Vender R, Unnebrink K, Gupta SR, Valdecantos WC, Bagel J. Adalimumab for treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis of the hands and feet: efficacy and safety results from REACH, a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Arch Dermatol*. 2011;147(4):429-436.
93. Van den Bosch F, Manger B, Goupille P, McHugh N, Rødevand E, Holck P, van Vollenhoven RF, Leirisalo-Repo M, Fitzgerald O, Kron M, Frank M, Kary S, Kupper H. Effectiveness of adalimumab in treating patients with active psoriatic arthritis and predictors of good clinical responses for arthritis, skin and nail lesions. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):394-399.
94. Rigopoulos D, Gregoriou S, Lazaridou E, Belyayeva E, Apalla Z, Makris M, Katsambas A, Ioannides D. Treatment of nail psoriasis with adalimumab: an open label unblinded study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2010;24(5):530-534.
95. Luger TA, Barker J, Lambert J, Yang S, Robertson D, Foehl J, Molta CT, Boggs R. Sustained improvement in joint pain and nail symptoms with etanercept therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):896-904.
96. Reich K, Ortonne JP, Kerkmann U, Wang Y, Saurat JH, Papp K, Langley R, Griffiths CEM. Skin and nail responses after 1 year of infliximab therapy in patients with moderate-to-severe psoriasis: a retrospective analysis of the EXPRESS Trial. *Dermatology*. 2010;221(2):172-178.
97. Mease PJ, Fleischmann R, Deodhar AA, Wollenhaupt J, Khraishi M, Kielar D, Woltering F, Stach C, Hoepken B, Arledge T, van der Heijde D. Effect of certolizumab pegol on signs and symptoms in patients with psoriatic arthritis: 24-week results of a Phase 3 double-blind randomised placebo-controlled study (RAPID-PsA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):48-55.
98. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, Mease P, Krueger GG, Gladman DD, Gómez-Reino J, Papp K, Baratelle A, Xu W, Mudivarthi S, Mack M, Rahman MU, Xu Z, Zrubek J, Beutler A. Golimumab in psoriatic arthritis: one-year clinical efficacy, radiographic, and safety results from a phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2504-2517.
99. Rich P, Bourcier M, Sofen H, Fakharzadeh S, Wasfi Y, Wang Y, Kerkmann U, Ghislain PD, Poulin Y. Ustekinumab improves nail disease in patients with

moderate-to-severe psoriasis: results from PHOENIX 1. *Br J Dermatol*. 2014;170(2):398-407.

100. Igarashi A, Kato T, Kato M, Song M, Nakagawa H; Japanese Ustekinumab Study Group. Efficacy and safety of ustekinumab in Japanese patients with moderate-to-severe plaque-type psoriasis: long-term results from a phase 2/3 clinical trial. *J Dermatol*. 2012;39(3):242-252.
101. Bardazzi F, Antonucci VA, Tengattini V, Odorici G, Balestri R, Patrizi A. A 36-week retrospective open trial comparing the efficacy of biological therapies in nail psoriasis. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2013;11(11):1065-1070.
102. Reich K, Sullivan J, Arenberger P, Mrowietz U, Jazayeri S, Augustin M, Parneix A, Regnault P, You R, Milutinovic M. Effect of secukinumab on the clinical activity and disease burden of nail psoriasis: 32-week results from the randomized placebo-controlled TRANSFIGURE trial. *Br J Dermatol*. 2019;181(5):954-966.
103. van de Kerkhof P, Guenther L, Gottlieb AB, Sebastian M, Wu JJ, Foley P, Morita A, Goldblum O, Zhang L, Erickson J, Ball S, Rich P. Ixekizumab treatment improves fingernail psoriasis in patients with moderate-to-severe psoriasis: results from the randomized, controlled and open-label phases of UNCOVER-3. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017;31(3):477-482.
104. Langley RG, Rich P, Menter A, Krueger G, Goldblum O, Dutronc Y, Zhu B, Wei H, Cameron GS, Heffernan MP. Improvement of scalp and nail lesions with ixekizumab in a phase 2 trial in patients with chronic plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(9):1763-1770.
105. Reich K, Armstrong AW, Foley P, Song M, Wasfi Y, Randazzo B, Li S, Shen YK, Gordon KB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the treatment of patients with moderate to severe psoriasis with randomized withdrawal and retreatment: Results from the phase III, double-blind, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 2 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):418-431.
106. Blauvelt A, Papp KA, Griffiths CE, Randazzo B, Wasfi Y, Shen YK, Li S, Kimball AB. Efficacy and safety of guselkumab, an anti-interleukin-23 monoclonal antibody, compared with adalimumab for the continuous treatment of patients with moderate to severe psoriasis: results from the phase III, double-

- blinded, placebo- and active comparator-controlled VOYAGE 1 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(3):405-417.
107. Kristensen LE, Keiserman M, Papp K, McCasland L, White D, Lu W, Wang Z, Soliman AM, Eldred A, Barcomb L, Behrens F. Efficacy and safety of risankizumab for active psoriatic arthritis: 24-week results from the randomised, double-blind, phase 3 KEEPSAKE 1 trial. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(2):225-231.
 108. Herd RM, Dover JS, Arndt KA. Basic laser principles. *Dermatol Clin*. 1997;15(3):355-372.
 109. Steiner R. Laser-tissue interactions laser and IPL technology in dermatology and aesthetic medicine. *Endosc Surg Allied Technol*. 2011:23-36.
 110. Sakamoto FH, Avram MM, Anderson RR. Lasers and other energy-based technologies – principles and skin interactions. Ed: Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni LL, *Dermatology*. pp. 2353-2361, Elsevier, London, UK, 2018.
 111. Fernández-Guarino M, Harto A, Sánchez-Ronco M, García-Morales I, Jaén P. Pulsed dye laser vs. photodynamic therapy in the treatment of refractory nail psoriasis: a comparative pilot study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2009;23(8):891-895.
 112. Goldust M, Raghifar R. Clinical trial study in the treatment of nail psoriasis with pulsed dye laser. *J Cosmet Laser Ther*. 2013.
 113. Huang YC, Chou CL, Chiang YY. Efficacy of pulsed dye laser plus topical tazarotene versus topical tazarotene alone in psoriatic nail disease: a single-blind, inpatient left-to-right controlled study. *Lasers Surg Med*. 2013;45(2):102-107.
 114. Oram Y, Karıncaoğlu Y, Koyuncu E, Kaharaman F. Pulsed dye laser in the treatment of nail psoriasis. *Dermatol Surg*. 2010;36(3):377-381.
 115. Peruzzo J, Garbin GC, Maldonado G, Cestari TF. Nail psoriasis treated with pulsed dye laser. *An Bras Dermatol*. 2017;92(6):885-887.
 116. Treewittayapoom C, Singvahanont P, Chanprapaph K, Haneke E. The effect of different pulse durations in the treatment of nail psoriasis with 595-nm pulsed dye laser: a randomized, double-blind, inpatient left-to-right study. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(5):807-812.
 117. Gregoriou S, Sidiropoulou P, Tsimpidakis A, Rompoti N, Tsironi T, Panagakis P, Polydorou D, Kostakis P, Rigopoulus D. Treatment of nail psoriasis with calcipotriol/betamethasone dipropionate foam versus pulse dye laser: an

unblinded, intra-patient, left-to-right prospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020;34(9):e519-e520.

118. Tanzi EL, Lupton JR, Alster TS. Lasers in dermatology: four decades of progress. *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(1):1-34.
119. Goel A, Krupashankar DS, Aurangabadkar S, Nischal KC, Omprakash HM, Mysore V. Fractional lasers in dermatology--current status and recommendations. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2011;77(3):369-379.
120. Krupashankar DS; IADVL Dermatosurgery Task Force. Standard guidelines of care: CO2 laser for removal of benign skin lesions and resurfacing. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2008;74:S61-S67.
121. Armesto S, Esteve A, Coto-Segura P, Drake M, Galache C, Martínez-Borra J, Santos-Juanes J. Nail psoriasis in individuals with psoriasis vulgaris: a study of 661 patients. *Actas Dermosifiliogr*. 2011;102(5):365-372.
122. Schons KR, Beber AA, Beck Mde O, Monticelo OA. Nail involvement in adult patients with plaque-type psoriasis: prevalence and clinical features. *An Bras Dermatol*. 2015;90(3):314-319.
123. Kyriakou A, Patsatsi A, Sotiriadis D. Detailed analysis of specific nail psoriasis features and their correlations with clinical parameters: a cross-sectional study. *Dermatology*. 2011;223(3):222-229.
124. Salomon J, Szepletowski JC, Proniewicz A. Psoriatic nails: a prospective clinical study. *J Cutan Med Surg*. 2003;7(4):317-321.
125. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. *Int J Mol Sci*. 2019;20(18):4347.
126. Galarza-Delgado DA, Azpiri-Lopez JR, Flores-Alvarado DE, Guajardo-Jauregui N, Colunga-Pedraza IJ. Obesity is associated with higher nail psoriasis disease activity and prevalence in patients with psoriatic arthritis. *Int J Dermatol*. 2024;63(1):e1-e2.
127. Reich K, Krüger K, Mössner R, Augustin M. Epidemiology and clinical pattern of psoriatic arthritis in Germany: a prospective interdisciplinary epidemiological study of 1511 patients with plaque-type psoriasis. *Br J Dermatol*. 2009;160(5):1040-1047.
128. Ohata C, Anezaki H, Kaneko S, Okazaki F, Ito K, Matsuzaka Y, Kikuchi S, Koike Y, Murota H, Miyagi T, Takahashi K, Sugita K, Hashimoto A, Nakahara T, Morizane S, Ohyama B, Saruwatari H, Imafuku S. Clinical characteristics of

patients with psoriasis with family history: a multicenter observational study. *J Dermatol*. 2023;50(6):746-752.

129. Kalay Yıldızhan I, Sürgün E, Kundakçı N. KUNDAKÇI, Epidemiological and clinical characteristics, treatments, and comorbidities in elderly patients with psoriasis and the evaluation of patients according to the age of onset. *Türk Geriatri Derg*. 2020;23(2):216-223
130. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arıca D, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Turkderm*. 2016;50:141-144.
131. Naldi L, Chatenoud L, Linder D, Belloni Fortina A, Peserico A, Virgili AR, Vecchia CL Cigarette smoking, body mass index, and stressful life events as risk factors for psoriasis: results from an Italian case-control study. *J Invest Dermatol*. 2005;125(1):61-67. Naldi L, Chatenoud L, Linder D,
132. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, Ürer MA, Sabuncu I, Kiremitçi Ü, Alper S, Aytekin S, Arıcan O, Polat M, Doğan S, Aldinç E. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *J Dermatol*. 2016;43(3):298-304.
133. Adışen E, Uzun S, Erduran F, Gürer MA. Prevalence of smoking, alcohol consumption and metabolic syndrome in patients with psoriasis. *An Bras Dermatol*. 2018;93(2):205-211.
134. Højgaard P, Glinborg B, Hetland ML, Hansen TH, Lage-Hansen R, Petersen MH, Holland-Fischer M, Dreyer L. 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(12):2130-2136.
135. Temiz SA, Özer İ, Ataseven A, Dursun R, Uyar M. The effect of smoking on the psoriasis: is it related to nail involvement?. *Dermatol Ther*. 2020;33(6):e13960.
136. Pearce DJ, Morrison AE, Higgins KB, Crane MM, Balkrishnan R, Fleischer AB, Feldman SRI. The comorbid state of psoriasis patients in a university dermatology practice. *J Dermatolog Treat*. 2005;16(5-6):319-323.
137. Uyanik BS, Ari Z, Onur E, Gündüz K, Tanülkü S, Durkan K. Serum lipids and apolipoproteins in patients with psoriasis. *Clin Chem Lab Med*. 2002;40(1):65-68.

138. Zargari O, Leyli EK, Azimi SZ. Nail involvement in patients with psoriatic arthritis in Northern Iran. *Autoimmune Dis.* 2018;2018:4608490.
139. Palmou N, Marzo-Ortega H, Ash Z, Goodfield M, Coates LC, Helliwell PS, McGonagle D. Linear pitting and splinter haemorrhages are more commonly seen in the nails of patients with established psoriasis in comparison to psoriatic arthritis. *Dermatology.* 2011;223(4):370-373.
140. Daulatabad D, Grover C, Kashyap B, Dhawan AK, Singal A, Kaur IR. Clinical and serological characteristics of nail psoriasis in Indian patients: A cross-sectional study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(6):650-655.
141. Turan H, Acer E, Aliagaoglu C, Uslu E, Albayrak H, Özsahin M. Psoriazisli Hastaların Klinik ve Sosyodemografik Özelliklerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Dermatol* 2013; 7(2).
142. Nguyen HX, Banga AK. Effect of ablative laser on in vitro transungual delivery. *Int J Pharm.* 2018;544(2):402-414.
143. Rajbanshi B, Shen L, Jiang M, Gao Q, Huang X, Ma J, Wang J, Hu Y, Ly H, Wu X, Zhao J. Comparative study of traditional ablative CO₂ laser-assisted topical antifungal with only topical antifungal for treating onychomycosis: a multicenter study. *Clin Drug Investig.* 2020;40(6):575-582.
144. Bhatta AK, Keyal U, Huang X, Zhao JJ. Fractional carbon-dioxide (CO₂) laser-assisted topical therapy for the treatment of onychomycosis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):916-923.
145. Shi J, Li J, Huang H, Permatasari F, Liu J, Xu Y, Wu D, Zhou BR, Luo D. The efficacy of fractional carbon dioxide (CO₂) laser combined with terbinafine hydrochloride 1% cream for the treatment of onychomycosis. *J Cosmet Laser Ther.* 2017;19(6):353-359.
146. Vélez NF, Jellinek NJ. Response to onychodystrophy treated using fractional carbon dioxide laser therapy and topical steroids. *Dermatol Surg.* 2014;40(7):801-802.

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU (BGOF)

ÇALIŞMANIN ADI:

Fraksiyonel Karbondioksit Lazer Uygulamasının Tırnak Psoriasis Tedavisinde Kullanılan Topikal Takrolimusun Etkinliğinin Arttırılmasındaki Etkisi

Aşağıda bilgileri yer almakta olan bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını, bilgilerinizin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neleri içerdiğini, olası yararları ve risklerini ya da rahatsızlık verebilecek yönlerini anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılma kararı verirsiniz, **Çalışmaya Katılma Onayı Formu** 'nu imzalayınız. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz. Çalışmaya katıldığınız için size herhangi bir ödeme yapılmayacak ya da sizden herhangi bir maddi katkı/malzeme katkısı istenmeyecektir.

ÇALIŞMANIN KONUSU VE AMACI:

Araştırmanın amacı, Fraksiyonel Karbondioksit Lazer uygulamasının tırnak psoriasis tedavisinde kullanılan topikal takrolimusun etkinliğinin arttırılmasındaki etkisini araştırmaktır.

Çalışmaya Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'nda izlenmekte olan en az 20 tırnak psoriasis hastası dahil edilmesi planlanmıştır.

ÇALIŞMA İŞLEMLERİ:

- Tüm el tırnaklarınız dermatolog tarafından değerlendirilerek, orta veya şiddetli tutulum olan tırnaklar belirlenecektir. Tedavide iki seçenek bulunmaktadır. Tek başına tacrolimus isimli bir merhem tırnak çevresine sürülebilir. Ancak merhemlerin, tırnak yatağına ulaşabilmeleri zor olduğu için, bu konuda geçiş arttırıcı özelliği gösterilmiş olan ve tedavi başarısını arttırabileceğini düşündüğümüz, lazer uygulaması ve sonrasında merhem kullanılabilecektir. Fraksiyonel karbondioksit lazer tedavisi dört hafta aralıklarla toplam 3 seans olarak tekrarlanacaktır. Lazer tedavisi uygulanacak tırnaklara, işlem sırasında ağrı duymamanız için 30 dakika süreyle anestezik krem sürülecek ve streç film ile kapatılacaktır. Bölge temizlenip kurulandıktan sonra tırnağınıza mikrokannallar açmak amacıyla fraksiyonel karbondioksit lazer tedavisi uygulanacaktır. İşlem sırasında kısa süreli hafif derecede ağrı olabilir. Bunu önlemek için anestesi kullanılacaktır. Her tedavi seansının hazırlık aşaması ile birlikte yaklaşık 35 dk sürmesi öngörülmektedir. İşlem tamamlandıktan sonra 12. haftaya kadar etkilenen tüm el tırnaklarınıza sabah-akşam, günde iki kez, takrolimus %0.1 merhem sürmeniz istenecektir. Başlangıçta, 4. ve 8. Haftada lazer tedavisi için, 12. ve 16. Haftada tedavi yanıtını değerlendirmek için hastaneye gelmeniz istenecektir. Lazer tedavisinin uygulandığı tırnaklarınızda, ilk lazer uygulamasından sonra herhangi bir vizitte hastalık şiddetinde kötüleşme olursa çalışma sonlandırılacaktır. Sizlere hastalık şiddetine uygun tedavi verilecektir.

Ek-1 (devam)

BU ÇALIŞMAYA KATILMAMIN MALİYETİ NEDİR?

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMALI MIYIM?

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

KİŞİSEL BİLGİLERİM NASIL KULLANILACAK?

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

SORU VE PROBLEMLER İÇİN BAŞVURULACAK KİŞİLER:

ADI : Ferhan Bulut Demir

GÖREVİ : Doktor

TELEFON :

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıdaki bilgileri ilgili araştırmacı ile ayrıntılı olarak tartıştım ve kendisi bütün sorularımı cevapladı. Bu bilgilendirilmiş olur belgesini okudum ve anladım. Bu araştırmaya katılmayı kabul ediyor ve bu onay belgesini kendi hür irademle imzalıyorum. Bu onay, ilgili hiçbir kanun ve yönetmeliği geçersiz kılmaz. Araştırmacı, saklamam için bu belgenin bir kopyasını çalışma sırasında dikkat edeceğim noktaları da içerecek şekilde bana teslim etmiştir.

Gönüllünün Adı-soyadı, imzası, Adresi (varsa telefon no)

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin adı-soyadı, imzası, adresi (varsa telefon no)

Açıklamaları yapan araştırmacının adı-soyadı, imzası

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin adı-soyadı, imzası, görevi

Ek-2

TIBBİ FOTOĞRAF VE VIDEO KAYDI İÇİN HASTA ONAM FORMU

Sizden izin alındıktan sonra hastalığınıza yönelik olarak çekilecek olan fotoğraf ve video görüntüler; kişisel tıbbi kaydınıza eklenmek, eğitim almakta olan öğrencilerin eğitimi ve bilimsel araştırmalar/yayınlar amacıyla kullanılacaktır. Bu formda ayrıntılı olarak bazı diğer özel ve sınırlı kullanımlar için imza istenmektedir.

Elde edilecek görüntüler güvenli bir ortamda saklanacak, yetkisiz kişilerin kullanımı engellenecek ve yasal zorunluluklar dışında, tıp dışı kişilerin görme olasılığına karşı TANINMANIZI ÖNLEYECEK İŞLEMLER YAPILDIKTAN VE KİMLİK BİLGİLERİNİZ GİZLENDİKTEN SONRA, kişisel haklarınıza zarar vermeyecek şekilde kullanılacaktır.

Çekilen görüntülere onay verseniz bile daha sonra vazgeçme hakkına sahipsiniz. Ancak kayıtlar bilimsel yayın amacıyla kullanıldıktan sonra onayınızı geri çekmeniz mümkün değildir. Bu kayıtların kullanılması nedeni ile size herhangi bir ücret ödenmeyecektir.

Bana verilen bilgiler doğrultusunda kendime/çocuğuma/yakınıma ait fotoğraf ve video görüntülerinin çekilmesini kabul ediyorum.

Kişisel tıbbi kaydım olarak kullanılacak olan bu görüntü kayıtları aynı zamanda: tıp fakültesi gibi sağlık ile ilgili öğrencilerin ve tıp profesyonellerinin eğitiminde, uygun online/yazılı bilimsel dergilerde ve bilimsel kitaplarda, ulusal ve uluslararası bilimsel toplantılarda, bilimsel amaçlarda elektronik ortamlarda kullanılmasına onay veriyorum.

Yukarıda izin verdiğim alanlar dışında başka bir amaçla kullanılması gerektiğinde, benden tekrar izin isteneceği tarafıma bildirilmiştir.

Hastanın Adı Soyadı	Tarih	Telefon
Hastanın İmzası	Hastanın Yakını/Vasisi/Velisi Adı Soyadı ve İmzası	Hekimin Adı Soyadı ve İmzası

**T.C SAĞLIK BAKANLIĞI
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
PENDİK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

PSORİASİS HASTA KAYIT FORMU

HASTA ADI-SOYADI:

CİNSİYET:

DOĞUM TARİHİ:

MESLEK:

TELEFON:

BOY:

KİLO:

PSORİASİS HASTALIK SÜRESİ:

TIRNAK TUTULUM SÜRESİ:

TUTULAN TIRNAK SAYISI:

EKLEM TUTULUMU:

PSORİASİSE YÖNELİK GEÇMİŞ TEDAVİ:

BİLİNEREK EK HASTALIK:

DÜZENLİ KULLANDIĞI İLAÇLAR:

AİLEDE PSORİASİS ÖYKÜSÜ:

ALİŞKANLIKLAR:

Ek-4

mNAPSI

Tarih:																									
SAG	Bazal					4. hafta					8. hafta					12. hafta					16. hafta				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<i>Pitting</i>																									
Ufalanma																									
Lökonişi																									
Lunulada kırmızı leke																									
Toplam matriks																									
Onikoliz																									
Subungal hiperkeratoz																									
<i>Oil drop</i>																									
<i>Splinter</i> hemoraji																									
Toplam yatak																									
Toplam mNAPSI																									

Tarih:																									
SOL	Bazal					4. hafta					8. hafta					12. hafta					16. hafta				
	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
<i>Pitting</i>																									
Ufalanma																									
Lökonişi																									
Lunulada kırmızı leke																									
Toplam matriks																									
Onikoliz																									
Subungal hiperkeratoz																									
<i>Oil drop</i>																									
<i>Splinter</i> hemoraji																									
Toplam yatak																									
Toplam mNAPSI																									

Ek-5

HEKİMİ GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ (HeGD)

SAĞ EL	Bazal	4. hafta	8.hafta	12.hafta	16.hafta
Tarih					
1					
2					
3					
4					
5					

SOL EL	Bazal	4. hafta	8. hafta	12.hafta	16.hafta
Tarih					
1					
2					
3					
4					
5					

HASTANIN GLOBAL DEĞERLENDİRMESİ (HaGD)

SAĞ EL	Bazal	4. hafta	8.hafta	12.hafta	16.hafta
Tarih					
1					
2					
3					
4					
5					

SOL EL	Bazal	4. hafta	8.hafta	12.hafta	16.hafta
Tarih					
1					
2					
3					
4					
5					

Skor	Tanım
0	Temiz
1	Hafif
2	Orta
3	Şiddetli
4	Çok şiddetli