



T.C.

**YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK KONVANSİYONEL TEDAVİ ALAN PSORİYAZİS
HASTALARINDA PROBİYOTİK KULLANIMININ TEDAVİYE ETKİSİNİN
KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Kübra TATAR

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. İbrahim Halil YAVUZ

VAN-2021

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
DERMATOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİSTEMİK KONVANSİYONEL TEDAVİ ALAN PSORİYAZİS
HASTALARINDA PROBİYOTİK KULLANIMININ TEDAVİYE
ETKİSİNİN KLİNİK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Kübra TATAR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

TEZ YÖNETİCİSİ

Doç. Dr. İbrahim Halil YAVUZ

Bu çalışma Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Destekleme Fonu
Başkanlığı tarafından **TTU-2020-8641** proje olarak desteklenmektedir.

VAN-2021

TEŞEKKÜR

Bilgi ve deneyimleri, sağladığı bilimsel çalışma ortamıyla desteklerini esirgemeyen, asistanlık eğitimi boyunca yardımcı olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Serap GÜNEŞ BİLGİLİ'ye,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübeleriyle katkıda bulunan, tez çalışmamda destek sağlayan Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi ve tez danışmanım Doç. Dr. İbrahim Halil YAVUZ'a; tez çalışmam sırasında ve eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini paylaştan hocalarım Doç. Dr. Gökür ÖZAYDIN YAVUZ ve Prof. Dr. Hatice UCE ÖZKOL'a;

Bu çalışmadaki tüm verilerin istatistiksel değerlendirmesinde yardımcı olan Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Sıddık KESKİN'e,

Tez yazımı süresince desteğini esirgemeyen doktor arkadaşım Uz. Dr. Murat Öztürk'e, asistanlığım boyunca her anı paylaştığım ve birlikte çalışmaktan büyük onur ve mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarıma, hemşire, sekreter ve tüm personel arkadaşlarıma, tecrübelerimin artmasına büyük katkıları olan hastalarıma,

Sağladığı katkılardan dolayı Bilimsel Araştırma Proje (BAP) ekibine,

Her zaman sevgilerini ve desteklerini yanımda hissettiğim; hayatımın her anında benimle olan sevgili annem, babam ve kardeşlerime,

Sonsuz teşekkür eder ve saygılarımı sunarım.

Dr. Kübra TATAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	III
İÇİNDEKİLER	IV
TABLolar DİZİNİ	IX
ŞEKİLLER	X
GRAFİKLER	XI
KISALTMALAR	XII
ÖZET	XV
ABSTRACT	XVII
1-GİRİŞ VE AMAÇ	1
2- GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriyazisin Tanımı	3
2.2. Tarihçe	3
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etiyoloji	4
2.4.1. Genetik	4
2.4.2. Tetikleyici Faktörler	5
2.4.2.1. Enfeksiyonlar	6
2.4.2.2. İlaçlar	6
2.4.2.3. Travma	7
2.4.2.4. Emosyonel Stres	7
2.4.2.5. Endokrin Faktörler	7
2.4.2.6. Diyet	7
2.4.2.7. Ultraviyole	8
2.5. Patogenez	8

2.5.1. T Hücre fonksiyonu.....	9
2.5.2. Dendritik Hücrelerin Rolü.....	10
2.5.3. Keratinosit Hiperproliferasyonu.....	11
2.5.4. Anjiyogenezis.....	12
2.5.5. Sitokinlerin Rolü	12
2.5.6. Azalmış apoptozis	13
2.6. Klinik	13
2.6.1. Psoriyazis Vulgaris.....	15
2.6.2. Guttat Psoriyazis.....	16
2.6.3. Eritrodermik Psoriyazis	16
2.6.4. İnvers Psoriyazis.....	16
2.6.5. Palmoplantar Psoriyazis	17
2.6.6. Psoriyatik Artrit.....	17
2.6.7. Jeneralize Püstüler Psoriyazis (Von Zumbusch)	18
2.6.8. İmpetigo Herpetiformis	18
2.6.9. Palmoplantar Psoriyazis	19
2.6.10. Akrodermatitis Kontinua Hallopeau	19
2.6.11. Tırnak Psoriyazisi.....	19
2.7. Labaratuvar Bulguları	19
2.8. Histopatolojik Bulgular.....	20
2.9. Ayırıcı Tanı	21
2.10. Tedavi.....	21
2.10.1. Topikal Tedaviler	22
2.10.1.1. Kortikosteroidler	22
2.10.1.2. Vitamin D Analogları.....	23
2.10.1.3. Keratolitikler	24

2.10.1.4. Nemlendiriciler	24
2.10.1.5. Katran.....	24
2.10.1.6. Antralin	25
2.10.1.7. Topikal Retinoidler	25
2.10.1.8. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	25
2.10.2. Fotokemoterapiler	25
2.10.2.1. Darband UVB.....	26
2.10.2.2. Sistemik PUVA Tedavisi	27
2.10.2.3. Klimatoterapi.....	28
2.10.3. Sistemik Tedaviler.....	28
2.10.3.1. Konvansiyonel Tedaviler	30
2.10.3.1.1. Metotreksat.....	30
2.10.3.1.2. Asitretin.....	32
2.10.3.1.3. Siklosporin	33
2.10.3.2. İkincil Ajanlar	34
2.10.3.2.1. Fumarat Esterleri.....	34
2.10.3.2.2. Sulfasalazin	34
2.10.3.2.3. Mikofenolat Mofetil.....	35
2.10.3.2.4. Azatiopürin.....	35
2.10.3.3 Biyolojik Tedaviler	35
2.10.3.3.1. Tümör Nekroz Faktör Alfa İnhibitörleri	36
2.10.3.3.1.1. İnfliksimab	36
2.10.3.3.1.2. Etanercept.....	37
2.10.3.3.1.3. Adalimumab.....	37
2.10.3.3.2. İnterlökinleri Hedefleyen Ajanlar	38
2.10.3.3.2.1. Ustekinumab	38

2.10.3.3.2.2. Sekukinumab.....	38
2.10.3.3.2.3. İksekizumab	39
2.10.3.3.2.4. Brodalumab	39
2.10.3.3.3. T Hücre İnhibitörleri	40
2.10.3.3.3.1. Alefacept	40
2.10.3.3.3.2. Efalizumab	40
2.11. Psoriyazis Eşlik Eden Komorbiditeler	40
2.11.1. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	41
2.11.2. Obezite ve Metabolik Sendrom	42
2.11.3. Hipertansiyon	42
2.11.4. Diyabet ve İnsülin Direnci	43
2.11.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	43
2.11.6. Psikiyatrik Hastalıklar	44
2.12. Psoriyazis Klinik Şiddetinin Değerlendirilmesi.....	44
2.12.1. Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi.....	45
2.11.2. Palmopantar Psoriyazis Alan ve Şiddet İndeksi.....	46
2.11.3. Tırnak Psoriyazis Şiddet İndeksi	46
2.11.4. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi	47
3. PROBİYOTİKLER	48
3.1. Probiyotik Mikroorganizmaların Tanımı	49
3.2. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar	50
3.3. Probiyotiklerin Etki Mekanizması	50
3.3.1. Antibakteriyel Etki	51
3.3.2. Adezyon Mekanizması	51
3.3.3. İntestinal Floraya Etkileri	51
3.3.4. Probiyotiklerin İmmun Sistem Üzerine Etkisi	52

3.3.5. Probiyotiklerin Dendritik Hücreler Üzerine Etkisi	52
3.4. Probiyotiklerin Deri Hastalıkları Üzerine Etkisi.....	53
3.4.1. Atopik Dermatit.....	53
3.4.2. Akne Vulgaris.....	53
3.4.3. Seboreik Dermatit	54
3.4.4. Psoriyazis Vulgaris.....	54
4. GEREÇ VE YÖNTEMLER	56
4.1. Hasta Seçimi.....	56
4.2. Çalışma Planı	57
4.3. Tedavi Takibinde Kullanılan Parametreler	57
4.3.1. Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi.....	57
4.3.2. Vücut Yüzey Alanı.....	58
4.3.3. Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi	58
4.4. Konvansiyonel Tedavide Kullanılan Ajanların Uygulama Şekli ve Dozları .	58
4.5. İstatiksel Analiz.....	58
4.5.1. Verilerin Değerlendirilmesi.....	58
4.5.2. Power Analizi	59
5. BULGULAR.....	60
6. TARTIŞMA	90
7. SONUÇLAR.....	101
KAYNAKLAR	103
EKLER	116
ÖZGEÇMİŞ	120

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Araştırmaya katılanların demografik özellikleri	60
Tablo 2: Araştırmaya katılanların ek özellikleri-1	61
Tablo 3: Araştırmaya katılanların ek özellikleri-2	62
Tablo 4: Araştırmaya katılanların ek özellikleri-3	63
Tablo 5: Demografik özelliklerin gruplar arası karşılaştırılması	64
Tablo 6: Yaşanılan yerin gruplar arası karşılaştırılması	67
Tablo 7: Mesleğin gruplar arası karşılaştırılması.....	68
Tablo 8: Psoriyazis hastalık süresinin gruplar arası karşılaştırılması	69
Tablo 9: Ek hastalık durumunun gruplar arası karşılaştırılması	70
Tablo 10: Ek ilaç kullanımının gruplar arası karşılaştırılması.....	72
Tablo 11: Tetikleyici faktörün gruplar arası karşılaştırılması.....	73
Tablo 12: Aile öyküsünün gruplar arası karşılaştırılması	74
Tablo 13: Tırnak tutulumunun gruplar arası karşılaştırılması	76
Tablo 14: Artrit/artralji öyküsünün gruplar arası karşılaştırılması	78
Tablo 15: Başlanan konvansiyonel tedavinin gruplar arası karşılaştırılması.....	79
Tablo 16: PAŞİ'nin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	80
Tablo 17: VYA'nın gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	81
Tablo 18: DYKİ'nin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	83
Tablo 19: PAŞİ'nin başlanan konvansiyonel tedaviye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	84
Tablo 20: VYA'nın başlanan konvansiyonel tedaviye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	86
Tablo 21: DYKİ'nin başlanan konvansiyonel tedaviye göre gruplar arası ve karşılaştırılması	89

ŞEKİLLER

Şekil 1: Psoriyaziste güncel immün patogeneze	11
Şekil 2: Psoriyazis sitokin trafiğı.....	13
Şekil 3: Psoriyazis sistemik tedavi algoritması	29
Şekil 4: Psoriyaziste biyolojik tedavinin şematik prezentasyonu	36
Şekil 5: PAŞİ skor ölçeğı	46



GRAFİKLER

Grafik 1: Demografik özelliklerin gruplar arası karşılaştırılması	67
Grafik 2: Yaşanılan yerin gruplar arası karşılaştırılması.....	67
Grafik 3: Mesleğin gruplar arası karşılaştırılması	69
Grafik 4: Psoriyazis hastalık süresinin gruplar arası karşılaştırılması.....	70
Grafik 5: Ek hastalık durumunun gruplar arası karşılaştırılması.....	71
Grafik 6: Ek ilaç kullanımının gruplar arası karşılaştırılması	72
Grafik 7: Tetikleyici faktörün gruplar arası karşılaştırılması	74
Grafik 8: Aile öyküsünün gruplar arası karşılaştırılması	75
Grafik 9: Tırnak tutulumunun gruplar arası karşılaştırılması.....	77
Grafik 10: Artrit/artralji öyküsünün gruplar arası karşılaştırılması	78
Grafik 11: Başlanan konvansiyonel tedavinin gruplar arası karşılaştırılması	79
Grafik 12: PAŞİ'nin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	81
Grafik 13: VYA'nın gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	82
Grafik 14: DYKİ'nin gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	84
Grafik 15: PAŞİ'nin başlanan konvansiyonel tedaviye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	86
Grafik 16: VYA'nın başlanan konvansiyonel tedaviye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması.....	88
Grafik 17: DYKİ'nin başlanan konvansiyonel tedaviye göre gruplar arası ve grup içi karşılaştırılması	90

KISALTMALAR DİZİNİ

8-MOP	:	8 Metoksi Psörolen
AD	:	Atopik Dermatit
ADA	:	Anti İlaç Antikoru
AICAR	:	5 Aminoimidazol-4-Karboksamid Ribonükleotid Transferaz
AMP	:	Anti Mikrobiyal Peptid
APC	:	Antijen Sunucu Hücre
Apo	:	Apolipoprotein
B3GN T-2	:	Beta 1,3 N-Asetil Glukozaminotransferaz-2
BKİ	:	Beden Kitle İndeksi
CD	:	Cluster Of Differantion
CDK	:	Siklin Bağımlı Kinaz
CRP	:	C Reaktif Protein
CXCL 8	:	IL-8 Kemokin CXC Motif Ligand
DYKİ	:	Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi
ESR	:	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GİS	:	Gastrointestinal Sistem
HIV	:	İnsan İmmün Yetmezlik Virüsü
HLA	:	Histo-Uyumluluk Antijeni
IFN	:	İnterferon
Ig	:	İmmünglobulin
IL	:	İnterlökin
IL23R	:	İnterlökin 23 Reseptörü
iDC	:	İmmatur Dendritik Hücre
KGF	:	Keratinosit Büyüme Faktörü
KTLA	:	Kütanöz T Lenfosit Antijeni
LFA	:	Lenfosit Fonksiyon İlişkili Antijen
LL37	:	lösin-lösin 37
MACE	:	Majör Adverse Cardiovascular Events
mDC	:	Matür Dendritik Hücre
mDH	:	Miyeloid DH

MED	: Minimal Eritem Dozu
MHC	: Majör Histo Uyumluluk Kompleksi
MI	: Miyokard İnfarktüs
miRNA	: Mikroribonükleik Asit
MTX	: Metotreksat
NFkB	: Nükleer Faktör Kappa B
NK cell	: Doğal Öldürücü Hücre
NSAID	: Non Steroid Antiinflamatuvar
P3NP	: Prokollajen Tip Peptid
PAŞİ	: Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi
pDH	: Plazmositoid DH
PGA	: Hekimin Global Değerlendirmesi
PLEV A	: Pitriyazis Likenoides Et Varioliformis Akuta
PRP	: Pitriyazis Rubra Pilaris
PsA	: Psoriyatik Artrit
PSORS	: Psoriyazis Duyarlılık Geni
PUVA	: Psorolen Ultraviyole A
REL	: Retiküloendoteliyozis Viral Onkogen Homolog
RUNX 3	: Runt İlişkili Transkripsiyon Faktörü
SCOR AD	: Atopik Dermatit Skor Ölçeği
SLC19 A1	: Folat Taşıyıcılarını Azaltıcı Protein
STAT	: Signal Transducer And Aktivatör Of Transcription
TAGA P	: T hücre ve GTPaz aktive edici protein
TCR	: T Hücre Reseptörü
TGF	: Tümör Büyüme Faktörü
Th	: T helper
TLR	: Toll Like Reseptör
TNF- alfa	: Tümör Nekroz Faktör-Alfa
UBE2L 3	: Ubikitin Konjuge Enzim E2L3

UV : Ultraviyole
VEGF : Vasküler Endotelyal Growth Faktör
VYA : Vücut Yüzey Alanı
ZMIZ-1 : Zinc Finger Miz Domain Containing-1



ÖZET

GİRİŞ: Psoriyazis vulgaris sık ataklarla predispoze olan, deride eritemli sedefi skuamlı plaklar ile ortaya çıkan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Etyopatogenezi net olmamakla beraber immünolojik yolaklar, genetik faktörler, epidermal keratinosit bozuklukları, büyüme faktörleri, lökosit kemotaktik faktörleri, poliaminler, siklik nükleotidler ve proteinazlar gibi çok sayıda etken suçlanmaktadır. Probiyotikler hastaya yararlı etkiler sağlayan canlı organizmalardır. Sık kullanılan probiyotiklerden bazıları *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pronionibacterium*, *Saccharomyces boulardii*'dir. Psoriyaziste hastalığın klinik şiddetini belirlemek amacıyla PAŞİ, VYA ve DYKİ ölçekleri kullanılmaktadır.

AMAÇ: Bu çalışmamızda amacımız topikal tedaviye yanıt alınamayan ve sistemik konvansiyonel tedavi ile takip edilen psoriyazis hastalarına ek olarak probiyotik verilmesiyle, hastalarda probiyotik desteğinin klinik etkinliği değerlendirmek ve tedavi yanıtlarının PAŞİ, VYA, DYKİ gibi klinik şiddet skorları ile karşılaştırarak probiyotiklerin tedaviye katkısını araştırmaktır.

MATERYAL METOT: Bu çalışmaya; Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı'na başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriyazis tanısı almış 100 hasta katıldı. Bu hastalar topikal tedaviye dirençli olup sistemik konvansiyonel tedavi (asitretin, siklosporin, metotreksat) ile takip edilen psoriyazis hastalarıydı. Bu hastaların 50'sine sistemik konvansiyonel tedaviye ek olarak *Enterococcus faecium* CBT EF4, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5, *Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3 içeren probiyotik verildi, diğer 50 hasta sadece sistemik konvansiyonel tedavi ile takip edildi. Probiyotik alan ve almayan her iki grup hastanın tedavi öncesi ve 12 haftalık tedavi sonrası PAŞİ, VYA, DYKİ gibi ölçekler kullanılarak klinik değerlendirmeleri yapıldı. Her iki grup hastaların skorlamaları yapıldı ve kaydedildi. Sonuçlar istatistiksel olarak analiz edildi.

BULGULAR: Çalışmamızda tedavi öncesi başlangıç PAŞİ değeri ortalaması probiyotik alan ve probiyotik almayan grupta sırasıyla $20,4 \pm 9,2$, $18,7 \pm 7,3$ olarak hesaplandı, tedavi sonrası 12. haftadaki PAŞİ değerleri ortalaması sırasıyla $7,5 \pm 5,7$,

11,0 $\pm$ 4,7 olarak hesaplandı. Her iki grup tedavi öncesi ve sonrası değerler için karşılaştırıldığında PAŞİ'deki azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). Her iki gruptaki hastaların 12. haftalık PAŞİ ortalamalarını grup içi alınan konvansiyonel tedaviye göre değerlendirdiğimizde; probiyotik grubundaki asitretin, siklosporin ve metotreksat hastalarının değerleri sırasıyla 6,3 $\pm$ 3,6/9,4 $\pm$ 5,1/7,0 $\pm$ 6,8 olarak bulundu, probiyotik almayan grupta ise sırasıyla 10,8 $\pm$ 5,3/10,8 $\pm$ 5,1/11,3 $\pm$ 4,3 hesaplandı. Gruplar arası ilaçların tedavi sonuçlarını karşılaştırdığımızda; metotreksat ve asitretin alan probiyotik grubundaki hastalar ile 2. gruptaki metotreksat ve asitretin alan hastaların PAŞİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulduk ($p < 0,05$) ve probiyotik grubundaki hastaların PAŞİ sonuçlarının daha düşük olduğunu saptadık. Siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) sonucuna vardık. Hastaların VYA'larına baktığımızda; 12. Hafta ölçülen VYA ortalamaları her iki grup arasında ve aynı ilacı kullanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığını bulduk ($p > 0,05$). 12. hafta sonunda her iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda; siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) bulunurken, Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p < 0,05$), probiyotik almayan gruptaki hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

SONUÇ: Orta-şiddetli konvansiyonel tedavi alan psoriyazisli hastalarda; probiyotik ilavesinin plasebo'ya göre klinik etkinliğini değerlendirmeye çalıştık ve özellikle metotreksat ve asitretin hasta grubunda probiyotik kullanımının tedaviye pozitif yönde olan katkısını PAŞİ, VYA, DYKİ gibi klinik şiddet skorlarıyla karşılaştırarak plaseboya göre klinik iyileşmede etkili olduğunu gördük.

Anahtar sözcükler: psoriyazis, probiyotik, metotreksat, asitretin, siklosporin, PAŞİ, VYA, DYKİ

ABSTRACT

Introduction: Psoriasis vulgaris is a chronic inflammatory disease with erythematous psoriasis scaly plaques on the skin, predisposed to frequent attacks. Although its etiopathogenesis is not clear, many factors such as immunological pathways, genetic factors, epidermal keratinocyte disorders, growth factors, leukocyte chemotactic factors, polyamines, cyclic nucleotides and proteinases are blamed. Probiotics are living organisms that provide beneficial effects to the patient. Some of the common probiotics are *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Enterococcus*, *Pronionibacterium*, *Saccharomyces boulardii*. PASI, BSA and DLQI scales are used to determine the clinical severity of the disease in psoriasis.

Objective: In this study, our aim was to evaluate the clinical efficacy of probiotic supplementation in patients with additional probiotic administration to patients with psoriasis who did not respond to topical therapy and were followed up with conventional systemic therapy, and to investigate the contribution of probiotics to treatment by comparing treatment responses with clinical severity scores such as PASI, BSA, and DLQI.

Material method: 100 patients who applied to Van Yüzüncü Yıl University Faculty of Medicine, Department of Dermatology and were diagnosed with psoriasis clinically and histopathologically participated in this study. These patients were psoriasis patients who were resistant to topical therapy and were followed up with systemic conventional therapy (acitretin, cyclosporine, methotrexate). In addition to conventional systemic therapy, 50 of these patients were given probiotics containing *Enterococcus faecium* CBT EF4, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5, *Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3, the other 50 patients were followed up with only systemic conventional therapy. Clinical evaluations of both groups of patients who received and did not take probiotics were made using scales such as PASI, BSA, and DLQI before and after 12 weeks of treatment. Both groups of patients were scored and recorded. Results were analyzed statistically.

Results: In our study, the mean initial PASI value before treatment was calculated as 20.4 ± 9.2 , 18.7 ± 7.3 , respectively, in the probiotic and non-probiotic group, the mean PASI values in the 12th week after treatment were calculated as 7.5 ± 5.7 and 11.0 ± 4.7 , respectively. When both groups were compared for values before and after treatment, the decrease in PASI was found to be statistically significant ($p < 0.05$). When we evaluate the 12-week average PASI of both groups according to the conventional treatment taken within the group; The values of acitretin, cyclosporine and methotrexate patients in the probiotic group were 6.3 ± 3.6 / 9.4 ± 5.1 / 7.0 ± 6.8 , respectively and in the group not taking probiotics, it was calculated as 10.8 ± 5.3 / 10.8 ± 5.1 / 11.3 ± 4.3 , respectively. When we compare the treatment results of the drugs between the groups; We found a significant difference between the PASI values of the patients in the probiotic group who received methotrexate and acitretin and the patients who received methotrexate and acitretin in the second group ($p < 0.05$) and we found that the PASI results of the patients in the probiotic group were lower. We concluded that there was no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the groups in terms of PASI values in patients using cyclosporine. When we look at the BSA of the patients; We found that there was no significant difference between the two groups and the patient group using the same drug ($p > 0.05$). In the comparisons between both groups at the end of the 12th week; It was found that there was no statistically significant difference ($p > 0.05$) between the groups in terms of DLQI values in patients using cyclosporine, however It was found that there was a statistically significant difference ($p < 0.05$) between the groups in the patients who used acitretin and methotrexate, and the values of the patients in the group not taking probiotics were higher.

Results: We tried to evaluate the clinical efficacy of probiotic supplementation compared to placebo in patients with psoriasis receiving moderate-severe conventional therapy and we compared the positive contribution of the use of probiotics to the treatment, especially in the patient group of methotrexate and acitretin, with clinical severity scores such as PASI, BSA, and DLQI, and we found that it was effective in clinical improvement compared to placebo.

Key words: Psoriasis, probiotic, methotrexate, acitretin, cyclosporine, PASI, BSA, DLQI



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriyazis vulgaris sık ataklarla seyreden, deride eritemli sedefi skuamli plaklar ile ortaya çıkan, etyopatogenezinde genetik ve çevresel çok çeşitli faktörlerin sebep olduğu kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Psoriyazis yaygın şekilde gözlenmekle beraber toplumdaki oranı %2-3 civarındadır (1). Psoriyazis etyopatogenezi net olarak bilinmemekle beraber esas olarak immünolojik yollar, genetik faktörler, epidermal keratinosit bozuklukları, büyüme faktörleri, lökosit kemotaktik faktörleri, poliaminler, siklik nükleotidler ve proteinazlar gibi çok sayıda etken suçlanmaktadır. Bu etkenlerin en önemlilerinden birisi de Tümör Nekrozis Faktör Alfa (TNF- α) ve onun başlattığı proinflamatuvar yoldur (1, 2). Gelişen inflamatuvar mekanizmalar sonucunda artmış keratinosit proliferasyonu, anormal keratinosit diferansiasyonu, dermal vaskülaritede değişiklikler ile mevcut klinik bulgular ortaya çıkmaktadır (3).

Probiyotikler yeterli miktarda verildiği zaman hastaya yararlı etkiler sağlayan canlı organizmalardır (4). En sık kullanılan mikroorganizmalar Lactobacillus, Bifidobacterium, Enterococcus, Pronionibacterium gibi bazı bakteri türleri ve Saccharomyces boulardii gibi bazı mayalardır (5). Probiyotikler bulunduğu canlıyı patojenlere karşı koruyarak ve immün sistemini güçlendirerek etkisini gösterir. Ayrıca immün sisteme olan etkilerini antikor oluşumunu ve natürel killer (NK) hücrelerini stimüle ederek, ayrıca nükleer faktör kappa-B (NFkB) yolağını aktive ederek ve T hücre apoptozisini artırarak etki ederler. Probiyotikler sitokinler üzerindeki etkisini ise IL (interlökin)-10, TGF (tümör growth faktör)-beta aktivasyonunu güçlendirerek ve TNF-alfa, IFN (interferon)-gama, IL-8, IL-1a aktivasyonunu azaltarak gösterirler (4).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda probiyotiklerin atopik dermatit, astım, alerjik rinit, inflamatuvar bağırsak hastalıkları, akne, psoriazis gibi hastalıklara etkisi araştırılmakta ve yararının olduğu gözlenmektedir (4). Probiyotiklerin potansiyel yan etkilerini araştırmak için mikrobiyal bileşenler içeren gıdalar üzerinde yetmişten fazla klinik çalışma yapılmıştır ve hiçbirisi herhangi bir yan etki göstermemiştir. Bu nedenle, probiyotikler, düşük yan etki riski ve bağırsak mikrobiyomu üzerindeki etkisi ile psoriyazis ve diğer deri hastalıklarını tedavi etme potansiyeline sahiptir (6).

Biz de bu çalışmamızda, topikal tedaviye dirençli olup sistemik konvansiyonel tedavi (asitretin, siklosporin, metotreksat) ile takip edilmekte olan orta-şiddetli 100 psoriyazis hastasına, mevcut tedavisine ek olarak probiyotik (*Enterococcus faecium* CBT EF4, *Lactobacillus acidophilus* CBT LA1, *Lactobacillus rhamnosus* CBT LR5, *Bifidobacterium longum* CBT BG7, *Bifidobacterium bifidum* CBT BF3) kullanımının klinik etkinliğinin değerlendirilmesini ve tedavi yanıtlarının PAŞİ (Psoriyazis Alan ve Şiddet İndeksi), VYA (Vücut Yüzey Alanı), DYKİ (Dermatoloji Yaşam Kalite İndeksi) gibi klinik şiddet skorları ile karşılaştırarak probiyotiklerin tedaviye katkısını araştırmayı amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriyazis Tanımı

Psoriyazis genetik yatkınlığı olan popülasyonda travma, ilaç, enfeksiyon ve stres gibi çevresel etkenlerle tetiklenen kronik, relaps ve remisyonlarla seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik plak psoriyazis, guttat psoriyazis, eritrodermik psoriyazis, püstüler psoriyazis gibi klinik olarak çeşitlilik içermektedir. En sık görülen formu psoriyazis vulgaris subtipidir. Bu tip net olarak sınırlı eritemli sedefi renkte skuamli plaklarla karakterizedir. Plaklar lokalize yerleşimli veya jeneralize olabilir. Sıklıkla predileksiyon alanları saçlı deri, diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri, presakral bölge, gövde, el ve ayaklardır. Hastaların %25-30'unda anogenital alan tutulumu da görülür (7).

2.2. Tarihçe

Hipokrat ve öğrencileri (460-377 MÖ) birçok deri hastalığının tanımını yapmışlardır ve onların sınıflamasında kuru, kepekli lezyonların hepsi 'lopoi' olarak isimlendirmişlerdir. 1798'de Robert Willan (1752-1812) psoriyazisi 'lepra graecorum' ve 'psora leprosa' olarak iki ayrı antite olarak adlandırmış ve böylece ilk kez özel bir hastalık olduğunu ortaya koymuştur. 1841'de ise Ferdinand Von Hebra (1816-1880) hastalığın tek bir antite olduğunu ortaya koymuş ve bu hastalığa 'Psoriyazis' olarak isimlendiren ilk araştırmacı olmuştur (8).

2.3. Epidemiyoloji

Psoriyazis genellikle sık rastlanan inflamatuvar deri hastalıklarının en önemlisidir. Hastalığın görülme sıklığı, etnik, çevresel ve coğrafik faktörlere bağlı olarak farklılık arz etmektedir. Yakın zamanlı sistematik bir derlemede, batı ülkelerinde mevcut psoriazis prevalansı %2-4 olarak belirtilmektedir (9). Bu durum farklı etnik popülasyonlar için çeşitlilik göstermektedir: Avrupa'da %2.5, Afrika'da %0.05-3, Asya'da ise %0.1-0.5 oranlarında seyretmektedir (10). Türkiye'de Trabzon ilinde yapılan bir çalışmada, psoriyazis prevalansı %1,1 olarak saptanmıştır (11). Psoriyazis erkek ve kadınları aynı oranda etkilemekte ve her ırkta görülebilmektedir. Hastalık çocukluk çağından ileri yaşa kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkmaktadır fakat

genellikle bimodal yaş dağılımı gösterir. Sıklıkla 15-20 yaş ve 50-60 yaşlarında pik yapar(12). Olguların çoğu, yaklaşık %75'i, 40 yaşından önce başlamakta, 20-30 yaşlarında pik yapmaktadır. Kalan vakalar 40 yaşından sonra ortaya çıkar. Erken hastalık başlangıcı olan hastaların genellikle ailelerinde psoriyazis hastalığı öyküsü bulunmakla beraber HLA(histo-uyumluluk antijeni)-Cw6 ile sık ilişki içindedirler ve daha şiddetli hastalık geçirme eğilimindedirler (13).

2.4. Etiyoloji

Psoriyazis nedeni net olarak bilinmeyen bir hastalıktır. Son bilgiler genetik, immünolojik ve çevresel faktörlerin etkileşimi ile ortaya çıkan kompleks bir hastalık olduğunu desteklemektedir (14).

2.4.1. Genetik

Yapılan gözlemsel ve epidemiyolojik araştırmalarda, psoriyazis tanılı hastaların birinci ve ikinci derece akrabalarında genel popülasyona göre psoriyazis sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır (15). Ebeveynlerin herhangi birinde psoriyazis görülmesi durumunda çocukta psoriyazis görülme oranı %20-30, her iki ebeveynde de varsa %50-70 olduğu saptanmıştır. İkizler değerlendirildiğinde, dizigotik ikizlerin her ikisinde de psoriyazis görülme oranı %20 iken, monozigotik ikizlerde bu oranın %55 olduğu bulunmuştur. Ortaya çıkan bu sonuçlarla beraber psoriyazisin genetik faktörlerle kuvvetli bir ilişkisi olduğu saptanmış olup, hastalıktan tek bir gen bölgesi suçlu bulunmamıştır. Ayrıca farklı kromozomlarda yer alan 9 adet psoriyazis duyarlılık geni (PSORS 1-9) bulunmuştur (16). Hatta son yapılan genetik çalışmalarda farklı kromozomlarda yerleşen yaklaşık 60'a yakın psoriyazise yatkınlık gen bölgesi belirlenmiştir (17). Bunların tanımlanmış en önemli gen bölgeleri PSORS1, PSORS2, PSORS3 olarak adlandırılmıştır. PSORS1 bunlar arasında en önemli bölgedir ve lokusu 6p21 kromozomundaki Major Histouyumluluk Kompleksi (MHC) üzerinde yerleşmiştir. HLA-C, antijenlerin CD(cluster of differentiation) 8 + T lenfositlerine sunulması yoluyla bağışıklık tepkilerine katılan bir MHC sınıf I reseptörünü kodlar. Bu nedenle, özellikle 1970'lerin ortalarında psoriyazis hastalığı ile HLA-Cw6 aleli arasında güçlü bir ilişki tespit edilmiştir (17). Son zamanlarda yapılan araştırmalara göre psoriyazis; 40 yaşından önce başlayan, aile öyküsü ve HLA ilişkisi

belirgin olan tip 1 (%85) psoriyazis ve 40 yaşından sonra baş gösteren, aile öyküsü ve HLA birlikteliği daha az olan (%15) tip 2 psoriyazis olarak iki şekilde sınıflandırılmıştır (18). Psoriyazise yatkınlık oluşturan bu genler deri bariyeri oluşumu, inflamasyon, IFN, NF- κ B, TGF- β , intraselüler redoks sinyalizasyonu, T hücre aktivasyonu ve diferansiyasyonu, glukoz metabolizması, antijen sunumu, IL-4, IL17, IL-23 yolağı ile ilişkili genlerdir. Bu genlerin çoğunun hem doğal hem de akkiz immün sisteminin düzenlenmesinde etkin rol aldığı; [örnek olarak: ‘retikuloendotelyozis viral onkojen homolog’ (REL), ‘ubikitin konjuge enzim E2 L3’ (UBE2L3), ERAP1, ‘interlökin 23 reseptör’ (IL23R), ‘Runt-ilişkili transkripsiyon faktör 3’ (RUNX3), ‘T-hücre ve GTPaz aktive edici protein’ (TAGAP), ‘Zinc finger miz-domain containing 1’ (ZMIZ1), ‘Beta-1,3-N-asetil glukozamin transferaz 2’ (B3GNT2)] bazılarının ise otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalıkların oluşumundan sorumlu tutulduğu bulunmuştur (17, 19). Ayrıca psoriyazis ile ilişkili bazı genlerin metabolik hastalıklar ile birlikteliği tanımlanmıştır. Örneğin psoriyazis duyarlılık genlerinden PSORS2, PSORS3 ve PSORS4, aynı zamanda metabolik sendrom, tip 2 diyabet, ailesel hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklara eğilim ile ilişkili bulunmuştur. Ayrıca CDK(siklin bağımlı kinaz)AL1 gibi bilinen fonksiyonu olmayan ve psoriyazisle ilişkili olan farklı genlerin, tip 2 diyabetle ilişkili olduğu saptanmıştır (20).

Son dönemlerde mikro ribonükleik asitlerin (miRNA) ekspresyon değişikliklerinin de psoriyazise yatkınlığa sebep olabileceği düşünülmüştür. MiRNA’lar 22 nükleotit uzunluğunda endojen RNA’lar olup, protein kodlayan genlerin uçlarında yerleşen miRNA tanıyan alanlara tutunarak genlerin ekspresyonunu regüle etmektedirler. MiRNA’lar immün yanıtın düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokin salınımı, keratinosit proliferasyonu ve diferansiyasyonunda önemli görevler alırlar. Fakat hala net olarak psoriyazis patogenezindeki etkileri kanıtlanmamıştır (21, 22).

2.4.2. Tetikleyici Faktörler

Psoriyazis etyopatogenezinde multipl genetik komponentler ve çevresel faktörlerin birlikte rol oynadığı ortaya çıkmıştır. Genetik predispozisyonu olan

kişilerde endojen ve ekzojen faktörler psoriyazis hastalık bulgularının ilk kez ortaya çıkışına neden olabileceği gibi, mevcut lezyonlarda artışa neden olacaktır (20).

2.4.2.1. Enfeksiyonlar

Çeşitli mikroorganizmalar psoriyazis hastalığının provokasyonu veya alevlenmesi ile ilişkilidir. Bunlar arasında bakteriler (*Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*), mantarlar (*Malassezia*, *Candida albicans*) ve virüsler (papillomavirüsler, retrovirüsler, endojen retrovirüsler) bulunur. En güçlü ilişki, hastalığın hem akut hem de kronik formlarında yer alan Streptokok pyogeneslerdir (23). Lokal enfeksiyonlarla psoriyazis lezyonlarının alevlenmesi, bakteriyel süperantijenlerle ilişkili olup, mikrobiyal ısı şok proteinlerine karşı oluşan immün cevabın, psoriyatik deri inflamasyonuna katkıda bulunduğu öne sürülmektedir (23, 24). Bu durum, psoriyazis hastalarında, streptokokların peptidoglikan polisakkarit hücre duvarı komplekslerine karşı oluşan yüksek seviyelerde Ig (immunglobulin) A antikorlarının varlığı ile ve tonsillektomi ameliyatı sonrası bazı guttat psoriyazis ve plak psoriyazis hastalarındaki deri lezyonlarının gerilemesi ve iyileşmesi ile desteklenir (23). İnsan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte kişilerde psoriyazis görülme sıklığının artmadığı fakat mevcut psoriyazisi olan hastalarda hastalığın alevlendiği gözlenmiştir. Bazı olgularda ise HIV enfeksiyonunun başlangıç bulgusu olarak psoriyazis ile karşılanabilmektedir (23, 25).

2.4.2.2 İlaçlar

Psoriyazis hastalığını alevlendirebilecek veya ilk kez indükleyebilecek ilaçların giderek artan bir listesi mevcuttur. Bu durumun sıklığı ilaçlar arasında değişir. Psoriyazis hastalığı ile en güçlü şekilde ilişkili olanlar lityum, beta-blokerler, non-steroid antienflamatuar ilaçlar (NSAID'ler), antimalaryal ajanlar ve anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleridir. İlaça bağlı bazı döküntüler ise psoriyazis plaklarına benzerken tipik psoriyazis bulguları gözlenmez (23). Kortikosteroid tedavisinin hızlı bir şekilde stoplanması püstüler psoriyazise neden olabileceği gibi, plak psoriyazisi de şiddetlendirebilir (26).

2.4.2.3 Travma

Köbner tarafından 1872 yılında ilk defa tespit edilen, travma uygulanan lezyonsuz deri bölgelerinde epidermal hasar sonucu psoriyazis lezyonlarının oluşması Köbner fenomeni olarak isimlendirilmektedir. Psoriyazis hastalarının ortalama %25’inde gelişir ve bu olay psoriyazisin sistemik hastalık olduğu tezini savunmaktadır. Fiziksel travmalar sıklıkla plak tip psoriyazis ile ilişkilendirilmiştir (27). Travma sonrası 2-6 hafta arasında yeni lezyonlar gelişir. Psoriyazisteki Köbner bulgusuna yol açan çeşitli mekanizmalar (mekanik, UV, yanık, cerrahi gibi fiziksel ve kimyasal travmalar, psikolojik stres gibi dış tetikleyiciler) olabilir; fakat sıklıkla gözlenen durum kaşınmaya bağlı yeni lezyonların oluşumudur (27, 28).

2.4.2.4 Emosyonel Stres

Emosyonel stres ve travma, psoriyazis hastalarının %40-80’inde hastalığı başlatan veya alevlendiren en önemli faktörlerden biridir. Hastalar için anormal fenotipik özellikler, kronik deri semptomları, damgalanma gibi hastalığın neden olduğu psikososyal sıkıntılar da önemli bir stres kaynağı olarak değerlendirilmektedir. Psoriyazis ile stres arasındaki etkileşimde, strese neden olan olayların doğası ve şiddetinden çok, bireysel özellikler ve mevcut stresin üstesinden gelebilme becerisinin rol oynayabileceği düşünülmektedir. Hastalarda depresyon, düşük benlik saygısı gibi psikiyatrik sorunlar sık gözlenmektedir (29).

2.4.2.5 Endokrin Faktörler

Gebelik boyunca, psoriyaziste gebeliğin immünomodülatuar ve hormonal değişiklikleri ile beraber lezyonlarda ortalama %55-56 oranında iyileşme gözlenmiştir (30). Hipokalseminin püstüler psoriyazis için tetikleyici bir neden olduğu bilinmektedir ve düşük D vitamini ve kalsiyum seviyelerinin psoriyazisi alevlendirdiği düşünülmektedir (31).

2.4.2.6 Diyet

Yapılan klinik araştırmalara göre beden kitle indeksi (BKİ)’nin psoriyazis prevalansı ve hastalığın aktivitesi ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. BKİ oranı

yükseldikçe psoriyazis riskinin korele olarak yükseldiği gözlenmiş ve hâlihazırda psoriyazisi olanlarda ise BKİ>25 olması, kötü prognostik etkenlerden biri olarak kabul edilmiştir. Ayrıca obez psoriyazis hastalarında standart vücut ağırlığına sahip psoriyazis hastalarına göre, sistemik tedavilere özellikle de biyolojik tedavilere daha az yanıt alındığı ve sistemik tedaviye bağlı hiperlipidemi, hepatotoksisite, nefrotoksisite gibi advers etkilerin bu hastalarda daha fazla geliştiği gösterilmiştir (32).

Psoriyazis hastalarında destek tedavi yöntemi olarak nutrisyonel destek araştırılmıştır. Randomize kontrollü çalışmalar, topikal vitamin A ve D deriveleri, intravenöz yağ asitleri, oral inozitol ve çeşitli ek tedavilerin faydasını kanıtlamıştır. İlave olarak araştırmalarda, alkol ve sigaranın olumsuz, vitamin B12, selenyum, retinoik asit blokerleri ve glutensiz diyetinse psoriyazis tedavisindeki olumlu etkileri ile ilgili çalışmalar desteklenmektedir (33).

Son zamanda yapılan çalışmalarda psoriyazis tedavisinde probiyotik takviyesine ilişkin veriler sınırlı olmasına rağmen, umut verici sonuçlar belgelenmiştir. Psoriyazis hastalığının bağırsak disbiyozu ile yakından ilişkili olduğu gözlenmiştir. Özellikle dirençli psoriyazis hastalarına ek olarak verilen probiyotiklerin hastalığın şiddetinde azalmaya yol açtığı bildirilmiştir (6).

2.4.2.7. Ultraviyole

Hastaların ve hekimlerin bazıları güneşin hastalık semptomlarını azalttığını düşünmektedir. Fakat yaklaşık %5-20 hastada yoğun güneş ışığı ile lezyonların kötüleştiği bildirilmiştir Fotosensitif psoriyazisli olgularda lezyonlar, fotosensitivitesi olmayan olgulara göre daha çok el ve yüz yerleşimi göstermektedir (34).

2.5. Patogenez

Psoriyazis artmış epidermal turnover oranına sahip hiperproliferatif bir deri hastalığıdır. Psoriyazis hastalığının patogenezinde, T hücreleri, antijen sunan hücreler (APC'ler), keratinositler, Langerhans hücresi, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler (NK) gibi çeşitli hücrel mekanizmalar ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), keratinosit büyüme faktörü (KGF) gibi Thelper-1 (Th1) hücre sitokinleri anahtar rol oynamaktadır (35).

Psoriyazis hastalığının patogeneğinde yer aldığı çeşitli mekanizmaların olduğu varsayılmaktadır:

- T hücre fonksiyonu
- Dendritik hücrenin rolü
- Keratinositlerin hiperproliferasyonu
- Anjiyogenezis
- Sitokin mediyatörleri
- Azalmış apoptoz
- Genetik faktörler
- Oksidan ve antioksidan ajanların etkisi (35)

2.5.1. T Hücre fonksiyonu

T lenfositleri, fonksiyonel olarak yardımcı T hücreleri ve sitotoksik T hücreleri olarak iki farklı gruptan oluşmaktadır T hücrelerinin temel işlevi, MHC sınıf II genleri tarafından kodlanan proteinlere bağlı işlenmiş peptid antijenlerine yöneliktir. Bu nedenle, aktivasyon için T hücrelerinin, hücre yüzeyinde peptid fragmanlarını işlemek ve sunmakta görev alan APC hücrelerine ihtiyaç vardır. T hücrelerinin aktivasyonu için üç adım gereklidir: bağlanma, antijene spesifik aktivasyon (sinyal 1), antijene karşı nonspesifik hücre-hücre etkileşimi (sinyal 2) (35).

Antijene spesifik sinyalden sonra, aktivasyonun T hücre reseptörü (TCR) tarafından tamamlanması için, antijen nonspesik sinyal oluşmalıdır. Kostimülasyon denilen bu sinyal oluşumu, APC üzerindeki ligand ile T hücre üzerindeki moleküllerin etkileşimi ile oluşmaktadır.

T hücre ile APC arasındaki bağlantının sağlanmasındaki kostimülatör bağlantılar şunlardır:

- 1) APC üzerindeki CD 80 ve CD86 ile T hücredeki CD28
- 2) APC üzerindeki CD80 ve CD86 ile T hücredeki kutanöz T lenfosit antijen 4 (KTLA 4). Bu sinyal inhibitör sinyaldir.
- 3) Lenfosit fonksiyon ilişkili antijen (LFA) ile CD2
- 4) CD40 ve CD40 L (CD54) (36).

Lezyonlu deride saptanan spesifik T hücre alt tiplerinin olması ve HLA Cw6 gibi belli MHC alelleri ile birlikteliği T hücrelerinin patogenezdaki önemini göstermektedir. Ayrıca IL-2 reseptör, CD2, CD11a ve CD 4'ü hedefleyen T hücre fonksiyonuna etki eden bazı tedavilerin psoriyazisin kliniğinde iyileşmeye sebep olduğu izlenmiştir. Kemik iliği transplantasyonu sonrası psoriyazis oluşumu veya var olan psoriyazisin gerilemesi durumları ise akkiz immünitinin rolünü destekleyen belirteçlerdir (37).

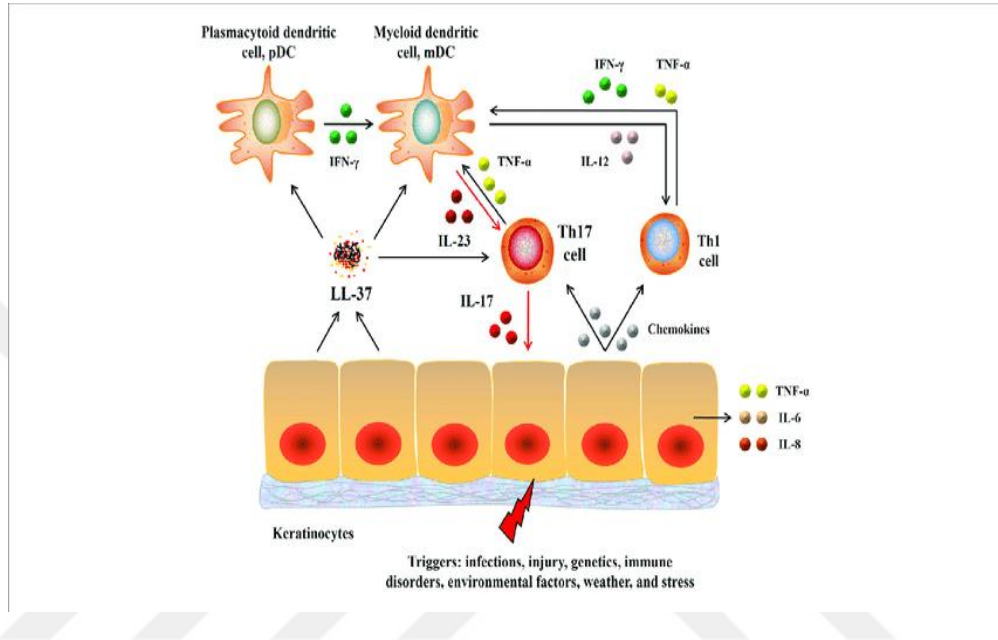
Dermis veya epidermiste T lenfositler özellikle de TH1, antijen ile karşılaştıktan sonra, IFN, IL-2 ve TNF- α olan gibi sitokinler salgırlar. Bu süreç keratinosit proliferasyonunda artış ve matürasyonunda azalma ile sonuçlanır. Psoriyazis patogenezinde önem kazanan bir diğer yolak ise IL-17/Th-23 yolağıdır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda IL-23 ile uyarılan T hücrelerinin IL-17 üreterek, psoriyazis patogenezindeki önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir (38).

2.5.2 Dendritik Hücrelerin Rolü

Dendritik hücreler, psoriyatik deri lezyonlarında bol miktarda bulunan antijen sunan hücrelerin ana sınıfı olarak hizmet eder. Langerhans hücreleri normal epidermiste bulunan bir tür immatür dendritik hücre (iDC) ve ayrıca psoriyazis lezyonlarında da bulunabilir. iDC'ler monositlerinden veya diğer miyeloid öncüllerinden üretilir ve immün sistemi uyarıcı bir role sahiptir. Bu iDC'ler ayrıca matür DC'ler (mDC'ler) olmaları için uyarılır (35).

Son yapılan araştırmalara göre tetikleyici bir faktör etkisiyle keratinositlerden salınan antimikrobiyel peptitlerin (AMP) [örneğin: lösin lösin 37 (LL37) isimli katelisinidin] salınmasının psoriyazis patogenezinin başlattığı düşünülmektedir. LL37 patojenler sebebiyle veya stres etkisiyle apoptoza giden hücrelerden salınan DNA ile birleşerek plazmositoid dendritik hücrelerdeki (pDH) toll-like reseptör 9'u (TLR9) uyarmaktadır. Bu durum sonucu pDH'den salınan tip 1 IFN, TNF- α , IL-6 ve IL-1 β lokal miyeloid dendritik hücreleri (mDH) aktiveleştirmekte, bu yolla da T hücre bağımlı inflamasyon tetiklenmektedir (39). Lenf nodlarına göç eden aktif mDH'ler, TNF- α , IL-12 ve IL-23 sentezleyerek T hücrelerini aktiveleştirmektedirler. Dolaşıma geçen aktif T hücreleri endoteldeki E-selektin ve P-selektin gibi adezyon molekülleri ile

dokuya transforme olurlar. Efektör T hücreleri olarak bilinen Th1, Th17 ve Th22 tarafından sentezlenen TNF- α , IFN- γ , IL-17, IL-22 gibi sitokinler de keratinositleri aktifleştirerek sitokin ve kemokin salınımını tetiklerler (Şekil 1). Salınan bu aktif moleküller inflamatuvar hücrelerin aktivasyonuna ve migrasyonuna, sonuç olarak kutanöz inflamasyona yol açarlar (40).



Şekil 1. Psoriyazide güncel immünpatogenez; TNF- α : tümör nekroz faktörü α , IFN γ : interferon γ , IL-6:interlökin 6, IL-23: interlökin 23,IL-17: interlökin 17, IL-12: interlökin 12, IL-8: interlökin 8, TGF β : tümör büyüme faktörü β , , pDh: plazmositoid dendritik hücreler, mDh: miyeloid dendritik hücreler, LL37: lösin lösin 37 isimli katelisinin.

2.5.3. Keratinosit Hiperproliferasyonu

Keratinosit fonksiyonu psoriyazis patogenezinde oldukça önemlidir, travma sonrası meydana gelen hücre ölümü ile keratinositlerden LL37, S100 proteinler, β -defensinler gibi antimikrobiyal peptidler salınmaktadır. Bu peptidler doğal immün cevabın esas mediyatörleri olup, psoriyazis patogenezinde önemli rol oynamaktadırlar. Bu moleküller ayrıca IL-6, IL-10 gibi sitokinler ve IL-8 kemokin CXC motif ligand (CXCL8) ve CXCL 10 gibi kemokinlerin salınımını arttırarak immün hücrelerinin fonksiyonunu regüle etmekte, deride makrofaj ve nötrofillerin artışına neden olmaktadır (41).

Keratinositler antimikrobiyal peptidlerin yanısıra IL-1 β ve IL-18 de salgılar. IL-1 β parakrin etki ile keratinositlerden TNF- α salınımını, selektin gibi lökosit kemotaktik proteinlerin salınımına neden olmaktadır (42).

Sonuç olarak normal koşullarda epidermal hücre döngüsünün yaklaşık dört haftada tamamlanmasına karşın inflamasyonun gözlendiği psoriyatik deride epidermal hücre döngüsü hızlanır. Bazal tabakadaki hücre bölünmesi her 1.5 günde bir gerçekleşir ve keratinositlerin stratum korneuma göçü yaklaşık 4 gün içinde gerçekleşir. Bu durum keratinositlerin hiperproliferasyonu ile sonuçlanır (35).

2.5.4 Anjiyogenezis

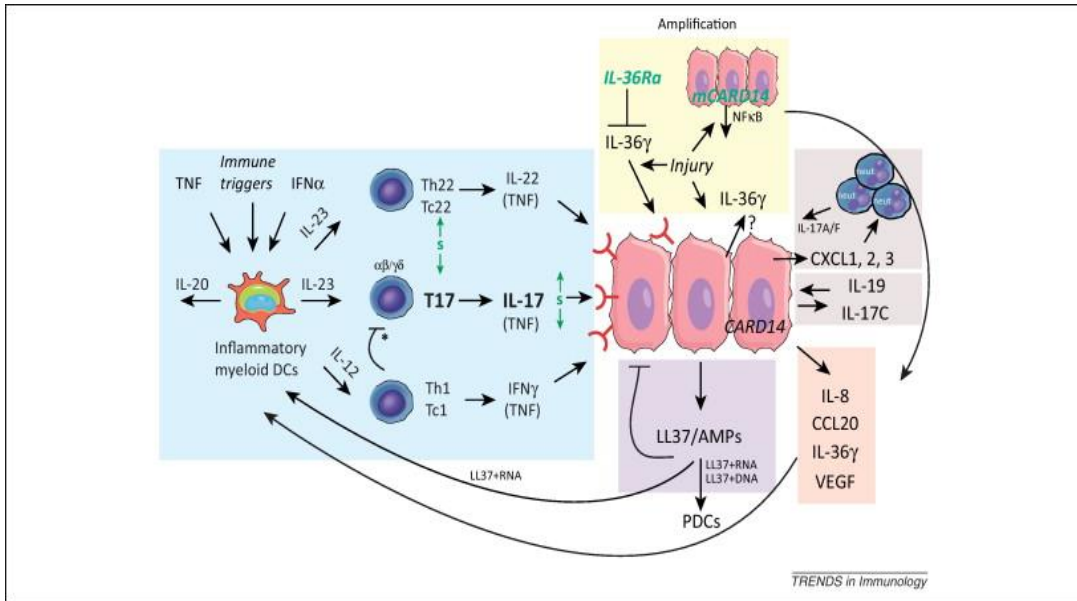
Keratinositler proanjiyojenik sitokinler (VEGF, IL-8) üretir, ancak psoriyazis hastalığında anjiyogenezis için kesin mekanizma hala bilinmemektedir. Psoriyaziste aktive olan endotelial hücreler göç eder ve perisitlerle çevrelenen yeni damar ağlarının oluşumunu tetikler. Bu durum hücreler arası boşlukların ve dermal kan damarlarının genişlemesine neden olur, böylece lökositlerin deriye göç etmesini kolaylaştırır (35).

2.5.5 Sitokinlerin rolü

Psoriyazis Th-1 ilişkili bir otoinflamatuvar dermatoz olarak sınıflandırılmaktadır. Hastalık aktivasyonunda Th-1 ilişkili proinflamatuvar sitokinler olan IFN-gama, IL2 artarken, Th-2 ilişkili antiinflamatuvar sitokinler olan IL-4, IL-5, IL-10 azalmaktadır. Ek olarak IL-23 ve IL-12'nin p40 bölgesini hedefleyen ustekinumabın etkinliği sitokinlerin etkisini kanıtlamaktadır. Dendritik hücreler tarafından üretilen IL-23, Th 17 hücrelerini IL-22 salgılaması için aktive eder ve IL-22 dermal inflamasyon ve keratinosit hiperproliferasyonuna neden olur (şekil 2). Hastalık şiddeti ile dolaşımdaki IL-22 seviyesi ile doğru ilişki içindedir (43).

IFN- γ epidermiste NK-T hücreleri kompleksi ve aktif T hücreleri aracılığıyla salgılanır ve psoriyaziste fazla sayıda immün aracılı gen sunumunu kontrol eden sinyal ileticisi ve transkripsiyon aktivatörü (signal transducer and activator of transcription, STAT) ailesini uyarır. IFN- γ aracılığıyla aktifleştirilen edilen bu yolak psoriyazis patogenezinde önemli role sahiptir; ayrıca vazodilatasyon ve T hücre birikimi gibi birçok değişikliğe yol açar. Kemokinler lökosit etkileşiminde çok önemli

mediyatörlerdir. Psoriyaziste çok sayıda kemokin ve onların bağlandığı reseptörlerin arttığı bildirilmiştir (44).



Şekil 2. Psoriyazis sitokin trafiği. TNF- α : tümör nekroz faktörü α , IFN γ : interferon γ , IL-1:interlökin 1, TGF β : tümör büyüme faktörü β , AMP'ler: antimikrobiyel peptidler, CXCL 1,2,3: kemokin C-X-C motif ligand 1,2,3, pDh: plazmositoid dendritik hücreler, mDh: miyeloid dendritik hücreler, IL-36 γ :interlökin 36 gama, IL-23: interlökin 23,IL-17: interlökin 17, IL-12: interlökin 12, IL-8: interlökin 8, LL37: lösin lösin 37 isimli katelisinidin.

2.5.6. Azalmış Apoptozis

Epidermin mevcut kalınlığını korumak için normal epidermisteki keratinositlerin proliferasyonu ve diferansiyasyonu apoptotik hücre ölümü ile düzenlenir. Psoriyazis hastalığında gözlenen karakteristik epidermal hiperplazisi P53 aşırı ekspresyonuna bağlıdır ve bu çoğalan hücreler onları apoptotik uyarılara karşı koruyan Bcl-2 aktivasyonuna sahiptirler, fakat terminal olarak farklılaşmış hücreler Bcl-2 ekspresyonunu kaybederler(35).

2.6. Klinik

Psoriyazis deri üzerinde çeşitli morfoloji, dağılım ve şiddeti olan papüller ve plaklar ile karakterize bir hastalıktır. Psoriyazis diğer antitelerden farklıdır ve klasik olarak çok iyi sınırlanmış, gümüş-beyaz (sedefi) skuamaların olduğu eritemli papül ve

plaklardan oluşur. Ek olarak, lezyonlar tipik olarak saçlı deri, dirsekler, dizler, lumbosakral alan ve vücut kıvrımları üzerinde simetrik olarak dağılır(35).

Psoriyazisin klinik bulguları aynı özellikte, fakat başlangıç yaşları, patogenetik mekanizmaları ve genetik yapısı farklı iki tipi olduğu bildirilmiştir(13, 45).

Tip I: 40 yaşından önce başlar, ailesel geçiş belirgindir. HLA antijenleri ile ilişkilidir. Lezyonlar yaygın karakterde olabilir, şiddetli ve düzensiz klinik progresyon gösterebilir.

Tip II: 40 yaşından sonra başlayan, ailesel geçişin zayıf olduğu, HLA antijenleri ile ilişkisi zayıftır. Klinik bulguları tip I'e göre daha hafiftir fakat eklem ve tırnak bulguları daha sık olarak gözlenebilir.

Lezyonlar üzerindeki skuamalar künt bir aletle kazınırsa beyaz lameller şeklinde ortaya çıkmasına 'mum lekesi fenomeni' denir. Kazıma işlemine devam edilirse parlak eritematöz yüzeyde küçük kanama odakları gözlenir, buna 'Auspitz belirtisi' denir. Skuamaların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyon üzerinde bir membran olduğu görülür, buna da 'Son Zar Fenomeni' denir(46, 47). Lezyonsuz deriye travma uygulanarak 10 gün ile birkaç hafta sonra mevcut hastalığa bağlı lezyonların oluşmasına izomorfik yanıt veya 'Köbner fenomeni' denir. Köbner fenomeni pozitifliği sıklıkla stabil olmayan formlar ve hastalık şiddetlenmesinde gözlenir(48, 49). Psoriyazis esas olarak iki şekilde sınıflandırılır: püstüler ve püstüler olmayan lezyonlar (49).

Püstüler olmayan tipler

1. Psoriyazis Vulgaris
2. Guttat Psoriyazis
3. Eritrodermik Psoriyazis
4. İnvers Psoriyazis
5. Palmopantar Psoriyazis
6. Psoriyatik Artrit

Püstüler tipler

1- Jeneralize Püstüler Psoriyazis (Von Zumbusch tipi)

2- İmpetigo Herpetiformis

3- Lokalize Püstüler Psoriyazis

- Palmoplantar Püstüler Psoriyazis
- Akrodermatitis Kontinue Hallopeau

2.6.1. Psoriyazis Vulgaris (Kronik Plak Psoriyazis)

Klasik psoriyazis olarak adlandırılan bu tip form yaş grupları içinde en sık bildirilen klinik tiptir. Tüm psoriyazis hastaları içinde en sık form olup %80-90 oranında gözlenir. Klinik olarak keskin sınırlı, üzeri sedefi renkte skuamalarla kaplı eritemli plaklar şeklinde izlenir. Predileksiyon alanları saçlı deri, dizler, dirsekler, tırnaklar, göbek ve sakral bölgedir. Lezyonların bu alanları tercih etmesinin nedeni travmaya en sık maruz kalan alanlar olması ve Köbner fenomeni ile açıklanmaktadır. Lezyonlar guttat ve punktat tipte papüller şeklinde ya da değişen çapta plaklar şeklinde gözlenebilir. Plakların üzerindeki kepekler künt bir cisimle kazınınca kuru-beyaz lameller halinde dökülürler. Bu dökülme düz bir yüzey üzerine damlayıp kurumuş bir mum damlasının kazınması sırasındaki beyazlaşma ve tabaka tabaka kalkmasına benzetilerek mum lekesi fenomeni olarak adlandırılır. Bu fenomen parakeratotik hiperkeratozun klinik bir sonucudur. Psoriasis plağında skuamaların kaldırılmasından sonra kazınmaya devam edilecek olursa, lezyondan yapışık, nemli, bir tabaka kaldırılabilir. Bu, epidermisin dermal papillalar üzerindeki son tabakası olup psoriyazis için patognomonik bir işarettir ve son zar fenomeni olarak bilinir. Plakta kazımaya devam edilirse, skuamaların altından önce eritemli bir zemin ortaya çıkar ve daha sonra küçük kırmızı noktacıklar şeklinde kanama odakları görülür. Bu kanama alanları uzamış dermal papillaların uçlarına denk gelmektedir ve Auspitz belirtisi olarak bilinir. İyileşen psoriyazis plaklarının çevresinde hipopigmente bir halka gelişir. İlk kez 1926 yılında Woronoff tarafından tanımlanan bu belirti, Woronoff halkası olarak adlandırılmıştır(46, 50, 51).

2.6.2. Guttat Psoriyazis

Ani bir şekilde başlangıç gösteren, gövdede, kollarda ve bacaklarda seyir gösteren yuvarlak, damla şeklinde, eritemli, hafif sedefi skuamlı papüllerden oluşan, sıklıkla çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen psoriazis subtipidir. Guttat psoriyazis ile geçirilmiş streptokok enfeksiyonları arasında yakın bir ilişki olduğu ortaya çıkmıştır. Alternatif kompleman yolunun aktivasyonu ile streptokok M protein yüzey antijenleri ve insan epidermisi arasındaki çapraz reaksiyonun, klinik bulguların başlatılmasında rolü olduğu düşünülmektedir. Guttat psoriyazisin prognozu remisyon periyodunun uzun olması ve spontan iyileşme görülebilmesi nedeniyle diğer formlardan daha iyidir (52).

2.6.3. Eritrodermik Psoriyazis

Psoriyatik lezyonlar, bu jeneralize psoriyazis formunda vücut yüzeyinin yaklaşık % 80'ini etkiler. Ağırlıklı olarak eritematöz lezyonlar görülür, tipik papüller ve plaklar karakteristik özelliklerini kaybeder. Deskuamasyon o kadar belirgin değildir. Eritrodermik psoriyazis olan hastalarda yaygın vazodilatasyona bağlı hipotermi görülebilir. Deskuamasyon ayrıca protein kaybına ve sonucunda alt ekstremitelerde ödeme sebep olabilir. Ek olarak kardiyak, hepatik ve böbrek yetmezliği gibi sistemik semptomlara neden olabilir. Ayrıca, derinin koruyucu bariyeri bozulur ve sistemik reaksiyonların potansiyel gelişimine yol açar. En sık, psoriyazis vulgarisin bir komplikasyonu olarak gelişir veya bağımsız olarak eritrodermik psoriyazis olarak başlayabilir. Tırnak bozuklukları çok dramatik olabilir. Dermatopatik lenfadenopati ve ciddi pruritus görülebilir. Özel bir laboratuvar bulgusu yoktur. Ciddi bir kardiyovasküler şok veya septik şok riski vardır; bu nedenle bu bulgular yakından takip edilmelidir. Potansiyel olarak ölümcül ve tedaviye dirençli bir klinik tablodur(49).

2.6.4. İnvers Psoriyazis

Popliteal ve antekubital fossa, aksilla, meme altı, perine, inguinal bölge gibi kıvrım bölgelerin tutulduğu form invers psoriyazis olarak isimlendirilmiştir. Genellikle obez ve yaşlılarda, çocuk ve genç erişkinlere göre daha fazla izlenmektedir.

Psoriyatik lezyonların anhidrotik olmasına rağmen, etrafındaki derideki hiperhidrozun etkisi ile maserasyon ve friksiyona bağlı olarak, bu bölgelerdeki lezyonlarda skuamaların izlenmediği, eritemli keskin sınırlı plaklar olarak karşımıza çıktığı gözlenmiştir. Kaşıntı yaygın bir bulgudur (49, 53).

2.6.5. Palmoplantar Psoriyazis

Palmoplantar psoriyazis genellikle simetrik olarak ellerin avuçlarını ve ayak tabanlarını tutmakta ve tenar bölgeler hipotenar bölgelerden daha sık etkilenmektedir. Eritem her zaman bulunmaz, ancak var olduğunda pembemsi-sarı bir lezyon olarak görünür. Skuamdan baskın lezyonlardır. Kalın skuam keratoderma görünümü verebilir. Fenomenler negatiftir (49).

2.6.6. Psoriyatik Artrit

Psoriyatik artrit (PsA), psoriyazis hastalarının %5-25'inde gözlenen inflamatuvar bir artrit tablosudur. PsA'da ortalama erkek: kadın oranı 1: 1'dir. PsA'lı hastaların %75'inde psoriyazis deri bulguları, artritik semptomların ortaya çıkmasından önce başlarken, vakaların %15'inde deri lezyonları artrit ile eşzamanlı olarak görülür. Hastaların %10'unda artrit deri lezyonlarının ortaya çıkmasından önce ortaya çıkar. Artropatik psoriyazisi olan hastaların %80'inde tırnak tutulumu görülür (49, 54).

PsA farklı klinik formlarda görülebilir. En sık kullanılan, Moll ve Wright tarafından 5 alt grubu tanımlayan sınıflandırma ölçütleridir (49).

- 1) Oligoartrit (<5 eklem tutulumu) asimetrik artrit
- 2) Poliartiküler artrit
- 3) Distal interfalangial eklem tutulumu
- 4) Spondilit ve sakroileit
- 5) Artritis mutilans

Hastalıkta oligoartrit tutulumu en sık gözlenen tutulum şeklidir, izole distal interfalangeal eklem tutulumu ise en spesifik formu oluşturmaktadır. Artrit şiddeti deri tutulumunun paterni veya şiddeti ile direkt orantılı değildir. Fakat bir psoriyazis hastasında tırnak tutulum varlığı o hastanın artrit gelişebilmesi açısından yüksek riskli olduğunu göstermektedir (55).

Psoriyatik artritte tanı için CASPAR kriterleri tanımlanmıştır; Buna göre inflamatuvar artiküler hastalığa (eklem, omurga veya entezit) ek olarak aşağıdaki bulgular yer almalıdır (56):

- Psoriyazis lezyon varlığı (2), öyküsü (1), aile öyküsü(1)*
- Tırnak değişiklikleri (1)
- Romatoid faktör negatifliği (1)
- Daktilit: varlığı (1), öyküsü (1)**
- Radyografide (el veya ayak) jukstaartiküler yeni kemik formasyonu***

PsA 2006 CASPAR sınıflama kriterlerini taşımak için hasta inflamatuvar artiküler hastalığa ilaveten kalan kriterlerden parantez içinde belirtilen puanlamaya göre ≥ 3 puan almalıdır.

(* Hastanın 1. veya 2. derece yakınlarında öykü bulunmalıdır, ** Romatolog tarafından saptanmalıdır, *** Osteofit formasyonu dışlanmalıdır.)

2.6.7. Jeneralize Püstüler Psoriyazis (Von Zumbusch tipi)

Bu subtip, yaygın püstüller ile ilerleyen nadir görülen bir psoriyazis şeklidir. En sık genç bireylerde görülür. Kendiliğinden meydana gelebilir veya sistemik steroid tedavisinin aniden kesilmesine, tetikleyici faktörlere, hipokalsemiye veya psoriyazis vulgaris irritasyona yol açan tedavisine sekonder bir komplikasyon olarak gelişebilir. Yüksek ateş, yaygın eritem ve poliartralji gibi genel semptomlarla ilişkili olarak aniden eritematöz bir tablo başlar. Sedimantasyon hızında yükseklik, lökositoz, lenfopeni ve negatif azot dengesinde artış görülebilir. Püstüller birkaç gün içinde kurur, ardından yeni püstüller oluşabilir. Sıklıkla eritrodermiye neden olabilir. Derhal tedavi edilmelidir yoksa mortalite yüksektir (49).

2.6.8. İmpetigo Herpetiformis

Bu hastalık, gebeliğin jeneralize püstüler psoriyazisi olarak da bilinen nadir görülen bir psoriyazis türüdür. İntertriginöz alanlardan başlayan ve diğer vücut alanlarına yayılan püstüllerin eşlik ettiği eritematöz lezyonlarla karakterizedir. Deri kıvrımlarında vejetatif karakter kazanabilir. Seyri sırasında mukozal membranların tutulumu gözlemlenebilir ve subungual püstüllere sekonder onikolizis oluşabilir. Lezyonlar kaşınır veya yanma hissine neden olur ve kötü bir kokuya sahiptir. Genel

durum bozulabilir ek olarak, bulantı, ateş, titreme, bulantı ve kusma belirtileri de olabilir. Genellikle hipokalsemi ile birlikte görülür. Gebeliğin son üç ayında veya lohusalık döneminde görülebilir. Sonraki hamileliklerde sıklıkla tekrarlanabilir (49, 57).

2.6.9. Palmoplantar Püstüler Psoriyazis

Dişi cinsiyette ve aile öyküsü olanlarda oranı daha yüksek olan kronik, tekrarlayan, bir psoriyazis tipidir. Etiyolojisi net olarak bilinmemekle birlikte hastalarda altta yatan kontakt duyarlılık öne çıkmaktadır. Klinik olarak palmo-plantar bölgede özellikle de tenar ve hipotenar bölgeye yerleşmiş, eritemli zeminde 2-4 mm'lik püstüller olarak gözlenir. Sigara tüketimi, tonsillit, nem ve ısı artışı hastalık aktivasyona neden olabilir (58).

2.6.10. Akrodermatitis Kontinua Hallopeau

El ve ayak parmak distallerini tutup proksimale ilerleyebilen steril püstüllerin olduğu inflamatuvar lokalize püstüler psoriyazis varyantı olduğu düşünülmektedir. Şiddetli seyreden durumlarda, tırnak ve distal falanks kaybına yol açabilir. Püstüller birleşip, pürülan püstül gölcükleri oluşturabilir. Psoriyazis hastalığının varyantı olma konusu hala tartışmalıdır (49).

2.6.11. Tırnak Psoriyazisi

Psoriyazisli hastalarda tırnak bulguları %10-80 oranında gözlenmektedir, fakat hayat boyu bu oran %90'a ulaşabilmektedir. Psoriyatik artriti olanlarda tırnak tutulumu daha sık görülmektedir. Tırnak psoriyazisinde renk değişiklikleri, lökonişi, toplu iğne başı büyüklüğünde çukurcuklar (pitting), onikolizis, subungal hiperkeratoz, tırnak yatağında yağ damlası görünümü(oil drop), transvers sırtlanmalar, Beau çizgileri, splinter hemorajiler, tırnak plağı kalınlığının artışı ve psoriyatik paronişi gözlenebilir (59).

2.7. Laboratuvar Bulguları

Psoriyazisin kendine özgü laboratuvar bulgusu bulunmamaktadır. Fakat inflamatuvar bir hastalık olması ve beraberinde gözlenebilen ek patolojiler sebebi ile

bazı laboratuvar değerleri anormal seyredebilir. Hızlı epidermal döngünün bir sonucu olarak serum ürik asit düzeyinde yükseklik gözlenebilir (60). Jeneralize püstüler psoriyazis ve eritrodermik psoriyaziste negatif nitrojen dengesi gelişir ve ek olarak serum albümininde azalma saptanabilir. Hastaların lipit profillerinde değişiklik gözlenebilir. C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) hastalığın şiddetine, yaygınlığına ve psoriyatik artrit mevcudiyetine bağlı olarak yükselebilir (49, 61).

2.8. Histopatolojik Bulgular

Psoriyazisin histopatolojik bulguları, lezyonun evresi ve klinik tiplere göre değişkenlik göstermektedir. Sıklıkla parakeratoz, hiperkeratoz, akantoz, stratum granulosumda incelmeye, papillomatozis, retelerde çomaklaşma, artmış mitoz, stratum korneumda parakeratotik alanlarda artmış nötrofil birikimi (Munro mikroabseleri), papiller dermiste lenfositik infiltrasyon ve ileri derce kıvrıntılı dilate kapiller gibi genel özellikler göstermektedir. Erken evrede; dermiste hafif yüzeysel perivasküler lenfositik hücre infiltrasyonu, dermal papillalarda kapiller dilatasyon, ödem ve az sayıda eritrosit ekstrasvazasyonu görülür. Epidermin bazal tabaka ve hemen üstünde fokal spongioz ile birlikte lenfositik ekzositoz gelişir. Vasküler geçirgenlik artışı nedeniyle nötrofiller de ekstrasvaze olur ve hızla epidermise göç ederler. Epidermis içinde Kogoj'un spongioform mikro püstülleri adı verilen, spongiotik vakuollerle çevrili tek tek nötrofiller ve daha sık olarak da kornifiye tabakada parakeratoz kubbeleri ile birlikte piknotik nötrofillerin debris şeklinde izlenen Munro mikroabseleri ortaya çıkar. Tam gelişmiş lezyolarda; korneum tabakası hemen tamamen ya da geniş tabakalar halinde parakeratotik biçimdedir. Munro mikroapseleri ve Kogoj'un spongiiform püstülleri izlenebilir. Granüler tabaka incelmıştır (hipogranüloz). Epidermal rete çıkıntıları inceliyor ve alt uçları genişleyip kıvrılır. Papiller dermiste dilate kapillerler ve üst dermiste lenfositik inflamatuvar hücre infiltrasyonu vardır. Eritrodermik psoriyaziste; psoriyaziform epidermal hiperplazi daha silik, spongioz daha belirgindir. Püstüler psoriyaziste; papiller dermisteki dilate ve konjesyone kapillerlerden, az sayıda eritrosit ile birlikte çok sayıda nötrofil ekstrasvaze olur. Hızla gelişen ekzositoz ile birlikte, epidermis içinde Kogoj'un spongioform mikro püstülleri ve makro püstüller: püyo gölcükleri oluşur (62).

2.9. Ayırıcı Tanı

Psoriyazis vulgaris temel olarak eritemli skuamlı plaklar ile seyir gösterdiğinden ve lezyonlar yaygın gözlenen lokalizasyonda olduğunda; başlıca liken planus, seboreik dermatit, numuler dermatit, mikozis fungoides, pityriasis rozea, tinea korporis, liken simpleks kronikus, pityriasis rubra pilaris (PRP), parapsoriyazis, subakut kutanöz lupus eritematozus, inflamatuvar lineer verrüköz epidermal nevüs, sekonder sifiliz ve kontakt dermatit gibi hastalıklar ayırıcı tanıda düşünülmelidir (63).

Guttat psoriyazis pityriasis rozea, pitriyazis likenoides kronika, liken planus, küçük plak parapsoriyazisi, pitriyazis likenoides et varioliformis akuta (PLEVA), ilaç erüpsiyonu ve en önemli olarak da sekonder sifiliz ile klinik olarak karışabilir (63).

Eritrodermik psoriyazis; mikozis fungoides, liken planus, PRP, pemfigus foliaceus, atopik dermatit, seboreik dermatit, kontakt dermatit, iktiyozis, ilaç erüpsiyonları gibi eritrodermi nedenlerinden, daha önce mevcut psoriazis öyküsü ve tırnak tutulumu olmasıyla ayırım yapılabilir (63, 64).

Püstüler psoriyaziste; impetigo, superfisial follikülit, reaktif artrit sendromu, kandidiyazis özellikle ayırt edilmesi gereken hastalıklardır. Lineer immunglobulin A pemfigusu, Sneddon Wilkinson Hastalığı, migratuvar nekrolitik eritem, geçici neonatal püstüler melanozis, yenidoğan döneminin akropüstülozisi, akut jeneralize egzantematöz püstülozis de ayırıcı tanıda yer almaktadır. Ayrıca lokalize palmoplantar püstüler psoriyaziste kronik bakteriyel, fungal veya viral paronişi, sekonder kontakt dermatit veya dishidrotik egzamayı ayırıcı tanıda yer almaktadır (63, 65).

2.10. Tedavi

Psoriyazis tedavisinde asıl amaç relapsları önlemek ve hastanın uzun süre iyilik halinin korunmasını sağlamaktır. Esasında hedef hastanın yaşam kalitesini arttırmaktır. Tetikleyici faktörlerden psikosomatik faktörlerin düzeltilmesi önde gelmektedir ve ihtiyaç olursa psikiyatrik destek sağlanmalıdır. Eğer hastalığı tetiklediği düşünülen altta yatan bir enfeksiyon bulgusu varsa mutlaka tedavi edilmelidir. Hastanın travmalardan ve hastalığı tetikleyen ilaçlardan kaçınması gerekmektedir. Hafif olgularda topikal tedaviler yeterli olurken orta ve şiddetli

olgularda, psoriyatik artrit, eritrodermik ve püstüler psoriyazis gibi durumlarda sistemik tedaviler tercih edilmektedir (66).

Psoriyazis tedavi seçenekleri üç şekilde yönetilir. Bunlar topikal yöntemler, fototerapi ve sistemik tedavilerdir (konvansiyonel veya biyolojik). Tedavi iki aşamadan geçer: remisyonun indüklenmesi, ardından remisyonun sürdürülmesi. Remisyon için tedavi hedefi, PAŞİ değerinin bazal PAŞİ değerine göre %75 azalma göstermesidir, yani PAŞİ 75 değerine ulaşılmasıdır. Bununla birlikte, son zamanlarda PAŞİ 90 / PAŞİ 100, düşük mutlak PAŞİ ≤ 3 , hekimin global değerlendirmesi (PGA) skoru 0-1 veya DYKİ < 5 tedavi hedefleri olarak daha yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (67).

Verilecek olan tedavi her hastaya özel olarak planlanmalıdır. Tüm tedavi stratejilerinde duygusal destek ve güvence paha biçilmezdir. Doktorlar, hastalığın bulaşıcı olmayan, iyi huylu doğasını ve çok çeşitli etkili tedavilerin varlığını vurgulamalıdır (67).

2.10.1. Topikal Tedaviler

2.10.1.1. Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler, psoriyazis hastalarının tedavisindeki en temel ilaçlardan biridir ve sıklıkla kullanılan ajanların başında gelir. Psoriyazisteki mekanizmaları antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkileriyle ilgilidir. Topikal kortikosteroidlerin potansi vazokonstriksiyon yapma özelliklerine göre derecelendirilir (68). Kortikosteroidler, hücre düzeyinde genomik ve non-genomik olarak iki farklı şekilde etki eder. Genomik yol, intrasellüler glukokortikoid reseptörünü ve bunun kortizol ile aktivasyonunu, takibinde reseptör homodimerizasyonunu ve glukokortikoide duyarlı elementlere bağlanması ile ilişkilidir. Nongenomik yol membrana bağlı reseptörleri ve ikinci habercileri etkiler ve birkaç dakika içinde ortaya çıkan glukokortikoidlerin hızlı etkilerinden sorumludur. Bu yol, de novo protein sentezini gerektirmez ve monositler, T hücreleri ve trombositler gibi hedef hücrelerin aktivasyonunu modüle eder (69).

Yüz ve intertriginöz alanlarda, bebek ve çocuk hastalarda düşük-orta kuvvetli topikal kortikosteroidler tercih edilirken, bunun dışındaki alanlarda ve yetişkin hastalarda yüksek kuvvetli topikal kortikosteroidler kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidler deriye uygulanmalarından sonra intrasellüler kortikosteroid reseptörlerine bağlanıp başta proinflamatuvar sitokinleri kodlayan genler olmak üzere çoğu geni inaktive etmektedirler. Kısa süreli kullanımda topikal kortikosteroidler güvenli ilaçlar olmalarına rağmen uzun dönem kullanımda bölgesel kutanöz yan etkiler (atrofi, akneiform döküntü, rozase, perioral dermatit, hipertrikoz, telenjektazi, purpura, stria oluşumu, hipopigmentasyon, deri enfeksiyonlarında şiddetlenme, yara iyileşmesinde gecikme ve nadiren de alerjik kontakt dermatit) yaygın olarak gözlenmektedir (68, 70). Topikal olarak uygulanan özellikle güçlü veya çok güçlü şiddette kortikosteroidler yaygın vücut bölgelerine uzun süreli ya da oklüzyon şeklinde uygulanması sonucunda özellikle bebek ve çocuk hastalarda sistemik yan etkiler (femur başı nekrozu, katarakt, glokom ve hipotalamo-pitüiter aksın baskılanması, Cushing sendromu) meydana getirebilmektedir. (70,71). Topikal kortikosteroidlerin özellikle uzun süreli kullanımlarında sistemik ve topikal yan etkilerinden korunmak için D vitamini analogları gibi topikal tedavilerle, PUVA (Psöralen ve ultraviyole A), dar band UVB (Ultraviyole B) gibi fototerapi rejimleriyle ve sistemik tedavilerle de kombine edilebilmektedir (69).

2.10.1.2 Vitamin D Analogları

Kalsipotriol, kalsitriol, takalsitol D vitamini sentetik analogları olarak kullanılmaktadır. Topikal kortikosteroidlerle birlikte hafif-lokalize psoriyaziste tedavide ilk kullanılan tedavidir (72).

Hücrede D vitamin reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonunu inhibe edip hücre farklılaşmasını düzenler. En güçlü topikal kortikosteroidlerden etkinlik olarak zayıf olmakla birlikte topikal kortikosteroidlerle kombine kullanımlarında etkinliği artırıp yan etki riskini düşürmektedir. Günde iki kez kullanılması tavsiye edilmektedir. Fakat ilerleyen süreçte topikal kortikosteroidlerle kombine edilerek hafta içi vitamin D analogları, hafta sonu topikal steroid kullanımı uzun dönem kortikosteroid yan etki riskini düşürmektedir. Kalsipotriol, ultraviyole A (UVA) ile inaktive olduğu için UVA maruziyeti öncesinde kullanılmamalıdır (68).

Sıklıkla gözlenen adverse etkiler uygulanan deride iritasyon, yanma, batma, kaşıntıdır. Bu etkiler tedavi devam ettikçe azalacaktır. Sistemik yan etki riski çok düşüktür. Gebelik kategorisi C'dir. Çocuk hastalarda kullanımı hafif iritasyon dışında güvenli, etkili ve tolere edilir olduğu gözlenmiştir. Türkiyede yalnızca kalsipotriol bulunmaktadır (68).

2.10.1.3 Keratolitikler

Salisilik asit keratolitik etkisi dolayısıyla yıllardır psoriyazis tedavisinde kullanılmaktadır. %3-%6 oranlarında uygulanmaktadırlar. Lokal lezyonlara günde bir kez uygulanabilir, çok yaygın olanlara haftada 3 kez uygulanması tavsiye edilmektedir. Oklüzyonla etkisi artar. Salisilik asidin kortikosteroidlerle birleştirilmesi kortikosteroidin bağlanmasını buna bağlı olarak da etkinliğini ve yan etki potansiyelini artırabilir (73, 74). Mevcut kılavuzlar psoriyazis hastalığına yardımcı tedavi olarak üre ve salisilik asit içeren topikal preparatlar gibi keratolitikleri önermekte ve bunların psoriyazis tedavisinde uluslararası kabul görmüş bir standart olduğunu belirtmektedir (74).

2.10.1.4. Nemlendiriciler

Psoriyazisin çok hafif olduğu vakalarda yalnızca nemlendiriciler kullanılabilir. Nemlendiriciler stratum korneumu hidrate ederek deskuamasyonun hızlanmasını sağlarlar. Tedavi arası dönemlerde kullanılmaları kuruluğu engelleyerek alevlenmeyi geciktirir (75).

2.10.1.5. Katran

Antralin gibi, katran da psoriyaziste uzun süredir kullanılmaktadır. Kullanılan ana form olan kömür katranı, kömür damıtmasının bir yan ürünüdür ve 10.000'den fazla bileşik içerir. Etkisini DNA inhibisyonu ile yapmaktadır. Kömür katranı ve kalsipotriolü karşılaştıran son randomize kontrollü çalışmalar, birbirine yakın klinik etkinlik (kalsipotriol daha hızlı bir etki başlamasına sahiptir) ve benzer nüks oranları göstermiştir. Kalsipotriol daha iyi tolere edilir ve daha iyi bir kozmetik görünüme sahiptir. Kömür katranı preparatları ise kalsipotriolden çok daha ucuzdur (76).

2.10.1.6. Antralin

Her ne kadar antralin (ditranol) psoriyazis hastalığı için zamanla kanıtlanmış bir tedavi olsa da, irrite edici etkileri kullanımını sınırlandırmıştır. Antralinin kesin etkinliğini belirlemek zordur, çünkü az sayıda çalışma mevcuttur. Ayrıca antralin, mevcut uygulamada darband UVB ile birlikte daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, Mason ve ark. bir çalışmada, D vitamini türevleriyle yapılan kafa kafaya beş çalışmadan elde edilen verileri içermektedir. Analiz, antralinin diğer türevlerden daha az etkili olduğunu ortaya koymuştur (76).

2.10.1.7. Topikal Retinoidler

Oral retinoidler psoriyazis hastalığının tedavisinde bir süredir kullanılmaktadır. Topikal bir retinoid olan tazaroten ise kullanılmaya başlayan yeni bir preparattır. Retinoik asit reseptörlerine bağlanarak gen seviyesinde etki eder ve keratinosit proliferasyonu ve farklılaşmasını düzenler (77). Günde 1 kez kullanımı önerilmektedir. Lokal iritasyon sıklıkla meydana geldiğinden sadece lezyon üzerine uygulanması önerilir. İritasyonu azaltmak amacıyla gūnaşırı kullanım, topikal kortikosteroid ve nemlendiricilerle kombinasyon, 30-60 dakika gibi kısa sürelerde kullanım önerilmektedir (22).

2.10.1.8. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Takrolimus ve pimekrolimus, kalsinörin inhibisyonu ile T lenfosit sinyal transdüksiyonunu ve IL-2 transkripsiyonunu bloke eden makrolid antibiyotiklerdir. Kollajen sentezi üzerinde etkisi olmadığı için deride atrofiye yol açmaz. Tedavide sadece yüz ve kıvrım bölgelerinde ve çocuk hastalarda önerilmektedir (78).

2.10.2. Foto (kemo) terapiler

Fototerapi, deri hastalıklarında UV (ultraviyole) ışığının kullanılmasını tanımlamaktadır. Fototerapi geniş bant UVB (290-320 nm), dar bant UVB (311-313 nm), 308 nm excimer lazer, UVA-1 (340-400 nm), psorolen ultraviyole A (PUVA) (320-400 nm) ve fotoferez uygulamalarını kapsamaktadır. 1925'te Goeckerman ham kömür katran ve sıcak kuartzlı civalı lambalardan elde ettiği UVB ile 1953'de Ingram

kömür katranı, antralinle birlikte kullandığı UV ile psoriyazisin tedavisini gerçekleştirmiştir. Psoriyazisteki ilk PUVA tedavisini 1962 yılında Allyn topikal 8-metoksipsoralen ile gerçekleştirmiştir. 1974 de ise Parrish ve ark. oral psoralen ve UVA ile psoriyazis tedavisinde ilk kez PUVA tedavisini uygulamıştır (79).

2.10.2.1. Darband Ultraviyole B

Psoriyazis tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakta olan UVB spektrumu içinde en etkili dalga boyunun 311-312 nm dalga boyundaki ışınlar olduğunun kanıtlanmasıyla beraber sıklıkla ve güvenle kullanılan tedavi yöntemlerinden biri olmuştur. DNA sentezini inhibe ederek epidermal keratinosit hiperproliferasyonunu önler, T hücrelerinin apoptozunu ve immünsupresyon yapan sitokinlerin salınımını aktive eder (79).

UVB kullanımı, hafif ila orta şiddetli psoriyazis için en önemli terapötik uygulamalardan biri olmaya devam etmektedir. UVB'nin uygulanması daha kolay olduğundan ve fotoduyarlaştırıcı oral ilaçların uygulanmasını içermediğinden, bu fototerapi biçimi genellikle PUVA'dan önce tercih edilir. Ek olarak, darband UVB tedavisinin PUVA tedavisine kıyasla kullanımını öneren faktörlerden biri de guttat psoriyazis gibi kısa hastalık öyküsüdür (79).

Gözle farkedilebilir eriteme sebep olan en düşük ışıma dozu; minimal eritem dozu (MED) olarak nitelendirilir. Birimi mJ/cm²'dir. Nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, kalsiyum kanal blokerleri, fenotiyazinler gibi ajanlar MED'i değiştirebilir. Fotosensitiviteyi belirlemek için kalçada veya sırtın alt kısmında 1 cm çapında dairesel alanlara MED'i belirlemek için belli aralıklarla ışın gönderilir. Yanık oluşum ihtimalini en aza indirmek için fototerapi başlangıç dozu MED'in %35-70'i olabilir (80).

Dar band UVB tedavisi uygulanan bir hasta tedavisine 4-7 gün gelmemişse en son aldığı dozuyla, 1-2 hafta gelmemişse %25 düşürülerek, 2-3 hafta gelmemişse %50 düşürülerek, 3-4 hafta gelmemişse tedavinin başlangıç dozuyla tedaviye devam edilir. Doz artımı sonrası eritematöz bir durum oluşmuşsa doz %50 azaltılır ve bundan sonraki dozlar %10 oranında arttırılır. Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir gözden

geçirilmelidir. Toplamda 200 seans ve üzerinde uygulama yapılan hastalara ömür boyu rutin deri malignite muayenesi yapılmalıdır. UVB ile tedavi ömür boyu 350 seansı üzerine çıkılmamalıdır (81).

UVB'nin kısa süreli yan etkileri eritem (güneş yanığı reaksiyonu) ve kaşıntılı kuru deridir. UVB'nin iyi bilinen oküler yan etkileri konjonktivit ve keratit içerir ve bu nedenle hem hasta hem de fototerapi teknisyeni her zaman göz koruyucu gözlük takmalıdır. Ayrıca UVB tedavisi gebelik ve emzirme döneminde uygulanabilir, pediatrik hastalarda düşük doz ve daha kısa süreli olarak 12 yaş ve üzerinde kullanılabilir (79).

2.10.2.2. PUVA Tedavisi

Fotokemoterapi (PUVA) psoralen ve uzun dalga ultraviyole A radyasyonuna (320-400 nm) maruz kalarak kullanılan terapötik bir yöntemdir. Psoralenler, bazı bitkilerde doğal olarak oluşan, çoğu sentetik olarak üretilen trisiklik furokumarindir. Psoralenler sistemik olarak, topikal olarak veya banyo terapisi olarak kullanılabilir. Şu anda, en sık reçete edilen psoralen metoksipsoralendir (8-MOP) (79). Aktive edildikten sonra, bu ilaç keratinositlerin replikasyonunu önler ve aktif T hücrelerinin deride ölümüne neden olur. Topikal bir ışığa duyarlılaştırma yöntemi olan banyo PUVA, UVA maruziyetinden önce lokalize alanların (eller veya ayaklar gibi) veya tüm vücudun 8-MOP kapsüller içeren suya daldırılmasını içerir. Bu ajanın topikal kullanımı, bulantı gibi olumsuz sistemik semptomlarla ilişkili değildir. PUVA ile tedavi edilen hastaların çoğunda psoriyazis lezyonları geriler. PUVA ayrıca bazı hastalarda psoriyatik artrite fayda sağlayabilir. Optimal etki için, hastalar tipik olarak birkaç ay boyunca haftada iki ila üç kez tedavi edilir. PUVA, geniş bant UVB'den önemli ölçüde daha etkilidir, ancak deri kanserleri gelişimi açısından daha büyük risk taşır. Nonmelanom kutanöz malignite riski, tedavi sayısı ile artar, ancak koyu tenli hastalarda nadirdir. Son zamanlarda, tedavi sayısı ve takip süresi ile ilişkili malign melanom riskinin arttığına dair doğrulanmamış raporlar olmuştur, artmış risk PUVA'ya başladıktan 15 yıl sonra not edilmiştir (81, 82).

PUVA tedavisinin uzun vadeli riskleri katarakt, deride erken yaşlanma değişiklikleri ve nonmelanom deri kanserlerini içerir. Dermatoheliyozis değişiklikleri,

tedavi bittikten sonra kaybolabilen kuruluk, kırıksıklık ve çil gibi oluşumları içerir, ancak çiller ve lentigolar uzun süre devam edebilir (83).

2.10.2.3 Klimatoterapi

Güneş ışığına maruz kalmayı içeren en eski fototerapi formu olan klimatoterapi, dünyadaki birçok klinikte kurulmuştur. Belki de en başarılısı Ölü Deniz'deki psoriyazis tedavi merkezidir. Deniz seviyesinden 300 m aşağıdaki Ölü Deniz yeryüzündeki en alçak noktadır. Mineral içeriği, yeryüzünde doğal olarak bulunan diğer su kütlelerinden daha fazladır. Güneş ışığının geçmesi gereken ekstra 300 m, Ölü Deniz üzerindeki mineral pus ile birleştiğinde, psoriyazis için oldukça faydalı olduğu kanıtlanan ışık oluşumuna neden olur (82).

2.10.3 Sistemik Tedaviler

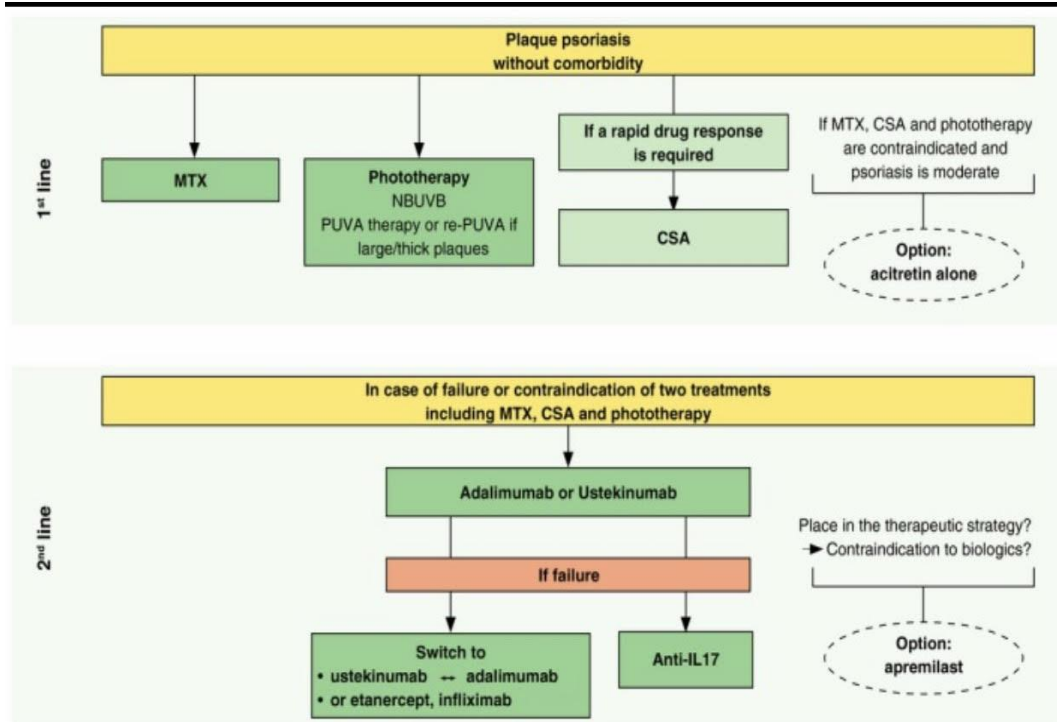
Psoriyazis hastalığı, genellikle kardiyovasküler hastalık, obezite ve diyabet gibi ciddi komorbid durumlarla ilişkili kronik, sistemik, inflamatuvar bir hastalıktır. Orta ila şiddetli psoriyazis hastalığı olan birçok hasta ya tedavi almaz ya da sadece topikal tedavi alır. Genellikle topikal tedavi alan hastalar tedaviye uyumda zorluk yaşarlar ve bu durum onların yaşam kalitelerini kötü etkiler. Halihazırda topikal monoterapi alan hastalar, klinik semptomları azaltmada, tedavi etkinliği hedeflerine ulaşmada ve yaşam kalitesini iyileştirmede daha etkili olan sistemik tedavilerden yararlanabilir. Geleneksel ve yeni oral sistemik ajanlar ve biyolojikler dahil olmak üzere, çeşitli etki mekanizmalarına sahip bir dizi sistemik tedavi seçeneği mevcuttur (84).

Psoriyazis tedavisinde sistemik tedavi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir (84, 85).

1. Eritrodermik psoriyazis
2. Generalize püstüler psoriyazis
3. Psoriyatik artrit
4. Şiddetli psoriyazis vulgaris (PAŞİ 10 ve/veya VYA %10'un üzeri)
5. Orta şiddette psoriyazis vulgaris (topikal tedavilere yanıtız/uyumsuz, fototerapiye yanıtız ya da fototerapinin kontrendike olduğu hastalar, yaşam kalitesinde %10'dan fazla azalma, hasta tercihi)

6. Hastalığın lokalize ancak topikal ile kontrol edilemeyen durumlarda, önemli fonksiyonel bozukluk ve / veya yaşam kalitesini bozduğu durumlarda kullanılabilir (ör. şiddetli tırnak hastalığı veya fonksiyonu etkileyen alanlarda (avuç içleri ve tabanlar, genital bölge, saçlı deri, yüz ve fleksör alanlar).

Kronik plak psoriasis hastalığı olan hastalar için aşağıdaki şekilde bir sistemik tedavi algoritması kullanılabilir (şekil 3) (85).



Şekil 3. CSA, siklosporin; MTX, metotreksat; NBUVB, Dar Bant UVB; PUVA, psoralen UVA; rePUVA, retinoid psoralen UVA

Sistemik tedaviler bu şekilde sınıflandırılabilir (85, 86).

1- Konvansiyonel tedaviler:

- Metotreksat
- Siklosporin
- Asitretin

2- İkincil ajanlar:

- Fumarik asit esterleri
- Sülfosalazin
- Hidroksiüre

- 6-Tiyoguanin
- Mikofenolat mofetil
- Takrolimus
- Leflunomid
- Azotiopürin

3- Biyolojik ajanlar

TNF α antagonistleri

- İnfliximab
- Etanercept
- Adalimumab

İnterlökinleri Hedefleyen Ajanlar

- Ustekinumab
- Sekukinumab
- Ixekizumab

T Hücrelerini veya Antijen Sunan Hücreleri Hedefleyen Ajanlar

- Alfacept
- Efalizumab

2.10.3.1. Konvansiyonel Tedaviler

2.10.3.1.1. Metotreksat

Metotreksat, orta ila şiddetli psoriyazis hastalığı için endikedir ve ayrıca püstüler veya eritrodermik formlarda da etkili olabilir. MTX'ın ayrıca psoriyatik artrit de endikasyonunun olduğu da belirtilmektedir (86).

Metotreksatın kemoterapide kullanımı ve otoimmün hastalıklarda immünosupresyon ile ilgili belirgin bir etki mekanizması vardır. Kanserde, metotreksat antifolat antimetabolit görevi görür. Metotreksat, folat taşıyıcıları azaltıcı protein (SLC19A1) adı verilen taşıyıcılar tarafından hücreye alınır ve metotreksat poliglutamat oluşturur. Hem metotreksat hem de metotreksat poliglutamat,

dihidrofolatın folik asidin aktif formu olan tetrahidrofolata dönüştürülmesini katalizleyen dihidrofolat redüktaz enzimini inhibe eder (87). Tetrahidrofolat, hem DNA'nın hem de RNA'nın nükleotitlerinin sentezi için gereklidir. Metotreksat-poliglutamata ayrıca hem pürin hem de timidilat sentazın de novo purin sentezini inhibe eder, böylece DNA sentezini inhibe eder. Bu mekanizma sitotoksik etkisi nedeniyle kanserin tedavisinde kullanılmaktadır (88).

Otoimmün hastalıklarda farklı mekanizmaları sebebiyle de metotreksat tercih edilmektedir. Adenosin ve guanine metabolizmasında, adenosin birikiminde engellenmeye yol açan bir enzim olan 5-Aminoimidazole-4-Carboksamid ribonükleotid transformilazı (AICAR) inhibe eder; ve adenosinin anti-enflamatuar etkisi nedeniyle, T hücresi aktivasyonunun baskılanmasına, B hücrelerinin downregülasyonuna, aktif CD-95 T hücrelerinin sensitivitesinde artışa yol açar; ve aynı zamanda metiltransferaz enzim aktivitesinin düşürülmesi ile, IL 1-beta'nın hücre yüzeyi reseptörüne bağlanmasını inhibe eder (88).

Günümüzde psoriyazis hastalığında MTX için iki farklı dozaj programı yaygın olarak kullanılmaktadır. Birincisi, ilacın oral, intravenöz, intramüsküler veya subkutan olabilen, genellikle 7.5-25 mg/hafta uygulanmasıdır. İlaç daha düşük bir dozda (örneğin 7.5mg /hafta) başlatılabilir ve daha sonra yavaş yavaş artırılabilir veya başlangıçtan itibaren tam doz uygulanabilir. Bununla birlikte, 2011 yılında Montaudie ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, MTX kullanan 31 psoriazis hastasını incelenmiş ve MTX'e yanıtın doza bağlı olduğu sonucuna varılmıştır. Sonuç olarak başlangıçtaki MTX dozunun 5 ila 15 mg / hafta arasında olması gerektiği önerilmiştir. Sonraki 4 hafta boyunca hızlı bir artışla hedef doz olan haftada 15-25 mg dozuna çıkılması önerilmiştir (89).

MTX toksisiteleri A – D tipleri olarak sınıflandırılmıştır (89).

- A tipi toksisiteler arasında gastrointestinal ve kemik iliği toksisitesi bulunur. Bunlar doza bağımlıdır ve folat antagonizminin dokular üzerindeki etkileri ile ilgilidir.
- B tipi reaksiyonlar pnömonit gibi idiyosenkratiktir.

- Tip C toksisitesi uzun süreli antifolat etkileri ile ilişkilidir ve hepatoksisite ve hiperhomosisteinemi içerir.
- D tipi etkiler, gebelik ve teratogenez üzerindeki etkilerdir ayrıca kesildikten sonra bile ortaya çıkan gecikmiş etkilerdir.

Genel olarak yan etkiler şunlardır; bulantı, karın ağrısı, halsizlik, anoreksi, stomatit, saç dökülmesi, transaminazlarda yükselme, kemik iliği supresyonu, gastrointestinal ülser, ateş, enfeksiyonlara eğilim, depresyon, nefrotoksisite, karaciğerde fibrozis ve hepatotoksisite, interstisyel pnömoni, alveolit, pulmoner fibrozistir. Hepatotoksisite, metotreksat kullanımını sınırlayan en önemli yan etkidir (89).

En son yayınlanan kılavuzlara göre, önceden var olan hepatotoksisite için risk faktörleri olmayan hastalara 3.5-4.0 g kümülatif MTX dozu verildikten sonra ilk karaciğer biyopsisi yapılması önerilmektedir. Karaciğer toksisitesi için bir veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda, tedavinin başlangıcında veya tedaviye başladıktan 2-6 ay sonra karaciğer biyopsisi yapılmalıdır. Daha sonra, her 1-1.5 g kümülatif dozdan sonra tekrarlanmalıdır. Ayrıca son kılavuzlar, uzun süreli hepatotoksisiteyi izlemek için noninvaziv bir araç olarak amino terminal prokollajen tip III peptitin (PIIINP) kullanımını savunmaktadır. PIIINP seviyeleri sürekli yükselen seçilmiş vakalarda karaciğer biyopsisi düşünülmektedir. PIIINP seviyeleri MTX başlamadan önce ve daha sonraki her 3 ayda bir ölçülmelidir (89).

Karaciğer, gastrointestinal ve hematolojik yan etkilerin yönetiminde, metotreksata ek olarak folik asit kullanımı konusunda farklı görüşler bulunmakla birlikte, folik asitin, 1-5 mg/gün dozunda, metotreksatın alınmadığı günlerde kullanımı önerilmektedir (88).

2.10.3.1.2. Asitretin

Keratinosit proliferasyonunu regüle etmesi, antiinflamatuvar etki ve apoptozisi arttıran etkileri ile psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır. Asitretinin etki mekanizması net olarak açıklanabilmiş değildir. Retinoidler steroid reseptör familyasından retinoik asit reseptörlerine bağlanır, sonucunda meydana gelen

ligand/reseptör kompleksinin özgül düzenleyici alanlara bağlanıp, gen ekspresyonunu düzenleyerek etki yarattığı düşünülmektedir (90).

Asitretin yanıtı diğer tedavi ajanlarına göre uzun süre gerçekleşir. Maksimum yanıt için 3-6 aylık bir süre gerekebilmektedir. Uygun doz; etkinlik, tolerans ve yan etkiler birlikte değerlendirilerek belirlenir. Etkisi ve yan etkileri doz bağımlı olduğu için 0,3-0,5 mg/kg dozla tedaviye başlanıp, yanıtı olmadığı 1-1,5 mg/kg'a kadar çıkılabilir. Etkinliğini arttırmak için diğer sistemik psoriyazis terapileri, özellikle darband UVB veya PUVA ile kombinasyon terapisinde sıklıkla kullanılmasına rağmen, asitretinin plak psoriyazis hastalığı için bir monoterapi olarak etkinliği daha azdır. Bu tür kombinasyon tedavileri, iki maddenin her birinin daha düşük dozlarını kullanarak potansiyel olarak toksisiteyi en aza indirebilir (91).

Tüm sistemik retinoidler güçlü teratojenlerdir. Başlıca izlenen yan etkiler; keilit, kserozis, kaşıntı, palmoplantar soyulma, mukozalarda kuruluk, dermatit, fotosensitivite, saçlarda dökülme, hipertrigliseridemi, hiperkolesterolemi, hiperosteozis, saç dökülmesi, burun kanamasıdır. Diğer az rastlanan yan etkileri; paronişi, karın ağrısı, bulantı, eklem ağrısı, kas ağrıları, parestezi, kseroftalmi, gece körlüğü, baş ağrısı, psödotümör serebri, anormal karaciğer fonksiyon testleridir (91).

2.10.3.1.3. Siklosporin

Siklosporin sistemik kalsinörin inhibitörüdür ve immünsupresif etkiye sahip bir ajandır. T hücre aktivasyonunu inhibe ederek dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu engellediği düşünülmektedir (92). Psoriyazis tedavisinde kabul edilen başlangıç dozu 2.5 mg/kg/gündür. Gerek görülürse ikinci haftadan itibaren doz 0.1-0.5 mg/kg olacak şekilde yükseltilebilir. En fazla 12 hafta etkili dozda kullanılıp, doz azaltılarak kesilmesi önerilir, kesintisiz olarak 6 aydan uzun süre kullanımı önerilmez. Kümülatif tedavinin 2 yılı geçmemesine de dikkat edilmelidir. Gebelik kategorisi C olup, şiddetli impetigo herpetiformis gibi bir durumda kar-zarar oranı gözetilerek kullanılabilirliğine dair veriler mevcuttur. Çocuklarda erişkinlerden daha yüksek bir dozda yani 3.5 mg/kg/gün dozda kullanılabilir. Kuvvetli immünsupresif etkisinden dolayı kombinasyon tedavisi önerilmemektedir. Fototerapi ile kombinasyonu da bu açıdan önerilmemektedir. En önemli yan etkisi nefrotoksisite

ve hipertansiyon olup, bu açıdan hastaların sık olarak takip edilmesi gerekmektedir. Obez, hipertansif ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir. Hiperlipidemi, jİnİjİval hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi diğİer yan etkiler de görülebilir (92, 93).

Siklosporin tedavisinde başlangıç ve 2 hafta sonra bakılan serum kreatinin değİerlerinde başlangıca göre %30 ve üzeri artış varsa hastaya bol sıvı tüketimi önerilmeli, artış %30-50 arasında ise siklosporin dozu %25 düşürölüp 30 gün sonra hastada serum kreatinin düzeyine yeniden bakılmalıdır. %30'dan fazla kreatinin artışı devam ediyorsa tedavi sonlandırılmalıdır. Siklosporinle tedavide başlangıç ve 2 hafta sonrasında ölçölun serum kreatinin değİerlerinde başlangıca göre %50'den fazla yükselme varsa siklosporin dozu %50 azaltılmalı ve 1 ay sonra serum kreatinin düzeyi kontrol edilmeli; 1 ay sonraki kreatinin değİerlerinde başlangıca göre %30'luk artış devam ediyorsa tedavi stoplanmalıdır. Siklosporin ile tedavi süresince hastalarda; başlangıçta, 2 ve 4. haftalarda, sonrasında aylık tam kan sayımı yapılmalı; karaciğİer enzimi, elektrolitler, serum kreatinin ve ürik asit düzeylerine bakılmalıdır. Açlık lipid düzeylerine ise tedavi başında, 1 ay sonra ve 3 ay sonrasında bakılmalıdır. Serum magnezyum düzeylerine ise hastada kas krampları varsa bakılması önerilmektedir (90).

2.10.3.2. İkincil Ajanlar

2.10.3.2.1. Fumarat esterleri

Fumarat esterleri etkilerini T lenfosit fonksiyonunu inhibe edip, sitokin profilini Th1'den Th2'ye dönüşerek gösterir ve keratinosit proliferasyonunu inhibe eder. İlaç 0,4-0,8 g/gün dozunda kullanılır. Maksimum doz 1,2 g/gündür. Kronik gastrointestinal sistem hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, ciddi kemik iliğı yetmezliği olan olgularda fumarat esterleri kullanılmamalıdır (90, 94).

2.10.3.2.2. Sulfasalazin

Mekanizması net olarak bilinmemektedir fakat; antiinflamatuvar etkisinin dihidrofolat redüktaz ve folat absorpsiyonunun inhibisyonu üzerinden, folat metabolizması ile ilişkili olarak meydana geldiğı düşünölmektedir. Başlangıç dozu

günde iki kez 500 mg'dır, doz 3-4 g/güne kadar yükseltilebilir. Başlıca adverse etkileri gastrointestinal intolerans, baş ağrısı, atralji, ilaç ateşi, oligospermidir. Seyrek ancak ciddi yan etkilerinden biri de lökopeni ve agranülositozdur (95).

2.10.3.2.3. Mikofenolat Mofetil

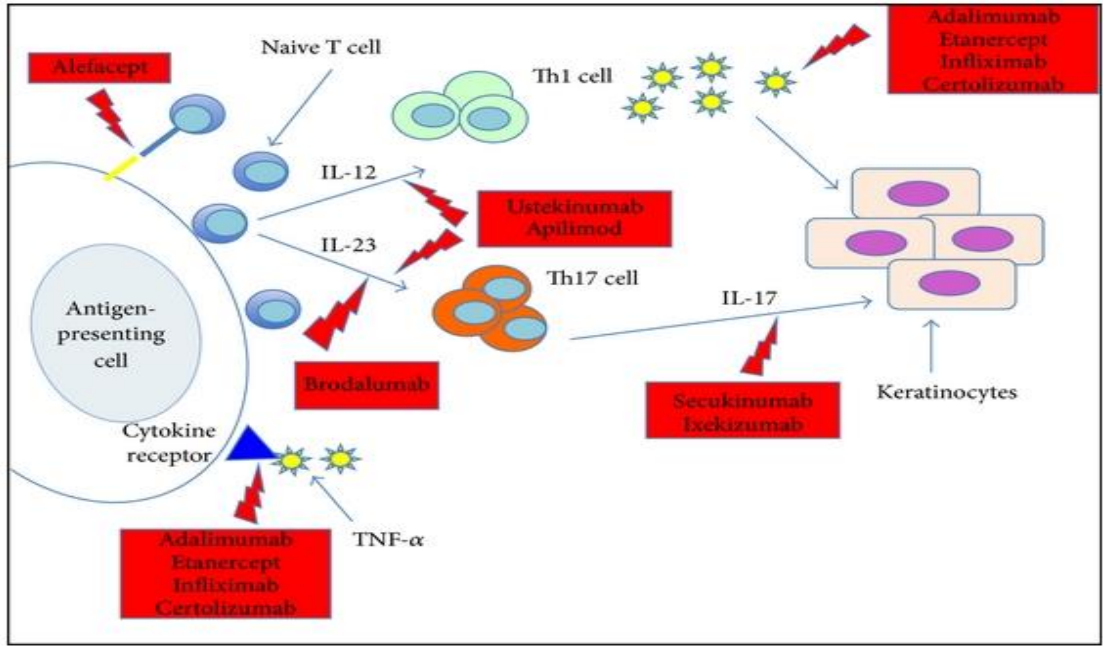
Mikofenolik asit içermekte olup, antiinflamatuvar ve immünsüpresif etki yapmaktadır. En sık karşılaşılan yan etkisi bulantı, kusma, diare, lökopeni ve malignite ihtimalinin yükselmesidir. Psoriyazis tedavisinde 2 g/gün dozunda önerilir. Aktif enfeksiyon durumlarında ve malignite hastalarında kullanımı önerilmemektedir (96).

2.10.3.2.4. Azatiopürin

Azatiopürin, pürin sentezini inhibe eden pürin analogudur ve kullanım dozu 0,5-3 mg/kg/gün'dür. En önemli yan etkileri; kemik iliği toksisitesi ve hepatotoksisitedir. Tiopürin metil transferaz eksiliği olan hastalarda mielosüpresif etkisi daha belirgin olarak ortaya çıkar ve bu hastalarda enzim düzeyine göre doz ayarlaması yapılması gerekmektedir (94).

2.10.3.3. Biyolojik Ajanlar

İlk çıkan biyolojik grup, T hücrelerinin aktivasyonunu ve migrasyonunu hedefleyen alefacept ve efalizumab'dır. Ek olarak TNF-alfa'yı hedefleyen biyolojik ilaçlar geliştirilmiş ve bunlar genellikle birinci nesil biyolojik maddeler olarak adlandırılan Etanercept, İnfliximab ve Adalimumabtır. 2009 tarihinden beri IL-23 / Th17 yolağını hedefleyen antikorlar olan ikinci jenerasyon biyolojik ilaçlar gündeme gelmiştir (şekil 4). Ustekinumab, Sekukinumab, İxekizumab, Brodalumab ve Guselkumab FDA onayı almıştır, Tildrakizumab ve Risankizumab ise çalışma aşamasında olan ikinci jenerasyon biyolojik ilaçlardır (97).



Şekil 4. Psoriyaziste biyolojik terapinin şematik prezantasyonu(98).

2.10.3.3.1. TNF-alfa İnhibitörleri

2.10.3.3.1.1. İnfliximab

İnfliksimumab, kimerik bir antikor olup mürin ve insan DNA sekanslarından elde edilen, değişken bölgesi fare kaynaklı ve sabit bölgesi insan kaynaklı monoklonal immünglobulin G1 (IgG1) antikorudur. Hem çözünür hem de transmembran TNF- α moleküllerine bağlanır ve kompleman fiksasyonu ile antikor aracılı sitolize yol açar. İnfliksimumabın kimerik bileşimi, ilacı etanercept ve adalimumab ile karşılaştırıldığında daha immünojenik hale getirebilir. Teoride, bu nötralize edici anti-ilaç antikorlarının (ADA) üretiminin artmasına ve infüzyon reaksiyonları riskine yol açabilir. İnfüzyon reaksiyonu, infliksimumab ile tedavi edilen psoriyazis hastalarının %3-23'ünde görülmüştür ve ciddi vakalarda tedavinin kesilmesine neden olmuştur (99).

Hastalara 5mg/kg olacak şekilde doz hesaplanarak iki saatin üzerinde yavaş infüzyon şeklinde kullanılır. 0, 2 ve 6. haftalarda yapılan indüksiyondan sonra sekiz haftada bir tekrarlayan idame tedavisine geçilmektedir. Tedavi sırasında yanıtın azalması durumunda doz aralıkları kısaltılabilir. Psoriyatik artrit varlığında tedaviye düşük doz metotreksat eklemek tedavi etkinliğini artırır ve antikor gelişim riskini

azaltır. Plak tip psoriyazis, PsA, eritrodermik psoriyazis, palmoplantar ve jeneralize püstüler psoriyazis, akrodermatitis continua ve tırnak psoriyazisinde etkili olmaktadır (97, 100).

2.10.3.3.1.2. Etanercept

Etanercept rekombinan insan TNF- α reseptörünün (p75) ekstrasellüler kısmının IgG1'in Fc kısmına birleştirilmesi ile oluşturulmuş, membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanabilen dimerik, füzyon proteinidir. Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından orta ila şiddetli psoriyazis hastalığı, orta ila şiddetli PsA, romatoid artrit, juvenil romatoid artrit ve ankilozan spondilit tedavisi için onaylanmıştır. Etanercept subkutan enjeksiyon (SC) ile uygulanır ve psoriyazis hastalığı için 12 hafta boyunca haftada iki kez 50 mg, ardından haftada 50 mg şeklinde uygulanır. PsA için, doz rejimi haftada 2 defa 25 mg veya 50 mg uygulanmasıdır ve etanercept genellikle metotreksat ile kombinasyon halinde kullanılır (100, 101).

Etanercept kullanımına bağlı hastalarda oluşabilecek en yaygın yan etki enjeksiyon bölgesi olaylardır (eritem, ağrı, ödem, kaşıntı). Etanercept kullanımına bağlı hastalarda oluşabilecek diğer nadir yan etkiler; üst solunum yolu enfeksiyonları, alerjik reaksiyonlar, deri döküntüsü, lökopeni, pansitopeni, aplastik anemi, tüberküloz reaktivasyonu ve malignite gelişimidir (100).

2.10.3.3.1.3. Adalimumab

Adalimumab, çözünür ve membrana bağlı TNF-a'nın reseptörlerine bağlanmasını engelleyen insan TNF-a monoklonal IgG1 antikorudur (98-100).

Psoriyazis ve PsA'in tedavisinde genel olarak kullanılır. Psoriyazis hastalarında subkutan olarak başlangıçta 80 mg, 1 hafta sonra 40 mg, sonrasında 2 haftada bir 40 mg şeklinde uygulanmaktadır. Adalimumab'a klinik yanıt genellikle hızlıdır, PASI'da tedavinin başlamasından 1 hafta sonra meydana gelen istatistiksel olarak anlamlı iyileşme vardır (100, 101).

Adalimumab kullanımına bağlı hastalarda oluşabilecek yan etki; enjeksiyon yeri reaksiyonları, üst solunum yolu enfeksiyonları, lupus eritematosus sendromu

karaciğer enzimlerinde yükselme, alerjik reaksiyonlar, trombositopeni, lökopeni, malignite gelişimi şeklindedir. Adalimumab kullanımı için kontrendikasyonlar arasında kronik, aktif, ciddi ve tekrarlayan enfeksiyonlar, aktif veya kemoprofilaksi yokluğunda latent tüberküloz hastalığı, hepatit B, multiple skleroz ve diğer demiyelinizan hastalıklar, ileri derecede kardiyak yetmezlik ve adalimumab veya bileşenlerine aşırı duyarlılık mevcuttur (100).

2.10.3.3.2 İnterlökinleri hedefleyen ajanlar

2.10.3.3.2.1. Ustekinumab (IL-12/23 antagonisti)

Ustekinumab, IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 ünitesine yönelik saf insan kaynaklı IgG1 monoklonal antikorudur. IL-12 ve IL-23 sitokinlerin ortak p40 alt birimlerini yüksek spesifisite ile bağlar. Böylece IL-12R β 1 reseptörünün NK hücreler ve T lenfositleri ile etkileşim içinde olmasının önüne geçilir. IL-12 ve IL-23 ile gerçekleşecek T hücre aktivasyonu azalır. Psoriyazis ve PsA'nin tedavisinde etkilidir. Ustekinumaba yanıt, vücut ağırlığından etkilenen serum düzeyiyle ilişkilidir. 100 kg ağırlığa kadar 45 mg dozunda, 100 kg'nin üstünde ağırlığa sahip hastalarda 90 mg dozunda kullanılır. 0. ve 4. haftalarda yükleme dozu sonrasında, 12 haftada bir subkutan enjeksiyon olarak ayarlanır (100).

Ustekinumaba bağlı en yaygın yan etkiler üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı, nazofarenjit, enjeksiyon bölgesinde eritem ve artraljidir. Kronik ve aktif enfeksiyon hastalıkları, malignite, kardiyovasküler hastalıklar tedavinin kesilmesine neden olan durumlardır (100).

2.10.3.3.2.2. Sekukinumab (IL-17A antagonisti)

Rekombinant, yüksek afiniteli, saf insan IgG1 κ monoklonal antikoru olan sekukinumab, etkisini IL-17A'ya doğrudan bağlanarak ve sitokini nötralize ederek sonuç verir. Dolayısıyla IL-17A tarafından uyarılan inflamatuvar kaskadları selektif olarak baskılar. Palmoplantar psoriyazis ve orta-şiddetli psoriyazis vulgaris tedavilerinde, önerilen doz subkutan enjeksiyon yoluyla 300 mg sekukinumab olup başlangıç dozları 0, 1, 2, 3 ve 4. haftada olup, bunu takiben 4 haftada bir aylık idame

dozu şeklinde uygulanır. Her 300 mg doz, 150 mg'lık iki subkutan enjeksiyon halinde verilir (102, 103).

Sekukinumab, psoriyazis hastalarının semptomlarının hızlı bir şekilde gerilemesini sağlar. Aynı zamanda saçlı deri, avuç içi ve ayak tabanları gibi tedavisi zor alanlarda düşünülebilecek nispeten uygun bir güvenlik profiline sahip, oldukça hızlı etkili bir biyolojik tedavidir. Ek olarak, sekukinumab, artrit hastalığının ilerlemesini inhibe etme kabiliyeti nedeniyle psoriyatik artrit hastaları için tercih edilen bir tedavidir (103).

2.10.3.3.2.3 İksekizumab

İksekizumab, psoriyatik lezyonların artışında rolü olduğu düşünülen sitokinler, beta-defensinler gibi antimikrobiyal peptitler ve kemokinler gibi multiple moleküllerin bloke edilmesiyle etki eden umut verici yeni humanize bir IgG4 anti IL-17 monoklonal antikorudur. İksekizumabın orta ila şiddetli kronik plak psoriyazis hastalığında çok etkili bir ajan olduğu düşünülmektedir (98).

İksekizumab için önerilen doz, subkutan enjeksiyon olarak 160 mg'lık bir yükleme dozudur. Bunu 12 haftaya kadar her iki haftada bir, daha sonra dört haftada bir 80 mg tek doz enjeksiyon takip etmektedir (104).

İksekizumab ile en sık görülen advers olaylar, iki haftada bir tedavi görenlerin %16,8'inde meydana gelen hafif veya orta şiddette enjeksiyon bölgesi reaksiyonlarıdır. Bunu üst solunum yolu enfeksiyonu (%14), bulantı (%2), orofaringeal ağrı (%1,4) ve tinea enfeksiyonu (%1.5) takip eder. Oral ve vajinal kandidiyazis de bildirilmiştir (104).

2.10.3.3.2.4. Brodalumab

IL-17 reseptör ailesi, beş reseptör altbirimi (IL-17RA-IL-17RE) içermektedir. Brodalumab saf insan anti-IL-17RA IgG2 monoklonal antikorudur ve böylece IL-17 ailesi üyelerini [IL-17A, IL-17A / F, IL-17F, IL17-C ve IL- 17E (IL25)] IL-17RA vasıtasıyla inaktive eder (105, 106). Brodalumab 210 mg subkutan olarak 0,1, 2. haftada ve daha sonra 2 haftada bir enjekte edilir (106). Yapılan klinik araştırmalar

sürerken toplam altı hastanın (PsA ve romatoid artrit hastaları dahil) intihar ettiği tespit edilmiştir. Dolayısıyla Brodalumab ile intihar davranışının gelişimi arasındaki ilişki hakkında herhangi bir biyolojik mekanizma hala açıklanamamıştır (97).

2.10.3.3.3 T Hücre İnhibitörleri

2.10.3.3.3.1. Alefacept

İnsan LFA-3(lenfosit fonksiyonu ilişkili antijen-3, CD58)'inin ekstraselüler kısmı ile insan IgG'sinin Fc kısmının birleştirilmesi ile oluşan füzyon proteinidir. T hücrelerindeki CD2'ye bağlanarak LFA-3 ile CD2 etkileşimini inhibe eder. Böylelikle T hücre aktivasyonu ve proliferasyonu baskılanır. 7,5 mg IV/15mg IM dozda, haftada bir kez olmak üzere 12 hafta süreyle uygulanır. Advers etki olarak grip benzeri semptomlar gözlenebilir (100).

2.10.3.3.3.2. Efalizumab

Humanize monoklonal IgG 1 monoklonal antikorudur. Etkisini LFA-1 tarafından yönetilen T hücre bağımlı fonksiyonları inhibe ederek gösterir. Dolayısıyla proinflatuar sitokinlerin salınımını baskılar. Başlangıç dozu 0,7 mg/kg olup, haftalık subkutan uygulamalara 1 mg/kg dozu ile 12 hafta süreyle devam edilir (100).

2.11. Psoriyazise Eşlik Eden Komorbiditeler

Psoriyazis hastalığı, giderek sistemik bir inflamatuvar patoloji olarak tanınan yaygın bir kronik inflamatuvar hastalıktır. Psoriyatik artrit, psoriyazisin iyi bilinen bir komorbiditesidir. Çeşitli popülasyonlarda çok sayıda literatür, psoriyazis hastalığının kardiyometabolik hastalık, gastrointestinal hastalık, böbrek hastalığı, maligniteler, enfeksiyonlar ve psikiyatrik bozukluklarla arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Psoriyazis hastalarında komorbid hastalığın patogenezi bilinmemektedir; bununla birlikte, paylaşılan inflamatuvar yollar, hücresel araçlar, genetik duyarlılık ve yaygın risk faktörlerinin katkıda bulunan unsurlar olduğu varsayılmaktadır (107).

2.11.1 Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriyazis olan hastalarda kardiyovasküler risk faktörleri yaygındır, bu nedenle kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Bununla birlikte, 2006 yılında, İngiltere’de yapılan büyük, nüfusa dayalı bir kohort çalışmasında, psoriyazis hastalığının BMI, sigara içme, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi gibi geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak miyokard infarktüsü (MI) riskini arttırdığı gözlenmiştir. Daha sonra, çok sayıda epidemiyolojik çalışma benzer şekilde psoriyazis hastalığının, major adverse cardiovascular events (MACE) olarak adlandırılan kardiyovasküler hastalıklara bağlı MI, inme ve ölüm gibi durumlar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüştür (107, 108).

Th1 ve Th17 hücre aracılı inflamasyon, monosit ve nötrofil modülasyonu, artmış oksidatif stres, endotel hücre disfonksiyonu, artmış ürik asit, anjiyogenez ve artan dolaşım mikropartikülleri dahil olmak üzere psoriyazis hastalığı ve kardiyovasküler hastalık arasında paylaşılan patofizyolojik yollar, psoriyaziste artan kardiyovasküler hastalık riskini açıklamaktadır. Ek olarak, psoriyazis hastalığındaki mevcut patofizyolojik süreçler (örneğin epidermal hiperproliferasyon, inflamasyon ve anjiyogenez), kardiyovasküler sistem üzerinde aterogeneze katkıda bulunan pleiotropik olumsuz etkiler de yapabilir. Psoriyazis hastalığının fare modelinde, kronik deri inflamasyonunun arteriyel hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, vasküler inflamasyon ve tromboza yol açabilen sistemik etkilere sahip olduğunu göstermiştir. Psoriyazis hastalarında aortik inflamasyonun kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak hastalığın şiddeti ile ilişkili bir şekilde arttığı gözlenmiştir, bu durum psoriyazis hastalığındaki inflamatuvar yolların sistemik etkiler gösterdiği fikrini daha da desteklemektedir. Son olarak, psoriyazis hastalığı, diyabet ve kardiyak hastalıklar arasında siklin bağımlı kinaz (CDK) regülatuar subunit ilişkili protein 1 (CDKAL1), apolipoprotein (Apo) E4 ve benzeri ortak genetik yolların mevcut olduğu aynı zamanda metabolik hastalık ve kardiyovasküler hastalık ile ilişkili genlerin lezyonel deride saptandığı ve psoriyazis hastalarının serumunda disregüle olduğu bulunmuştur (107).

2.11.2. Obezite ve Metabolik Sendrom

Obezite, vücudun ihtiyacından daha fazla enerji içeren besin alımı nedeniyle, yağ dokusu düzeyinde yükseklik olması ve bunun sonucunda da vücut ağırlığının artış göstermesi olarak tanımlanmaktadır. Obezite için çok sık kullanılan ölçüm BKİ ölçümüdür. BKİ vücut ağırlığının, boyun karesine bölünmesi ile hesaplanır. BKİ'nin 30-40 kg/m² arasında olması obezite, BKİ ≥ 40 kg/m² olması ise morbid obezite olarak tanımlanmaktadır (32). Naldi ve ark.'nın 560 hastalık vaka kontrollü bir çalışmada, BKİ 26-29 arasında olanlarda 1,6 kat, BKİ 30'un üzerinde olanlarda 1,9 kat daha fazla psoriyazis riski olduğu gözlenmiştir (32).

Metabolik sendrom kardiyovasküler risk faktörlerini içeren bir olgudur, sendromun hem kendisi hem de tek başına öğelerinin her biri kardiyovasküler hastalıklar için yükselen riske işaret eder. Metabolik sendrom; abdominal obezite, yüksek trigliserid düzeyi, aterosklerotik dislipidemi (düşük HDL), yüksek kan basıncı, yüksek kan şekeri değerleri ve /veya insülin direnci ile kendini gösterir (109). Metabolik sendromunun çok sayıda komponentinin psoriyazisli hastalarda fazla olarak gözlemlendiği bilinmektedir. Psoriyazisli hastalarda yapılan bir çalışmada metabolik sendrom prevalansında anlamlı artış saptanmıştır (109, 110).

2.11.3 Hipertansiyon

HT 60 yaş ve üzeri hastalarda sistolik kan basıncının ≥ 150 mm Hg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mm Hg, 60 yaş altı hastalarda ise sistolik kan basıncının ≥ 140 mm Hg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg üstünde olarak tanımlanır (111).

Veriler, hipertansiyonu olan psoriyazis hastalarının daha şiddetli hipertansiyona sahip olabileceğini öne sürmektedir. Ayrıca psoriyazis hastalığı olmayan hipertansif hastalarının daha düşük kan basıncına sahip olma olasılığının daha yüksek olabileceğini öne sürdüğünden, kan basıncının uygun şekilde yönetilmesi ve izlenmesi önemlidir. Son olarak, hipertansiyon siklosporinin iyi bilinen bir potansiyel olumsuz etkisi olduğundan, dermatologlar önceden var olan hipertansiyonu olan psoriyazis hastalarında siklosporini dikkatli kullanmalıdır (107, 108).

2.11.4. Diyabet ve İnsülin Direnci

Psoriyazisde fazla bir şekilde üretilen Th1 sitokinlerinin de insülin direncini yükselttiği düşünülmektedir(112). Obezite, tip 2 DM açısından önemli bir risktir ve adipositler tarafından üretilen inflamatuvar sitokinlerin ek olarak psoriyazise neden olabileceği düşünülmektedir. Azfar ve arkadaşları, 132 psoriyazis hastası üzerinde yaptıkları bir kohort çalışmasında yaş, cinsiyet, BMI, hipertansiyon ve hiperlipidemi kontrol altında olduğunda, psoriyazisin tip 2 DM için bağımsız bir risk faktörü olduğunu saptamışlardır. Ağır hastalığı bulunanlarda riskin en fazla olduğu gözlenmiştir (112, 113).

Psoriyazis hastalığı artmış bir diyabet riski ile ilişkili olduğundan, psoriyazis olan hastalar, genel popülasyon için standart öneriler uyarınca diyabet açısından taranmalıdır. Psoriyazis hastalığı olmayan diyabet hastalarına göre daha agresif bir insülin direnci ve bununla birlikte mikro ve makrovasküler komplikasyonların daha fazla olduğunu kanıtlayan gözlemsel verilere dayanarak, psoriyazis hastalarında diyabetin daha sık izlenmesi gerekmektedir. Ayrıca bu hastalar diyabet komplikasyonları açısından daha sık taranmalıdır (107, 108).

2.11.5. İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (İBH)

Sistemik inflamasyon psoriyazisde, Crohn hastalığında ve ülseratif kolitte önemli bir yere sahiptir. Psoriyatik derideki Th17 hücreleri bağırsak inflamasyonunda önemli bir sitokin olan IL-23 sentezinde yer alır (114).

Özellikle Crohn hastalığının da psoriyazis gibi Th1 dominant inflamatuvar bir hastalık olması nedeni ile, her iki hastalığın klinik birlikteliklerinden ortak patogeneze sorumlu tutulmaktadır. Adalimumab ve infliximab, hem psoriyazis hastalığının hem de İBH'nın (Crohn hastalığı ve Ülseratif Kolit) tedavisi için FDA onaylıdır ve bu nedenle her iki durumu da olan hastalarda tercih edilen tedavilerdir. Özellikle, İBH tedavisi için sistemik ilaçların dozu genellikle psoriyazis hastalığından daha yüksektir. Ayrıca psoriyazis hastalığının tedavisinde kullanılan sekukinumab ve ixekizumab için yapılan bazı klinik çalışmalarda Crohn hastalığında alevlenmeler gözlenmiştir. Bu nedenle psoriyazisin eşlik ettiği Crohn hastalarında bu ilaçlar dikkatli kullanılmalıdır (108).

2.11.6. Psikiyatrik Hastalıklar

Psoriyazis, hastalarda derin psikososyal durumlara ve yaşam kalitesinin birçok yönden negatif yönde olarak etkilenmesine neden olabilir. Bu hastalar çoğu zaman stresten, sosyal damgalanmadan ve hastalıklarından kaynaklanan fiziki zorluklardan sıklıkla ızdırap duymaktadırlar. Psoriyatik lezyonların vücudun açık alanlarında olması, genellikle hastalarda utanç duygusu, sosyal çekilme ve benlik saygısında azalmaya sebep olabilir (115).

Psikolojik stres ile beraber psoriyazisin tetiklenmesi ve lezyonların alevlenmesi de stresin hastalık üzerindeki etkisini göstermektedir. Bir çalışmada, hastaların %88'inde psoriyazisin şiddetlenmesine psikolojik stresin neden olduğu ve %68'inde hastalığın başlangıcından 3 ay önce psikolojik olarak travmatik bir olay yaşandığı bildirilmiştir (116).

Yaygın hastalıkta daha yüksek depresyon oranları açıklanmıştır. Anksiyete ve depresyon psoriyaziste eşlik eden önemli psikolojik durumlardır. Psoriyazisde IL-1, TNF-alfa ve IFN-gama gibi proinflamatuvar sitokinlerin artmış seviyeleri, nöromodülatör etkiyle depresif duygu duruma eşlik etmektedir (116, 117).

2.12. Psoriyazis Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psoriyazis şiddetinin ölçümü için çok sayıda farklı hesaplama ve yöntem mevcuttur ve ne yazık ki hastalığın şiddetini bütün yönleriyle değerlendirebilen tek bir araç yoktur. Bu yüzden kılavuz yazarları literatür bilgileri, bazı rehberler ve araştırmalar ışığında konsensus halinde yapılandırılmış tavsiyelerini paylaşmaktadır. Psoriyazis şiddetinin tanımlanmasında en çok kullanılan ölçeklerden biri hastalığın eritem, kepek ve endürasyon/infiltrasyon gibi semptomlarını anatomik lokalizasyonlarına göre derecelendiren PAŞİ ölçeğidir. Tutulum gösteren alanların yüzdelik dağılımını gösteren VYA ölçeğidir. PAŞİ uygulanamadığı durumlarda kullanılabilecek diğer bir kolay yöntemdir (118).

Psoriyazisin psikososyal etkisi olduğu düşünüldüğü zaman hastalık şiddetini açıklamak için yaşam kalitesi üzerine etkisini de değerlendirmek gerekmektedir. Bunun için DYKİ kullanılmaktadır (119).

2.12.1. Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi

Şiddetin tanımlanmasında en sık kullanılan ölçeklerden biri Psoriyazis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). Burada baş (h), üst ekstremiteler (u), gövde (t), alt ekstremiteler (l) olmak üzere dört bölgede lezyonların kapladığı vücut yüzey alanının (A=alan skoru; 1=%10'dan az, 2=%10-29; 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70- 89, 6=%90'dan çok) eritem (E), endürasyon (I) ve deskuamasyon (D) şiddeti 0-4 arasında skorlanmaktadır. (118, 120). $PAŞİ=0.1(E_h+I_h+D_h)A_h + 0,2(E_u+I_u+D_u)A_u + 0,3(E_t+I_t+D_t)A_t + 0,4(E_l+I_l+D_l)A_l$ formülüne göre alan skoru (A), onu temsil eden vücut katsayısı (baş=0,1; üst ekstremiteler=0,2; gövde=0,3; alt ekstremiteler=0,4) ve ilgili alandaki eritem, endürasyon ve deskuamasyon skorlarının toplamı ile çarpılır (Şekil 5). Ayrı ayrı tüm vücut bölgesi için şiddet değerlerinin toplanması ile PAŞİ skoru elde edilir. PAŞİ'nin en yüksek skoru 72'dir (120-122).

VYA'nın ≤ 10 , PAŞİ'nin ≤ 10 ve DYKİ'nin ≤ 10 olması durumunda psoriazis hafif şiddetli olarak kabul görmektedir. Şiddetli plak psoriaziste ise VYA >10 , PAŞİ >10 ve DYKİ >10 olup hastalık daha yaygın ve daha şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca VYA'nın ≤ 10 , PAŞİ'nin ≤ 10 ve DYKİ'nin <10 olup ancak psoriazisin hasta üzerine bazı psikolojik ve fiziksel olumsuz etkilerin olması durumunda da hastalık orta-şiddetli psoriazis olarak değerlendirilmektedir (123).

Klinik olarak anlamlı başarı için bir tanım belirlemek psoriazis hastalığı için sıkıntılıdır. Şiddetli psoriazis hastalığı olan hastalar için, klinisyenler tipik olarak hastalıkta en az %75 iyileşmenin başarıyı gösteren klinik olarak anlamlı bir iyileşme olduğunu düşünmektedir. Bu, PAŞİ skorunda %75'lik bir iyileşme ile açıklanmaktadır (121).

Plak karakteristiği	Lezyon skoru	Baş	Üst ekstremité	Gövde	Alt ekstremité
Eritem (E)	0=yok				
	1=hafif				
Endurasyon (I)	2=orta				
	3=şiddetli				
Deskuamasyon (D)	4=çok şiddetli				
Her bölge için eritem, endurasyon ve skuam skorunun toplamı hesaplanmalı					
Lezyon skoru					
Etkilenmiş alan yüzdesi	Alan skoru	Baş	Üst ekstremité	Gövde	Alt ekstremité
lezyonların kapladığı vücut yüzey alanı	0=%0				
	1=%1-9				
	2=%10-29				
	3=%30-49				
	4=%50-69				
	5=%70-89				
	6=%90-100				
Her bölge için toplam lezyon skoru her bölgenin etkilendiği alan skoruna çarpılır					
Subtotal skor					
Vücut yüzey alanı		x 0.1	x 0.2	x 0.3	x 0.4
Total skor					

Şekil 5. PAŞİ skorunun hesaplanması (122).

2.12.2. Palmoplantar Psoriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PPPAŞİ)

Palmoplantar Psoriyazis Alan ve Şiddet İndeksi (PPPAŞİ) Palmoplantar psoriyazisin alanını ve şiddetini belirleyen bir skorlamadır. PPPAŞİ, skalası 0-4 arasında, 4 en şiddetli olmak üzere, eritem, indürasyon ve deskuamasyonu ölçer. PPPAŞİ skoru, birçok klinik çalışmada bir tedaviye cevap ve iyileşme ölçütü olarak sıklıkla kullanılmaktadır (124, 125).

2.12.3. Tırnak Psoriyazis Şiddet İndeksi (NAPŞİ)

Tırnak Psoriyazis Şiddet İndeksi (NAPŞİ), tırnak yatağı ve tırnak matriksi tutulan psoriyazis vakalarında her bir tırnak için şiddet skorlaması yapmak amacıyla kullanılır. Değerlendirilecek tırnak dört kadrana ayrılarak, her bir kadranda tırnak yatağı tutulumu bulguları (yağ lekesi, onikoliz, subungual hiperkeratoz, splinter hemoraji) ve tırnak matriks tutulumu bulguları (pitting, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar, ufalanma) gözlenir. Şiddetin boyutu hesaplanırken her bir bulgu, var olduğu kadrana sayısına göre 0-4 arasında skorlanır. Tüm tırnaklardaki bulguların skorları

toplanmasıyla NAPŞİ değeri elde edilir(126). Tırnak psoriyazisinde tırnaktaki klinik düzelmeyi daha net ve güvenli bir şekilde değerlendirebilmek amacıyla NAPŞİ'den geliştirilen Modifiye NAPŞİ'de, NAPŞİ'dan değişik olarak pitting bulgusu sayısına göre skorlanırken (1-10 arası=1, 11-49=2, 50 ve üzeri=2), ufalanma, onikoliz ve yağ damlası bulguları tutulum alanı oranına göre skorlanmaktadır(126, 127). Hedef NAPŞİ'de ise, NAPŞİ'deki tırnak bulguları şiddetine göre (hafif=1, orta=2, şiddetli=3) skorlanmaktadır (128).

2.12.4. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Dermatolojik hastalıklar için yapılmış ölçeklerden olan DYKİ sıklıkla kullanılan yaşam kalite indeksidir. DYKİ psoriyazisin yaşam kalitesine olan etkilerini beş alt grupta incelemektedir. Bunlar: semptom ve duygular, günlük yaşam, iş/okul hayatı, boş zamanı değerlendirme ve kişiler arası ilişkileri kapsar. Toplam skor 0-30 ile sınırlıdır (129).

Sorular günlük aktiviteleri etkileme derecesiyle ilgili olarak son 4 haftayı kapsamaktadır. Dermatolojik yaşam kalite ölçeği testi aşağıdaki gibidir; (129)

- 1- Son 1 haftadır, cildinizde kaşıntı, ağrı, acı ve yanma hissettiniz mi?**
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
- 2. Son bir haftadır cildiniz yüzünden kendinizi güvensiz hissettiniz mi veya utanç duygusuna kapıldınız mı?**
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
- 3. Son bir haftadır cildiniz alışverişe gitmenize, ev işleriyle ya da bahçe işleriyle uğraşmanıza engel oldu mu?**
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
- 4. Geçtiğimiz hafta içinde cildiniz giyim şeklinizi etkiledi mi?**
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
- 5. Geçtiğimiz hafta içinde, cildiniz yapacağınız sosyal aktiviteleri ya da boş zamanlarınızı değerlendirme etkiledi mi?**
Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
- 6. Geçtiğimiz hafta içerisinde, cilt problemlerinizi herhangi bir spor faaliyeti yapmanızı engelledi mi?**

- Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
7. Geçtiğimiz hafta cildinizdeki durum iş hayatınızı ya da çalışmanızı etkiledi mi? Evet Hayır
8. Eğer hayır ise, cildiniz iş hayatınızı veya çalışmanızda ne kadar problem olur? Çok Biraz Hiç olmaz
9. Geçtiğimiz hafta içerisinde, cildiniz; partneriniz, yakın arkadaşlarınız ve akrabalarınızla aranızda ne kadar problem oldu?
- Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
10. Son bir haftada, cildinizdeki durum cinsel zorluklar çekmenize neden oldu mu?
- Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok
11. Son 1 haftada yapılan tedavilerden nasıl etkilendiniz? (zaman kaybı olması, evde sorun yaratması gibi)
- Oldukça fazla Çok Hafif Hiç yok ilgisi yok

3. Probiyotikler

Probiyotik, prebiyotik ve sinbiyotik kullanımı son zamanlarda daha yaygın hale gelmektedir. Klinik çalışmalar ile beraber probiyotiklerin, prebiyotiklerin ve sinbiyotiklerin dermatoloji alanındaki tıbbi faydalarından bazıları gösterilmiştir (5).

Probiyotikler ise 2001 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından “az miktarlar uygulandığında kişiye bir sağlık faydası sağlayan” canlı mikroorganizmalar olarak tanımlanmıştır. Mikrobiyota manipülasyonu ve hastalık tedavisi için popüler bir müdahale haline gelmiştir (130). Probiyotiklerle alakalı birkaç tanımlama bulunmaktadır. İlki prebiyotik kavramıdır ve bağırsaktaki bazı mikroorganizmaların çoğalmasını sağlayan, insan ya da hayvan sağlığını olumlu yönde etkisi bulunan, sindirilmeyen karbonhidratlar olarak tanımlanır. Bunların bazıları laktosukroz, frukto ve galakto oligosakkaritler, inülinidir. Probiyotikler ise insan gastrointestinal sisteminde var olan yararlı mikroflorayı oluşturan bakterilerdir. Probiyotik ve prebiyotikler beraber kullanıldığında simbiyotik olarak isimlendirilmektedir (131).

Deri hastalıklarında disbiyozun (normal mikrobiyal komünitenin değiştirilmesi) rolü yıllarca kapsamlı bir şekilde incelenmiştir. Örneğin atopik

dermatitte kutanöz bakteriyel çeşitliliğin azaldığı saptanmıştır. Özellikle *Malassezia* spp. ve *Propionibacterium acnes* türlerinin azaldığı bu durumun da *Staphylococcus aureus* ve *S. epidermidis*'in görece fazlalığı ilişkili olduğu gösterilmiştir. Filogrup IA1'e ait özel *P. Aknes* mikroorganizmalarının akne vulgaris ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Son olarak psoriyazis plaklarında *P. acnes* azalırken, *Firmicutes* spp. arttığı saptanmıştır. Ayrıca disbiyozun, hidradenitis suppurativa, seboreik dermatit, deri kanseri, ülser ve rosacea gibi diğer deri hastalıklarında da etkili olduğu düşünülmektedir (130).

3.1. Probiyotik Bakterilerin Tanımı

Probiyotik bakteriler; canlı mikroorganizmalar olup mukozal ve sistemik immün sistem üzerine etki ederler. Ek olarak gastrointestinal sistemdeki mikrobiyal homeostastik etkileri mevcuttur. Sağlıklı bir insan bünyesinde probiyotik mikroorganizmalar belli oranlarda mevcuttur. Probiyotik bakteri florası, vücut mukozasında ve sindirim sisteminde kolonize olan bakterilerden oluşmaktadır. Vücut florasında 400 ile 500 arasında farklı türden oluşan ve özellikle de gastrointestinal mukozada yerleşen mikroorganizma bulunmaktadır. Hem patojen hem de sağlığa yararlı mikroorganizmalardan oluşmaktadır. Gastrointestinal sistemin(GİS) önemli bir kısmı olan bağırsaklarda, ilaç tüketimi veya hastalıklar sırasında açığa çıkan patojen bakteriler, yine GİS mukozasında yararlı bakterilere karşı atağa geçerler ve bağırsağa yayılmaya çalışırlar. Probiyotik bakteri suşları ise bağırsak membranına tutunarak, patojen bakterilerin mukozaya geçmesine engel olurlar (132).

Probiyotik sözcüğü bugünkü anlamı ile ilk defa 1974 yılında Parker tarafından kullanılmıştır. Dr. R.Fuller ve Dr. C.B. Cole “Bağırsaklarda mikrobiyal homeostatisi iyi yönde artırıcı etkileri olan yaşayan besin kaynağı” olarak tanımlanmıştır. Fuller ise probiyotikleri yeniden “konakçının intestinal mikroflorasının gelişimini sağlayan canlı mikrobiyal katkı ürünleri” olarak isimlendirmiştir (133).

Sonuç olarak probiyotikler mide barsak sistemindeki uyumu sağlarlar. Bu mikroorganizmalar vücut mukozal yüzey ve sindirim bölgelerinde yerleşmiş bakteri ve mantarlardan oluşurlar. Vücutta mevcut floralarda yerleşen mikroorganizmalar hem iyi hem de kötü yönde etki gösterebilecek canlı etkenler olup belirli bir denge

içinde bulunmaktadır. Probiyotik mikroorganizmalar barsak mukoza yüzeylerine tutunarak vücut için zararlı patojen mikroorganizmaların mukozalara girmesine engel olmaktadır (134).

3.2. Probiyotik Olarak Kullanılan Mikroorganizmalar

Probiyotik olarak bilinen mikroorganizmalar (135, 136);

1-Bakteriler

Lactibacillus; *L. bulgaricus* *L. rhamnosus* *L. cellebiosus* *L. delbrueckii* *L. lactis* *L. acidophilus* *L. reuteri* *L. brevis* *L. casei* *L. curvatus* *L. fermentum* *L. plantarum* *L. johsonli* *L. helveticus* *L. salivarius* *L. gasse* *L. Sporogenes*

Bifidobacterium; *B. adolescentis* *B. bifidum* *B. breve* *B. infantis* *B. longum* *B. thermophilum* *Propionibacterium* *P. shermanii* *P. freudenreichii* *Bacteriodes* *B. capillus* *B. suis* *B. ruminicola* *B. amylophilus* *Leuconostoc* *L. Mesenteroides*

Pediococcus; *P. cerevisiae* *P. acidilactici* *P. Pentosaceus*

Streptococcus; *S. cremoris* *S. intermedius* *S. lactis* *S. Diacetilactis*

Bacillus; *B. subtilis* *B. pumilus* *B. lentus* *B. licheniformis* *B. Coagulans*

2-Mantar ve diğerleri

Aspergillus; *A. niger* *A. Oryzae*, *Saccharomyces;* *S. cerevisiae* *S.boulardii*
Candida; *C. torulopsis*

3.3. Probiyotiklerin Etki Mekanizmaları

Probiyotikler konak canlıyı patojenlere karşı koruyarak ve immün sistemini kuvvetlendirerek etki ederler. Doğumda steril olan GİS kolonizasyonu doğumdan hemen sonra maternal, vajinal ve intestinal flora etkisiyle oluşmaktadır. Diğer kaynaklar diyet ve çevredir (137).

3.3.1. Antibakteriyel etki

Probiyotik ajanlar hidrojen peroksit, organik asit, bakteriosin gibi maddeler salgılayarak, patojen mikroorganizmaların çoğalmasını engellerler. Bu hidrolitik enzimler sonucu serbest ve kısa zincirli yağ asidi, laktik asit, propiyonik asit ile bütirik asit üretiminde bir artışa yol açarlar. Bu değişiklikler bağırsak lümeninde pH'ın azalmasına yol açar. Bu şekilde uygun flora oluşturarak daha sonra gelecek patojen bakterilerin üremesine engel olmaktadır (138).

3.3.2. Adezyon mekanizması

Probiyotiklerin patojen mikroorganizmalara karşı intestinal sistemde bir bariyer oluşturarak, epitel hücrelerinin bu mikroorganizmalarla bağlanma oranını düşürdüğü düşünülmektedir (138). Birçok laktobasil suşu intestinal MUC3 ve MUC2 ekspresyonunun artmasına neden olmaktadır. Böylece mukus tabakasını arttırarak bariyer fonksiyonunu geliştirirler. Laktobasil intestinal epitel hücrelerinin apoptozisine engel olarak bariyer fonksiyonunu yükseltirler (139). Bazı probiyotik ajanlar, TLR bağlanarak immun stimülatör etkiye gösterirler. Böylece intestinal epitelyal bariyeri düzeltirler ve konağı korurlar. Probiyotiklerin epitelyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 ilişkisiyle modüle ettiği düşünülmektedir. TLR-2 ayrıca bakteriyal lipoprotein ve lipoteikoik asiti tanımakta etkilidir (139, 140).

3.3.3. İntestinal Floraya Etkileri

Probiyotikler mukus katmanı ve epitelyal hücrelerdeki patojen bakterilerle yarışır. Aynı zamanda patojen bakterilerin üremeleri için ihtiyaç duydukları besin maddelerini tüketerek, patojen bakterilerin üremelerini baskırlar. Hidrojen peroksit, organik asit ve bakteriyosin gibi antimikrobiyal maddeler üretirler. Kolonda yağ asidi profilini düzenleyerek intestinal mikroflorayı değiştirebilirler. Probiyotik suşlarının linoleik asiti antienflamatuvar ve antikarsinojenik özelliği olan konjuge linoleik asite dönüştürdüğü saptanmıştır (137).

3.3.4. Probiyotiklerin İmmün Sistem Üzerindeki Etkileri

Probiyotiklerin immün sistem üzerindeki etkileri, antikor üretimini ve NK hücrelerinin aktivitesini arttırmak, NFkB yolağını düzenlemek ve T hücre apoptozisini tetiklemekten oluşmaktadır. Probiyotikler genellikle IL-10 ve TGF-beta gibi intestinal antienflamatuvar sitokin üretimini arttırırken, TNF- α , IFN- γ , IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin üretimini azaltırlar (141).

Probiyotikler epitel hücreleri üzerine etki ederek sitokin üretimini değiştirmektedirler. Epitelyal hücreler bakteri ve bakteri komponentlerine karşı IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin salgılamalarına rağmen, probiyotiklere karşı herhangi bir cevap göstermemektedirler. Bazı probiyotikler antiinflamatuvar cevap gösterirler ve NFkB yolunu inhibe ederler. Probiyotik bakteriler patojenik bakteri DNA'sına karşı sistemik inflamatuvar bakteri cevabını inhibe ederler. İntestinal epitelyal hücreler, birçok antijen sunan molekülü ile kostimülatör molekülleri üretirler ve CD4-CD8 regülatör T hücre aktivasyonunda etkilidirler. Probiyotikler, epitelyal bariyer fonksiyonunu TLR-2 etkileyerek düzenlerler (141, 142).

3.3.5. Dendritik Hücreler Üzerinde Etkisi

Dendritik hücreler bağırsak boyunca bulunan, antijen sunan hücrelerdir. Enterik antijenleri naiv T hücrelerine sunarlar. Böylece T hücre aktivasyonu ve değişimine yol açmaktadır. Dendritik hücreler değişik mikrobiyal suşlar arasında ayırım yapabilme yeteneğine sahiptirler. Mikroorganizmalar dendritik hücreleri aktive ederler. Bunun sonucunda Th1, Th2, Treg hücre cevabı oluşmaktadır. Probiyotik bakteriler, TNF- α ve IL-12 salınımına ve IL-10 düzeyini artırarak dendritik hücre maturasyon paternini indüklemektedir. Bifidobacteriumlar özellikle dendritik hücreler tarafından IL-10 üretimini indükler ve CD-40 ile CD-80 moleküllerinin ekspresyonunu azaltmaktadır. IL10 üretimindeki artış ile direkt antiinflamatuvar etki oluşmakta ve Treg hücrelerinin jenerasyonunu zenginleştirmektedir. Bifidobacterium'ların tersine bazı laktobasil suşları CD-40 ve CD-80 ekspresyonunu arttırıp proenflamatuvar sitokin üretimini azaltmaktadır. Probiyotik bakteriler ile dendritik hücreler arasındaki ilişki immün regülasyona sebep olmaktadır (142).

3.4. Probiyotiklerin Deri Hastalıkları Üzerine Etkisi

3.4.1. Atopik Dermatit

Atopik dermatit (AD) hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, epidermal bariyer disfonksiyonu ve immun disregülasyonu varlığının derideki patojenik bakteriyel kolonizasyonu arttırdığı ortaya çıkmıştır. Deri mikrobiyatasındaki çeşitliliğinin azalması ile hastalığın şiddeti arasında ters bir orantı olduğu sonucuna varılmıştır. Var olan mikrobiyata çeşitliliğinin azalması sonucunda lezyonel deride özellikle Staf. Aureus suşlarının artış gösterdiği farkedilmiştir (143). Probiyotiklerin atopik dermatit oluşumuna yol açabilen allerjen maddeleri modifiye ettiği ve alerjik reaksiyona yol açma ihtimallerini azalttığı gösterilmiştir. Lactobacillus GG suşlarının 5-28 gün süre ile tüketiminin IL-10 seviyesini arttırdığı ve alerjik bulguları azalttığı ortaya çıkmıştır (144).

AD'nin tedavisi için ve hastalığın meydana gelmesini önlemek amacıyla birkaç geniş kohort çalışması ve randomize kontrollü çalışma ile beraber oral probiyotiklerin faydası araştırılmıştır (143). 1070 atopik dermatitli çocuk hastayı içeren yakın tarihli bir meta-analizde, Lactobacillus fermentum, Lactobacillus salivarius ve farklı suşların karışımından oluşan oral probiyotik alan hastalarda Atopik Dermatit Skorloması (SCORAD) değerlerinde önemli düşüşler gözlenmiştir (145).

3.4.2. Akne Vulgaris

Akne vulgaris, son zamanlarda Propionibacterium acnes olarak yeniden isimlendirilen Cutibacterium acnes ile alakalı inflamatuvar bir hastalıktır. Yapılan araştırmalarda bağırsak mikrobiyomunun bozulmasının akne patogenezinde de rol oynadığı ortaya konmuştur. Bu durum akne tedavisinde oral ve topikal probiyotiklerin kullanımının önünü açmıştır (143).

Yapılan bir çalışmada Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus delbrueckii bulgaricus ve B. Bifidum içeren bir oral probiyotik tüketiminin akne tedavisinde minosiklin kadar etkili olduğu ve 12 hafta sonra akne lezyonlarının %67 azaldığı gözlemlendi. Ayrıca oral probiyotiklerin yan etkisinin minosikline oranla daha az olduğu gözlemlendi (146).

3.4.3 Seboreik

Dermatit

Seboreik dermatitin deri florasında bulunan *Malassezia furfur* suşları tarafından üretilen serbest yağ asitlerine karşı reaksiyon gösteren inflamatuvar bir dermatoz olduğu düşünülmektedir. Hastalığın iyileşmesi maya azalması ile korele iken, şiddeti mayaların fazlalığıyla ilişkilendirilmemiştir (143). Bu nedenle, bazı araştırmacılar, seboreik dermatitin tedavisi için probiyotik faydasını araştırmışlardır. 60 hastadan oluşan çift kör bir çalışmada *Vitreoscilla filiformis*'in topikal uygulamasının eritemi, skuamı ve kaşıntıyı azalttığı gözlenmiştir. *Vitreoscilla filiformis* suşunun, dendritik hücreler tarafından salınan IL-10 üretimini ve T regülatuvar aktivitesini artırarak tedavide etkili olduğu düşünülmektedir (147).

3.4.4. Psoriyazis Vulgaris

Deri mikrobiyomundaki değişikliğin, psoriyazis patogeneğinde önemli rol oynayan Th17 yolağının aktivasyonunu tetikleyebileceği öne sürülmüştür. Yapılan çalışmalarda, psoriyazis hastalarının lezyonlu ve etkilenmemiş lezyonsuz derisinde mikrobiyal çeşitlilik açısından farklar olduğu gözlenmiştir (143).

Psoriyazis hastalarının deri mikrobiyotası araştırıldığında *Acinetobakter* türü bakterilerin psoriyazis hastalarında daha seyrek olduğu gözlemlenmiştir. Psoriyatik lezyonların varlığında *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus pyogenes* bakterilerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur (148).

Bugüne kadar, probiyotiklerin antinflamatuvar etkilerinin olduğu ve immunitayı düzenleyici etkiler gösterebileceğine dair bazı kanıtlar olmasına rağmen, psoriyazis hastalarında probiyotiklerin tedaviye katkısını gösteren çok az çalışma vardır (143). Psoriyazis hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, 8 hafta süreyle oral *Bifidobacterium infantis* verilmesi ile CRP ve TNF-a düzeylerinin önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır, ancak buna klinik gelişmelerin eşlik edip etmediği açık değildir (149). Bununla birlikte, psoriyazis hastalığının fare modelinin kullanıldığı başka bir çalışmada, *Lactobacillus pentosus* GMNL-77'nin ağızdan uygulanması ile, eritem ve inflamasyonun azalmasıyla ilgili olan TNF-a ve IL23-IL-17 sitokinlerinin

azaldığı gösterilmiştir (150). Fakat mikrobiyomun psoriyazis hastalığı üzerindeki rolünü ve probiyotiklerin psoriyazis tedavisi üzerindeki etkisini gözlemlemek için daha fazla klinik çalışmaya gereksinim duyulmaktadır.



4. GEREÇ VE YÖNTEMLER

4.1. Hasta Seçimi

Bu çalışmaya, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Polikliniği'ne Mart 2019- Mart 2020 tarihleri arasında başvuran, klinik ve histopatolojik olarak psoriyazis vulgaris tanısı konulan ve sistemik konvansiyonel tedavi (metotreksat, asitretin, siklosporin) ile takip edilen olgular prospektif olarak alındı. Çalışma öncesinde Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alınmıştır (Etik kurul karar no:03).

Yaşları 18-70 yaş arasında olan ve konvansiyonel sistemik tedavi kullanım endikasyonu bulunan orta-şiddetli kronik plak tip psoriyazisli 100 vaka çalışmaya dahil edildi. Hastalar iki gruba randomize olarak ayrıldı. Grup 1'de konvansiyonel sistemik tedavi ile birlikte probiyotik verilen hastalar, Grup 2'de sadece konvansiyonel sistemik tedavi alan hastalar yer aldı. Konvansiyonel sistemik tedavide metotreksat, asitretin ve siklosporin kullanıldı.

4.1.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri

- 18-65 yaş arasında olması.
- Kronik plak tip psoriyazis hastası olması
- PAŞİ>10, VYA>10, DYKİ>10 olan orta-şiddetli psoriyazis hastası olması veya genital bölge, tırnak, saçlı deri, palmoplantar bölge gibi bölgelerde tutulum olması
- Konvansiyonel sistemik tedavi endikasyonuna sahip olması
- Yazılı onam formu alınmış olması
- Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar.

4.1.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- 18 yaşından küçük veya 65 yaşından büyük hastalar
- Hamile veya emziren kadınlar
- Aktif enfeksiyon varlığı
- Malignite varlığı
- İlaça hipersensitivite bulunması
- Probiyotik ürüne alerjik reaksiyon geliştirmesi veya ürünü tolere edememesi

- Çalışmaya katılmayı kabul etmeyenler

4.2. Çalışma Planı

Sistemik konvansiyonel tedavi alan hastalarda tedavi öncesi hemogram, rutin biyokimya kan tetkikleri, tam idrar tetkiki yapıldı ve enfeksiyon parametrelerine bakıldı. Tedavi öncesi hastaların yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, psoriyazis başlama yaşı ve süresi, ailede psoriyazis varlığı, çalışma durumu, medeni durum, eğitim düzeyi, daha önce psoriyazis için kullandığı ilaçlar kaydedildi. Ayrıca hastalarda eklem, saçlı deri, yüz, el, ayak, genital alan ve tırnaklarda tutulum olup olmadığı kaydedildi. Konvansiyonel tedavi kullanan hastalardan tedavi öncesi ve tedavinin 12. haftasında PAŞİ, VYA, DYKİ hesaplandı. Konvansiyonel tedavi alan hastalara, içinde Enterococcus faecium CBT EF4, Lactobacillus acidophilus CBT LA1, Lactobacillus rhamnosus CBT LR5, Bifidobacterium longum CBT BG7, Bifidobacterium bifidum CBT BF3 suşlarından oluşan 2,5 milyar aktif probiyotik içeren NBL probiyotik gold markalı ürün, günde bir paket toz saşe kullanılmak üzere 90 gün boyunca verildi. Probiyotik ürün verilecek hastalardan öncesinden onam formu alındı.

4.3. TEDAVİ TAKİBİNDE KULLANILAN PARAMETRELER

4.3.1. Psoriyazis alan şiddet indeksi (PAŞİ)

PAŞİ hesaplanırken baş, gövde, üst ekstremité, alt ekstremité ayrı ayrı değerlendirilir. Bu bölgelerdeki psoriyazis plağındaki eritem, infiltrasyon ve deskuamasyon derecesine 0-4 arasında bir puan verilir. Yapılan çalışmalarda daha sık olarak PAŞİ 75 yanıtı kullanılmaktadır. Bazal değerine göre tedavi sonrası PAŞİ değerinde %75 azalma görülmesi verilen tedavinin başarılı olduğunu göstermektedir (151).

PAŞİ yanıtları ve anlamları;

PAŞİ 50 yanıtı: tedavi sonrası PAŞİ değerinde bazale göre en az %50 azalma

PAŞİ 75 yanıtı: tedavi sonrası PAŞİ değerinde bazale göre en az %75 azalma

PAŞİ 90 yanıtı: tedavi sonrası PAŞİ değerinde bazale göre en az %90 azalma

PAŞİ 100 yanıtı: tedavi sonrası PAŞİ değerinde tam düzelme

4.3.2. Vücut yüzey alanı tutulumu (VYA)

VYA tutulumu PAŞİ hesaplanamadığı koşullarda kullanılabilecek daha basit bir değerlendirme şeklidir. Bir avuç içi ve parmaklar yaklaşık olarak vücut yüzey alanının %1'ine denk gelmektedir (151).

4.3.3. Dermatolojik Yaşam Kalite İndeksi (DYKİ)

Dermatolojik hastalıklara spesifik ölçütlerden biri olan DYKİ en sık kullanılan yaşam kalite indeksidir. DYKİ psoriyazisin yaşam kalitesine olan etkilerini beş alt sınıfta incelemektedir. Bunlar: semptom ve duygular, günlük yaşam, iş/okul hayatı, boş zamanı değerlendirme ve kişiler arası ilişkilerdir. Toplam skor 0-30 arasındadır (151).

4.4. Konvansiyonel Tedavide Kullanılan Ajanların Uygulama Şekli ve Dozları

Metotreksat; Haftada tek doz subkutan enjeksiyon şeklinde verildi. 10-15 mg/hafta doz ile başlandı ve klinik yanıtı göre 7,5-20 mg/hafta olacak şekilde doz ayarlandı.

Asitretin; Günde bir defa oral olarak 25mg /gün olarak verilmiştir.

Siklosporin; Kullanım dozu 2,5 mg/ kg/gündür. Günde iki kez 1,25 mg/kg olarak kullanıldı. Gerek görüldüğü zaman, doz 2. haftadan itibaren 0,5-1,0 mg/kg şeklinde artırıldı.

4.5. İSTATİKSEL ANALİZ

4.5.1. Verilerin Değerlendirilmesi

Verilerin analizi IBM SPSS 25.0 (Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma, medyan, min-max) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Ki-Kare (χ^2) testi kullanıldı. Verilerin

normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnow testi, basıklık-çarpıklık (skewness- kurtosis) ve grafiksel yöntemler (histogram, Q-Q Plot, Stem and Leaf, Boxplot) ile değerlendirildi. Araştırmada, normal dağılım gösteren niceliksel verilerin değerlendirilmesinde; Independent Samples t testi (bağımsız gruplarda t testi) veya One Way Anova (Tek Yönlü Varyans Analizi), tekrarlayan ölçümlerin karşılaştırılmasında Paired Samples t testi (tekrarlı ölçümlü t testi) kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda fark bulunan durumlarda farklılığın kaynağını bulmak için post-hoc Tukey HSD testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $\alpha=0,05$ olarak kabul edildi.

4.5.2 Power Analizi: (PAŞİ'ye göre hesaplanmıştır)

Power analizi G*Power 3.1.9.4 istatistik paket programı ile yapılmış olup; $n_1=50$, $n_2=50$, $\alpha=0,05$, Effect Size (d) = 0,67 olmak üzere; power = %91 olarak bulunmuştur.

5. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen klinik ve histopatolojik olarak tanısı doğrulanmış 100 psoriyazis hastasının 47'si (%47) kadın, 53'ü (%53) erkekti. Hastaların yaşları 18-65 yaş aralığında değişmekte olup, ortalama yaş $35,7 \pm 10,9$ idi. Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kg, yaşadığı yer ve meslek gibi demografik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur

Tablo: 1 Araştırmaya Katılanların Demografik Özellikleri

		n=100	%
Grup	Grup I (Probiyotik Alan)	50	50,0
	Grup II (Probiyotik Almayan)	50	50,0
Cinsiyet	Kadın	47	47,0
	Erkek	53	53,0
Yaş (yıl)*		$35,7 \pm 10,9$	35,0 (18,0 – 62,0)
Boy (cm)*		$169,9 \pm 9,9$	170,0 (150,0 – 193,0)
Kilo (kg)*		$73,7 \pm 14,4$	76,0 (45,0 – 120,0)
BMI (kg/m ²)*		$25,4 \pm 4,0$	25,2 (17,8 – 40,0)
Yaşadığı Yer	Van	86	86,0
	Hakkari	7	7,0
	Bitlis	5	5,0
	Ağrı	1	1,0
	Muş	1	1,0
Meslek	Ev Hanımı	28	28,0
	Öğrenci	16	16,0
	İnşaat İşçisi	10	10,0
	Memur	10	10,0
	Çiftçi	7	7,0
	Esnaf	3	3,0
	Serbest Meslek	3	3,0
	Emekli	2	2,0
	Teknisyen	2	2,0
	Aşçı	1	1,0
	Bekçi	1	1,0
	Diş Teknisyeni	1	1,0
	Diyetisyen	1	1,0
	Göçmen	1	1,0
	Güvenlik Görevlisi	1	1,0
	Kasiyer	1	1,0
	Kepçe Operatörü	1	1,0
	Mağaza Müdürü	1	1,0
	Mobilyacı	1	1,0
	Müdür	1	1,0
	Mühendis	1	1,0

Öğretmen	1	1,0
Polis Memuru	1	1,0
Radyoloji Teknisyeni	1	1,0
Sağlık Memuru	1	1,0
Seyyar Satıcı	1	1,0
Sigortacı	1	1,0
Şoför	1	1,0

Çalışmaya dahil edilen 100 psoriyazis hastasının ortalama hastalık süreleri $11,3 \pm 7,9$ olarak saptandı. Bu hastaların 66'sında ek hastalık mevcut olup, 34'ünde ek hastalık yoktu. Hastaların 94'ünde stres varlığı saptandı. Hastaların 48'i sigara kullanmaktaydı. Hastaların bazı özellik ve alışkanlıkları Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tablo: 2 Araştırmaya Katılanların Ek Özellikleri-1

		n=100	%
Medeni Durum	Bekar	28	28,0
	Evli	72	72,0
Psöriyazis Hastalık Süresi (Yıl)*		11,3 $\pm$ 7,9	10,0 (1,0 – 35,0)
Ek Hastalık	Yok	66	66,0
	Var	34	34,0
	<i>Migren</i>	5	5,0
	<i>Psoriatik Artrit</i>	4	4,0
	<i>Guatr</i>	3	3,0
	<i>Dm</i>	2	2,0
	<i>Ht</i>	2	2,0
	<i>Akne</i>	1	1,0
	<i>Astım</i>	1	1,0
	<i>Bel Fıtığı</i>	1	1,0
	<i>Depresyon</i>	1	1,0
	<i>Depresyon, İşitme Engeli</i>	1	1,0
	<i>Dm ,Ht</i>	1	1,0
	<i>Gastrit</i>	1	1,0
	<i>Hipertansiyon</i>	1	1,0
	<i>Ht,Kah,Svo</i>	1	1,0
	<i>Kah</i>	1	1,0
	<i>Kah+Psoriatik Artrit</i>	1	1,0
	<i>Koroner Arter Hastalığı</i>	1	1,0
	<i>Majör Depresyon</i>	1	1,0
	<i>Obezite</i>	1	1,0
	<i>Obezite,Ht</i>	1	1,0
	<i>Pcos</i>	1	1,0

	<i>Romatoid Artrit</i>	1	1,0
	<i>Yaygın Anksiyete Bozukluğu</i>	1	1,0
İlaç Kullanımı Grup	Yok	76	76,0
	Var	24	24,0
Tetikleyici Stres Varlığı	Yok	6	6,0
	Var	94	94,0
Tetikleyici Sigara Kullanımı	Yok	52	52,0
	Var	48	48,0

Çalışmada yer alan 100 hastanın 29’unda ailede psoriyazis öyküsü bulunmaktaydı. Hastaların 47’sinde tırnak tutulumu saptanmış, 53’ünde tırnak bulgusu gözlenmemektedir, bu durum Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo: 3 Araştırmaya Katılanların Ek Özellikleri-2

		n=100	%
Aile Öyküsü Grup	Yok	71	71,0
	Var	29	29,0
	<i>Kardeş</i>	5	5,0
	<i>Baba</i>	4	4,0
	<i>Kızkardeş</i>	4	4,0
	<i>Amca</i>	3	3,0
	<i>Abla</i>	2	2,0
	<i>Anne</i>	2	2,0
	<i>Dayı</i>	2	2,0
	<i>Amca + Kuzen</i>	1	1,0
	<i>Amca + Dede</i>	1	1,0
	<i>Anne + Baba</i>	1	1,0
	<i>Baba + Abi</i>	1	1,0
	<i>Baba + Kardeş</i>	1	1,0
	<i>Baba + Kuzen</i>	1	1,0
	<i>Teyze + Kuzen</i>	1	1,0
Tırnak Tutulumu Grup	Yok	53	53,0
	Var	47	47,0
	<i>Pitting</i>	14	14,0

<i>Pitting + Suhk</i>	9	9,0
<i>Suhk</i>	5	5,0
<i>Suhk + Pitting</i>	4	4,0
<i>Distal Onikolizis</i>	3	3,0
<i>Pitting + Suhk + Distal Onikolizis</i>	2	2,0
<i>Sarı Diskolarasyon</i>	2	2,0
<i>Onikolizis</i>	1	1,0
<i>Pitting + Distal Onikolizis</i>	1	1,0
<i>Pitting + Onikomadezis</i>	1	1,0
<i>Pitting + Suhk, Sarı Diskolarasyon</i>	1	1,0
<i>Pitting + Trakionışı + Long Oluklanma</i>	1	1,0
<i>Sarı Diskolarasyon, Distal Onikolizis, Suhk</i>	1	1,0
<i>Suhk + Distal Onikolizis</i>	1	1,0
<i>Suhk + Onikolizis</i>	1	1,0

Araştırmaya katılan 100 psoriyazis hastasının 27'sinde artrit/artralji öyküsü bulunmakta, 73'ünde ise özellik saptanmamıştır. Hastaların 43'ü metotreksat, 30'u siklosporin, 27'si asitretin sistemik konvansiyonel tedavilerini kullanmaktaydı. 100 psoriyazis hastasının ortalama başlangıç PAŞİ, VYA, DYKİ değerleri sırasıyla $19,5 \pm 8,3$, $26,2 \pm 16,1$, $19,7 \pm 3,5$ idi. Hastaların tedavi sonrası PAŞİ, VYA, DYKİ değerleri ise sırasıyla $9,3 \pm 5,5$, $13,3 \pm 10,3$, $8,6 \pm 5,6$ olup Tablo 4'te gösterilmiştir.

Tablo:4 Araştırmaya Katılanların Ek Özellikleri-3

		n=100	%
Artrit/Artralji Öyküsü	Yok	73	73,0
	Var	27	27,0
Başlanan Konvansiyonel Tedavi	Metotreksat	43	43,0
	Siklosporin	30	30,0
	Asitretin	27	27,0
PAŞİ*	Başlangıç	$19,5 \pm 8,3$	16,7 (8,0 – 47,2)
	3. Ay	$9,3 \pm 5,5$	8,0 (0,0 – 31,0)
VYA*	Başlangıç	$26,2 \pm 16,1$	20,0 (10,0 – 80,0)
	3. Ay	$13,3 \pm 10,3$	10,0 (0,0 – 62,0)
DYKİ*	Başlangıç	$19,7 \pm 3,5$	19,0 (12,0 – 28,0)

3. Ay	8,6 ± 5,6	10,0 (0,0 – 20,0)
-------	-----------	-------------------

*: Mean ± SD / Median (Min-Max)

Çalışmada yer alan 100 psoriyazis hastasının 50'si probiyotik ve konvansiyonel tedavi alan Grup 1, 50'si sadece konvansiyonel tedavi alan Grup 2 hastaları oluşturmaktadır. Grup 1'deki 50 hastanın 23'ü(%46) kadın, 27'si(%54) erkek, Grup 2'deki 50 hastanın 24'ü (%48) kadın ve 26'sı (%52) erkek olup demografik özelliklerin gruplar arası karşılaştırılması Tablo 5'te gösterilmiştir.

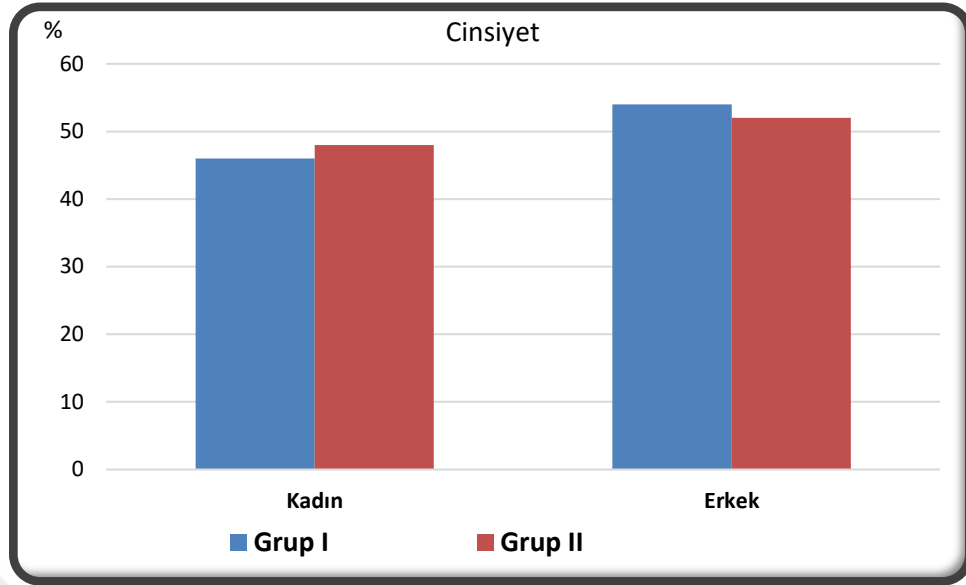
Tablo: 5 Demografik Özelliklerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

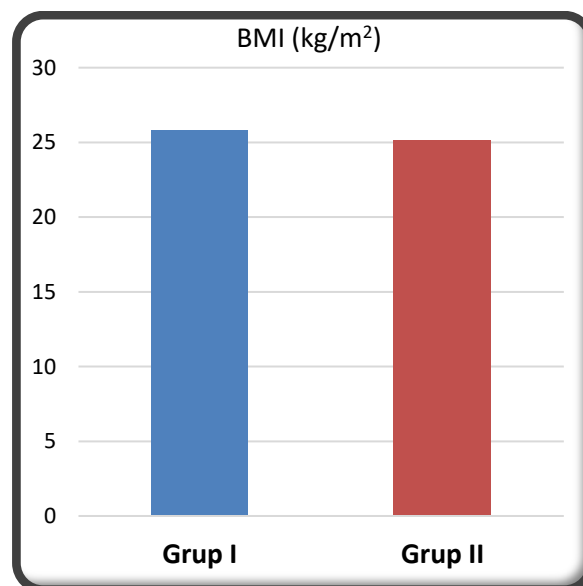
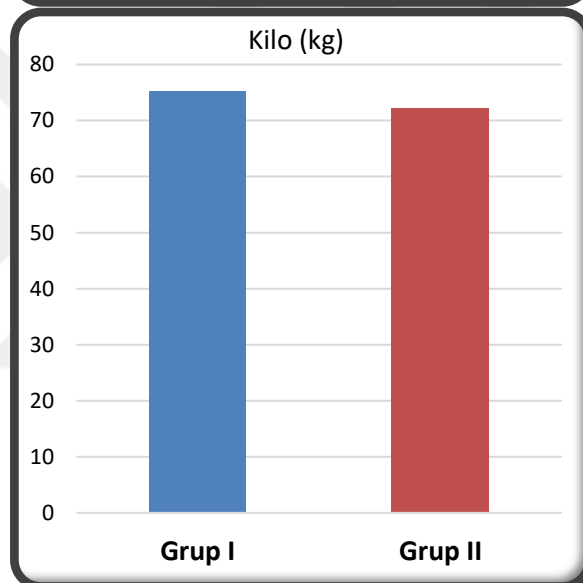
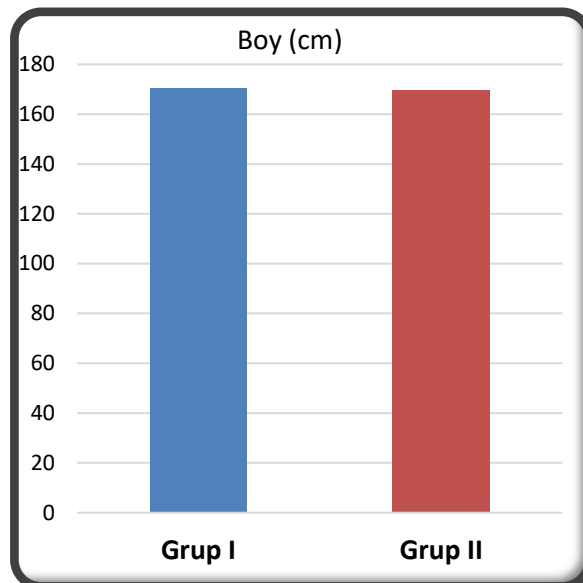
		Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P
Cinsiyet	Kadın	23 (%46,0)	24 (%48,0)	1,000 ^a
	Erkek	27 (%54,0)	26 (%52,0)	
Yaş (yıl)		35,6 ± 10,8	35,8 ± 11,1	0,942 ^b
Boy (cm)		170,3 ± 10,5	169,4 ± 9,3	0,652 ^b
Kilo (kg)		75,2 ± 17,3	72,2 ± 10,8	0,308 ^b
BMI (kg/m ²)		25,8 ± 4,8	25,1 ± 3,0	0,415 ^b

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test (n / %), ^b: Independent Samples t Test (Mean ± SD),

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; cinsiyet, yaş, boy, kilo ve BMI değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (p>0,05) bulunmuştur. Grafik 1'de demografik özellikler 2 grup arasında karşılaştırılmıştır.





Grafik:1 Demografik Özelliklerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen psoriyazis hastalarının çoğu Van ve çevresinde ikamet etmekteydi. Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların 43'ünde Van'da yaşamakta olup Tablo 6'da gösterilmiştir.

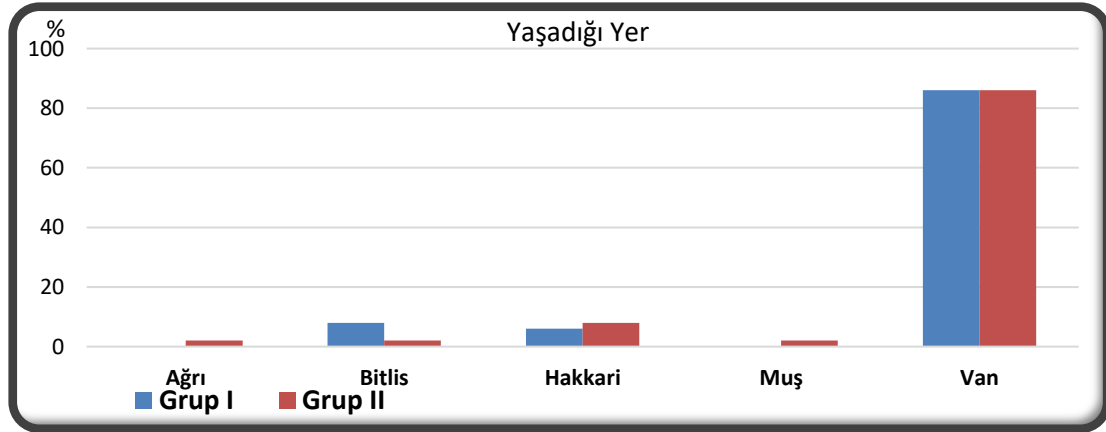
Tablo:6 Yaşanılan Yerin Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Yaşadığı Yer			
Ağrı	0 (%0,0)	1 (%2,0)	0,414
Bitlis	4 (%8,0)	1 (%2,0)	
Hakkari	3 (%6,0)	4 (%8,0)	
Muş	0 (%0,0)	1 (%2,0)	
Van	43 (%86,0)	43 (%86,0)	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; yaşanılan yerler yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.



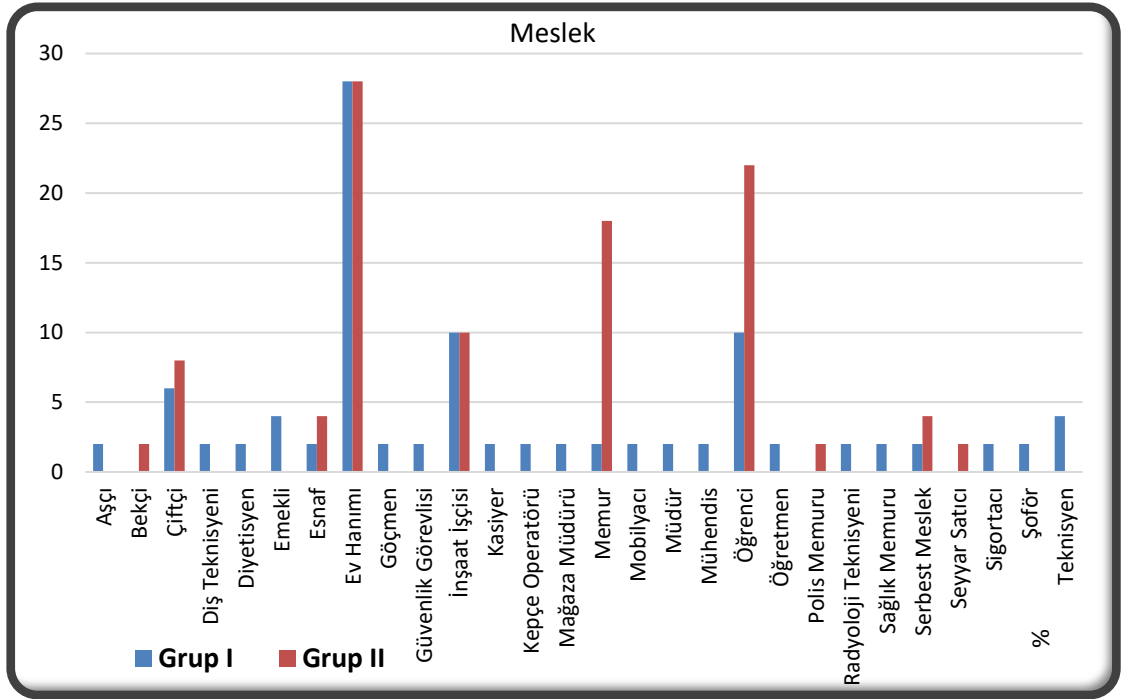
Grafik:2 Yaşanılan Yerin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların meslekleri Tablo 7'de, gruplar arası grafiksel karşılaştırmaları Grafik 3'de gösterilmiştir. Hem grup 1 hem de grup 2'de kadınların 14'ünün ev hanımı olarak çoğunluğu oluşturduğu saptanmıştır.

Tablo:7 Mesleğin Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

		Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P
Meslek	Aşçı	1 (%2,0)	--	ns
	Bekçi	--	1 (%2,0)	
	Çiftçi	3 (%6,0)	4 (%8,0)	
	Diş Teknisyeni	1 (%2,0)	--	
	Diyetisyen	1 (%2,0)	--	
	Emekli	2 (%4,0)	--	
	Esnaf	1 (%2,0)	2 (%4,0)	
	Ev Hanımı	14 (%28,0)	14 (%28,0)	
	Göçmen	1 (%2,0)	--	
	Güvenlik Görevlisi	1 (%2,0)	--	
	İnşaat İşçisi	5 (%10,0)	5 (%10,0)	
	Kasiyer	1 (%2,0)	--	
	Kepçe Operatörü	1 (%2,0)	--	
	Mağaza Müdürü	1 (%2,0)	--	
	Memur	1 (%2,0)	9 (%18,0)	
	Mobilyacı	1 (%2,0)	--	
	Müdür	1 (%2,0)	--	
	Mühendis	1 (%2,0)	--	
	Öğrenci	5 (%10,0)	11 (%22,0)	
	Öğretmen	1 (%2,0)	--	
	Polis Memuru	--	1 (%2,0)	
	Radyoloji Teknisyeni	1 (%2,0)	--	
	Sağlık Memuru	1 (%2,0)	--	
	Serbest Meslek	1 (%2,0)	2 (%4,0)	
	Seyyar Satıcı	--	1 (%2,0)	
	Sigortacı	1 (%2,0)	--	
	Şoför	1 (%2,0)	--	
	Teknisyen	2 (%4,0)	--	

Grup I: Probiyotik Alan, **Grup II:** Probiyotik Almayan



Grafik: 3 Mesleğin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil eden Grup 1'deki hastalık süresi ortalaması $12,6 \pm 8,6$ iken, Grup 2'deki hastalık süresi ortalaması $10,0 \pm 7,1$ olarak saptanmıştır. Tablo 8'de gösterilmektedir.

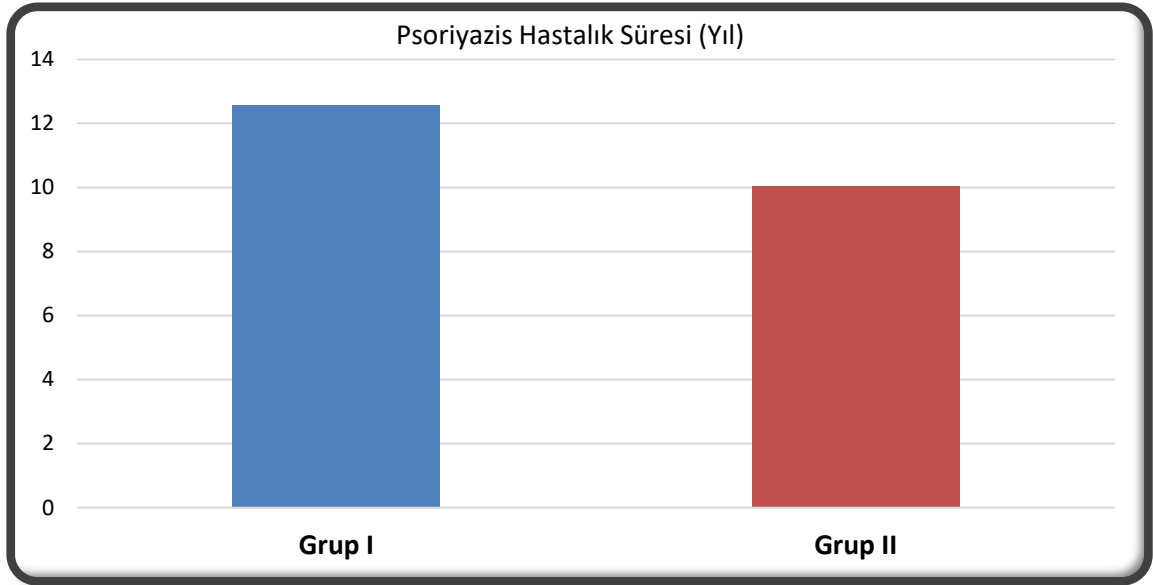
Tablo:8 Psoriyazis Hastalık Süresinin Gruplar Arası Karşılaştırılması (Ort. $\pm$ SS)

	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Psoriyazis Hastalık Süresi (Yıl)	12,6 $\pm$ 8,6	10,0 $\pm$ 7,1	0,113

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Independent Samples t Test,

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; psoriyazis hastalık süresi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) bulunmuştur ve Grafik 4'te karşılaştırma gösterilmiştir.



Grafik:4 Psoriyazis Hastalık Süresinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen Grup 1'deki hastalarda ek hastalık varlığı 50 hastanın 22'sinde (%44,0), Grup 2'deki 50 hastanın 12'sinde (%24,0) mevcuttur ve Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo:9 Ek Hastalık Durumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

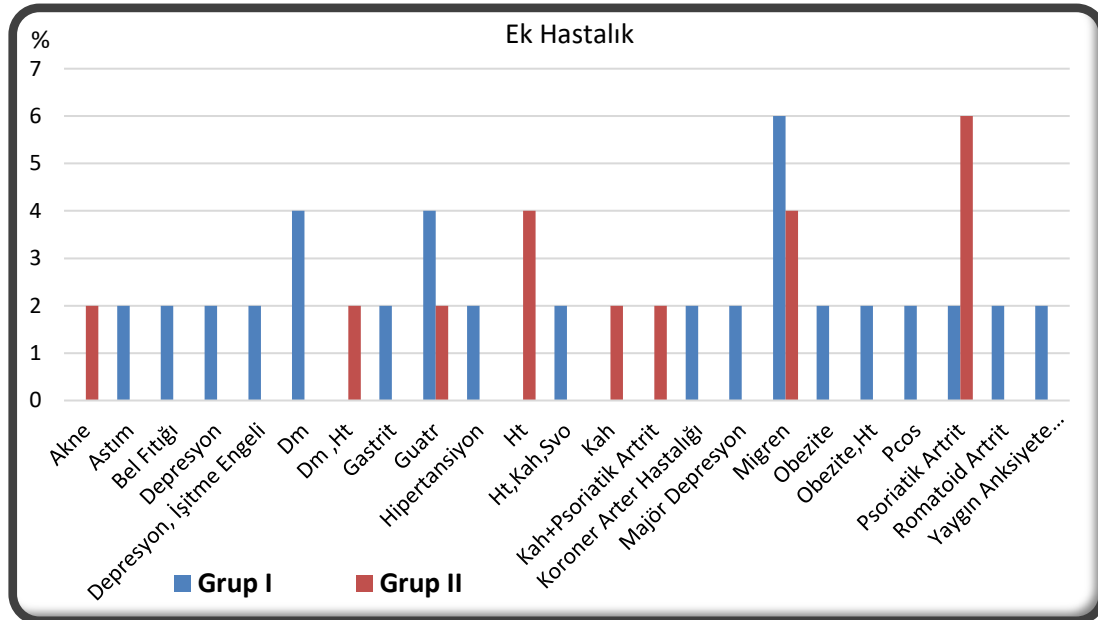
	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P
Ek Hastalık Yok	28 (%56,0)	38 (%76,0)	0,057
Var	22 (%44,0)	12 (%24,0)	
<i>Akne</i>	--	1 (%2,0)	
<i>Astım</i>	1 (%2,0)	--	
<i>Bel Fıtığı</i>	1 (%2,0)	--	
<i>Depresyon</i>	1 (%2,0)	--	
<i>Depresyon, İşitme Engeli</i>	1 (%2,0)	--	
<i>Dm</i>	2 (%4,0)	--	
<i>Dm ,Ht</i>	--	1 (%2,0)	
<i>Gastrit</i>	1 (%2,0)	--	
<i>Guatr</i>	2 (%4,0)	1 (%2,0)	
<i>Hipertansiyon</i>	1 (%2,0)	--	
<i>Ht</i>	--	2 (%4,0)	

<i>Ht,Kah,Svo</i>	1 (%2,0)	--
<i>Kah</i>	--	1 (%2,0)
<i>Kah+Psoriatik Artrit</i>	--	1 (%2,0)
<i>Koroner Arter Hastalığı</i>	1 (%2,0)	--
<i>Majör Depresyon</i>	1 (%2,0)	--
<i>Migren</i>	3 (%6,0)	2 (%4,0)
<i>Obezite</i>	1 (%2,0)	--
<i>Obezite,Ht</i>	1 (%2,0)	--
<i>Pcos</i>	1 (%2,0)	--
<i>Psoriatik Artrit</i>	1 (%2,0)	3 (%6,0)
<i>Romatoid Artrit</i>	1 (%2,0)	--
<i>Yaygın Anksiyete Bozukluğu</i>	1 (%2,0)	--

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; ek hastalık durumu yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur. Gruplar arasındaki karşılaştırma grafik 5'te şematize edilmiştir.



Grafik:5 Ek Hastalık Durumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan Grup 1 ve Grup 2 hastalarının 12'sinde (%24,0) ek ilaç kullanımı mevcut olup Tablo 9'da gösterilmiştir.

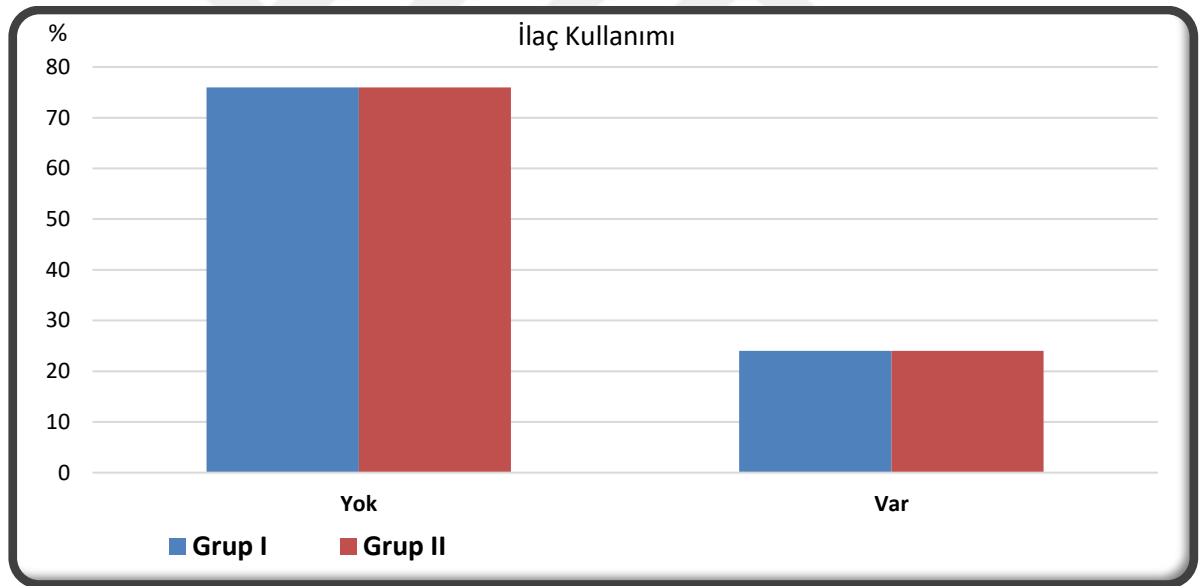
Tablo:10 İlaç Kullanım Durumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

		Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
İlaç Kullanımı	Yok	38 (%76,0)	38 (%76,0)	1,000
	Var	12 (%24,0)	12 (%24,0)	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; ilaç kullanım durumu yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur ve Grafik 6'da şematize edilmiştir.



Grafik:6 İlaç Kullanım Durumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya katılan Grup 1 ve Grup 2'deki 50 hastanın 47'sinde (%94,0) tetikleyici stres varlığı olduğu, gruptaki hastaların 24'ünde (%48,0) sigara kullanımı mevcut olup Tablo 10'da gösterilmiştir.

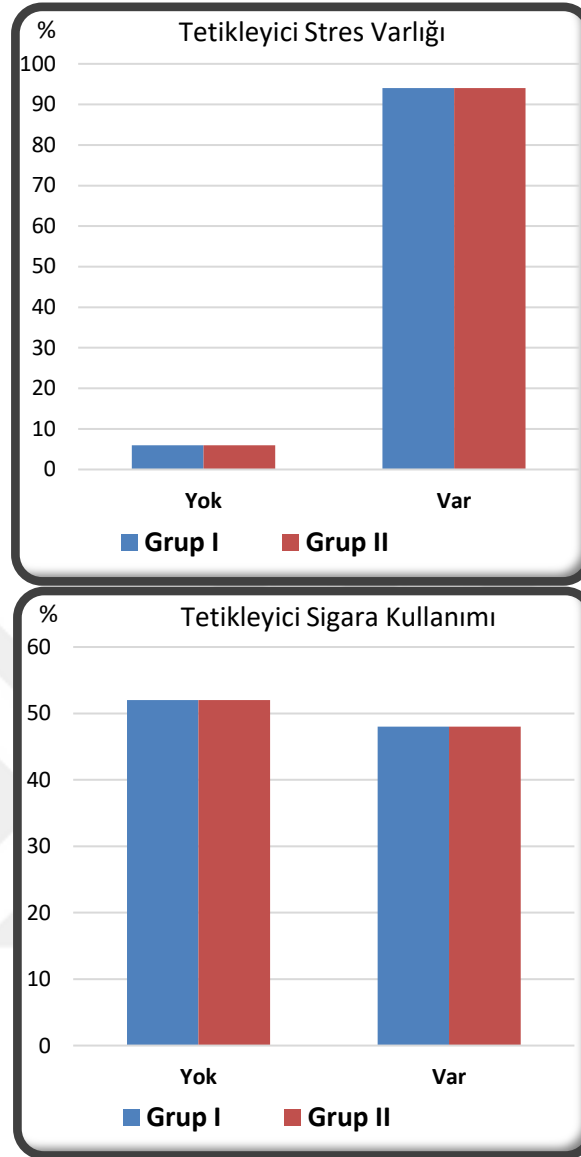
Tablo:11 Tetikleyici Durumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

Tetikleyici		Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Stres Varlığı	Yok	3 (%6,0)	3 (%6,0)	1,000
	Var	47 (%94,0)	47 (%94,0)	
Sigara Kullanımı	Yok	26 (%52,0)	26 (%52,0)	1,000
	Var	24 (%48,0)	24 (%48,0)	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; tetikleyici stres varlığı ve sigara kullanımı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur ve Grafik 7’de şematize edilmiştir.



Grafik:7 Tetikleyici Durumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen Grup 1 hastalarının 16'sında (%32,0), Grup 2 hastalarının 13'ünde (%26,0) aile öyküsü saptanmış olup Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo: 12 Aile Öyküsünün Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

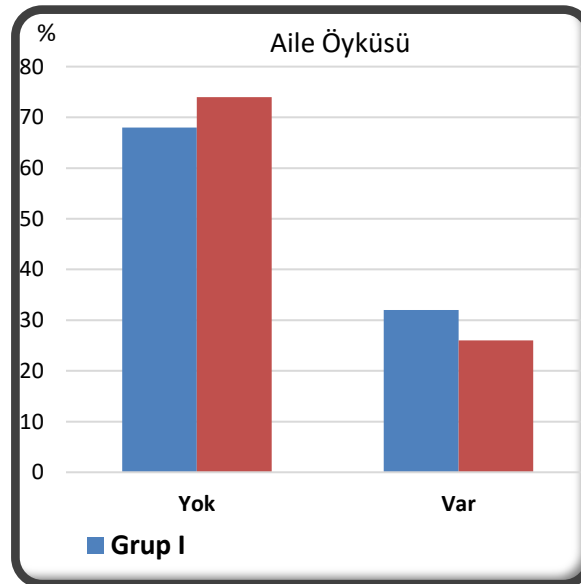
	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Aile Öyküsü Yok	34 (%68,0)	37 (%74,0)	0,659

Var	16 (%32,0)	13 (%26,0)
<i>Abla</i>	--	2 (%4,0)
<i>Amca</i>	3 (%6,0)	--
<i>Amca + Kuzen</i>	1 (%2,0)	--
<i>Amca + Dede</i>	1 (%2,0)	--
<i>Anne</i>	1 (%2,0)	1 (%2,0)
<i>Anne + Baba</i>	--	1 (%2,0)
<i>Baba</i>	1 (%2,0)	3 (%6,0)
<i>Baba + Abi</i>	1 (%2,0)	--
<i>Baba + Kardeş</i>	--	1 (%2,0)
<i>Baba + Kuzen</i>	1 (%2,0)	--
<i>Dayı</i>	2 (%4,0)	--
<i>Kardeş</i>	--	5 (%10,0)
<i>Kızkardeş</i>	4 (%8,0)	--
<i>Teyze + Kuzen</i>	1 (%2,0)	--

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; aile öyküsü yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur ve Grafik 8’de şematize edilmiştir.



Grafik: 8 Aile Öyküsünün Gruplar Arası Karşılaştırılması

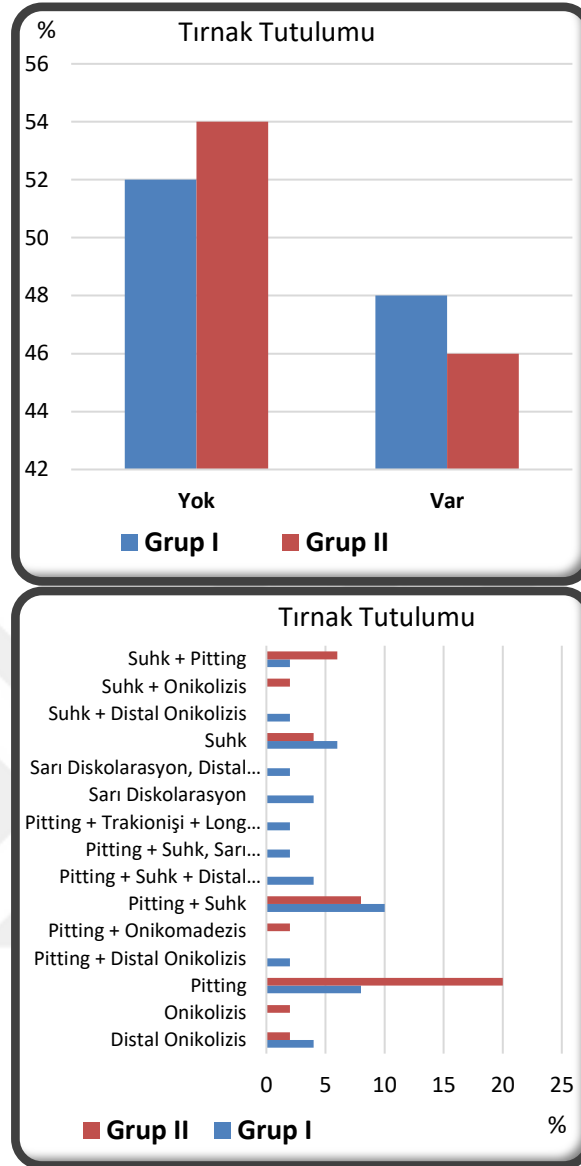
Çalışmaya dahil edilen Grup 1 hastaların 24'ünde (%48,0), Grup 2'deki hastaların 23'ünde (%46,0) tırnak tutulumu mevcut olup en sık olarak pitting ve SUHK (subungal hiperkeratoz) gözlemlendiği saptanmıştır. Tablo 12'de gösterilmiştir.

Tablo:13 Tırnak Tutulumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

		Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P^a
Tırnak Tutulumu	Yok	26 (%52,0)	27 (%54,0)	1,00
	Var	24 (%48,0)	23 (%46,0)	0
	<i>Distal Onikolizis</i>	2 (%4,0)	1 (%2,0)	
	<i>Onikolizis</i>	0 (%0,0)	1 (%2,0)	
	<i>Pitting</i>	4 (%8,0)	10 (%20,0)	
	<i>Pitting + Distal Onikolizis</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Pitting + Onikomadezis</i>	0 (%0,0)	1 (%2,0)	
	<i>Pitting + Suhk</i>	5 (%10,0)	4 (%8,0)	
	<i>Pitting + Suhk + Distal Onikolizis</i>	2 (%4,0)	0 (%0,0)	
	<i>Pitting + Suhk, Sarı</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Diskolarasyon</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Pitting + Trakionişi + Long</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Oluklanma</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Sarı Diskolarasyon</i>	2 (%4,0)	0 (%0,0)	
	<i>Sarı Diskolarasyon, Distal</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Onikolizis, Suhk</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Suhk</i>	3 (%6,0)	2 (%4,0)	
	<i>Suhk + Distal Onikolizis</i>	1 (%2,0)	0 (%0,0)	
	<i>Suhk + Onikolizis</i>	0 (%0,0)	1 (%2,0)	
	<i>Suhk + Pitting</i>	1 (%2,0)	3 (%6,0)	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan, ^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; tırnak tutulumu yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı (p>0,05) bulunmuştur ve Grafik 9'da şematize edilmiştir.



Grafik: 9 Tırnak Tutulumunun Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen Grup 1 hastalarının 14'ünde (%28,0), Grup 2 hastalarının 13'ünde (%26,0) artrit/artralji varlığı saptanmış olup Tablo 13'de gösterilmiştir.

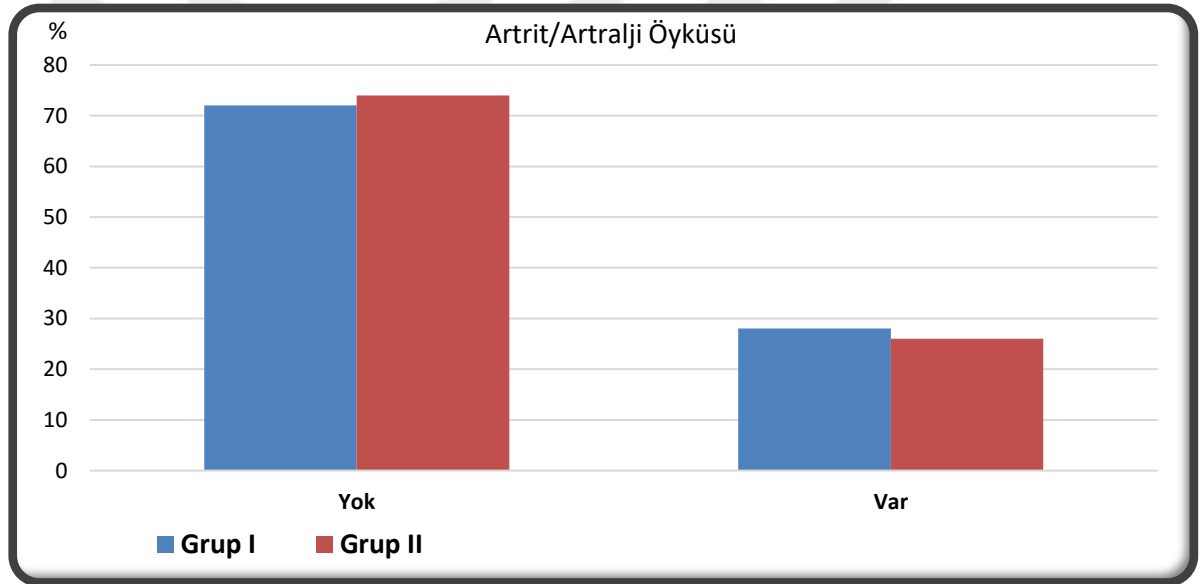
Tablo: 14 Artrit/Artralji Öyküsünün Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Artrit/Artralji Öyküsü Yok	36 (%72,0)	37 (%74,0)	1,000
Var	14 (%28,0)	13 (%26,0)	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Artrit/Artralji öyküsü yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur ve Grafik 10'da şematize edilmiştir.



Grafik:10 Artrit/Artralji Öyküsünün Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen Grup 1 hastalarında probiyotik ile beraber asitretin, metotreksat, siklosporin tedavisi alan hastaların sayısı sırasıyla 13 (%26,0), 22 (%44,0), 15 (%30,0), Grup 2 hastalarında ise sadece asitretin, metotreksat, siklosporin tedavisi alan hastaların sayısı sırasıyla 14 (%28,0), 21 (%42,0), 15 (%30,0) olarak saptandı, Tablo14'te belirtilmiştir.

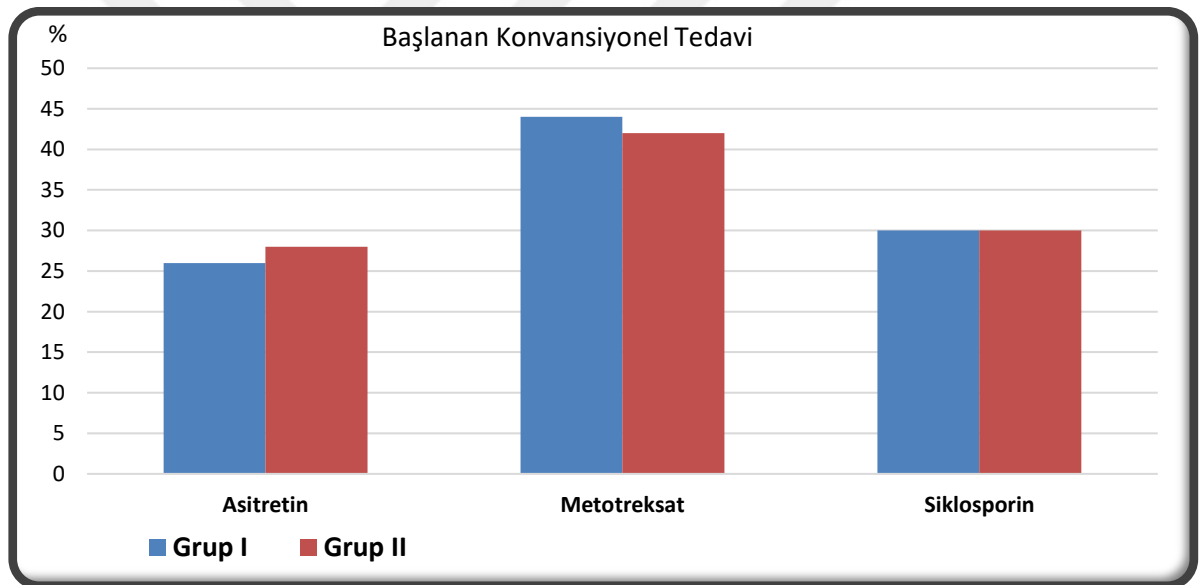
Tablo:15 Başlanan Konvansiyonel Tedavinin Gruplar Arası Karşılaştırılması (n /%)

		Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Başlanan Konvansiyonel Tedavi	Asitretin	13 (%26,0)	14 (%28,0)	0,970
	Metotreksat	22 (%44,0)	21 (%42,0)	
	Siklosporin	15 (%30,0)	15 (%30,0)	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Chi-Square Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; başlanan konvansiyonel tedavi yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur ve Grafik 11’de şematize edilmiştir.



Grafik:11 Başlanan Konvansiyonel Tedavinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil eden Grup 1 hastalarının tedavi öncesi PAŞİ ortalaması $20,4 \pm 9,2$ iken, Grup 2 hastalarının tedavi öncesi PAŞİ ortalaması $18,7 \pm 7,3$ olarak hesaplandı. Grup 1 hastalarının tedavi sonrası PAŞİ ortalaması $7,5 \pm 5,7$ iken, Grup 2 hastalarının tedavi sonrası PAŞİ ortalaması $11,0 \pm 4,7$ olarak hesaplandı. PAŞİ’deki değişim yüzdesi ise Grup 1’de $61,8 \pm 23,6$ iken Grup 2’de $40,8 \pm 13,2$ olarak saptanmıştır, Tablo 15’te belirtilmiştir.

PAŞİ	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Başlangıç	20,4 ± 9,2	18,7 ± 7,3	0,295
3. Ay	7,5 ± 5,7	11,0 ± 4,7	0,001
P**	0,000	0,000	
Değişim %	61,8 ± 23,6	40,8 ± 13,2	0,000

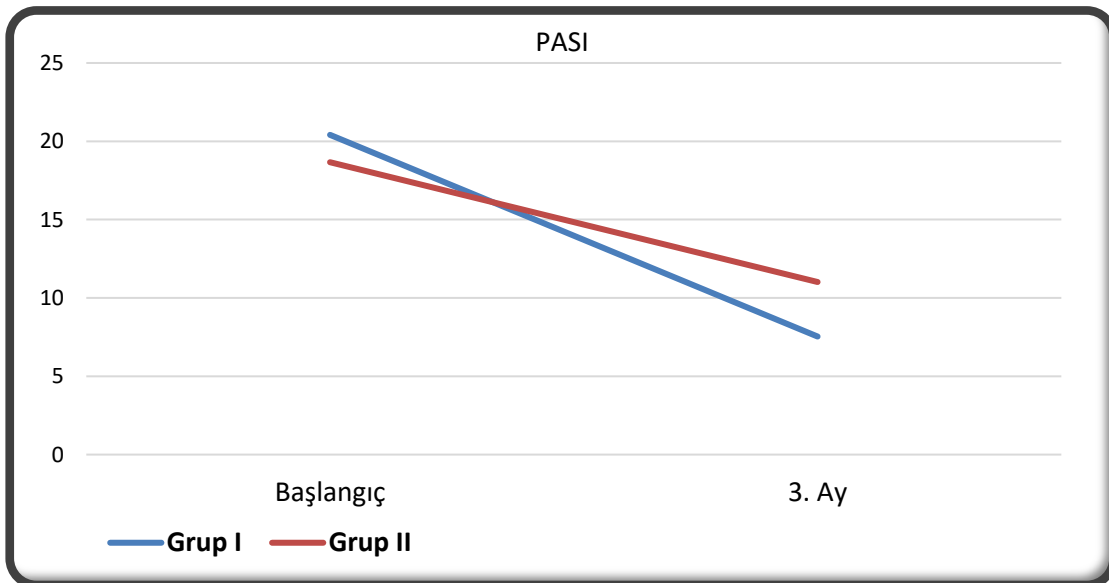
Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Independent Samples t Test, ^b: Paired Samples t Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; başlangıç PAŞİ değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, 3. Ay PAŞİ değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup II hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Grup içi karşılaştırmalarda; Hem Grup I hastalarda hem de Grup II hastalarda, tedavi öncesi ve 3. Ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), her iki grupta da başlangıç PAŞİ değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Ayrıca; başlangıca göre 3. ay PAŞİ değişim oranları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup I hastalardaki değişim oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur, Grafik 12’de şematize edilmiştir.



Grafik:12 PAŞİ'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil eden Grup 1 hastalarının tedavi öncesi VYA ortalaması $25,5 \pm 17,7$ iken, Grup 2 hastalarının tedavi öncesi VYA ortalaması $26,9 \pm 14,6$ olarak hesaplandı. Grup 1 hastalarının tedavi sonrası VYA ortalaması $10,1 \pm 9,7$ iken, Grup 2 hastalarının tedavi sonrası VYA ortalaması $16,6 \pm 10,0$ olarak hesaplandı. VYA'daki değişim yüzdesi ise Grup 1'de $56,5 \pm 25,3$ iken Grup 2'de $38,1 \pm 13,5$ olarak saptanmıştır, Tablo 16'te belirtilmiştir

Tablo:17 VYA'nın Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması (Mean $\pm$ SD)

VYA	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Başlangıç	$25,5 \pm 17,7$	$26,9 \pm 14,6$	0,667
3. Ay	$10,1 \pm 9,7$	$16,6 \pm 10,0$	0,001
	P**	0,000	0,000
Değişim %	$56,5 \pm 25,3$	$38,1 \pm 13,5$	0,000

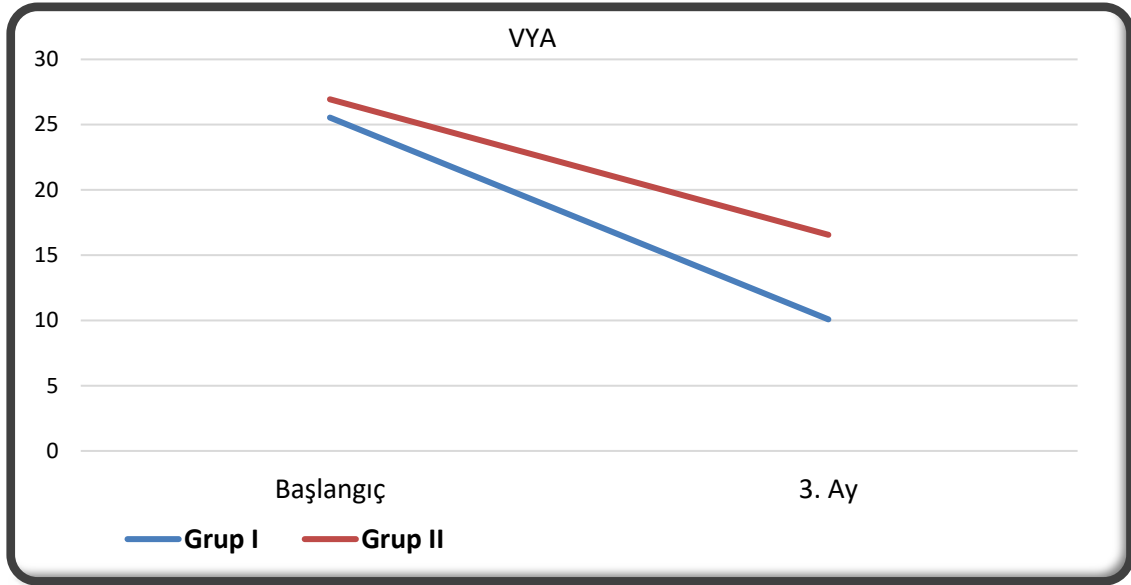
Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Independent Samples t Test, ^b: Paired Samples t Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; başlangıç VYA değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, 3. Ay VYA değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup II hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Grup içi karşılaştırmalarda; Hem Grup I hastalarda hem de Grup II hastalarda, Başlangıç ve 3. Ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), her iki grupta da başlangıç VYA değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Ayrıca; başlangıca göre 3. ay VYA değişim oranları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup I hastalardaki değişim oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur ve Grafik 13'te şematize edilmiştir.



Grafik:13 VYA'nın Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil eden Grup 1 hastalarının tedavi öncesi DYKİ ortalaması $19,1 \pm 2,7$ iken, Grup 2 hastalarının tedavi öncesi DYKİ ortalaması $20,3 \pm 4,1$ olarak hesaplandı. Grup 1 hastalarının tedavi sonrası DYKİ ortalaması $6,2 \pm 5,9$ iken, Grup 2 hastalarının tedavi sonrası DYKİ ortalaması $11,0 \pm 4,1$ olarak hesaplandı. DYKİ'deki değişim yüzdesi ise Grup 1'de $67,0 \pm 30,9$ iken Grup 2'de $46,3 \pm 17,5$ olarak saptanmıştır, Tablo 17'te belirtilmiştir

Tablo:18 DYKİ'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması (Mean $\pm$ SD)

DYKİ	Grup I (n=50)	Grup II (n=50)	P ^a
Başlangıç	19,1 $\pm$ 2,7	20,3 $\pm$ 4,1	0,087
3. Ay	6,2 $\pm$ 5,9	11,0 $\pm$ 4,1	0,000
P**	0,000	0,000	
Değişim %	67,0 $\pm$ 30,9	46,3 $\pm$ 17,5	0,000

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

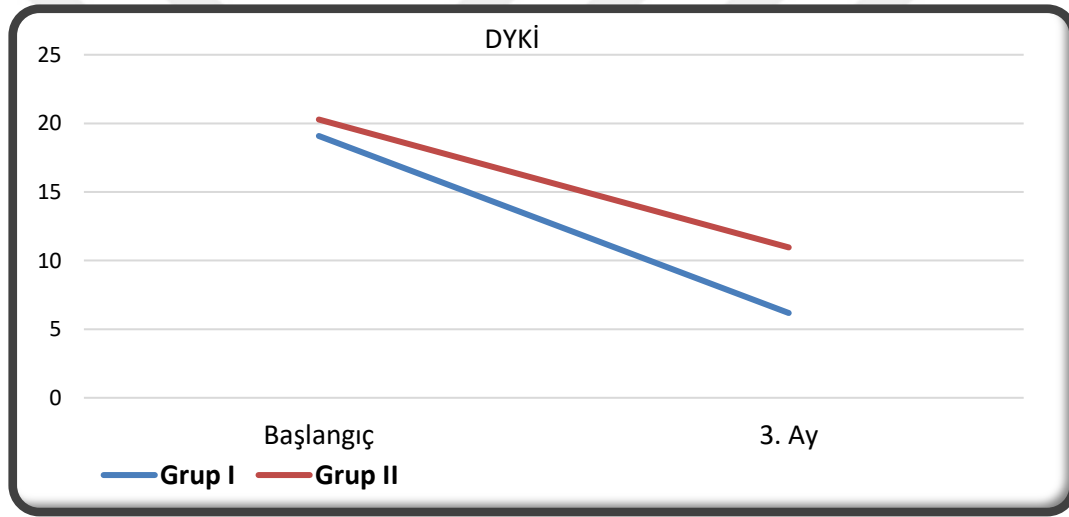
^a: Independent Samples t Test, ^b: Paired Samples t Test

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; başlangıç DYKİ değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) bulunurken, 3. Ay DYKİ değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak

anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup II hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Grup içi karşılaştırmalarda; Hem Grup I hastalarda hem de Grup II hastalarda, Başlangıç ve 3. Ay değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), her iki grupta da başlangıç DYKİ değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Ayrıca; başlangıca göre 3. ay DYKİ değişim oranları yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup I hastalardaki değişim oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur ve Grafik 14'te şematize edilmiştir.



Grafik:14 DYKİ'nin Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen probiyotik ve asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 1 psoriyazis hastalarının başlangıç PAŞİ ortalamaları sırasıyla $21,9 \pm 9,4$, $21,1 \pm 11,2$, $18,0 \pm 5,0$, sadece asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 2 psoriyazis hastalarının başlangıç PAŞİ ortalamaları ise $18,2 \pm 8,1$, $18,7 \pm 6,5$, $19,1 \pm 7,9$ olarak ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen probiyotik ve asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 1 psoriyazis hastalarının tedavi sonrası 3. ay PAŞİ ortalamaları sırasıyla $6,3 \pm 3,6$, $7,0 \pm 6,8$, $9,4 \pm 5,1$ sadece asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 2 psoriyazis hastalarının başlangıç PAŞİ ortalamaları ise sırasıyla $10,8 \pm 5,3$, $11,3 \pm 4,3$, $10,8 \pm 5,1$ olarak ölçüldü. Tablo 18'de gösterilmiştir.

Tablo:19 PAŞİ'nin Başlanan Konvansiyonel Tedaviye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması (Mean $\pm$ SD)

PAŞİ		Grup I	Grup II	P ^a
Başlangıç	Asitretin	21,9 $\pm$ 9,4	18,2 $\pm$ 8,1	0,279
	Metotreksat	21,1 $\pm$ 11,2	18,7 $\pm$ 6,5	0,385
	Siklosporin	18,0 $\pm$ 5,0	19,1 $\pm$ 7,9	0,679
	P ^b	0,486	0,954	
3. Ay	Asitretin	6,3 $\pm$ 3,6	10,8 $\pm$ 5,3	0,018
	Metotreksat	7,0 $\pm$ 6,8	11,3 $\pm$ 4,3	0,016
	Siklosporin	9,4 $\pm$ 5,1	10,8 $\pm$ 5,1	0,462
	P ^b	0,292	0,927	
Asitretin	P ^c	0,000	0,000	
Metotreksat	P ^c	0,000	0,000	
Siklosporin	P ^c	0,000	0,000	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Independent Samples t Test, ^b: One-Way Anova, ^c: Paired Samples t Test,

Başlangıç PAŞİ değerlerinde;

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Konvansiyonel tedavide başlanan tüm ilaçlarda, gruplar arasında PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

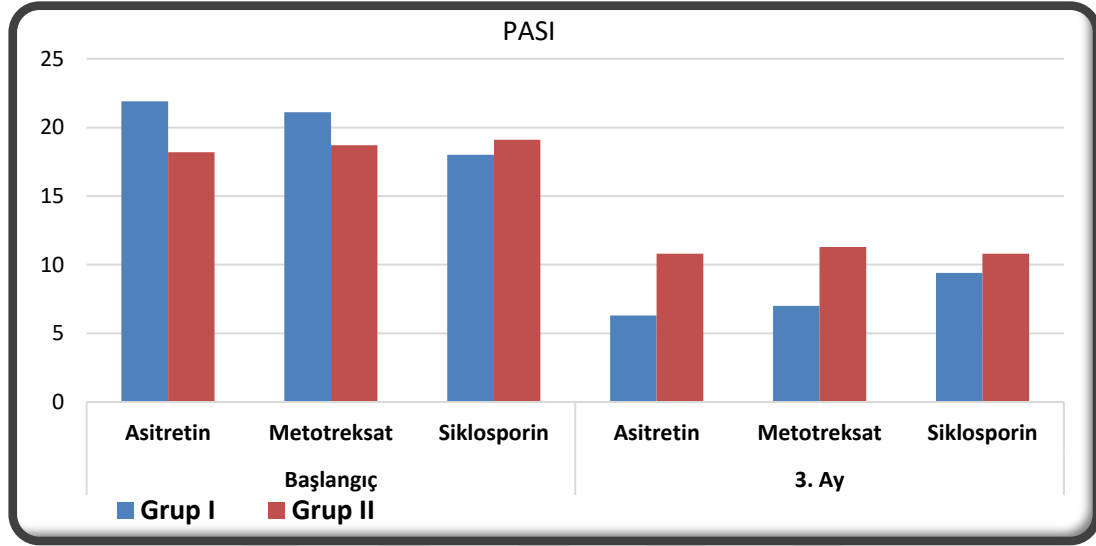
Grup içi karşılaştırmalarda; hem grup I hem de Grup II hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan ilaçlar arasında, PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

3. Ay PAŞİ değerlerinde;

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Konvansiyonel tedavide başlanan Siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), her ikisinde de Grup II hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Grup içi karşılaştırmalarda; hem grup I hem de Grup II hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan ilaçlar arasında, PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

Ayrıca, ölçüm zamanları arasında; hem Grup I hem de Grup II Hastalarda, Konvansiyonel tedavide başlanan tüm ilaçlarda, Başlangıç ve 3. Ay PAŞİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), tüm ilaçlarda Başlangıç PAŞİ değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.



Grafik:15 PAŞİ'nin Başlanan Konvansiyonel Tedaviye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen probiyotik ve asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 1 psoriyazis hastalarının başlangıç VYA ortalamaları sırasıyla $28,7 \pm 19,9$, $27,4 \pm 20,5$, $20,1 \pm 8,7$, sadece asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 2 psoriyazis hastalarının başlangıç VYA ortalamaları ise $22,7 \pm 11,8$, $26,8 \pm 13,2$, $31,1 \pm 18,2$ olarak ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen probiyotik ve asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 1 psoriyazis hastalarının tedavi sonrası 3. ay VYA ortalamaları sırasıyla $8,6 \pm 5,5$, $10,4 \pm 13,0$, $10,9 \pm 6,6$ sadece asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 2 psoriyazis hastalarının başlangıç VYA ortalamaları ise sırasıyla $14,3 \pm 8,8$, $17,2 \pm 9,4$, $17,2 \pm 9,4$ olarak ölçüldü. Tablo 19'de gösterilmiştir.

Tablo: 20 VYA'nın Başlanan Konvansiyonel Tedaviye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması (Mean $\pm$ SD)

VYA		Grup I	Grup II	P ^a
Başlangıç	Asitretin	$28,7 \pm 19,9$	$22,7 \pm 11,8$	0,348
	Metotreksat	$27,4 \pm 20,5$	$26,8 \pm 13,2$	0,902
	Siklosporin	$20,1 \pm 8,7$	$31,1 \pm 18,2$	0,046
P^b		0,358	0,305	

3. Ay	Asitretin	8,6 ± 5,5	14,3 ± 8,8	0,059
	Metotreksat	10,4 ± 13,0	17,2 ± 9,4	0,054
	Siklosporin	10,9 ± 6,6	17,2 ± 9,4	0,068
	P^b	0,811	0,608	
	Asitretin	P^c	0,001	0,000
	Metotreksat	P^c	0,000	0,000
	Siklosporin	P^c	0,000	0,000

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Independent Samples t Test, ^b: One-Way Anova, ^c: Paired Samples t Test,

Başlangıç VYA değerlerinde;

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Konvansiyonel tedavi başlanan Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında VYA değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, Siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup II hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

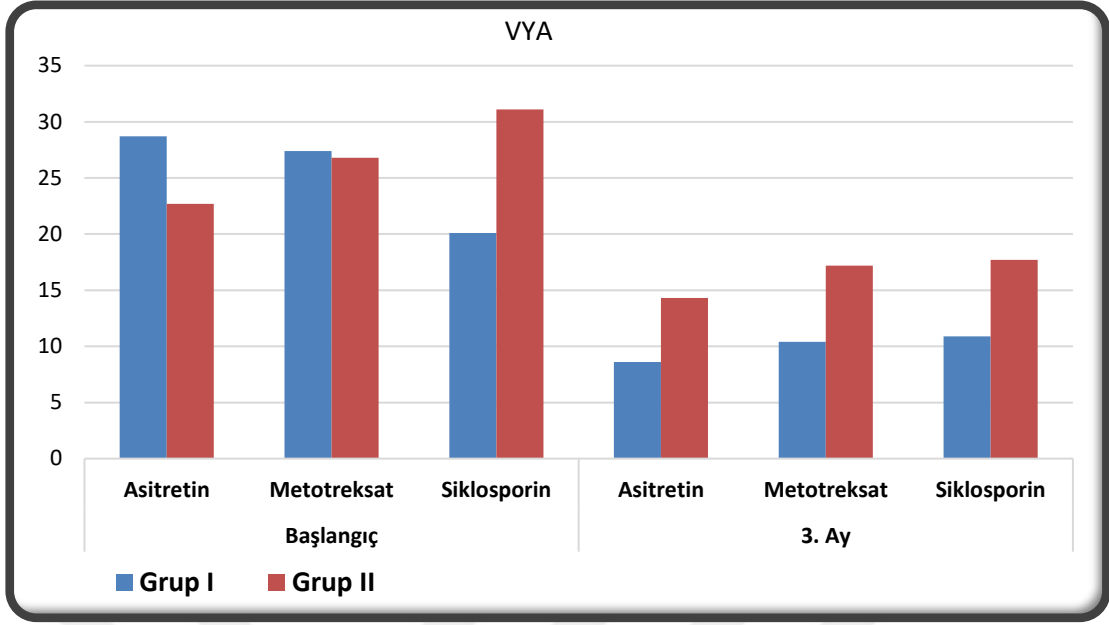
Grup içi karşılaştırmalarda; hem grup I hem de Grup II hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan ilaçlar arasında, VYA değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

3. Ay VYA değerlerinde;

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Konvansiyonel tedavide başlanan tüm ilaçlarda, gruplar arasında VYA değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

Grup içi karşılaştırmalarda; hem grup I hem de Grup II hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan ilaçlar arasında, VYA değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

Ayrıca, ölçüm zamanları arasında; hem Grup I hem de Grup II Hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan tüm ilaçlarda, Başlangıç ve 3. Ay VYA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), tüm ilaçlarda Başlangıç VYA değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.



Grafik:16 VYA'nın Başlanan Konvansiyonel Tedaviye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması

Çalışmaya dahil edilen probiyotik ve asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 1 psoriyazis hastalarının başlangıç DYKİ ortalamaları sırasıyla $19,2 \pm 3,0$, $19,4 \pm 2,8$, $18,5 \pm 2,3$ sadece asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 2 psoriyazis hastalarının başlangıç DYKİ ortalamaları ise $18,7 \pm 2,8$, $20,2 \pm 4,2$, $21,9 \pm 4,6$ olarak ölçüldü. Çalışmaya dahil edilen probiyotik ve asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 1 psoriyazis hastalarının tedavi sonrası 3. ay DYKİ ortalamaları sırasıyla $4,1 \pm 3,8$, $5,1 \pm 5,8$, $9,5 \pm 6,3$ sadece asitretin, metotreksat, siklosporin alan Grup 2 psoriyazis hastalarının başlangıç DYKİ ortalamaları ise sırasıyla $10,7 \pm 3,9$, $11,5 \pm 3,8$, $10,4 \pm 4,8$ olarak ölçüldü. Tablo 20'de gösterilmiştir.

Tablo:21 DYKİ'nin Başlanan Konvansiyonel Tedaviye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması (Mean $\pm$ SD)

DYKİ		Grup I	Grup II	P ^a
Başlangıç	Asitretin ¹	19,2 $\pm$ 3,0	18,7 $\pm$ 2,8	0,649
	Metotreksat ²	19,4 $\pm$ 2,8	20,2 $\pm$ 4,2	0,446
	Siklosporin ³	18,5 $\pm$ 2,3	21,9 $\pm$ 4,6	0,022
	P^b	0,645	0,115	
Fark		--	--	
3. Ay	Asitretin ¹	4,1 $\pm$ 3,8	10,7 $\pm$ 3,9	0,000
	Metotreksat ²	5,1 $\pm$ 5,8	11,5 $\pm$ 3,8	0,000
	Siklosporin ³	9,5 $\pm$ 6,3	10,4 $\pm$ 4,8	0,675
	P^b	0,023	0,705	
Fark		3 ile 1-2	--	
Asitretin	P^c	0,000	0,000	
Metotreksat	P^c	0,000	0,000	
Siklosporin	P^c	0,000	0,000	

Grup I: Probiyotik Alan, Grup II: Probiyotik Almayan

^a: Independent Samples t Test, ^b: One-Way Anova, ^c: Paired Samples t Test,

Başlangıç DYKİ değerlerinde;

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Konvansiyonel tedavi başlanan Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, Siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup II hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

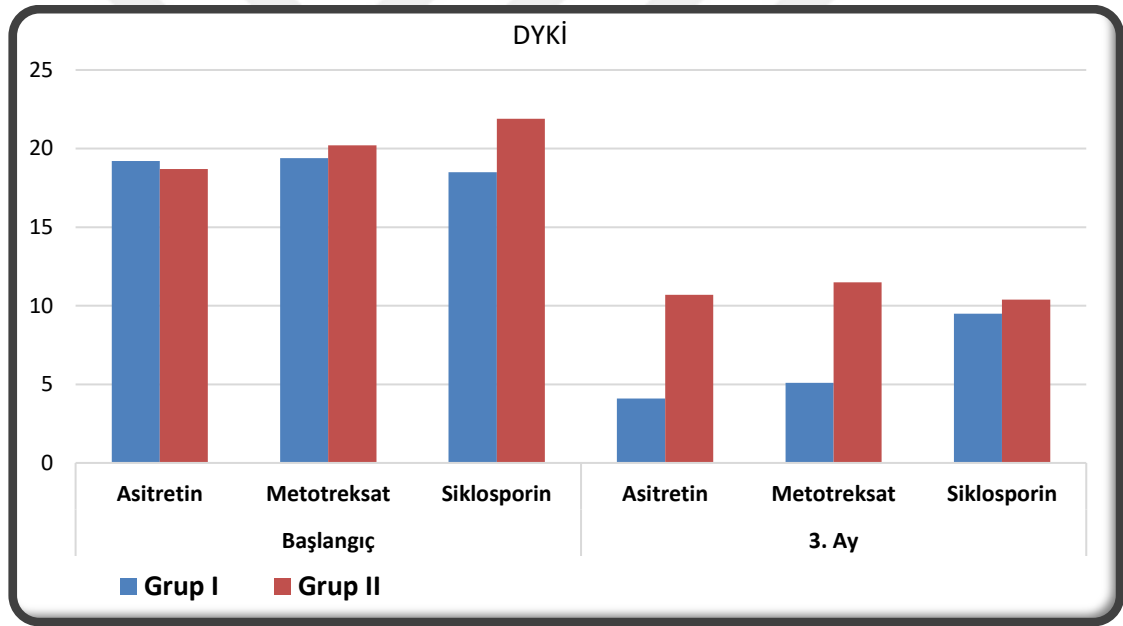
Grup içi karşılaştırmalarda; hem grup I hem de Grup II hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan ilaçlar arasında, DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunmuştur.

3. Ay DYKİ değerlerinde;

Gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda; Konvansiyonel tedavide başlanan Siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Grup II hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Grup içi karşılaştırmalarda; Grup II hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan ilaçlar arasında, DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, Grup I hastalarda konvansiyonel tedavide başlanan ilaçlar arasında, DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), siklosporin kullanılan hastaların DKYİ değerlerinin diğer ilaçları kullanan hastalardan daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Ayrıca, ölçüm zamanları arasında; hem Grup I hem de Grup II hastalarda, konvansiyonel tedavide başlanan tüm ilaçlarda, Başlangıç ve 3. Ay DYKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), tüm ilaçlarda Başlangıç DYKİ değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Grafik 17’de şematize edilmiştir.



Grafik: 17 DYKİ’nin Başlanan Konvansiyonel Tedaviye Göre Gruplar Arası ve Grup İçi Karşılaştırılması

6. TARTIŞMA

Bu çalışma, orta-şiddetli 100 psoriyazis hastası üzerinden, topikal tedaviye dirençli psoriyazis hastalarının sistemik konvansiyonel (asitretin , siklosporin, metotreksat) tedavisine ek olarak probiyotik (Enterococcus faecium CBT EF4, Lactobacillus acidophilus CBT LA1, Lactobacillus rhamnosus CBT LR5, Bifidobacterium longum CBT BG7, Bifidobacterium bifidum CBT BF3) kullanımının klinik etkinliğinin değerlendirilmesi ve tedavi yanıtlarının PAŞİ, VYA, DYKİ gibi klinik şiddet skorları ile karşılaştırılması, ek hastalık varlığından etkilenip etkilenmediğinin sorgulanmasının yanı sıra yaş, boy kilogram, stres varlığı, sigara tüketimi ,meslek, ikamet edilen yer gibi genel demografik özelliklerin de irdelendiği ve literatür verileri ile karşılaştırıldığı bir çalışmadır.

Çalışmamızda yer alan hastaların demografik özelliklerini değerlendirdiğimizde çalışmamızda psoriyazis hastalarında saptanan 1:1 kadın/erkek oranı daha önce yapılan epidemiyolojik çalışmalarda kadın/erkek oranına uygunluk gösterdiğini gördük. Yapılan araştırmaların bazısında küçük sapmalar olsada kadın ve erkek oranının eşit veya çok yakın olduğu gözlenmiştir (152). Çalışmamızda hastaların hastalık süresi değerlendirdiğimizde ortalama $11,3 \pm 7,9$ olduğu gözlemlendi. Hastaların medeni durumuna baktığımızda 72'sinin evli, 28'i bekârdı. Hastaların 86'sı Van'da, 7'si Hakkâri'de, 5'i Bitlis'de, 1'i Muş'da ve 1'i de Ağrı'da ikamet ediyordu.

Çalışmamızda hastaların aile öyküsü sorgulandığında 100 hastanın 29'unda birinci derece ve ikinci derece aile fertlerinde psoriyazis öyküsü olduğu saptandı. Yani çalışmamızda aile öyküsü oranı %29 bulunmuştur. Literatürde yapılan vaka çalışmalarında ise psoriyazis hastalarının aile öyküsü %8.4 olarak kayıtlara geçmiştir (153). Çalışmamızda saptadığımız bu oran literatür ile uyuşmamaktadır. Fakat Solmaz ve arkadaşlarının (154) 2019 yılında yaptığı ve 1,393 kişinin olduğu geniş katılımlı bir çalışmada hastaların 444'ünün ailesinde psoriyazis veya psoriyatik artrit saptanmıştır. Bu çalışmada aile öyküsü %31,9 olarak gözlenmiş olup çalışmamızda saptadığımız değer ile yakındır.

Psoriyazis ve komorbiditelerin değerlendirilmesinde Radtke ve arkadaşlarının(155) yapmış olduğu çalışmada arteriyel hipertansiyon (%41.68),

hiperlipidemi (%31.06), obezite (%14.74) ve diyabetes mellitus (%14.80) en çok eşlik eden hastalıklar olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda ise hastaların %34'ünde ek hastalık mevcut olup, komorbidite taşıyan hastalarda en sık olarak sırasıyla %14,7 migren, %11,7 psoriyatik artrit, %8 guatr, %5 diyabet, %5 hipertansiyon olduğunu saptadık. Ek olarak probiyotik alan ve almayan iki grubun BMI değerlerinin ortalamasının sırasıyla $25,8 \pm 4,8$ ve $25,1 \pm 3,0$ olduğunu gözledik. Çalışmamızda Radtke ve arkadaşlarının çalışmasındaki komorbidite oranları ile benzerlik gözlenmemektedir fakat obezite oranının yakın olduğu tarafımızca saptandı. Komorbid hastalık oranları arasındaki farklılığın sebebinin çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının kısıtlılığından olduğunu düşünüyoruz.

Tütün içinde 7.000'den fazla kimyasal maddeyi barındırmaktadır. Sigara içmek insanlarda kanser, kardiyovasküler ve pulmoner hastalıklar dahil birçok hastalık için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Psoriyazis de dahil olmak üzere inflamatuvar bazı hastalıklar sigara ile ilişkilendirilmiştir. Sigara içmek psoriyazis başlangıcını tetikleyebilir (156). Çalışmamızdaki hastaların yarısına yakını (%48) aktif olarak sigara tüketmektedir.

Emosyonel stres ve psikolojik travma, psoriyazis hastalarının %40-80'ininde hastalığı tetikleyen veya şiddetlenmesini sağlayan en önemli faktörlerden biridir. Hastaların çoğu için dış görünüşün anormalliği, kronik deri lezyonları ve rahatsız edici semptomlar, damgalanma gibi hastalığın neden olduğu psiko-sosyal sıkıntılar da önemli bir stres kaynağı olarak değerlendirilmektedir (29). Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi tetikleyici stres varlığı hastaların %94'ünde mevcuttur. Aynı zamanda hastalar stresli olduğu dönemlerde lezyonlarının artış gösterdiğini belirtmişlerdir.

Yayınlanan literatürlerde psoriyazis hastalarında tahmini psoriyatik artrit görülme oranı %1-39 olarak bildirilmiştir. Psoriyatik artrit başlangıç yaşı her iki cinsiyette eşit olmak üzere 30-55 yaş aralığındadır. Hastaların yaklaşık %70'inde deri tutulumu sonrası artrit bulguları gelişmiştir. Çok az bir kısmında ise ilk olarak artrit bulguları gözlenmiştir (157). Çalışmamızda hastaların %4'ü psoriyatik artrit tanısı ile takip edilmektedir. Aynı zamanda özellikle küçük eklemlerde sabah tutukluğu, artralji,

eritem ve ödemin sorgulandığı hastaların %27'sinde pozitif semptomların olduğu saptanmıştır. Bu saptamalar literatür ile uygunluk göstermektedir.

Egeberg ve arkadaşlarının, 4016 kişinin katıldığı geniş çaptaki bir epidemiyolojik çalışmada hafif, orta ve şiddetli plak psoriyazis hastalarında tırnak tutulum insidansının sırasıyla %25.6, %31.1, %42.4 olduğu saptanmıştır. Ayrıca yapılan çalışmada psoriyatik artrit tutulumu olan hastalarda daha sık tırnak tutulumu olduğu belirtilmiştir (158). Çalışmamızda hastaların %47'sinde pitting, subungal hiperkeratoz, onikolizis, sarı tırnak diskolarasyonu, splinter hemoraji gibi tırnak bulguları saptanmıştır. Bunların %29.7'sinde en sık olarak pitting lezyonu gözlenmiştir. Saptadığımız tırnak tutulum oranı literatüre göre daha yüksek orandadır. Bu durum, klinik olarak şiddetli psoriyazis hasta popülasyonunun çalışmaya dahil edilmesiyle ilgilidir.

Çok uzun zamandır psoriyazis için çok fazla araştırma yapılmasına rağmen hastalık şiddetini belirleyen laboratuvar parametresi bulunmamaktadır. Hastalık şiddetinin belirlenmesinde psoriyazis lezyonundaki eritem, endurasyon, deskvamasyon oranı ve hastalığın vücutta kapladığı alan yüzdesi kullanılarak hesaplanan PAŞİ kullanılmaktadır. PASİ, yetişkin plak tipi psoriyazisinde güvenilir skora yöntemi. Psoriyazis plaklarının olduğu alanların yüzdesini ifade eden vücut yüzey alanı (VYA), PAŞİ'nin uygulanmadığı durumlarda kullanılabilecek daha basit bir ölçüm yöntemidir. Psoriyazisin vücudun görünür bölgelerini etkilemesinden dolayı hastalarda depresyon, içe çekinme, sosyal geri çekilme, anksiyete ve utanma görülebilir ve böylelikle yaşam kaliteleri yüksek derecede etkilenebilir. Son zamanlarda psoriyazisin yaşam kalitesi üzerine etkisini değerlendirmek için hasta tarafından değerlendirilen ölçekler de kullanılmaktadır ki bunların arasında en sık kullanılanı dermatoloji yaşam kalite indeksi (DYKİ) (118, 159). Bu çalışmada hastanın klinik şiddetinin değerlendirilmesi için tedavi öncesi ve tedavi sonrası PAŞİ, VYA ve DYKİ ölçekleri kullanılmıştır.

Sonuç olarak VYA'nın ≤ 10 , PAŞİ'nin ≤ 10 ve DYKİ'nin ≤ 10 olması durumunda psoriyazis hafif şiddetli olarak kabul görmektedir. Şiddetli plak psoriyaziste ise VYA > 10 , PAŞİ > 10 ve DYKİ > 10 olup hastalık daha yaygın ve daha şiddetli olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca VYA'nın ≤ 10 , PAŞİ'nin ≤ 10 ve DYKİ'nin < 10 olup

ancak psoriyazisin hasta üzerine bazı psikolojik ve fiziksel olumsuz etkilerin olması durumunda da hastalık orta-şiddetli psoriyazis olarak değerlendirilmektedir (123). Biz de çalışmamızda konvansiyonel tedavi ve probiyotik alan psoriyazis hastalarının tedavi öncesi ve tedavi sonrası klinik değerlendirmelerinin plasebo ile karşılaştırılmasında PAŞİ, VYA, DYKİ ölçeklerini kullandık.

Psoriyazisin konvansiyonel tedavisi topikal ve sistemik (asitretin, metotreksat, siklosporin-a) tedavilerini içermektedir. Sistemik tedavide kullanılan üç ilacın etkileri birbirine yakındır ve ilaçların rahatsız edici yan etkileri mevcuttur. Metotreksatın advers etkisi vakaların %10'undan fazlasını oluşturur, sık olarak mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir ve ek olarak karaciğer enzim artışı yapabilir. Asitretin ise teratojen olup, yine karaciğer enzimlerini ve kan lipid değerlerini arttırabilir, Siklosporin yan etkileri başlıca hipertansiyon ve böbrek yetmezliğidir (160). Naldi ve arkadaşlarına göre PAŞİ>10 olan orta ve şiddetli kronik psoriyazis hastaları sistemik konvansiyonel tedavileri almalıdır (161). Çalışmamızda probiyotik alan ve almayan iki grubun başlangıç PAŞİ değerleri sırasıyla $20,4 \pm 9,2$ ve $18,7 \pm 7,3$ 'tür. Hastalar orta- şiddetli kronik psoriyazis hasta grubundan seçilmiştir.

Disbiyozis, bağırsak mikrobiyotasındaki dengenin bozulmasıyla meydana gelir ve yapılan araştırmalar sonucunda bazı immün aracılı inflamatuvar hastalıkların gelişmesine yol açmaktadır. Bağırsak disbiyozunun immün sistemde anormalliğe yol açmasıyla beraber, deride işlev bozukluğuna yol açarak özellikle bazı inflamatuvar dermatozların oluşumuna yol açtığı düşünülmektedir (162).

Bağırsak ve deri mikrobiyata dengesinin inflamatuvar dermatozlar üzerine etkisi araştırıldığında en önemli madde olan probiyotik ve prebiyotikler akla gelir. Çalışmamızda kullandığımız probiyotikler uzun yıllardır hastalıklar üzerine etkisi araştırılan maddelerdir. Yeterli miktarda alındığında birçok sistemde faydası olan mikroorganizmalardır. Gastrointestinal immün sistem modülasyonu, bağırsak hareketlerinin doğru şekilde devam etmesi ve alerjik reaksiyonun inhibe edilmesi probiyotiklerin bilenen özellikleridir. Çoğu zaman konağın immün sistemini regüle ederek, immünoglobulin artışı yaparak veya mononükleer hücrelerin ve lenfositlerin etkisini aktive ederek konağı patojen bakterilerden korurlar (163, 164).

Probiyotiklerin psoriyazis hastalarında kullanılmasının, hastalığın tedavisinde yarar gösterebileceği önermesinin altında yatan fikri anlayabilmek için, intestinal sistem deri ve probiyotik arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmaların incelenmesi gerekmektedir.

Literatürde yapılan çalışmalara baktığımız zaman probiyotiklerin immun sistem üzerine etkilerinin bazıları şöyledir;

1. Toll like reseptör sinyal ileti yolağı üzerinden sitokin üretilmesine neden olur(165).
2. Laktobasiller: NO, PGE2, TNF- α and IL-6 üretiminin inhibe edilmesi (166).
3. Lactobacillus acidophilus: IL-8 ve TNF- α miktarını azaltarak antiinflamatuvar etki yapar (167).
4. Th1 hücresi tarafından salınan IFN γ gibi protektif sitokinlerin ve Th2 hücrelerinden salınan IL-4 gibi immun sistemi baskılayıcı sitokinlerin modülasyonuna sebep olurlar (168)
5. Bifidobacterium lactis: mukozal antikor cevabını arttırarak, tümör hücre ölümüne neden olarak, periferel kan hücrelerindeki monositlerin IFN-alfa salımına yol açarak ve patojenlere karşı fagositozu arttırarak immun sistem modülasyonu sağlar (169).
6. Streptococcus thermophilus: Antibakteriyel ve antioksidan özellik gösterirler, aynı zamanda bağırsaktaki fırsatçı patojen girişini önlerler. Aynı zamanda önemli bir etkisi de epidermisteki seramid düzeyini arttırarak St. korneum dayanıklılığını arttırır, bariyeri sağlamlaştırarak ısı ve UV ışınlarına karşı dayanıklı olmasını sağlar. Derinin sıvı kaybını önler (170).

Psoriyazis patogenezi, immun disregülasyon ile beraber özellikle keratinosit proliferasyonu ve farklılaşması ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan araştırmalar ile beraber immun ve patolojik mekanizma açıklanmaya çalışılmıştır. Psoriyazis hastalarının kanında TNF- α , IL-12, IL-23 ve IL-17 gibi inflamatuvar sitokinlerin arttığı gözlenmiştir (164). Buna dayanarak tedavide, yıllardır topikal ajanlar, metotreksat veya siklosporin gibi sistemik immünsüpresanlar, fototerapi ve son yıllarda IL-23, IL-17 veya TNF-alfa

etki eden biyolojik ajanlar kullanılmıştır (90). Bu ilaçlar genellikle topikal veya sistemik immünosupresanlardan daha güçlüdür bununla birlikte ekonomik maliyeti yüksektir. Daha önemlisi de hepatit B ve tüberküloz gibi bazı enfeksiyöz durumlara yol açabilecek önemli yan etkilere sahiptirler (164). Ramirez-Bosca ve ark.'nın yaptığı bir araştırmada psoriyazisli hastalardan alınan periferik kan örneklerinde bakteriyel DNA'nın varlığı gösterilmiştir. Buna ek olarak altta yatan enfeksiyöz bir durum olmadan; TNF- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12 gibi psoriyazis patogeneğinde rol oynayan inflamatuvar mediyatörlerin kan değerlerinde artış olduğu bulunmuştur (171). Bu durum, bağırsak lümeninden bakteriyel translokasyon olarak açıklanmıştır ve ilk olarak Crohn hastalığı, hepatik siroz gibi barsak lümenini etkileyen hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (164).

Son araştırmalarda mikrobiyom çeşitliliğinin önemi, deri ve bağırsak mikrobiyotası ile atopik dermatit, akne, rosacea ve psoriyazis gibi dermatolojik hastalıkları arasındaki bağlantı açıklanmaya çalışılmıştır. Bu araştırmalarla ilişkili olarak dermatolojik hastalıkların tedavisinde probiyotik kullanımının faydası da araştırılmıştır (172). Literatüre bakıldığında atopik dermatit hastaları ile yapılan bir çalışmada, 8 hafta boyunca hastalara *L. paracasei* Lpc-37, *L. acidophilus* 74-2 ve *B. animalis* subsp. *lactis* DGCC420 (*B. lactis* 420) suşları verilerek tedavi öncesi ve sonrası SCORAD değerlerine bakılmıştır. Tedavi sonrası SCORAD indeksi, probiyotik grubunda %15.5, kontrol grubunda ise %8 oranında azalmıştır (173). Akne tedavisinde probiyotiklerin faydasını araştırmaya yönelik ise, hafif ila orta şiddette akne vulgarisli 45 kadın hasta ile yapılan randomize kontrollü bir çalışmada 12 hafta boyunca bir gruba sadece probiyotik, bir gruba sadece minosiklin, bir gruba ise probiyotik ve minosiklin tedavisi verildi. Her 3 grubunda 12. hafta sonunda inflamatuvar lezyon sayısında azalma olduğu gözlemlendi. Sadece probiyotik alan hastalar sadece minosiklin tedavisi alan hastalarla karşılaştırıldığında ise probiyotik alan hastalardaki lezyon sayısında daha büyük bir düşüş olduğu saptandı. Hem minosiklin hem de probiyotik ile kombine tedavi alan hastalarda ise diğer gruplara kıyasla önemli ölçüde iyileşme saptandı (5).

Son zamanlarda yapılan araştırmalar sonuçta bağırsak mikrobiyomu ve psoriyazis arasındaki ilişki netleşmiştir (164). Bu ilişki psoriyazis hastalarının

tedavisinde probiyotik kullanımının önünü açmıştır. Fakat bu konudaki klinik çalışmaların azlığından dolayı bilgilerimiz yetersiz kalmıştır. Yapılan az çalışmalardan biri de probiyotik ajan olan Bifidobacterium infantis 35624 ile beslenen psoriyazis, ülseratif kolit, kronik yorgunluk sendromunu içeren üç hastalık grubundaki hastaların inflamatuvar belirteç düzeyinin plasebo ile karşılaştırılması ile olmuştur (5). Groeger ve ark.'nın yaptığı çalışmada 26 psoriazis hastasının bir bölümüne sekiz hafta boyunca probiyotik verilmiş ve plasebo ile karşılaştırılmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında psoriyazis hastalarının bazal CRP, IL-6, TNF-alfa gibi inflamatuvar belirteçlerin değerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. 8 haftalık tedaviden sonra, psoriyazis hastalarının CRP düzeyi plasebo ile karşılaştırıldığında ($p = 0.0425$) ve başlangıç ile karşılaştırıldığında ($p = 0.0161$) önemli ölçüde azaldığı bulunmuştur, TNF-a düzeyinin de aynı şekilde 8 haftalık tedaviden sonra, başlangıç ($p = 0.0269$) ve plasebo ($p = 0.0405$) ile karşılaştırıldığında önemli düzeyde azaldığı saptanmıştır. Yapılan bu çalışmada IL-6 düzeylerinde ise herhangi bir fark gözlenmediği bulunmuştur(149). Çalışmamızda ise daha çok klinik ölçüm belirteçleri kullanılmış olup hastaların CRP ve TNF-alfa gibi belirteçlerini incelemek.

7.1. PAŞİ'NİN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda 50 hastadan oluşan ve probiyotik alan grup-1 hastaların tedavi öncesi PAŞİ değeri ortalaması $20,4 \pm 9,2$, 50 hastadan oluşan probiyotik almayan grup-2 hastaların PAŞİ değeri ortalaması $18,7 \pm 7,3$ olarak hesaplandı, aynı şekilde tedavi sonrası 12. haftadaki PAŞİ değerleri ortalaması sırasıyla $7,5 \pm 5,7$, $11,0 \pm 4,7$ olarak hesaplandı. Tedavi öncesi PAŞİ ortalaması orta-şiddetli hastalığı gösterirken 12.haftadaki PAŞİ ortalama değeri hafif hastalığı göstermekteydi. Her iki grupta da yapılan istatistiksel değerlendirmede tedavi öncesi ile tedavi sonrası 12.hafta karşılaştırıldığında PAŞİ'de azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Her iki grupta da başlangıç PAŞİ değerleri daha yüksek bulundu. Ayrıca probiyotik alan ($61,8 \pm 23,6$) ve probiyotik almayan ($40,8 \pm 13,2$) gruptaki tedavi öncesi ve 12. hafta PAŞİ değeri değişim yüzdeleri karşılaştırıldığında anlamlı olarak fark bulundu ($p=0,00$). Probiyotik grubundaki PAŞİ değişim yüzdesi daha yüksek bulundu.

Psoriyazis hastalarının tedavisinde probiyotik kullanımı ile ilgili klinik çalışmalar çok azdır ve şu ana kadar tek bir klinik çalışma yapılmıştır. Navarro-Lopez

ve ark.(164)'nın yaptığı bu çalışma 90 kişilik çift kör randomize kontrollü bir çalışmada; probiyotik alan ve almayan 18-70 yaş arası, PAŞİ>6 orta-şiddetli psoriyazis hasta popülasyonu kullanılmıştır. Popülasyondaki hastaların 46'sı topikal tedaviye ek olarak Bifidobacterium longum CECT 7347, B. lactis CECT 8145 ve Lactobacillus rhamnosus CECT içeren oral probiyotik kapsül kullanmıştır. 12 haftalık bu klinik çalışmanın sonucunda bu probiyotik karışımının, topikal kortikosteroid ile birlikte yardımcı tedavi olarak uygulandığında psoriyazis şiddetini azaltmada faydalı olduğu saptanmıştır. 12 haftalık izlemin sonunda ortalama PAŞİ değeri değişimi, probiyotik grubundaki hastalarda, plasebo grubundakilere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (%66,7'ye karşı %45,2). Çalışmamızda ise PAŞİ >10 olan topikal tedaviye yanıtız, sistemik konvansiyonel tedavi alan orta şiddetli psoriyazis hasta popülasyonu kullanılmıştır ve Navarro-Lopez ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak probiyotik alan hastalardaki PAŞİ değişim yüzdesi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda her iki gruptaki konvansiyonel tedavi alan tüm ilaçlarda, gruplar arasında PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ($p>0,05$) bulduk. Ayrıca grup içi karşılaştırmalarda konvansiyonel tedavi için kullanan ilaçlar arasında, PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ($p>0,05$) bulduk.

Her iki gruptaki hastaların 12. haftalık PAŞİ ortalamalarını grup içi alınan konvansiyonel tedaviye göre değerlendirdiğimizde; probiyotik grubundaki asitretin, siklosporin ve metotreksat hastalarının değerleri sırasıyla $6,3 \pm 3,6/9,4 \pm 5,1/7,0 \pm 6,8$ olarak bulundu, probiyotik almayan grupta ise sırasıyla $10,8 \pm 5,3/10,8 \pm 5,1/11,3 \pm 4,3$ hesaplandı. Gruplar arası ilaçların tedavi sonuçlarını karşılaştırdığımızda; metotreksat ve asitretin alan probiyotik grubundaki hastalar ile 2. gruptaki metotreksat ve asitretin alan hastaların PAŞİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulduk ($p<0,05$) ve probiyotik grubundaki hastaların PAŞİ sonuçlarının daha düşük olduğunu saptadık. Fakat 1. ve 2. grupta siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ($p>0,05$) sonucuna vardık. Özellikle probiyotik alan bazı siklosporin hastalarının 4. ve 8. Hafta kontrol muayeneleri sırasında lezyonlarının alevlenme gösterdiğini ve hastanın ilaca uyumunu zorlaştırdığına tanık olduk. Bunun sonucunda sikloporin ve probiyotik kullanan

hastaların sadece siklosporin alan hastalara göre klinik olarak anlamlı bir fark görmedik. Literatürde probiyotiklerin siklosporin, takrolimus, azatioprin ve kemoterapötik ajanlar gibi immünoşüpresif ajan kullanan kişilerde dikkatli kullanılması gerektiği vurgulanmıştır. Çünkü ağır immünoşüpresif durumdaki hastada enfeksiyona veya patojenik kolonizasyona neden olabileceği düşünülmüştür (174). Biz de çalışmamızdaki klinik sonuçlar ile beraber değerlendirdiğimizde siklosporin alan hastalarda probiyotik kullanırken dikkatli olunması gerektiğini düşünüyoruz.

Vijayashankar ve ark.'nın yaptığı bir olgu sunumunda, 47 yaşında şiddetli yaygın püstüler psoriyazisi olan bir kadın hastaya probiyotik (*Lactobacillus sporogenes*) verilerek tedaviye faydası değerlendirilmiştir. Hasta öncesinde sistemik steroid, dapson ve metotreksat kullanmış fakat bu tedavilere cevap vermediği gözlenmiştir. Tedavilere yanıtız hastanın tedavileri kesilip probiyotik verilmiş ve 15 gün sonrasında hastanın ateşinin düştüğü ve lezyonlarının azaldığı gözlenmiştir. 6 ay boyunca probiyotik kullanan hastanın püstüler lezyonlarının belirgin azaldığı saptanmıştır(175). Yapılan hayvan çalışmalarında probiyotik verilen deneklerin deri plaklarında IL-23/IL-17A eksenile ilişkili sitokinlerin (IL-23, IL-17A/F ve IL-22) ayrıca IL-6 ve TNF- α gibi inflamatuvar belirteçlerin üretimini azaldığı ve IL-17/IL-22 salgılayan CD4⁺ splenositlerde bu sitokinlerin yapımını azaldığı fark edilmiştir (150). Yapılan bu çalışmalara ve psoriyazis immün patogeneze dayanarak; probiyotiklerin psoriyazis patogenezinde yer alan IL-23/IL-17A yolağı dahil TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin düzeyini düşürerek antiinflamatuvar etki ederek klinik iyileşmeyi sağladığını düşünüyoruz.

7.2. VYA'NIN KARŞILAŞTIRILMASI

Vücut yüzey alanı (VYA); psoriyazis klinik şiddetini değerlendiren en basit ve kolay ölçümlerden biridir. Probiyotik grubundaki başlangıç VYA ortalama değerleri asitretin, siklosporin, metotreksat hastaları için sırasıyla $28,7 \pm 19,9/20,1 \pm 8,7/27,4 \pm 20,5$, diğer gruptaki VYA ortalama değerleri sırasıyla $22,7 \pm 11,8/22,7 \pm 11,8/26,8 \pm 13,2$ olarak hesapladık. Çalışmamızda her iki grubu tedavi öncesi VYA açısından karşılaştırdığımızda her iki grup arasında ve konvansiyonel tedavi başlanan siklosporin hariç tüm ilaçlarda, gruplar arasında VYA değerleri yönünden istatistiksel

olarak anlamlı bir fark olmadığını ($p>0,05$) bulduk. Fakat siklosporin alan gruplar arasında anlamlı bir fark olup 2. Grup hastalarda VYA daha yüksek ölçüldü.

Çalışmamızda her iki grup ve ilaç grupları için tedavi sonrası 12. Hafta VYA değerleri, tedavi öncesi VYA değerleri ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$) ve başlangıç VYA değerlerinin daha yüksek olduğunu saptadık. Probiyotik grubundaki tedavi sonrası 12. hafta VYA ortalama değerleri asitretin, siklosporin, metotreksat hastaları için sırasıyla $8,6 \pm 5,5/10,9 \pm 6,6/10,4 \pm 13,0$, diğer gruptaki VYA ortalama değerleri sırasıyla $14,3 \pm 8,8/17,7 \pm 12,0/17,2 \pm 9,4$ olarak hesapladık. Hastaların 12. Hafta ölçülen VYA ortalamaları her iki grup arasında ve aynı ilacı kullanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığını bulduk ($p>0,05$). Fakat tedavi öncesi ve sonrası değişim oranları hesaplandığında asitretin ve metotreksat alan hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulduk. 1. Grup hastalardaki değişim oranı daha yüksekti. Bunun probiyotik kullanımının tedaviye verdiği katkının klinik yansımaları gösteren bir durum olduğunu düşünüyoruz.

7.3. DYKİ DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dermatoloji Yaşam Kalite indeksi (DYKİ), dermatolojik hastalıkların hasta üzerindeki psikolojik ve çevresel etkilerini değerlendirmek için sıklıkla kullanılan ölçeklerden biridir. Bizim çalışmamızda her iki gruptaki başlangıç DYKİ ortalamalarını; probiyotik grubundaki asitretin, siklosporin, metotreksat hasta grupları için sırasıyla $19,2 \pm 3,0/18,5 \pm 2,3/19,4 \pm 2,8$, ikinci grubun ortalamalarını ise sırasıyla $18,7 \pm 2,8/21,9 \pm 4,6/20,2 \pm 4,2$ olarak hesapladık. Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulduk fakat Siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), 2. gruptaki hastaların değerlerinin daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızda her iki gruptaki tedavi sonrası 12. hafta DYKİ ortalamalarını; probiyotik grubundaki asitretin, siklosporin, metotreksat hasta grupları için sırasıyla $4,1 \pm 3,8/9,5 \pm 6,3/5,1 \pm 5,8$, ikinci grubun ortalamalarını ise sırasıyla $10,7 \pm 3,9/10,4 \pm 4,8/11,5 \pm 3,8$ olarak hesapladık.

12. hafta sonunda her iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda; siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p>0,05$) bulunurken, Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), 2. grup hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca probiyotik grubundaki hastalarda, ilaç grupları arasında DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p<0,05$), Siklosporin kullanılan hastaların DKYİ değerlerinin diğer ilaçları kullanan hastalardan daha yüksek olduğunu saptadık.

Sonuç olarak DYKİ psoriyazis hastalarının psikolojik olarak iyilik halini ve dolaylı olarak klinik iyilik halini yansıttığı için ortaya çıkan sonuçlar probiyotik tedavisinin hastalık tedavisinde faydalı etkilerinin olduğunu göstermekte ayrıca literatür bilgileri ile uyushmaktadır.

7-SONUÇLAR

Orta- şiddetli kronik plak psoriyazis hastalarında yaptığımız çift kör plasebo kontrollü çalışmada, probiyotik verilen grup ile plasebo grubu arasındaki klinik etkinliğinin karşılaştırılması değerlendirildi.

18-70 yaş arası psoriyazis hasta popülasyonunda yapılan hastalarımızın yaş ortalaması $35,7 \pm 10,9$ olduğu saptanmıştır. Saptadığımız yaş aralığı literatür ile uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda erkek ve kadın hasta sayısı oranı literatüre benzerlik gösterip eşit çıkmıştır. Olguların hastalık süresi değerlendirildiğinde ortalama olarak $11,3 \pm 7,9$ olduğunu saptadık. Hastalarımızın 72'si evli, 28'i bekârdı.

Hastalarımızın %29'unda birinci ve ikinci derece yakınlarında aile öyküsü olduğu saptadık. Bu aran bazı literatür çalışmaları ile benzerlik göstermekte fakat bazı çalışmalar ile farklılık göstermektedir.

Hastalarımızın %34'ünde ek hastalık mevcut olup bunların %14,7'sinde migren en sık hastalık olarak saptadık. ek olarak %11,7 psoriyatik artrit, %8 guatr, %5 diyabet, %5 hipertansiyon sık eşlik eden diğer hastalıklardı. Bu saptamalar literatürdeki bilgiler ile net olarak uyuşmamaktadır.

Olguların %48'i aktif olarak sigara kullanmaktaydı. Ek olarak hastalarımızın %94'ünde net olarak tetikleyici etken olarak stres varlığı saptandı. Hastaların çoğu stres faktörü ile lezyonlarının alevlendiğini belirtti.

Hastalarımızın %4'ü psoriyatik artrit tanısıyla takip edilmekteydi. Ayrıca hastaların artrit/artralji semptomları sorgulandığında hastaların %27'sinde pozitif semptomlar olduğu saptandı. Bu saptamalar literatür ile uygunluk göstermektedir.

Hastaları tırnak tutulumu açısından değerlendirdiğimizde %47'sinde tırnak tutulumunun olduğu ve bunların %29,7'sinde en sık bulgu olarak pitting gözlemlendi. Tırnak tutulumu literatür bilgilerinde daha yüksek oranda saptandı, ek olarak en sık görülen bulgunun pitting olması literatür ile uygunluk göstermiştir.

Her iki gruptaki PAŞİ değerlerine bakıldığında; her iki grupta da tedavi öncesi ile tedavi sonrası (12.hafta) PAŞİ değerleri karşılaştırıldığında PAŞİ’de azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Her iki grupta da başlangıç PAŞİ değerleri daha yüksek bulundu.

Gruplar arası ilaçların tedavi sonuçlarını karşılaştırdığımızda; metotreksat ve asitretin alan probiyotik grubundaki hastalar ile 2. gruptaki metotreksat ve asitretin alan hastaların PAŞİ değerleri arasında anlamlı bir fark bulduk ($p < 0,05$) ve probiyotik grubundaki hastaların PAŞİ sonuçlarının daha düşük olduğunu saptadık. Fakat 1. ve 2. grupta siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında PAŞİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) sonucuna vardık. Ayrıca siklosporin alan probiyotik grubundaki hastalarda 4. Ve 8. Hafta muayenelerinde lezyonlarda alevlenmeler tespit ettik.

Hastaların VYA’larına baktığımızda; 12. Hafta ölçülen VYA ortalamaları her iki grup arasında ve aynı ilacı kullanan hasta grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı bir fark olmadığını bulduk ($p > 0,05$). Fakat tedavi öncesi ve sonrası değişim oranları hesaplandığında asitretin ve metotreksat alan hasta grupları arasında anlamlı bir fark bulduk. 1. Grup hastalardaki değişim oranı daha yüksek olarak değerlendirdik.

Hastaların DYKİ değerlerine baktığımızda; 12. Haftanın sonunda her iki grup arasında yapılan karşılaştırmalarda; siklosporin kullanılan hastalarda, gruplar arasında DYKİ değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı ($p > 0,05$) bulunurken, Asitretin ve Metotreksat kullanılan hastalarda, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu ($p < 0,05$), 2. grup hastaların değerlerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Sonuç olarak, orta-şiddetli konvansiyonel tedavi alan kronik plak psoriyazisli hastalarda; probiyotik ilavesinin plasebo’ya göre klinik ve antiinflamatuvar etkinliğini değerlendirmeye çalıştık ve özellikle metotreksat ve asitretin hasta grubunda probiyotik kullanımının tedaviye pozitif yönde olan katkısını PAŞİ, VYA, DYKİ gibi klinik şiddet skorlarıyla karşılaştırarak plaseboya göre etkili olduğunu gözlemledik.

KAYNAKÇA

1. Queiro R, Tejon P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology* (Oxford, England). 2014;53(7):1178-85.
2. Spah F. Inflammation in atherosclerosis and psoriasis: common pathogenic mechanisms and the potential for an integrated treatment approach. *The British journal of dermatology*. 2008;159 Suppl 2:10-7.
3. Sikar Akturk A, Ozdogan HK, Bayramgurler D, Cekmen MB, Bilen N, Kiran R. Nitric oxide and malondialdehyde levels in plasma and tissue of psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(7):833-7.
4. Fuchs-Tarlovsky V, Marquez-Barba MF, Sriram K. Probiotics in dermatologic practice. *Nutrition* (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2016;32(3):289-95.
5. Notay M, Foolad N, Vaughn AR, Sivamani RK. Probiotics, Prebiotics, and Synbiotics for the Treatment and Prevention of Adult Dermatological Diseases. *American journal of clinical dermatology*. 2017;18(6):721-32.
6. Alesa DI, Alshamrani HM, Alzahrani YA, Alamssi DN, Alzahrani NS, Almohammadi ME. The role of gut microbiome in the pathogenesis of psoriasis and the therapeutic effects of probiotics. *Journal of family medicine and primary care*. 2019;8(11):3496-503.
7. Di Meglio P, Villanova F, Nestle FO. Psoriasis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*. 2014;4(8).
8. Holubar K. Psoriasis--100 years ago. *Dermatologica*. 1990;180(1):1-4.
9. Parisi R, Symmons DP, Griffiths CE, Ashcroft DM. Global epidemiology of psoriasis: a systematic review of incidence and prevalence. *The Journal of investigative dermatology*. 2013;133(2):377-85.
10. Furue M, Kadono T. Psoriasis: Behind the scenes. *The Journal of dermatology*. 2016;43(1):4-8.
11. Yayli S, Topbas M, Aksu Arica D, Tuğcigil S, Çapkın E, Bahadır S. The prevalence of psoriasis in Trabzon. *TURKDERM*. 2016;50:141-4.
12. McDonald I, Connolly M, Tobin AM. A review of psoriasis, a known risk factor for cardiovascular disease and its impact on folate and homocysteine metabolism. *Journal of nutrition and metabolism*. 2012;2012:965385.
13. Petronic-Rosic V, Basko-Plluska J. Psoriasis: Epidemiology, natural history and differential diagnosis. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2012;2:67.
14. Raychaudhuri SK, Maverakis E, Raychaudhuri SP. Diagnosis and classification of psoriasis. *Autoimmunity Reviews*. 2014;13(4):490-5.
15. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *The New England journal of medicine*. 2009;361(5):496-509.

16. Ergun T. Etiopathogenesis of Psoriasis. *TURKDERM - Turkish Archives of Dermatology and Venereology*. 2008;42(0):18-22.
17. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(12).
18. Harari M, Czarnowicki T, Fluss R, Ruzicka T, Ingber A. Patients with early-onset psoriasis achieve better results following Dead Sea climatotherapy. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2012;26(5):554-9.
19. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2015;33(1):1-11.
20. Akarsu S, Ýlknur T, Canbaz Avcý C, Çarpanbalý S, Özbađçývan Ö, Fetil E, et al. Genitourinary Infections in Female Patients with Psoriasis: Demographic and Clinical Features. *TURKDERM*. 2011;45(4):174-8.
21. Pivarcsi A, Stahle M, Sonkoly E. Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis--a key to solve the puzzle of missing heritability? *Experimental dermatology*. 2014;23(9):620-4.
22. Sonkoly E, Stahle M, Pivarcsi A. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation. *Clinical and experimental dermatology*. 2008;33(3):312-5.
23. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):606-15.
24. Telfer NR, Chalmers RJ, Whale K, Colman G. The role of streptococcal infection in the initiation of guttate psoriasis. *Archives of dermatology*. 1992;128(1):39-42.
25. Morar N, Willis-Owen SA, Maurer T, Bunker CB. HIV-associated psoriasis: pathogenesis, clinical features, and management. *The Lancet Infectious diseases*. 2010;10(7):470-8.
26. Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *American journal of clinical dermatology*. 2000;1(3):159-65.
27. Dogramaci AC, Balci DD, Celik E. Vitiligo coexistent with psoriasis: four case reports and review of the literature/Vitiligo ve psoriiazis birlikteligi: dort olgu sunumu ve literaturun gozden gecirilmesi. *Turkish Journal of Dermatology*. 2009;22+.
28. Gupta AK, Batra R, Bluhm R, Boekhout T, Dawson TL, Jr. Skin diseases associated with *Malassezia* species. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(5):785-98.
29. Karadag F, Oguzhanoglu N, Özdel O, Duygulu S, Kaçar N. Psychodrama in patients with psoriasis: Stress and coping. *Anadolu Psikiyatri Dergisi*. 2010;11:220-7.
30. Hoffman MB, Farhangian M, Feldman SR. Psoriasis during pregnancy: characteristics and important management recommendations. *Expert review of clinical immunology*. 2015;11(6):709-20.

31. Barrea L, Savanelli MC, Di Somma C, Napolitano M, Megna M, Colao A, et al. Vitamin D and its role in psoriasis: An overview of the dermatologist and nutritionist. *Reviews in endocrine & metabolic disorders*. 2017;18(2):195-205.
32. Gürer MA, Gökalp H. Psoriasis and Obesity. *TURKDERM*. 2012;46(1):3-6.
33. Ricketts JR, Rothe MJ, Grant-Kels JM. Nutrition and psoriasis. *Clinics in dermatology*. 2010;28(6):615-26.
34. Rutter K, Watson R, Cotterell L, Brenn T, Griffiths C, Rhodes L. Severely Photosensitive Psoriasis: A Phenotypically Defined Patient Subset. *The Journal of investigative dermatology*. 2009;129:2861-7.
35. Rajguru JP, Maya D, Kumar D, Suri P, Bhardwaj S, Patel ND. Update on psoriasis: A review. *Journal of family medicine and primary care*. 2020;9(1):20-4.
36. Galadari I, Sharif MO, Galadari H. Psoriasis: a fresh look. *Clinics in dermatology*. 2005;23(5):491-502.
37. Kaffenberger BH, Wong HK, Jarjour W, Andritsos LA. Remission of psoriasis after allogeneic, but not autologous, hematopoietic stem-cell transplantation. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2013;68(3):489-92.
38. Hugh JM, Weinberg JM. Update on the pathophysiology of psoriasis. *Cutis*. 2018;102(5s):6-12.
39. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nature communications*. 2014;5:5621.
40. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Seminars in immunopathology*. 2016;38(1):11-27.
41. Gambichler T, Kobus S, Kobus A, Tigges C, Scola N, Altmeyer P, et al. Expression of antimicrobial peptides and proteins in etanercept-treated psoriasis patients. *Regulatory peptides*. 2011;167(2-3):163-6.
42. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and functions of inflammasomes. *Cell*. 2014;157(5):1013-22.
43. Galbraith GMP. Interleukin-22, a TH17 cytokine, mediates IL-23-induced dermal inflammation and acanthosis. *Yearbook of Dermatology and Dermatologic Surgery*. 2008;2008:86-7.
44. Baliwag J, Barnes DH, Johnston A. Cytokines in psoriasis. *Cytokine*. 2015;73(2):342-50.
45. Ortonne JP. Recent developments in the understanding of the pathogenesis of psoriasis. *The British journal of dermatology*. 1999;140 Suppl 54:1-7.
46. Kangle S, Amladi S, Sawant S. Scaly signs in dermatology. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2006;72(2):161-4.
47. Cohen SN, Baron SE, Archer CB. Guidance on the diagnosis and clinical management of psoriasis. *Clinical and experimental dermatology*. 2012;37 Suppl 1:13-8.

48. Sagi L, Trau H. The Koebner phenomenon. *Clinics in dermatology*. 2011;29(2):231-6.
49. Sarac G, Koca TT, Baglan T. A brief summary of clinical types of psoriasis. *Northern clinics of Istanbul*. 2016;3(1):79-82.
50. Christophers E. Psoriasis--epidemiology and clinical spectrum. *Clinical and experimental dermatology*. 2001;26(4):314-20.
51. Elder JT, Nair RP, Voorhees JJ. Epidemiology and the genetics of psoriasis. *The Journal of investigative dermatology*. 1994;102(6):24s-7s.
52. Ko HC, Jwa SW, Song M, Kim MB, Kwon KS. Clinical course of guttate psoriasis: long-term follow-up study. *The Journal of dermatology*. 2010;37(10):894-9.
53. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clinics in dermatology*. 2008;26(5):448-59.
54. Dhir V, Aggarwal A. Psoriatic arthritis: a critical review. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2013;44(2):141-8.
55. Ruderman EM, Tambar S. Psoriatic arthritis: prevalence, diagnosis, and review of therapy for the dermatologist. *Dermatologic clinics*. 2004;22(4):477-86, x.
56. Tillett W, Costa L, Jadon D, Wallis D, Cavill C, McHugh J, et al. The CLASsification for Psoriatic ARthritis (CASPAR) Criteria - A Retrospective Feasibility, Sensitivity, and Specificity Study. *The Journal of rheumatology*. 2011;39:154-6.
57. Shah M, Al Aboud DM, Crane JS, Kumar S. Pustular Psoriasis. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing
StatPearls Publishing LLC.; 2020.
58. Kulluk P, Utas S. Diagnose and treatment of nail psoriasis/Psoriatic tirnak tani ve tedavisi. *Turkish Journal of Dermatology*. 2009;83+.
59. Klaassen KM, van de Kerkhof PC, Pasch MC. Nail Psoriasis, the unknown burden of disease. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2014;28(12):1690-5.
60. Lai YC, Yew YW. Psoriasis and uric acid: a population-based cross-sectional study. *Clinical and experimental dermatology*. 2016;41(3):260-6.
61. Borges-Costa J, Silva R, Goncalves L, Filipe P, Soares de Almeida L, Marques Gomes M. Clinical and laboratory features in acute generalized pustular psoriasis: a retrospective study of 34 patients. *American journal of clinical dermatology*. 2011;12(4):271-6.
62. De Rosa G, Mignogna C. The histopathology of psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:46-8.
63. Balato N, Di Costanzo L, Balato A. Differential diagnosis of psoriasis. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2009;83:24-5.

64. Teran CG, Teran-Escalera CN, Balderrama C. A severe case of erythrodermic psoriasis associated with advanced nail and joint manifestations: a case report. *Journal of medical case reports*. 2010;4:179.
65. Ly K, Beck KM, Smith MP, Thibodeaux Q, Bhutani T. Diagnosis and screening of patients with generalized pustular psoriasis. *Psoriasis (Auckland, NZ)*. 2019;9:37-42.
66. Mason AR, Mason J, Cork M, Dooley G, Edwards G. Topical treatments for chronic plaque psoriasis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2009(2):Cd005028.
67. Ibrahim S, Amer A, Nofal H, Abdellatif A. Practical compendium for psoriasis management. *Dermatologic therapy*. 2020;33(2):e13243.
68. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;60(4):643-59.
69. Uva L, Miguel D, Pinheiro C, Antunes J, Cruz D, Ferreira J, et al. Mechanisms of action of topical corticosteroids in psoriasis. *International journal of endocrinology*. 2012;2012:561018.
70. Joe EK. Cushing syndrome secondary to topical glucocorticoids. *Dermatology online journal*. 2003;9(4):16.
71. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 2. Systemic therapies. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2001;45(5):649-61; quiz 62-4.
72. Van de Kerkhof PC. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2015;33(1):73-7.
73. Nur B, Karaguzel G, Türkkahraman D, Akçurin S, Bircan I. Iatrogenic Cushing syndrome secondary to topical steroids: A report of two cases. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi*. 2007;50:125-8.
74. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and emollients and their role in the therapy of psoriasis: a systematic review. *Dermatology and therapy*. 2015;5(1):1-18.
75. Kamili Q, Menter A. Topical Treatment of Psoriasis. Current problems in dermatology. 2009;38:37-58.
76. Afifi T, de Gannes G, Huang C, Zhou Y. Topical therapies for psoriasis: evidence-based review. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2005;51:519-25.
77. Duvic M, Nagpal S, Asano AT, Chandraratna RA. Molecular mechanisms of tazarotene action in psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1997;37(2 Pt 3):S18-24.
78. Wang C, Lin A. Efficacy of topical calcineurin inhibitors in psoriasis. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2014;18(1):8-14.

79. Kostovic K, Pasić A. Phototherapy of Psoriasis: Review and Update. *Acta dermatovenerologica Croatica : ADC*. 2004;12:42-50.
80. Rácz E, Prens E. Phototherapy and Photochemotherapy for Psoriasis. *Dermatologic clinics*. 2014;33.
81. Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, Nast A, et al. European S3-guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2009;23 Suppl 2:1-70.
82. Lebwohl M, Ting PT, Koo JY. Psoriasis treatment: traditional therapy. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2:ii83-6.
83. Farahnik B, Nakamura M, Singh RK, Abrouk M, Zhu TH, Lee KM, et al. The Patient's Guide to Psoriasis Treatment. Part 2: PUVA Phototherapy. *Dermatology and therapy*. 2016;6(3):315-24.
84. Martin G, Young M, Aldredge L. Recommendations for Initiating Systemic Therapy in Patients with Psoriasis. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2019;12(4):13-26.
85. Amatore F, Villani AP, Tauber M, Viguier M, Guillot B. French guidelines on the use of systemic treatments for moderate-to-severe psoriasis in adults. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2019;33(3):464-83.
86. Kolios AGA, Yawalkar N, Anliker M, Boehncke WH, Borradori L, Conrad C, et al. Swiss S1 Guidelines on the Systemic Treatment of Psoriasis Vulgaris. *Dermatology*. 2016;232(4):385-406.
87. Mikhaylov D, Hashim PW, Nektalova T, Goldenberg G. Systemic Psoriasis Therapies and Comorbid Disease in Patients with Psoriasis: A Review of Potential Risks and Benefits. *The Journal of clinical and aesthetic dermatology*. 2019;12(6):46-54.
88. Singh RK, van Haandel L, Kiptoo P, Becker ML, Siahaan TJ, Funk RS. Methotrexate disposition, anti-folate activity and efficacy in the collagen-induced arthritis mouse model. *European journal of pharmacology*. 2019;853:264-74.
89. Dogra S, Mahajan R. Systemic methotrexate therapy for psoriasis: past, present and future. *Clinical and experimental dermatology*. 2013;38(6):573-88.
90. Nast A, Boehncke WH, Mrowietz U, Ockenfels HM, Philipp S, Reich K, et al. S3 - Guidelines on the treatment of psoriasis vulgaris (English version). Update. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft = Journal of the German Society of Dermatology : JDDG*. 2012;10 Suppl 2:S1-95.
91. Lee CS, Koo J. A review of acitretin, a systemic retinoid for the treatment of psoriasis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2005;6(10):1725-34.
92. Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bellia G, Chimenti S, Colombo D, et al. Consensus on the use of cyclosporine in dermatological practice. Italian Consensus Conference. *Giornale italiano di dermatologia e venereologia :*

- organo ufficiale, Società italiana di dermatologia e sifilografia. 2014;149:607-25.
93. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian journal of dermatology, venereology and leprology*. 2009;75(6):638.
 94. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009;61(3):451-85.
 95. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: case-based presentations and evidence-based conclusions. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(1):137-74.
 96. Dauden E, Sanchez-Peinado C, Ruiz-Genao D, Garcia FVM, Onate MJ, Garcia-Diez A. Plasma trough levels of mycophenolic acid do not correlate with efficacy and safety of mycophenolate mofetil in psoriasis. *The British journal of dermatology*. 2004;150(1):132-5.
 97. Ronholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11).
 98. Dubois Declercq S, Pouliot R. Promising new treatments for psoriasis. *TheScientificWorldJournal*. 2013;2013:980419.
 99. Rønholt K, Iversen L. Old and New Biological Therapies for Psoriasis. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(11).
 100. Bahner J, Cao L, Korman N. Biologics in the management of psoriasis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*. 2009;2:111-28.
 101. Karasulu HY, Gundogdu E, Baspinar Y. Biological Treatment of Psoriasis. *Clinical Medicine Insights: Dermatology*. 2013:19.
 102. Blauvelt A, Prinz JC, Gottlieb AB, Kingo K, Sofen H, Ruer-Mulard M, et al. Secukinumab administration by pre-filled syringe: efficacy, safety and usability results from a randomized controlled trial in psoriasis (FEATURE). *The British journal of dermatology*. 2015;172(2):484-93.
 103. Yang E, Beck K, Liao W. Secukinumab in the treatment of psoriasis: patient selection and perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2018;Volume 8:75-82.
 104. Ixekizumab for psoriasis. *Australian prescriber*. 2018;41(1):27-8.
 105. Gaffen SL. Structure and signalling in the IL-17 receptor family. *Nature reviews Immunology*. 2009;9(8):556-67.
 106. Puig L. Brodalumab: The first anti-IL-17 receptor agent for psoriasis. *Drugs of Today*. 2017;53:283.

107. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):377-90.
108. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Implications for management. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2017;76(3):393-403.
109. Günaydın A, Aytimur D, Özdemir F. Psoriasis and metabolic syndrome. *TURKDERM*. 2014;48(2):95-9.
110. Sterry W, Strober BE, Menter A. Obesity in psoriasis: the metabolic, clinical and therapeutic implications. Report of an interdisciplinary conference and review. *The British journal of dermatology*. 2007;157(4):649-55.
111. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *Jama*. 2014;311(5):507-20.
112. Qureshi AA, Choi HK, Setty AR, Curhan GC. Psoriasis and the risk of diabetes and hypertension: a prospective study of US female nurses. *Archives of dermatology*. 2009;145(4):379-82.
113. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased risk of diabetes mellitus and likelihood of receiving diabetes mellitus treatment in patients with psoriasis. *Archives of dermatology*. 2012;148(9):995-1000.
114. Tesmer LA, Lundy SK, Sarkar S, Fox DA. Th17 cells in human disease. *Immunological reviews*. 2008;223:87-113.
115. Weiss SC, Kimball AB, Liewehr DJ, Blauvelt A, Turner ML, Emanuel EJ. Quantifying the harmful effect of psoriasis on health-related quality of life. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47(4):512-8.
116. Devrimci-Ozguven H, Kundakci TN, Kumbasar H, Boyvat A. The depression, anxiety, life satisfaction and affective expression levels in psoriasis patients. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2000;14(4):267-71.
117. Schiepers OJ, Wichers MC, Maes M. Cytokines and major depression. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 2005;29(2):201-17.
118. Paul C, Gourraud PA, Bronsard V, Prey S, Puzenat E, Aractingi S, et al. Evidence-based recommendations to assess psoriasis severity: systematic literature review and expert opinion of a panel of dermatologists. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2010;24 Suppl 2:2-9.
119. Biçici F, Berksoy Hayta S, Akyol M, Özçelik S, Çýnar Z. Evaluation of sleep quality in patients with psoriasis. *TURKDERM*. 2015;49(3):208-12.
120. Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG, Perate M, Dooley LT. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the

- Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *Journal of drugs in dermatology : JDD*. 2003;2(3):260-6.
121. Feldman SR, Krueger GG. Psoriasis assessment tools in clinical trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2005;64 Suppl 2(Suppl 2):ii65-8; discussion ii9-73.
 122. Coimbra S, Oliveira H, Figueiredo A, Rocha-Pereira P, Santos-Silva A. Psoriasis: Epidemiology, Clinical and Histological Features, Triggering Factors, Assessment of Severity and Psychosocial Aspects. 2012.
 123. Bülbül Baþkan E. Identification of Disease Severity. *TURKDERM*. 2016;50(0):4-6.
 124. Mrowietz U, Bachelez H, Burden A, Rissler M, Sieder C, Orsenigo R, et al. Secukinumab for moderate to severe palmoplantar pustular psoriasis: Results of the 2PRECISE study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2019;80.
 125. Hayashi S, Shimaoka Y, Hamasaki Y, Hatamochi A. Palmoplantar pustulosis and pustulotic arthro-osteitis treatment with potassium iodide and tetracycline, a novel remedy with an old drug: a review of 25 patients. *International journal of dermatology*. 2017;56(8):889-93.
 126. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: a useful tool for evaluation of nail psoriasis. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(2):206-12.
 127. Cassell SE, Bieber JD, Rich P, Tutuncu ZN, Lee SJ, Kalunian KC, et al. 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):123-9.
 128. Parrish CA, Sobera JO, Elewski BE. Modification of the Nail Psoriasis Severity Index. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2005;53(4):745-6; author reply 6-7.
 129. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI)--a simple practical measure for routine clinical use. *Clinical and experimental dermatology*. 1994;19(3):210-6.
 130. Cardenas-de la Garza JA, Haidari W, Feldman SR. Microbiome, probiotics and dermatology. *The British journal of dermatology*. 2020;182(1):8-9.
 131. Yeşilova Y, Sula B, Yavuz E, Uçmak D. Probiotics. *SCIE*. 2010;21(1):49-56.
 132. Timmerman HM, Koning CJ, Mulder L, Rombouts FM, Beynen AC. Monostrain, multistain and multispecies probiotics--A comparison of functionality and efficacy. *International journal of food microbiology*. 2004;96(3):219-33.
 133. Fuller R. Probiotics in man and animals. *The Journal of applied bacteriology*. 1989;66(5):365-78.

134. Sanders M, Merenstein D, Merrifield C, Hutkins R. Probiotics for human use. *Nutrition Bulletin*. 2018;43:212-25.
135. Doron S, Snyderman D, Gorbach S. *Lactobacillus GG: Bacteriology and Clinical Applications*. *Gastroenterology clinics of North America*. 2005;34:483-98, ix.
136. Alvarez-Olmos MI, Oberhelman RA. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2001;32(11):1567-76.
137. Morita H, He F, Fuse T, Ouwehand AC, Hashimoto H, Hosoda M, et al. Adhesion of lactic acid bacteria to caco-2 cells and their effect on cytokine secretion. *Microbiology and immunology*. 2002;46(4):293-7.
138. Servin AL, Coconnier MH. Adhesion of probiotic strains to the intestinal mucosa and interaction with pathogens. *Best practice & research Clinical gastroenterology*. 2003;17(5):741-54.
139. Yan F, Polk DB. Probiotic bacterium prevents cytokine-induced apoptosis in intestinal epithelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002;277(52):50959-65.
140. Ewaschuk JB, Dieleman LA. Probiotics and prebiotics in chronic inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2006;12(37):5941-50.
141. Maassen CB, van Holten-Neelen C, Balk F, den Bak-Glashouwer MJ, Leer RJ, Laman JD, et al. Strain-dependent induction of cytokine profiles in the gut by orally administered *Lactobacillus* strains. *Vaccine*. 2000;18(23):2613-23.
142. Madsen K. Probiotics and the immune response. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40(3):232-4.
143. Yu Y, Dunaway S, Champer J, Kim J, Alikhan A. Changing our microbiome: probiotics in dermatology. *The British journal of dermatology*. 2020;182(1):39-46.
144. Kalliomäki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2001;357(9262):1076-9.
145. Huang R, Ning H, Shen M, Li J, Zhang J, Chen X. Probiotics for the Treatment of Atopic Dermatitis in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2017;7:392.
146. Jung GW, Tse JE, Guha I, Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. *Journal of cutaneous medicine and surgery*. 2013;17(2):114-22.

147. Guéniche A, Cathelineau AC, Bastien P, Esdaile J, Martin R, Queille Roussel C, et al. *Vitreoscilla filiformis* biomass improves seborrheic dermatitis. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2008;22(8):1014-5.
148. Gao Z, Tseng CH, Strober BE, Pei Z, Blaser MJ. Substantial alterations of the cutaneous bacterial biota in psoriatic lesions. *PloS one*. 2008;3(7):e2719.
149. Groeger D, O'Mahony L, Murphy EF, Bourke JF, Dinan TG, Kiely B, et al. *Bifidobacterium infantis* 35624 modulates host inflammatory processes beyond the gut. *Gut microbes*. 2013;4(4):325-39.
150. Chen YH, Wu CS, Chao YH, Lin CC, Tsai HY, Li YR, et al. *Lactobacillus pentosus* GMNL-77 inhibits skin lesions in imiquimod-induced psoriasis-like mice. *Journal of food and drug analysis*. 2017;25(3):559-66.
151. Finlay AY. Current severe psoriasis and the rule of tens. *The British journal of dermatology*. 2005;152(5):861-7.
152. Gudjonsson JE, Elder JT. Psoriasis: epidemiology. *Clinics in dermatology*. 2007;25(6):535-46.
153. Alshobaili HA, Shahzad M, Al-Marshood A, Khalil A, Settin A, Barrimah I. Genetic background of psoriasis. *International journal of health sciences*. 2010;4(1):23-9.
154. Solmaz D, Bakirci S, Kimyon G, Kasapoğlu E, Dogru A, Bayindir O, et al. The impact of having family history of psoriasis or psoriatic arthritis on psoriatic disease. *Arthritis Care & Research*. 2019;72.
155. Radtke MA, Schäfer I, Glaeske G, Jacobi A, Augustin M. Prevalence and comorbidities in adults with psoriasis compared to atopic eczema. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology : JEADV*. 2017;31(1):151-7.
156. Naldi L. Psoriasis and smoking: Links and risks. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016;2016:65.
157. Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassarà E. Psoriatic arthritis: A systematic review. *International journal of rheumatic diseases*. 2010;13:300-17.
158. Egeberg A, See K, Garrelts A, Burge R. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: data from the Danish skin cohort. *BMC dermatology*. 2020;20(1):3.
159. Langley RG, Ellis CN. Evaluating psoriasis with Psoriasis Area and Severity Index, Psoriasis Global Assessment, and Lattice System Physician's Global Assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;51(4):563-9.
160. Rebora A. Conventional therapies for psoriasis. *Reumatismo*. 2007;59 Suppl 1:77-80.

161. Naldi L, Griffiths CE. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *The British journal of dermatology*. 2005;152(4):597-615.
162. Salem I, Ramser A, Isham N, Ghannoum MA. The Gut Microbiome as a Major Regulator of the Gut-Skin Axis. *Frontiers in microbiology*. 2018;9:1459.
163. Lew LC, Liong MT. Bioactives from probiotics for dermal health: functions and benefits. *Journal of applied microbiology*. 2013;114(5):1241-53.
164. Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Ramírez-Boscá A, Ruzafa-Costas B, Núñez-Delegido E, Carrión-Gutiérrez MA, et al. Efficacy and Safety of Oral Administration of a Mixture of Probiotic Strains in Patients with Psoriasis: A Randomized Controlled Clinical Trial. *Acta dermato-venereologica*. 2019;99(12):1078-84.
165. Jeong JH, Lee CY, Chung DK. Probiotic Lactic Acid Bacteria and Skin Health. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2016;56(14):2331-7.
166. Oh YC, Cho WK, Oh JH, Im GY, Jeong YH, Yang MC, et al. Fermentation by *Lactobacillus* enhances anti-inflammatory effect of Oyaksungisan on LPS-stimulated RAW 264.7 mouse macrophage cells. *BMC complementary and alternative medicine*. 2012;12:17.
167. Yang Y-J, Chuang C-C, Yang H-B, Lu C-C, Sheu B-S. *Lactobacillus acidophilus* ameliorates *H. pylori*-induced gastric inflammation by inactivating the Smad7 and NFB pathways. *BMC microbiology*. 2012;12:38.
168. Ghadimi D, de Vrese M, Heller KJ, Schrezenmeir J. Lactic acid bacteria enhance autophagic ability of mononuclear phagocytes by increasing Th1 autophagy-promoting cytokine (IFN-gamma) and nitric oxide (NO) levels and reducing Th2 autophagy-restraining cytokines (IL-4 and IL-13) in response to *Mycobacterium tuberculosis* antigen. *International immunopharmacology*. 2010;10(6):694-706.
169. Sanders M. Summary of Probiotic Activities of *Bifidobacterium lactis* HN019. *Journal of clinical gastroenterology*. 2006;40:776-83.
170. Sharma R, Bhaskar B, Sanodiya BS, Thakur G, Jaiswal P, Yadav N, et al. Probiotic Efficacy and Potential of *Streptococcus thermophilus* modulating human health: A synoptic review. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*. 2014;9:2319-7676.
171. Ramírez-Boscá A, Navarro-López V, Martínez-Andrés A, Such J, Francés R, Horga de la Parte J, et al. Identification of Bacterial DNA in the Peripheral Blood of Patients With Active Psoriasis. *JAMA dermatology*. 2015;151(6):670-1.
172. Ellis SR, Nguyen M, Vaughn AR, Notay M, Burney WA, Sandhu S, et al. The Skin and Gut Microbiome and Its Role in Common Dermatologic Conditions. *Microorganisms*. 2019;7(11).

173. Roessler A, Friedrich U, Vogelsang H, Bauer A, Kaatz M, Hipler UC, et al. The immune system in healthy adults and patients with atopic dermatitis seems to be affected differently by a probiotic intervention. *Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2008;38(1):93-102.
174. Vyas U, Ranganathan N. Probiotics, prebiotics, and synbiotics: gut and beyond. *Gastroenterology research and practice*. 2012;2012:872716.
175. Vijayashankar M, Raghunath N. Pustular psoriasis responding to Probiotics – a new insight. *Our Dermatology Online*. 2012;3:326-9.



EKLER

*KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik tedavi alan psoriasis vulgaris hastalarının probiyotik kullanımının tedavî etkisinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok

ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Kat:4 No:11
	TELEFON	0432 225 04 70
	FAKS	0432 216 83 52
	E-POSTA	etikkurull@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğretim Üyesi İbrahim Halil YAVUZ
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Dermatoloji
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilir Dalı
	DESTEKLEYİCİ	Yok
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐
		FAZ 2 ☐
		FAZ 3 ☐
		FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐
		İlaç dışı klinik araştırma ☒
		Diğer ise belirtiniz
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐ ULUSAL ☐ ULUSLARARASI ☐

BİLGİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	08.04.2019	001	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	01.05.2019	001	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
BİLGİLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	Yoktur	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	CUVENLİLİK BİLDİRİMİ FİRİ	☐		
	DİĞER:	☒		Tüm Araştırmacılara Ait Özgeçmiş, İyi Klinik Uygulamalar 3 Ad. Literatür, Taahhütnamesi, Görev Dağılımı ve Yetkilendirme Belgesi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ögür TUNCER

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

***KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sistemik tedavi alan psoriasis vulgaris hastalarının probiyotik kullanımının tedavi etkisinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	Yok
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:03 Tarih: 17.04.2019 Dr.Öğretim Üyesi İbrahim Halil YAVUZ sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarı bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın başvuru dosyasını belirtilen merkezde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantı katılan Etik Kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu/oy birliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof.Dr. Oğuz TUNCER

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof.Dr. Oğuz TUNCER	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Şükran SEVİMLİ	Tıp Tarihi ve Etik	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Süddik KESKİN	İstatistik Uzmanı	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Hüseyin GEDİCİDOĞU	Tıbbi Mikrobiyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof.Dr. Afsan KIROĞLU	KBB	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç.Dr. Alihan ARAS	Genel Cerrahi	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Celaleddin SOYALP	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Ramazan USTUN	Fizyoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Oğuz ALI AĞAYIRDILYEV	Tıbbi Farmakoloji	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Dr. Öğr. Üyesi Çiğdem AYDOĞAN	Ortodonti	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Ertan POLAT	Eczacı	Van Polat Eczanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Sabri AKTAŞ	Avukat	Yüzüncü Yıl Üniversitesi Hukuk Müavirliği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Özge Burak DEĞER	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van Sanayici ve İş Kadınları Derneği	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Adnan SELÇUK	Sağlık Mesleği Mensubu Olmayan Üye	Van İş Geliştirme Merkezi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr. Oğuz TUNCER
İmza: _____

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

ÖLÇEKLER

PSORIYAZİS ALAN ŞİDDET İNDEKSİ(PAŞİ)

Plak karakteristiği	Lezyon skoru	Baş	Üst ekstremité	Gövde	Alt ekstremité
Eritem (E)	0=yok				
Endurasyon (I)	1=hafif				
	2=orta				
Deskuamasyon (D)	3=şiddetli				
	4=çok şiddetli				
Her bölge için eritem, endurasyon ve skuam skorunun toplamı hesaplanmalı					
Lezyon skoru					

Etkilenmiş alan yüzdesi	Alan skoru	Baş	Üst ekstremité	Gövde	Alt ekstremité
<i>lezyonların kapladığı vücut yüzey alanı</i>	0=%0				
	1=%1-9%9				
	2=%10-9%29				
	3=%30-9%49				
	4=%50-9%69				
	5=%70-9%89				
	6=%90-9%100				
Her bölge için toplam lezyon skoru her bölgenin etkilendiği alan skoruna çarpılır					
Subtotal skor					
Vücut yüzey alanı		x 0.1	x 0.2	x 0.3	x 0.4
Total skor					

DERMATOLOJİ YAŞAM KALİTE İNDEKSİ (DYKİ)

DERMATOLOJİK YAŞAM KALİTE ÖLÇEĞİ

Aşağıdaki soruları okurken son bir aylık dönemi düşünerek size uyan cevap seçeneğini işaretleyiniz. Eğer soru sizin durumunuzla ilgili değilse (Hiçbir zaman-Asla) seçeneğini işaretleyiniz. Burada belirttiğiniz bilgiler araştırma amaçlıdır. Başka bir amaçla kullanılmayacaktır. Bize yardımcı olduğunuz için teşekkür ederiz.

- 1) Cilt hastalığınızdan dolayı kendinizi rahatsız, sinirli ve stresli hissediyor musunuz?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 2) Cilt hastalığınızdan dolayı fiziksel görünümünüzün bozulduğunu düşündüğünüz, aynaya aşırı baktığınız veya bakmaktan kaçındığınız oluyor mu?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 3) Cilt hastalığınız ev işlerinizi yapmanıza engel oluyor, okul/iş hayatınızı olumsuz yönde etkiliyor mu?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 4) Cilt hastalığınızın çevrenizdeki kişiler tarafından sorular sorularak hatırlatılmasından dolayı kendinizi rahatsız hissediyor musunuz?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 5) Cilt hastalığınızdan dolayı arkadaşlarınızdan uzak durduğunuz, sosyal ortamlara giremediğiniz oluyor mu?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 6) Cilt hastalığınızdan dolayı ortaya çıkan (kanama, yara, ağrı, kaşıntı, leke gibi) şikayetleriniz yaşantınızı kısıtlıyor mu?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 7) Cilt hastalığınızdan dolayı insanların sizden uzak durduğunu, el sıkışmak, öpmek gibi yakın temasa girmediklerini düşünüyor musunuz? Bundan dolayı çevrenizdeki insanlardan uzaklaşıyor musunuz?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 8) Cilt hastalığınızdan dolayı cinsel yaşantınız etkileniyor mu?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 9) Cilt hastalığınızın düzelmeyeceği veya tekrarlayacağını düşünerek umutsuzluğa kapıldığınız oluyor mu?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 10) Cilt hastalığınızın tedavisi ile uğraşırken zaman ve para kaybınız olduğunu düşünüyor musunuz?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla
- 11) Cilt hastalığınız istediğinizi yemenize, giyinmenize, makyaj yapmanıza, vücudunuzu temizlemenize engel oluyor mu?
 - a) Her zaman-daima
 - b) Sıklıkla-çoğunlukla
 - c) Ara sıra-bazen
 - d) Nadiren
 - e) Hiçbir zaman-asla

ÖZGEÇMİŞ

1991 yılında Diyarbakır’da doğdum. İlkokul ve lise eğitimimi Diyarbakır’da tamamladım. 2010 yılında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi’ni kazandım. 2016 yılında mezun oldum ve Yenişehir Toplum Sağlığı Merkezi’nde 6 ay pratisyen hekim olarak çalıştım. 2016 Eylül TUS sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Deri ve Zührevi Hastalıklar bölümünü kazandım ve 02.04.2017 tarihinde uzmanlık eğitimine başladım. Yabancı dilim İngilizce’dir, bekarım.

