



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİL KENT ŞEHİR HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİğİ

**PSORİASİS HASTALARINDA, DERİ, TIRNAK VE EKLEM
TUTULUMU İLE IL-10 VE IL-22 SEVİYELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hiranur AđLAYAN KAYA

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ**

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR KLİNİĞİ

**PSORİASİS HASTALARINDA, DERİ, TIRNAK VE EKLEM
TUTULUMU İLE IL-10 VE IL-22 SEVİYELERİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Hiranur ÇAĞLAYAN KAYA

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Selma EMRE

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA/2024

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam ve uzmanlık eğitimim sürecinde, bana rehberlik eden, bilgisi ve desteğiyle her daim yanımda olan çok değerli tez danışmanım Prof. Dr. Selma Emre'ye;

Tez projesi kapsamında kendi deneyimlerini ve yardımlarını cömertçe paylaşan Dr. Serpil Erdoğan ve Dr. Berkan Armağan'a;

Deri ve Zührevi Hastalıkları Ana Bilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim süresince bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübeleriyle yetişmeme katkıda bulunan Klinik ve İdari Sorumlu'muz Sayın Prof. Dr. Akın Aktaş'a, Sayın Prof. Dr. Emine Tamer'e, Sayın Prof. Dr. Selma Emre'ye, Sayın Prof. Dr. Göknur Kalkan'a, Sayın Prof. Dr. Seray Külçü Çakmak'a, Sayın Prof. Dr. Düriye Deniz Demirseren'e, Sayın Prof. Dr. Fadime Kılınç'a, Sayın Doç. Dr. Ayşe Akbaş'a, Sayın Doç. Dr. Ahu Yorulmaz'a, Sayın Doç. Dr. Yıldız Hayran'a, Sayın Doç. Dr. Burcu Tuğrul'a, Sayın Doç. Dr. Gülhan Aksoy Saraç'a, Sayın Prof. Dr. Güneş Gür Aksoy'a ve uzman ablalarımın teşekkürlerimi sunuyorum.

Asistanlık eğitimim boyunca bana destek olup yol gösteren, sorularım karşısında yardımını esirgemeyen sevgili kıdemli asistanım Dr. Esranur Ünal'a ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım Dr. İrem Özdemir, Dr. Fehmi Can Kolçak, Dr. Alperen Külhan ve tüm diğer asistan arkadaşlarıma;

Bu süreçte bana sanki kendi çalışmasıymış gibi özenle yardımcı olan, ihtiyacım olan her an yanımda bulunan sevgili eşim Akif Kaya'ya;

Beni bugüne dek emekle yetiştiren, mutluluğumla sevinen, üzüntülerimi paylaşan, eğitim hayatım boyunca her sınavda yanımda olarak desteğini her an hissettiren canım annem Meliha Çağlayan'a; her zaman yanımda olan, çalışkanlığıyla örnek olan sevgili babam Recep Çağlayan'a; kardeşlerim Elif Ezgi ve Yağmur'a,

Ve hayatımın en kıymetli armağanı olan kızım Güneş'e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hiranur ÇAĞLAYAN KAYA

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	vi
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. PSORİASİS	3
2.1.1. Tanım ve Tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	4
2.1.3. Etiyoloji.....	5
2.1.3.1. Genetik faktörler.....	5
2.1.3.2. Çevresel faktörler.....	7
2.1.4. Patogenez	9
2.1.4.1. Patogeneizde yer alan hücreler	10
2.1.4.2. Psoriasis patogenezinde IL-10 ve IL-22'nin yeri	15
2.1.5. Klinik Alt Tipler.....	20
2.1.5.1. Psoriasis vulgaris (Kronik plak tip)	20
2.1.5.2. Guttat psoriasis	21
2.1.5.3. Püstüler Psoriasis	21
2.1.5.4. Eritrodermik psoriasis.....	23
2.1.6. Anatomik Tutulum Bölgesine Göre Psoriasis.....	24
2.1.6.1. Tırnak.....	24
2.1.6.2. Saçlı deri	26
2.1.6.3. Genital bölge.....	26
2.1.6.4. İnvers/ Fleksural bölge	26
2.1.6.5. Palmoplantar bölge	27
2.1.6.6. Oral mukoza tutulumu	27
2.1.7. Psöriyatik Artrit (PsA)	27

2.1.8. Tanı	31
2.1.8.1. Klinik tanı	31
2.1.8.2. Histopatolojik tanı	31
2.1.9. Ayırıcı Tanı	33
2.1.10. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi.....	34
2.1.10.1. Vücut yüzey alanı	34
2.1.10.2. Dermatoloji yaşam kalite endeksi.....	35
2.1.10.3. PASI.....	35
2.1.10.4. NAPSİ.....	36
2.1.11. Tedavi.....	36
2.1.11.1. Topikal tedaviler	37
2.1.11.2. Fototerapi.....	41
2.1.11.3. Sistemik tedaviler	44
2.1.11.4. Gelecek tedaviler	49
3. GEREÇ VE YÖNTEM	51
3.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİLMESİ	51
3.2. ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİLERİN TOPLANMASI.....	51
3.3. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ	52
3.4. İSTATİKSEL ANALİZ.....	52
3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI	53
4. BULGULAR.....	54
4.1. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİNE İLİŞKİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER	54
4.2. HASTA PARAMETRELERİNİN GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI	55
4.3. HASTA PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ	58
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	79
7. KAYNAKLAR	82
8. ÖZGEÇMİŞ	96
9. EKLER.....	98
EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU	98
EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU	102
EK 3. HASTA TAKİP FORMU.....	112

KISALTMALAR DİZİNİ

ACEi	: Angiotensin Converting Enzyme
ADAMTS5	: A Distintegrin and Metalloproteinase with Trombospondin Motifs 5
AHA	: Alfa Hidroksi Asitler
AMP	: Antimikrobiyal Peptidler
APC	: Antigen Presenting Cell
BReg	: Regulatory B cell
cAMP	: Cyclic Adenosin Monophosphate
CARD	: Caspase Recruitment Domains
CASPAR	: Classification Criteria for Psoriatic Arthritis
CCR	: C-C chemokine receptor
CXCL	: The Chemokine (C-X-C motif) Ligand
CXCR	: CXC Chemokine Receptors
db-UVB	: Dar Bant Ultraviyole-B
dermal DC	: dermal dendritic cell
DITRA	: Deficiency of İnterleukin Thirty-six Receptor Antagonist
DLQI	: Dermatology Life Quality Index
DMARD	: Disease-Modifying Antirheumatic Drugs
DNA	: Deoksiribonucleic Acid
EMA	: European Medicines Agency
FDA	: Food Drug Administration
FoxP3	: forkhead box P3
GM-CSF	: Granülosit Macrophage Colony Stimulating Factor
HCR	: Human Chemokine Receptor
HIV	: Human İmmunodeficiency Virus
HLA	: Human Leucocyte Antigen
IFN	: İnterferon
IL	: İnterlökin
IL1RA	: İnterlökin 1 Reseptör Antagonisti
IL36RA	: İnterlökin 36 Reseptör Antagonisti
ILC	: İnnate Lymphoid Cell
JAK-STAT	: janus kinase- Signal Transducer and Activator of Transcription

M.Ö	: Milattan Önce
MAP-K	: Mitogen Aktivated Protein Kinase
mDC	: myeloid Dendritic Cells
MHC	: The Major Histocompatibility Complex
MMP	: Matrix Metalloproteinase
mRNA	: messenger Ribonucleic Acid
NAPSI	: Nail Psoriasis Severity Index
NF-κB	: Nükleer Faktör- κ B
NSAİİ	: Nonsteroid Antienflamatuvar İlaçlar
PAS	: Periodic Acid Schiff
PASI	: Psoriasis Area and Severity Index
pDC	: plasmositoid Dendritic Cells
PDE	: Phosphodiesterase
PGE2	: Prostaglandin E2
PHA	: Poli Hidroksi Asitler
PPP	: Palmopantar Püstüler Psoriasis
PsA	: Psöriyatik Artrit
PSORS	: Psoriasis Susceptibility Loci
Rho	: Ras homolog
RNA	: Ribonucleic Acid
ROCK	: Rho-associated coiled-coil containing protein kinase
ROR-γT	: RAR-related Orphan Nuclear Receptor
RORC	: Retinoic acid receptor-Related Orphan Receptor
Tc	: cytotoxic T cell
TGF-B	: Transforming Growth Factor
Th	: T helper cell
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TRAF	: Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factors
Treg	: Regulatory T cells
TRM	: Resident Memory T
UV	: Ultraviyole
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	CASPAR Kriterleri	29
Tablo 2.	Hasta grubunun temel özellikleri.....	54
Tablo 3.	Hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması	55
Tablo 4.	Tırnak tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması.....	56
Tablo 5.	Eklem tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması	56
Tablo 6.	Genital bölge tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması.....	57
Tablo 7.	Saçlı deri tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması	57
Tablo 8.	Eklem, genital bölge ve saçlı deri tutulumu olanlarda tırnak tutulumu dağılımı.....	58
Tablo 9.	PASI ve NAPSİ ile IL-10 VE IL-22 düzeylerinin korelasyonu	58
Tablo 10.	PASI skoruna göre yapılan gruplandırmada IL-10 ve IL-22 düzeylerinin karşılaştırılması	59

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI)	36
Şekil 2. Hasta grubunda lezyon türlerinin dağılımı	60
Şekil 3. Hasta grubunda aile öyküsü ve özel bölge tutulumlarının dağılımı	60
Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda IL-10 düzeylerinin dağılımı	61
Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda IL-22 düzeylerinin dağılımı	62
Şekil 6. Özel bölge tutulumları ile IL-10 düzeylerinin dağılımı.....	62
Şekil 7. Özel bölge tutulumları ile IL-22 düzeylerinin dağılımı.....	63



ÖZET

Amaç: Psoriasis, toplumun yaklaşık %2'sini etkileyen, kronik, T hücreleri ile ilişkili ve enflamatuvar bir bağışıklık sistemi hastalığıdır. Bu hastalıkta Th1 ve Th17 lenfositlerinin ekspresyonunda artış, buna karşılık Th2 ve Treg hücrelerinin ekspresyonunda azalma görülür. IL-10, Th2 ve Treg hücreleri tarafından üretilen önemli bir bağışıklık baskılayıcı sitokindir ve IL-10'un göreceli eksikliği psoriasisin patogenezinde rol oynayabilir. IL-10 ailesinin bir başka üyesi olan IL-22'nin sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında psoriasis hastalarında serum ve psöriyatik lezyonlarda ekspresyonunun yükseldiği gösterilmiştir. T hücreleri ve sitokinlerin psoriasisteki rolleri iyi belgelenmiş olmasına rağmen IL-10 ve IL-22'nin etkileri yeterince incelenmemiştir. Bu araştırma ile psoriasis hastalarında daha önce yeterince çalışılmamış IL-10 ve IL-22 düzeylerinin hastalık ile ilişkisi incelenmiştir ve bu interlökinlerin eklem ve tırnak tutulumu gibi deri dışı tutulumu olan hastalarda farklılık gösterip göstermediği değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Araştırma klinik ve kesitsel bir vaka-kontrol araştırmasıdır. Çalışmada elde edilen bulgular, SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak istatistiksel analizi yapıldı. Araştırmaya, tanısı klinik ve/veya hisyopatolojik olarak konulmuş olan 18-75 yaş arası, 106 psoriasis hastası alındı. Hastalar daha sonra kendi aralarında tırnak ve eklem tutulumu olanlar ve sadece deri tutulumu olanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kronik kalp, böbrek, nörolojik, romatolojik, onkolojik, psikiyatrik hastalığı olanlar, gebe olanlar, 18 yaşından küçük bireyler araştırmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubunun IL-10 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p < 0,001$). Kontrol grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalaması ($1,51 \pm 0,73$), hasta grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalamasından ($1,23 \pm 0,53$) daha yüksek bulundu. IL-22 (pg/mL) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p < 0,05$). Kontrol grubunda olanların IL-22 (pg/mL) değeri ortalamasının ($1,43 \pm 0,69$), hasta grubunda olanların IL-22 (pg/mL) değeri ortalamasından ($1,31 \pm 0,50$) daha yüksek olduğu görülmüştür. Tırnak tutulumu olan hastalar, cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Yaş ve saçlı deri

tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı ($p<0,05$). Tırnak tutulumu ile genital bölge tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). IL-22 (pg/mL) ile NPSI parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki vardı ($p<0,05$). Her iki parametre arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu görüldü.

Sonuç: IL-10'un antienflamatuvar özelliklerine rağmen, hastalık şiddeti ile anlamlı bir ilişki göstermemesi, bu sitokinin psoriasis patofizyolojisinde belirleyici bir rol oynamayabileceğini düşündürmektedir. IL-22'nin şiddetli grupta daha yüksek bulunması, bu sitokinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğine işaret etse de, çalışmamızda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Genel olarak, IL-22'nin özellikle şiddetli vakalarda daha yüksek olabileceği göz önüne alındığında, psoriasis hastalarının tedavi yönetiminde IL-22 düzeylerinin dikkate alınması faydalı olabilir. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi açısından, daha büyük sayıda hasta gruplarında, daha fazla biyomarker ve klinik parametre kombinasyonlarının araştırılmasına ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Psoriasis, IL-10, IL-22, eklem, tırnak

ABSTRACT

Objective: Psoriasis is a chronic, T-cell-associated, inflammatory immune system disease affecting approximately 2% of the population. In this disease, there is increased expression of Th1 and Th17 lymphocytes and decreased expression of Th2 and Treg cells. IL-10 is an important immunosuppressive cytokine produced by Th2 and Treg cells and the relative deficiency of IL-10 may play a role in the pathogenesis of psoriasis. IL-22, another member of the IL-10 family, has been shown to have increased expression in serum and psoriatic lesions in psoriasis patients compared to healthy individuals. Although the roles of T cells and cytokines in psoriasis are well documented, the effects of IL-10 and IL-22 have not been sufficiently investigated. In this study, we investigated the relationship between IL-10 and IL-22 levels, which have not been adequately studied in psoriasis patients, and evaluated whether these interleukins differ in patients with extra cutaneous involvement such as joint and nail involvement.

Materials and Methods: The study was a clinical and cross-sectional case-control study. The findings obtained in the study were statistically analysed using SPSS version 15 software. The study included 106 psoriasis patients aged 18-75 years with clinically and/or myopathologically diagnosed psoriasis. The patients were then divided into two groups: those with nail and joint involvement and those with skin involvement only. Patients with chronic cardiac, renal, neurological, rheumatological, oncological, psychiatric diseases, pregnant women, and individuals younger than 18 years of age were not included in the study.

Results: There was a statistically significant difference between the IL-10 values of the patient and control groups ($p < 0.001$). The mean IL-10 (pg/mL) value in the control group (1.51 ± 0.73) was higher than the mean IL-10 (pg/mL) value in the patient group (1.23 ± 0.53). When IL-22 (pg/mL) values were compared between the groups, a statistically significant difference was found ($p < 0.05$). The mean IL-22 (pg/mL) value in the control group (1.43 ± 0.69) was higher than the mean IL-22 (pg/mL) value in the patient group (1.31 ± 0.50). Patients with nail involvement showed a statistically significant difference in terms of gender ($p < 0.05$). There was a

statistically significant difference between age and scalp involvement ($p < 0.05$). The relationship between nail involvement and genital area involvement was statistically significant ($p < 0.05$). There was a statistically significant correlation between IL-22 (pg/mL) and NAPSI parameters ($p < 0.05$). There was a weak positive correlation between both parameters.

Conclusion: Despite its anti-inflammatory properties, IL-10 did not show a significant correlation with disease severity, suggesting that this cytokine may not play a decisive role in the pathophysiology of psoriasis. Although the higher level of IL-22 in the severe group suggests that this cytokine may be associated with disease severity, this difference was not statistically significant in our study. In general, considering that IL-22 may be higher especially in severe cases, it may be useful to consider IL-22 levels in the treatment management of psoriasis patients. In order to better understand this issue, more combinations of biomarkers and clinical parameters should be investigated in larger patient groups.

Keywords: Psoriasis, IL-10, IL-22, Joint, Nail

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Psoriasis, dünya nüfusunun %2'sini etkileyen kronik enflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1). Yetişkinlerde psoriasis prevalansı %0,27 ile %11,4 arasında değişmektedir (2). Asya ve bazı Afrika bölgelerinde daha az rastlanmakla beraber Kafkas ve İskandinav bölgelerinde yaygınlık %11'e kadar ulaşabilmektedir (3). Her yaşta ortaya çıkabilir. Etyolojide genetik yatkınlık özellikle insan lökosit antijeni (HLA, Human Leucocyte Antigen)-Cw06 alelinde mutasyon, streptokok enfeksiyonu, stres, sigara, obezite ve alkol gibi çevresel tetikleyiciler rol oynar (1).

Psoriasis, genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin eklenmesiyle ortaya çıkan, bir dizi karmaşık enflamatuvar süreçle ilişkili bir immün sistem hasarını tetikleyen çok faktörlü bir hastalıktır (4).

Hastalık, doğuştan gelen ve kazanılmış immünitinin karşılıklı etkileşimi ile başlar ve devam eder. Hastalığın farklı evrelerinde farklı patogenetik mekanizmalar rol alır. Dendritik hücreler, yardımcı T lenfositler (Th, T helper cells) ve keratinositler olmak üzere, esas olarak interleukin (IL) -23/Th17 yolunda meydana gelen immünolojik değişikliklerle karakterizedir. Enflamatuvar olaylar sırasıyla epidermal ve dermal değişiklikler ve karakteristik psöriyatik fenotipin gelişimiyle sonuçlanır (5).

Psoriasis, deride eritemli, kalın skuamlı, kaşıntılı plaklarla karakterizedir. Psoriasisli bireylerde yalnızca deri etkilenmez. Aynı zamanda yüksek komorbidite riski de mevcuttur. Bu komorbiditiler arasında psöriyatik artrit (PsA), kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı yer almakta olup, genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir sıklıkla görülmektedir (6). Psoriasise eşlik eden hastalıkların patogenezi halen bilinmemektedir; ancak ortak enflamatuvar süreçler, hücrel araçlar, genetik duyarlılık ve ortak risk faktörlerinin katkıda bulunduğu varsayılmaktadır (7). Psoriasisli hastaların %30 kadarında görülen en yaygın eşlik eden hastalık PsA'dır. Çeşitli klinik özelliklerle karakterize olması nedeniyle tanı ve tedavi genellikle gecikir (8).

Psoriasisde tırnak tutulumu yaygın görülen bir durumdur. Hastalık değerlendirilirken genellikle gereken önem verilmez çünkü tırnaklar başlangıçta çoğunlukla bulgu vermez. Tırnak tutulumu, deri tutulumu olan hastaların %40-45'inde rastlanmaktadır. Bunun tersine hastaların %5'inde ise deri bulguları olmadan sadece tırnak psoriasis ortaya çıkabilir (9).

İnterlökin 10, patojenlere karşı antienflamatuvar yanıtta ana rol oynar. Böylece dokunun zarar görmesini engeller. Dokunun olağan homeostazisini korur. Güçlü antienflamatuvar özelliklere sahip bir sitokindir. IL-10'un düzensizliği, enfeksiyona yanıt olarak artan immünopatolojinin yanı sıra birçok otoimmün hastalığın gelişme riskinin artmasıyla alakalıdır (10).

İnterlökin 22, IL-10 ailesi sitokini olarak kabul edilir. Başlangıçta Th-17 tarafından üretilen bir sitokin olması sebebiyle IL-17 ile ilişkilendirilmiş olup sonradan bağımsız bir sitokin olduğu kanıtlanmıştır. IL-22'nin ana etkisi hematopoietik olmayan epitelyal hücreler ve fibroblastları hedef alır. Keratinositlerin proliferasyonunu destekler ve apoptozunu durdurarak etki eder. Bu göreviyle malignite ve psoriasis gibi patolojik durumlarda da rol oynar (11).

Bu çalışmada, psoriasis hastalarında tırnak ve eklem tutulumu olanlarla sadece deri tutulumu olan hastaların IL-10 ve IL-22 düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. Biz bu çalışmada psoriasis hastalarında IL-10 ailesi sitokinlerden olan IL-10 ve IL-22 düzeylerinin farklı klinik tiplerde farklılık gösterip göstermediğini saptamayı ve interlökin düzeyleri ile hastalık şiddet skorları ve hastaların demografik özellikleriyle ilişkisini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. PSORİASİS

2.1.1. Tanım ve Tarihçe

Psoriasis dünya çapında yaygın olarak görülen, her yaşta ortaya çıkabilen, kronik seyirli, papüloskuamöz bir cilt hastalığı olarak bilinmektedir. Bireylere ve topluma önemli bir yük oluşturmaktadır. Depresyon, PsA ve kardiyometabolik sendrom gibi komorbiditelerle ilişkilidir. En sık görülen şekli kronik plak psoriasisidir. HLA-Cw06:02 alelinin varlığı gibi genetik tetikleyiciler, streptokok enfeksiyonu, stres, sigara, obezite ve alkol gibi çevresel tetikleyiciler suçlanır. İmmünolojik ve genetik çalışmalar ile IL-17 ve IL-23'ün psoriasis hastalığının patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir. Küratif tedavisi bulunmasa da tedavi, fiziksel ve psikolojik etkileri en aza indirmeyi hedeflemelidir. Psoriasis tedavisinde erken müdahale, komorbiditelerin tespiti ve önlenmesi, yaşam tarzı değişiklikleri ve bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımları, hastalığın kontrol altına alınmasında büyük önem taşır (1).

Antik Mısır'da (milattan önce (M.Ö.) 15.yy) psoriasis ile ilgili ilk kayıtlara rastlanılır. Eber'in papirüslerinde psoriasis eksfoliyatif hastalık olarak görünmektedir. Daha sonrasında Hipokrat (MÖ 460-377) eksfoliye olan, kaşıntılı lezyonları ilk kez adlandırdı. Modern anlamda psoriasis hastalığının ilk tanımı papüloskuamöz bir hastalığı tanımlayan Cornelius Celsus'a (M.Ö. 25-MS 45) atfedilmiştir. Psoriasis hastalığı terimi ise ilk kez Galen (133-200) tarafından duyurulmasına karşın yapılan tanım seboreik dermatitin modern tanımına karşılık gelmektedir. Orta çağa gelindiğinde psoriasis ve lepranın ayrımı yapılamıyordu ve hastalar stigmatize ediliyor, toplumdan dışlanıyordu. 19. yüzyılın başlarında psoriasisin nihai tanımı ve cüzzamdan ayrımı yapıldı. Psoriasis eski çağlardan beri bilinmekte ve yüzyıllardır seçkin bilim adamları tarafından araştırılmaktadır. 1808 yılında Robert Willan lepradan psoriasisin kısmi ayrımını ardından 1841 yılında Ferdinand von Hebra tam ayrımını yaptı. 1872'de Henrich Koebner hasarlı bölgelerdeki psöriyatik lezyonların görünümünü Koebner fenomeni olarak tanımladı. 1885'de Heinrich Auspitz kepekler kaldırıldıktan sonraki kanama noktalarının görünümünü Auspitz bulgusu olarak

tanımladı. 1898'de William John Munro stratum korneumdaki nötrofil kümelerini Munro mikroabseleri olarak tanımladı. 1910'da Leo von Zumbusch şiddetli generalize püstüler psoriasis, 1926'da D.L. Woronoff psöriyatik plakların çevresindeki halka benzeri beyazlığı Woronoff halkası olarak tanımladı. 1931'de Karl Hoede psoriasisin genetik altyapısını, 1960'da Muhammad Aswaq otoimmün altyapısını gösterdi. 1963'de Eugene van Scott ve Thomas Ekel psöriyatik hastalardaki keratinosit hücrelerinin döngüsünün kısaldığını saptamıştır. 1985 Tilo Henseler ve Enno Christophers başlangıçlarından temel alarak iki tip psoriasis hastalığı olduğunu tanımlamıştır (12).

Hastalıkla ilgili bilimsel araştırmalar 19. yüzyılda başlamış ve günümüze kadar devam etmektedir. Her yıl daha etkili ilaçlar geliştirilse de hastalığın etiyolojisinin tam olarak tanımlanamaması, dünya çapında milyonlarca hasta için tedavi arayışını zorlaştırmaktadır (12).

2.1.2. Epidemiyoloji

Psoriasis hastalığı, dünya nüfusunun yaklaşık %2'sini etkiler (13). Tüm dünyada görülmesine rağmen prevalansı ülkeler ve bölgeler arasında değişkenlik gösterebilir. Japonya'da düşük sıklıkta görülmektedir (14). Asya ve Afrika'dan tüm yaş gruplarındaki prevalans verileri gözden geçirildiğinde, Çin, Sri Lanka, Mısır, Tunus, Tanzanya gibi ülkelerde %0,09 ile %0,57 arasında bildirilen prevalans değerleri Avrupa, ABD ve Avustralya verilerinden belirgin derecede düşüktür. Türkiye'deki en geniş nüfusu kapsayan çalışmada, psoriasis prevalansı erişkin nüfusta %1,1 olarak saptanmıştır. Kadınlar arasında hastalığın prevalansı %1,2, erkekler arasında ise %1 olarak hesaplanmıştır (9).

Çocukluk çağında psoriasis hastalığının prevalansı, 0-9 yaş arası çocuklarda yaklaşık %0,55, 10-19 yaş arası çocuklarda ise %1,37 olarak tespit edilmiştir. Bu oranlar, psoriasis hastalığının çocuklar arasında nadir görülen bir durum olduğunu, ancak ergenlik dönemine yaklaştıkça daha yaygın hale geldiğini göstermektedir (15). Türkiye'deki psoriasis hastalığı verilerine göre, çocuk hastaların %79,7'sinde en yaygın görülen form plak tip psoriasis iken, %9,1'inde guttat psoriasis ve %7,2'sinde

ise palmoplantar psoriasis saptanmıştır. Ayrıca, saçlı deri tutulumu %54,2 oranında, tırnak tutulumu ise %26,8 oranında gözlenmiştir (16).

Psoriasis herhangi bir yaşta ortaya çıkabilmekle beraber ilk tanı yaşını saptamak çoğunlukla zordur. Hastalık iki dönemde pik yapar; 15-20'li yaşlar ve 55-60'lı yaşlar. Psoriasis hastaları iki tipe ayrılmıştır: Tip1, 40 yaşından önce başlar, aile öyküsü, şiddetli seyir ve HLA-Cw6 ile ilişkilidir ve hastaların %75'i tip 1'dir. Tip2 ise 40 yaşından sonra başlar (14). Türkiye verilerine göre hastalığın ortalama başlangıç yaşı 30 olarak bildirilmiştir (16). Hastaların remisyon süreleri değişkenlik gösterir ve 1 ile 54 yıl arasında değişen süreler bildirilmiştir (17). Psoriasis hastalarının yaklaşık dörtte üçünde hastalık hafif ile orta şiddette seyretmektedir (18).

Aile öyküsü olmayan psoriasis hastalarında hastalığın ortaya çıkma olasılığı %1-2'dir. Ebeveynlerin sadece birinde psoriasis olması durumunda bu olasılık %10'a çıkar. Ebeveynlerin ikisinde de hastalık varsa, olasılık %50'ye kadar ulaşır ve hastalık genellikle daha erken yaşlarda ortaya çıkar (19).

2.1.3. Etiyoloji

Psoriasis, immün sistem aracılı genetik bir deri hastalığıdır. Altta yatan patomekanizmalar, doğuştan gelen ve kazanılmış bağışıklık sistemi arasındaki kompleks bir ilişkiyi içerir. T hücreleri, salgıladıkları sitokinler ile dendritik hücreler, makrofajlar ve keratinositlerle etkileşimde bulunur. Beraberinde çeşitli tetikleyici faktörler genetik olarak yatkın bireylerde hastalığın ortaya çıkmasına zemin hazırlayabilir (20).

2.1.3.1. Genetik faktörler

Psoriasis, multiple genetik ve çevresel risk faktörlerinin etkileşiminden kaynaklanan yaygın bir enflamatuvar cilt hastalığıdır (21).

Moleküler genetik çalışmalar, insan genomunda birden fazla yatkınlık lokusunun bulunduğunu göstermektedir. Psoriasis üzerinde önemli etkiye sahip genler, majör doku uyumluluk kompleksi (MHC, The Major Histocompatibility

Complex) içindeki kromozom 6 üzerinde bulunmaktadır. Bu genin, MHC sınıf 1'in sentromerik ucu etrafında konumlanan 300 kb'lik bir aralıkta bulunmaktadır. Bu bölgedeki bilinen aday genler HLA-C, korneodesmosin ve insan kemokin reseptörüdür (HCR, Human Chemokine Receptor); ancak henüz bilinmeyen yeni genler de mevcut olabilir. HLA-C'nin kendisinin hastalığın ortaya çıkmasına sebep olan gen değil, bunun için bir belirteç olduğu düşünülmektedir (22).

İkiz çalışmalarında eşzamanlı psoriasis görülmesi açısından monozigotik ikizlerde dizigotiklere göre 2-3 kat risk artışı olduğu gösterilmiştir (23).

Ailesel psoriasis hastalığından yola çıkarak yürütülen çalışmalarda psoriasis yatkınlık bölgelerinden (PSORS, Psoriasis susceptibility loci) dokuz lokus (PSORS1-9) psoriasis ile ilişkilendirilmiştir. Bu lokuslardan PSORS1'in psoriasis hastalığına yatkınlığın ana belirleyicisi olduğu bilinmektedir; MHC1 bölgesinde bulunan bu lokus genetik risk faktörlerinin yaklaşık %35-50'sini açıklar ve erken başlangıçlı psoriasis hastalığı ile ilişkilidir (23). HLA-Cw6 aleli, PSORS1 bölgesinde yer almaktadır (24). HLA-B27, HLA-A1, HLA-B47 ve HLA-B13 psoriasis ile ilişkili PSORS1'de yer alan diğer genlerdir (25).

HLA-Cw6'nın varlığı psoriasis hastalığının başlangıcında gözlemlenmiştir ve erken başlangıçlı hastaların %90'ında, geç başlangıçlı hastaların ise %50'sinde görülmektedir (26). HLA-Cw6 aleli psöriyatik tırnak ve/veya PsA'lı hastalarda daha sık negatiftir ve bu da ayrı bir genotip göstergesidir (27).

Kromozom 6q21 bölgesinde bulunan tümör nekroz faktörü reseptörü ilişkili faktör (TRAF, tumor necrosis factor receptor-associated factors), IL17'ye bağımlı nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aktivasyonu ve Th17 aracılı enflamatuvar yanıtlar için gerekli olan bir adaptör protein olan Act1'i kodlar. Psoriasisin patogeneğinde yer alan IL17 ve Th17 ile ilişkilidir (28). 17q25 kromozomunun PSORS2 lokusunda tanımlanan kaspaz yönlendirme bölgesi içeren protein 14 (CARD14, Caspase Recruitment Domains 14) mutasyonu, psoriasis ve PsA ile ilişkilendirilmiştir. Bu mutasyon, NF- κ B'nin aşırı aktivasyonuna neden olmaktadır (29).

IL-36, mitojenle aktive olan protein kinaz (MAP-K, mitogen activated protein kinase) ve NF- κ B'yi aktive eden proenflamatuvar bir sitokindir. IL-36 reseptör antagonistinin (IL-36RA) mutasyona uğraması durumunda IL-36 aktivitesi engellenemez ve interlökin 36 reseptör antagonistinin eksikliği (DITRA, deficiency of interleukin thirty-six receptor antagonist) olarak bilinen hastalık ortaya çıkar. DITRA'da öncelikle deri etkilenir, sistemik tutulum nadirdir. Jenerelize püstüler psoriasis ile seyreder (30).

2.1.3.2. Çevresel faktörler

Psoriasis herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. Hastalığın başlangıç yaşı etnisiteden, genetik zeminden ve çevresel faktörlerden etkilenebilir. Hastalığın ortaya çıkmasında ve seyrinde etkili olan çevresel faktörleri intrinsik ve ekstrinsik faktörler olarak ikiye ayırabiliriz. Ekstrinsik faktörler; hava kirliliği, mekanik stres, aşılar, enfeksiyonlar, ilaçlar, sigara ve alkoldür. İntrinsik faktörler; metabolik sendrom, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, obezite ve mental streştir. Çevresel faktörler psoriasisin alevlenmesinden de sorumludur (20).

Çeşitli mikroorganizmalar, virüsler (retrovirüsler, papillomavirüsler), bakteriler (staphylococcus aureus, streptococcus pyogenes), mantarlar (candida spp., malassezia spp.), toksinler veya metabolitleri aracılığıyla psoriasisin tetiklenmesi ve alevlenmesi ile ilişkilidir (31). Kandida, süperantijen üreterek T hücre yanıtını tetikler. Bu sebeple psöriyatik süreçleri başlatan sitokinler üretilir (32). Özellikle çocukluk çağında görülen bakteriyel tonsillitin en sık nedeni beta hemolitik streptokoklardır. Tonsillitten sonra ortalama iki hafta içinde guttat psoriasis tetiklenebilir. Plak psoriasis alevlenmesine de beta hemolitik streptokoklar sebep olabilir (33). İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV, human immunodeficiency virus), psoriasisin uzun süreli ve şiddetli seyretmesi ile ilişkilidir. HIV enfeksiyonunda T lenfositlerin sayısının azalması, psoriasis ile paradoksal bir ilişki ortaya koymaktadır (34).

Metabolik ve hormonal değişikliklerden hastalık etkilenebilir. Hipokalsemi durumunda püstüler psoriasis ve impetigo herpetiformis gelişebilir (35).

Östrojenler, nötrofil seviyelerini ve keratinositlerin kemoatraktan sitokin üretimini azaltarak antienflamatuvar etki gösterir. Ayrıca, B lenfositler ve dendritik hücrelerden üretilen IL-10 gibi antienflamatuvar sitokinlerin üretimini artırarak enflamasyonu azaltabilir. Östrojenler, fibroblastlardaki matriks metalloproteinaz (MMP, matrix metalloproteinase) aktivitesini de azaltarak hücre dışı matrisin yıkımını ve büyüme faktörlerinin salınımını sınırlar. Bu mekanizmalar, psoriasis patogeneziyle ilişkilidir. Bununla birlikte, östrojenin psoriasis üzerinde bazı olumsuz etkileri de olabilir. Apoptozu baskılar ve keratinosit proliferasyonunu teşvik eder; anjiyogenezi uyararak psoriasisin ilerlemesine katkıda bulunabilir. Androjenler vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF, vascular endotelial growth factor) üretimini inhibe ederler. Psöriyatik enflamasyonun gelişmesi sınırlandırılır. Gebeliğin yarısından sonrasında immün yanıt Th1'den Th2'ye kayar. Enflamatuvar hastalıklarda azalma görülür. Menopoz döneminde östrojen seviyeleri düşer. Psoriasis ve diğer enflamatuvar hastalıklar kötüleşir (36). Hamilelikte hastaların yarısı iyileşirken doğum sonrası hastaların yarısında kötüleşme görülebilir (35).

D vitamini eksikliği, özellikle kış aylarında psoriasis hastalarında sıkça görülür. Düşük D vitamini seviyeleri, psoriasis patogenezinde önemli bir rol oynar. D3 vitamini, keratinosit büyümesini ve farklılaşmasını esas olarak D3 reseptörü aracılığıyla düzenler. Aynı zamanda dendritik hücrelerin ve T lenfositlerin bağışıklık fonksiyonları üzerinde de etkilidir. IL-6 ve IL-2 sitokinlerinin üretimini inhibe eder. İnterferon gama (IFN- γ) ve granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF, granülosit macrophage colony stimulating factor), mesajcı ribo nükleik asit (mRNA, messenger ribonucleic acid) transkripsiyonunu bloke eder. Sitotoksik T hücreleri (Tc, cytotoxic T cell) ile doğal öldürücü hücre (NK, natural killer) aktivitesini baskılar (37).

İlaçlar, psoriasis tetikleyebilir veya mevcut psoriasis kötüleştirebilir. Lityum, psoriasis ile en sık ilişkilendirilen ilaçlardan biridir. Lityum, hücre içi kalsiyumu etkileyerek keratinosit proliferasyonunu artırır. Tümör nekroze edici faktör- α (TNF- α , tumor necrosis factor) ve interferon (IFN)- γ seviyelerini artırır. Beta-blokerler, cAMP (cyclic adenosin monophosphate) seviyelerini azaltır, keratinosit proliferasyonunu ve farklılaşmasını etkiler. Psoriasise neden olabilir, ancak bu

döküntüler genellikle psöriyatik plaklar kadar kırmızı ve pullu değildir. İlaç başladıktan 1 ila 18 ay sonrasında ortaya çıkabilir. Antimalaryal ilaçlar, keratinosit proliferasyonunu baskılamada rol oynayan enzimleri inhibe eder. Psoriasis kötüleştirebilir ve bu ilaçlar kesildiğinde hastalık genellikle düzelir. Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), lökotrienlerin artması nedeniyle psoriasis kötüleştirebilir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEi, angiotensin converting enzyme inhibitors), antibiyotikler, psikiyatrik ilaçlar, IFN'lar, imiquimod ve simetidin de ilaç ilişkili psoriasiste bildirilmiştir (31).

İnterlökinler üzerinden çevresel faktörler etki gösterebilir. Özellikle IL-10 ve IL-22'ye odaklandığımızda birçok etmenle ilişki söz konusudur. Psoriasisli hastalarda stres, IL-10 seviyelerini düşürebilir (38). Stres, IL-22 üretimini artıran önemli bir çevresel faktördür. Kronik stres, bağışıklık sisteminde dengesizliklere yol açarak IL-22 seviyelerini yükseltebilir (39). Obezite, enflamatuvar süreçleri hızlandırarak IL-10 üretimini baskılayabilir (40). Sigara ve aşırı alkol tüketimi, IL-22 üretimini artıran çevresel faktörlerdendir. Sigara içmek, psoriasisin şiddetini artıran proenflamatuvar süreçleri tetiklerken, IL-22 üretimini de artırır (38).

2.1.4. Patogenez

Psoriasis sistemik enflamatuvar süreçlerin etkili olduğu çevresel ve genetik faktörlerin etkisinde karmaşık bir patogeneze sahiptir. Eskiden izole deri hastalığı olarak bilinirken günümüzde sistemik enflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir. Son çalışmalarda psöriyatik yürüyüşten söz edilmektedir. Cilt lezyonları ile beraber kanda dolaşan enflamatuvar hücreler komorbiditelere ve beraberinde eşlik eden hastalıklara sebep olur. Psoriasisin yıllar içerisinde patogenezi üzerine yapılan çalışmalar sonucunda IL-23, IL-17, IL-22, Th17 hücreleri, Th22 hücreleri, düzenleyici T hücreleri (Treg, regulatory T cells), dönüştürücü büyüme faktörü (TGF, transforming growth factor)- β 1 ve IL-10'un hastalığın patogeneziinde önemli rolleri olduğu kanıtlanmıştır (41).

Hastalık süreci başlangıç ve onarım fazı olarak ikiye ayrılabilir. İlk olarak proenflamatuvar sitokin kaskadı, hasarlanmış keratinositler tarafından salınan

antimikrobiyal peptitler (AMP) ve DNA (deoksiribonükleotid acid) kompleksleri tarafından plazmositoid dendritik hücreler (pDC, plasmositoid dendritic cells)'in uyarılması ile tetiklenir. Bir diğer yandan hasarlı melanositler tarafından üretilen ADAMTS5 (a disintegrin and metalloproteinase with trombospondin motifs 5) enflamasyon kaskadını uyarır. Uyarılan pDC'ler IFN- α salgırlar ve başlangıç fazı başlamış olur. IFN- α lokal miyeloid dendritik hücreler (mDC, myeloid dendritic cells)'i aktive eder ve bölgesel lenf düğümlerine göçlerini başlatır. Keratinositler, makrofajlar ve NK T hücreleri, INF- γ , TNF- α , IL-1- β ve IL-6'yı salgılayarak mDC'lerin aktivasyonuna katkıda bulunur. Aktif mDC'ler daha sonra TNF- α , IL-12 ve IL-23 üretir, bu da naif T hücrelerini olgun Th1, Th17 ve Th22 lenfositlerine farklılaşmasını ve çoğalmasını sağlar. Aktif Th1 lenfositleri IFN- γ ve TNF- α 'yı salgırlarken, Th17 lenfositlerine ek olarak $\gamma\delta$ T lenfositleri, NK hücreleri, mastositler ve doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC, innate lymphoid cell) tarafından da üretilen IL-17A'yı salgırlar. IL-23/Th17 ekseninin ürünleri olan sitokinler IL-22 ve IL-17A/F, karakteristik psoriasis fenotipinin gelişmesine yardımcı olarak keratinositlerin çoğalmasına ve farklılaşmasına neden olur. Keratinositler, T lenfositlerinin daha fazla aktivasyonunu sağlarlar. Başta makrofajlar, dendritik hücreler ve nötrofiller olmak üzere diğer enflamatuvar hücrelerin mobilizasyonunu uyaran AMP'ler, sitokinler ve kemokinler salgılayarak uyarılara yanıt verirler. Böylece kronik enflamasyon oluşur ve onarım aşamasına geçilir. Enflamatuvar kaskad ayrıca anjiyogenezi başlatır ve bu da bağışıklık hücrelerinin psöriyatik lezyona göç etmesine katkıda bulunur. Sonuçta, sitokinlerin etkisi, haberci genlerin transkripsiyonuna etki eden hücre içi yolları aktive ederek elde edilir. Böylece INF- γ , IL-12, IL-22 ve IL-23 sitokinleri ve janus kinaz sinyal dönüştürücü ve transkripyon aktivatörleri (JAK-STAT, janus kinase- signal transducer and activator of transcription) yolunu aktive eder. JAK- STAT yolu aktivasyonu ve hücre içi haberleşmede görevli antienflamatuvar etkili cAMP sinyal molekülünün fosfodiesteraz (PDE)-4 ile inhibe edilmesi ile beraber enflamatuvar süreç tamamlanmış olur (5).

2.1.4.1. Patogeneze yer alan hücreler

2.1.4.1.1. Dendritik hücreler: Psoriasisin patogenezinde, dendritik hücreler (DC'ler) önemli bir rol oynar. DC'ler, profesyonel antijen sunucu hücreler (APC,

antigen presenting cell) olarak, hastalığın erken evrelerinde önemli görevler üstlenirler. Psöriyatik deride aşırı eksprese edilen AMP'ler keratinositler tarafından salınır. Bazı önemli AMP'ler LL37, S100 proteinleri ve β -defensinlerdir. Bu peptitler hasarlı hücrelerin DNA'sına bağlanarak pDC'lerin aktivasyonuna yol açabilir. Bu süreç, psöriyatik plaklarda IFN- α üretimini uyarır. IFN- α , mDC'lerin olgunlaşmasına ve aktivasyonuna neden olur. Bu da onları APC'lere dönüştürerek TNF- α , IL-23, IL-12 ve IL-6 gibi enflamatuvar sitokinler üretmelerine neden olur. Bu sitokinler, keratinosit proliferasyonunu artırır ve nötrofillerin enflamasyon bölgesine çekilmesini sağlar (42).

2.1.4.1.2. Lenfositler: Psoriasisın patogeneğinde, T hücreleri (CD8+, Th1, Th17, Th22) ve dermal DC'ler arasındaki etkileşim kritik bir rol oynar. Dermal DC'ler tarafından salınan IL-12 ve IL-23 sitokinleri, Th1, Th17 ve Th22 hücre yanıtını uyarır. Bu Th hücreleri, epidermal hiperproliferasyonu tetikler ve epidermal farklılaşmayı değiştirerek apoptozun azalmasına neden olur. Özellikle Th17 hücreleri ve diğer IL-17 üreten hücreler ($\gamma\delta$ T hücreleri, NK hücreleri) psoriasisde merkezi rol oynar. Bu hücreler, IL-17 üreterek epidermal bariyeri bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara karşı korurken, aşırı üretildiklerinde kronik enflamasyon ve otoimmün hastalıklara yol açabilirler. Ayrıca IL-23, DC'lerden üretilen bir sitokin olarak Th17 hücrelerinin gelişimini destekler. Bu da IL-23/Th17 ekseninin psoriasisın gelişiminde önemli bir rol oynadığını ortaya koymaktadır. Doku yerleşik T hücreleri (TRM, resident memory T) de psöriyatik lezyonların hem oluşumunda hem de devamında önemli bir yer tutar. Bu hücreler, IL-17 ve IL-22 üretir ve aktif veya gerilemiş psöriyatik lezyonlarda daha fazla bulunurlar. Bu hücrelerin varlığı, psoriasisde sürekli olarak devam eden enflamatuvar ortamın nasıl sürdüğünü açıklamada önemli bir rol oynayabilir. Bu hücreler, enflamatuvar yanıtı tetikleyerek ve sürdürerek hastalığın kronik doğasını desteklemektedir (42).

Th17 hücreleri, IL-17, IL-21, IL-22, TNF-alfa üretir. RORC (Retinoic acid receptor-Related Orphan Reseptor) eksprese eder. CD4+ T hücrelerinin alt grubudur. Bütün Th17 hücreleri ROR- γ t (RAR-related orphan nuclear receptor) ve IL23R eksprese ederler. Kronik enflamasyon ve otoimmünitede görev alırlar. TGF-B ve IL-6 ile uyarılırsa zayıf patojenite gösterirler (41).

Th-22 hücreleri, kendine özgü bir profil sergileyen ve belirli bir işlevsel spektruma sahip olan CD4⁺ T hücrelerinin özel bir alt kümesidir. Bu hücreler, başlıca IL-22, TNF- α , IL-13 ve IL-26 üretirler, ancak IFN- γ veya IL-17 üretmezler. Bu özellik, Th-22 hücrelerini diğer T hücre alt kümelerinden ayırır ve özellikle enflamatuvar süreçlerde önemli bir rol oynar. TNF- α ve IL-6, Th-22 hücrelerinin fenotipini destekleyerek, onların enflamatuvar yanıtlarda daha etkili olmalarını sağlar (41).

$\gamma\delta$ T hücreleri, IL-17 üreten T hücrelerinin çoğu $\gamma\delta$ T hücre reseptörünü eksprese eder. Bu hücreler, IL-23 veya IL-1 β ile uyarıldıklarında IL-17 ve IL-22 üretir (43).

Treg hücreleri, bağışıklık sistemindeki aşırı enflamasyon veya otoimmün yanıtları baskılayan heterojen bir T lenfosit grubudur. Bu hücreler, bağışıklık sisteminin kendi dokularına zarar vermesini önleyerek immünolojik toleransı sağlar. Treg hücreleri, özellikle otoimmün hastalıkları engellemede ve immün sistem dengesini sağlamada önemlidir. Foxp3 (forkhead box P3) ve CD25 eksprese ederler. IL-10 ve TGF- β üretirler (41). Treg hücreleri, IL-10 üreterek proenflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskırlar. Treg hücrelerindeki anormallikler psoriasis gibi enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (43). IL-23, STAT3 yolağı aktivasyonu yoluyla Treg hücrelerini düzenleyen ve psoriasisin ayırt edici özelliği olan Treg hücre fonksiyonunu bozan proenflamatuvar bir sitokindir (44).

B hücreleri, hem doğal hem de adaptif bağışıklık yanıtlarına katkıda bulunarak antikor üretimi ve antijen sunumu yapar. Psoriasiste B hücrelerinin rolü, özellikle regülatör B hücreleri (Breg) üzerinden ilerlemektedir. Breg hücreleri, IL-10 salgılayarak enflamasyonu baskılar ve otoimmün hastalıkların şiddetini azaltabilir. Bununla birlikte, psöriyatik lezyonlarda B hücrelerinin nadiren görülmesi nedeniyle, bu hücrelerin psoriasisin gelişimindeki rolü tam olarak netleşmemiştir. Breg hücrelerinin eksikliği, kronik enflamasyonla ilişkilendirilmiştir ve bu hücrelerin psoriasis hastalarında azaldığı bilinmektedir (42).

Doğuştan gelen lenfoid hücreler, doku homeostazı ve enflamasyonun önemli düzenleyicileri olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır. ILC3 psoriasisli

hastaların kanında ve lezyonlu derisinde bulunmuştur. ROR- γ t eksprese ederler. IL-1B ve IL-23 ile uyarılırlar. IL-17 ve IL-22 üretirler (45).

2.1.4.1.3. Makrofajlar: Kronik enflamasyonda rol oynayan TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin önemli kaynaklarından biridir. Aynı zamanda, IFN- γ tarafından aktive edilerek psoriasiste proenflamatuvar süreçlere katkıda bulunurlar (42).

2.1.4.1.4. Nötrofiller: Psöriyatik lezyonlarda sıkça görülen nötrofil birikimi, hastalığın tipik özelliklerinden biridir.

IL-36, özellikle keratinositler ve dendritik hücreler tarafından salgılanır ve nötrofil granüllerinin birikmesinden sorumludur. IL-36'nın hepsi IL-1 ailesine ait üç izoformu bulunur. IL-36, reseptörü IL-36R α 'ya bağlandıktan sonra, NF- κ B'nin aktivasyonu yoluyla çeşitli enflamatuvar sitokinlerin transkripsiyonunu başlatır. IL-36 aynı zamanda enflamatuvar sitokinlerle, özellikle IL-17 ile etkileşime girerek enflamasyonu daha da artırır. IL-36 genlerindeki mutasyonlar, enflamasyonun kontrolsüz hale gelmesine ve nötrofil birikimine neden olabilir (42).

IL-17, hücre dışı patojenlere karşı doğal bağışıklık yanıtlarını düzenleyen önemli bir sitokindir. AMP'ler ve nötrofil-tropik kemokinlerin, özellikle C-X-C motifi ligandı (CXCL, the chemokine (C-X-C motif) ligand)-1, CXCL2 ve IL-8'in ekspresyonunu indükleyerek enflamatuvar yanıtları yönlendirir. Bu bileşenler, enfeksiyona karşı hücrel savunmayı artırır ve nötrofillerin enfeksiyon bölgelerine göçünü sağlar. Psoriasisın patogeneğinde, bu AMP'ler ve kemokinler, özellikle psöriyatik epidermiste çok yüksek seviyelerde bulunur ve aşırı enflamatuvar yanıtın gelişmesine katkıda bulunur. IL-17'nin psoriasisteki bu rolü, hastalığın karakteristik cilt lezyonlarının ve enflamasyonun ortaya çıkmasında temel faktörlerden biridir. Aynı zamanda, IL-17'nin bu kemokinler üzerindeki etkisi, psöriyatik plaklardaki nötrofil birikimini ve enflamatuvar süreçleri açıklamaktadır (46).

2.1.4.1.5: Mast hücreleri: Psoriasis hastalarında IL-17 salınımının başlıca T lenfositlerden olduğu varsayılrsa da IL17+ Mast hücreleri göz ardı edilemeyecek öneme sahiptir. Mast hücrelerinin triptaz ve kimaz içeren alt grupları psoriasis lezyonlarında papiller dermiste yoğun olarak gözlenir. Mast hücreleri, psoriasis lezyonlarının gelişiminde önemli bir rol oynar ve özellikle erken erüptif ve tekrarlayan psöriyatik lezyonlarda sıklıkla aktive olur. Bu mast hücreleri, degranülasyon sürecine girerek proenflamatuvar mediatörler salgırlar. Bu süreçte mast hücreleri degranüle olup fonksiyonlarını kaybettiklerinde, "hayalet hücreler" olarak adlandırılırlar. Bu hücreler artık sitoplazmik granüllerini kaybetmiş, ancak cilt dokusunda izleri kalmış hücrelerdir. Mast hücrelerinin bu şekilde degranüle olması, psoriasis hastalığındaki enflamasyon döngüsünü tetikler ve sürdürür. Mast hücreleri, özellikle IL-17 gibi önemli sitokinlerin salınımına katkıda bulunur. Psoriasiste keratinosit aktivasyonu ve hiperproliferasyonuna yol açar (46). Ayrıca mast hücreleri IL-22 üretiminde de rol oynarlar (47).

2.1.4.1.6. NK/NKT hücreleri: Psoriasis patogeneğinde rol alırlar. CD56+16+ hücrelerdir. Patojenik T hücre alt gruplarına benzer şekilde, bu hücreler IFN- γ , IL-17, TNF- α ve IL-22 gibi patojenik sitokinler üretme yeteneğine sahiptir. Özellikle NKT hücreleri, CXCR (CXC chemokine receptors)-3, CCR (C-C chemokine receptor)-5 ve CCR6 gibi kemokin reseptörlerini eksprese ederek lezyonlu ciltte toplanmalarını kolaylaştırır (43).

2.1.4.1.7. Keratinositler: Psoriasis hastalığının enflamatuvar süreçlerinde kilit bir rol oynarlar. Özellikle bağışıklık hücreleriyle etkileşimleriyle bu süreçlere katılırlar. Kazanılmış immün hücrelerin işlevlerini etkileyen sitokinler ve kemokinler üretirler. Psoriasis lezyonlarında yer alan lokal enflamatuvar yanıtları tetiklerler. Psoriasiste, T-hücresi aracılı patogeneğin ana unsurlarından biridir. Keratinositler ayrıca doğuştan gelen immün sistemi de etkilerler. Özellikle AMP'ler olan β -defensinler ve katelisin (LL-37) üretirler. Sadece patojenlerle savaşmakla kalmaz, aynı zamanda konakçının enflamatuvar yanıtını modüle ederler. LL-37 gibi peptitler, pDC'ler, Toll benzeri reseptör (TLR9, toll like receptor)-9 aracılığıyla keratinositlerin self-DNA'yı tanımasını sağlar. Bu durum, pDC'leri IFN- α gibi enflamatuvar sitokinler üretmesi için aktive eder. Bu süreç, Th17 ve Th22 gibi proenflamatuvar T-hücresi

yanıtlarını tetikleyerek psoriasis patogenezinde katkıda bulunur. Psoriasisde keratinositler, aşırı AMP üretiminin yanı sıra IL-17, IL-22 ve IL-23 gibi sitokinler üreterek enflamasyonu devam ettiren bir geri bildirim döngüsü oluştururlar. Keratinositler ayrıca self-DNA'yı tanıyarak doğrudan enflamatuvar ortama katkıda bulunurlar. Bu etkileşimler, keratinositlerin sadece pasif etkilenmiş hücreler değil, aynı zamanda psoriasisin patogenezinde aktif katılımcılar olduğunu göstermektedir (48).

2.1.4.2. Psoriasis patogenezinde IL-10 ve IL-22'nin yeri

Kronik enflamatuvar bir durum olan psoriasis, predispozan bir ortamda genetik ve immünolojik faktörler arasındaki etkileşimden kaynaklanır. T hücrelerinin ve sitokinlerin psoriasisdeki rolüne dair ikna edici kanıtlara rağmen, IL-10 ve IL-22 yeterince araştırılmamıştır (40). IL-10 sitokin ailesi şu sitokinleri içerir; IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28A, IL-28B ve IL-29 (49). IL-10 sitokin ailesi, enfeksiyon ve enflamatuvar hastalıklar sırasında konak savunmasında önemli rol alır. Doku epitelinin bütünlüğünü ve hemostazını korumak için gereklidir. Viral ve bakteriyel enfeksiyonların sebep olduğu hasarı sınırlandırır. Enfeksiyon ve enflamasyon sonrasında doku yenilenmesine yardımcı olurlar (49). IL-10 sitokin ailesi; yapılarına, genomik lokasyonlarına, reseptör kullanımlarına ve biyolojik işlevlerine göre gruplara ayrılır. Biyolojik işlevlerine göre üçe ayrılır (50).

Birinci grup: IL-10

İkinci grup: IL20 sitokin ailesi olarak bilinir. IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26'yı içerir.

Üçüncü grup: Tip 3 IFN grubudur. IL-28A, IL28B, IL29'u içerir.

İnterlökin 20 sitokin ailesine ait ikinci grup sitokinler çoğunlukla epitel hücrelerine etkilidir. Hücre dışı patojenlerle savunmada önemli rolleri vardır. Doku bütünlüğünün korunması, doku hemostazı, doku yenilenmesi, yara iyileşmesinde görev alırlar. Doku yenilenmesi eğer kontrolsüz olursa psoriasis gibi enflamatuvar hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olurlar. Tip 3 IFN grubu olarak adlandırılan üçüncü grup ise tip1 IFN'lere benzer şekilde antiviral yanıtta rol oynarlar (49).

İnterlökin 10: IL-10 sitokin ailesinin en yaygın olan ve en çok üzerine çalışma yapılan sitokindir. İmmün yanıt üzerinde antienflamatuvar etki gösterir. IL-10, immün sistem hücrelerinin aktivitesini baskılayarak enflamatuvar yanıtı azaltır ve dokuların zarar görmesini engeller. Bu nedenle, IL-10'un immün yanıt üzerindeki etkisi, özellikle kronik enflamasyon ve otoimmün hastalıklarda oldukça önemlidir (51).

Makrofajlar, IL-10'un en önemli kaynağıdır; bunun yanı sıra B hücreleri, T hücreleri, mast hücreleri, dendritik hücreler, keratinositler, eozinofiller ve NK hücreleri tarafından da salgılanır. IL-10, dendritik hücrelerde antijen sunumunu modüle ederek, T hücre aktivitesini baskılayarak ve B hücre farklılaşmasını uyarak düzenleyici etkilerini gösterir (41).

Myeloid hücrelerde proenflamatuvar genlerin ifadesini spesifik olarak inhibe eder. IL-10, çeşitli proenflamatuvar sitokinlerin ve kemokinlerin (IL-1 α , IL-1 β , IL-3, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ , G-CSF, GM-CSF ve MIP-1 α) üretimini etkili bir şekilde baskılar. IL-10 ayrıca DNA stabilitesini azaltarak tüm enflamatuvar süreci de düzenlemektedir. Bu işlevlerin yanı sıra, IL-10'un başka hedefleri de bulunmaktadır. Örneğin, IL-10, IL-1 doğal reseptör antagonistinin (ILRA) salınımını artırır. Serbest oksijen radikallerinin ve indüklenbilir nitrojen oksit salınımını inhibe eder. NF- κ B'nin sitoplazmadan nükleusa geçişini engeller. ERK1/2'nin fosforilasyonunu inhibe eder. IL-10, hem akut hem de kronik enfeksiyonlar sırasında enflamatuvar süreçlerin çözümünde kritik öneme sahipken, aşırı veya uygunsuz IL-10 üretimi, konak savunmalarını tehlikeye atarak patojenlerin proliferasyonu veya kalıcılığına yol açabilir (52).

İnterlökin 10, M2 tip (antienflamatuvar etkili) makrofaj belirteci olan CD16 ve CD163 ekspresyonunu artırır (52). Prostoglandin E2 (PGE2), IL10 salınımını indükler. Steroid ve NSAİİ, PGE2 üretimini baskılayıp IL-10 seviyelerinde azalmaya sebep olur. Bir diğer mekanizma ile ACE inhibitörleri bradikinin- kinin yolağına etki eder. Dendritik hücreler düşük düzeydeki endojen kinine yanıt olarak IL-10 üretir (52).

Psoriasis hastalarında IL-10 eksikliği (hem cilt lezyonlarında hem de serumda) hastalığın ortaya çıkmasında önemlidir. IL-10, immün sistem hücrelerindeki

proenflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve antijen sunan hücrelerin ve stimülatör moleküllerin üretimini engelleyerek enflamatuvar süreçleri kontrol eder. IL-10'u kodlayan gen, kromozom 1'in uzun kolunda bulunur. Promotör bölgesi oldukça polimorfiktir. Bu polimorfizmler bu sitokinin fazla ya da az üretimi ile ilişkili olabilir (39).

İnterlökin 10'un immünoregülasyon üzerinde büyük etkisi vardır. Özellikle aksesuar hücrelerde IL-12 sentezinin baskılanması yoluyla T lenfositlerin ve doğal öldürücü hücrelerin IFN- γ üretimini inhibe ederek tip 2 sitokin yanıtının oluşumunu teşvik ederek enflamasyonun sınırlayan bir etki yaratır. Ayrıca, proenflamatuvar sitokin üretimini ve monositlerin/makrofajların ve dendritik hücrelerin antijen sunma kapasitesini baskılar. Psöriyatik deride IL-10 mRNA' sında azalma tespit edilmiş olup antipsöratik tedavi ile mRNA düzeylerinin arttığı saptanmıştır (53).

IL-19, IL-20, IL-24: IL-10 ile benzer şekilde 1. kromozomun kısa kolunda bulunurlar. Miyeloid ve epitelyal hücrelerden üretilip epitelyal hücreleri hedef alırlar. Antibakteriyel cevap, doku yenilenmesi ve yara iyileşmesinde anahtar rol alırlar (49).

IL-22: IL-10 ailesinden bir sitokindir. IL-10 ailesine hem yapısal hem de fonksiyonel benzerlikler gösterir. Yapısal olarak alfa heliks yapısı göstermesi ortak özellikleridir. IL-10 gibi STAT3 yolağı üzerinden sinyal iletimi gerçekleştirir (54). IL-22, esas olarak $\gamma\delta$ T hücreleri, doğuştan gelen lenfoid hücreler (ILC2 ve ILC3), CD4 (Th1, Th17 ve Th22 hücreleri) ve CD8 lenfositleri ve NKT hücreleri tarafından salgılanır (55). Ayrıca makrofajlar ve fibroblastlar gibi bazı lenfoid olmayan hücreler de IL-22 sentezleyebilmektedir (42). IL-22 üretimi, özellikle IL-23 ve birkaç önemli transkripsiyon faktörüne bağlıdır. Bunlar arasında ROR γ t ve en önemlisi aril hidrokarbon reseptörü (AhR) bulunur. AhR, IL-22 üretimi için kritik bir rol oynayan bir ligand bağımlı transkripsiyon faktörüdür ve özellikle Th17 hücrelerinde IL-22'nin üretimi için zorunludur (41).

İnterlökin-22 etkilerini yüksek afiniteli IL22R alfa ve düşük afiniteli IL10RB veya IL10R2 reseptörleri üzerinden gösterir. IL22 reseptörünün iki çeşidi vardır; IL22R alfa ve IL22R1 (55). Özellikle IL22R1 hematopoetik olmayan dokularda bulunur (56). Lökositler ile lökosit olmayan hücrelerin etkileşiminde rol oynar.

Yalnızca lökositlerden üretilir. Biyolojik aktivitesini çoğunlukla IL22R1 üzerinden lökositik olmayan hücrelerde gösterir. IL22R1 özellikle keratinosit, intestinal epitel, akciğer epiteli ve hepatositlerde bulunur. Bu hücreler dışında hepatik stellat hücrelerinde, sinovyal fibroblastlarda ve intestinal miyofibroblastlarda da bulunur. Pankreasta alfa ve beta hücrelerinde bulunur. IL22R1'in aksine IL10R2 her yerde bulunur (54). IL22'nin fonksiyonu, IL22 bağlayıcı protein tarafından düzenlenir. Asıl olarak miyeloid hücrelerden salınır (55). IFN gama ve TNF alfa, deride IL22R1 ekspresyonunu düzenler (57). IL1 ve IL23, IL22 üretiminde sinerjistik etki gösterir (54). IL-22 keratinosit göçünü artırır. Epidermal hücrelerde proliferasyonu artırarak epidermal kalınlığın artmasına yol açar. Kemokinler, AMP'ler, nötrofil kemoatraktanları ve MMP'lerin üretimini indükler (41). Hedef dokularda bir yandan koruyucu bir yandan da patolojik süreçlerin başlamasına sebep olan çift fonksiyon gösterir. Hemostaz, bakteriyel patojenlere karşı koruma ve epitelyal bariyer üzerinde düzenleyici görevleri bulunur (55). IL22'nin doku koruyucu ve antiapoptatik etkisi temel olarak STAT3 ilişkili olur. STAT3 antiapoptatik sinyal moleküllerini uyarır. ERK1/2 ve Akt aktivasyonu ile epitelyal hücre ölümü engellenir. Bu sitokin epitelyal hasarla ilişkili hastalıklarda koruyucu bir faktördür (54). Diğer fonksiyonu ise fazla ekspresyonunda epitelyal hücrelerde aşırı çoğalma ve kronik enflamasyona yol açar (55). Proenflamatuvar ve proliferatiftir. Proenflamatuvar etkilerini tip1 IFN üzerinden yapar. Proliferatif etkilerini ise MAPK yolağı üzerinden gösterir. Hepatositlerde ve intestinal epitelde kontrolsüz çoğalmaya neden olarak hepatosellüler karsinom ve kolon kanseri ile ilişkilendirilmiştir (54). Yüksek IL-22 seviyeleri, psoriasis, Crohn hastalığı ve romatoid artrit gibi T hücresi aracılı enflamatuvar durumlarla ilişkilidir (52).

Bu sitokin, deri biyolojisinde önemli bir rol oynar. IL-22, keratinositlerin farklılaşmasını inhibe ederken, proliferasyonlarını artırır. Bu durum, psoriasis hastalarının lezyonlu derisinde karakteristik olarak gözlenen epidermal hiperplazi (akantoz) ve parakeratoz gibi cilt değişikliklerine yol açar. IL-22'nin ciltteki bu etkileri, keratinositler gibi epitel hücrelerinde bulunan IL-22RA ve IL-10RB'den oluşan heterodimerik reseptör aracılığıyla gerçekleşir. Bu reseptör ayrıca IL-20 ve IL-24'ü bağlayarak STAT1 ve STAT3 yollarını aktive eder. IL-17 ile birlikte hareket

eden IL-22, keratinositlerin hareketliliğini ve çoğalmasını artırarak psöriyatik plakların gelişmesine katkıda bulunur. Psoriasis hastalarının lezyonlu cildinde yüksek miktarda eksprese edilirken, lezyonsuz bölgelerde bu seviyeler daha düşüktür. Ayrıca, IL-22, AMP'lerin ekspresyonunu destekleyerek, konak savunmasında ve antimikrobiyal korunmada da önemli bir rol oynar (47).

Psoriasis hastalarında serum IL-22 seviyelerinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur. IL-22'nin mRNA ekspresyonu, psöriyatik deri lezyonlarında pozitif bulunurken, sağlıklı kontrollerde negatif olarak eksprese edilmektedir (58).

Psoriasis hastalarında IL-22+ CD4+ hücre düzeyleri psöriyatik deri ve kanda yüksek oranda bulunurken, sinovyal sıvı ve sinovyal dokuda seyrek olarak bulunmaktadır. Özellikle psöriyatik deride ekspresyonları sürekli olduğu halde, eklemdaki ekspresyonları, eklemda hakim olan histolojik hücre kompozisyonuna ve immün infiltratın doğasına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir (59).

Psoriasisiste keratinosit yanıtı, IL-22 gibi enflamatuvar sitokinlerin aktivasyonu ile tetiklenir. Deri hücrelerinde lncRNA-MSX2P1 ve S100A7 ekspresyonları arasında pozitif bir korelasyon vardır. Ek olarak, miR-6731-5p, IL-22 ile uyarılan keratinositler de proliferasyonu baskılar, apoptozisi artırır. S100A7, IL-12 β , IL-23, HLA-C, CCHCR1, TNF- α , ve NF- κ B protein ekspresyonlarını azaltır. MSX2P, miR-6731-5p'yi inhibe eder ve S100A7'yi aktive eder. IL-22 ile uyarılmış keratinositlerde progresyonu ve büyümeyi kolaylaştırmaktadır (9).

IL-26: IL-22 ile beraber 12. kromozomun kısa kolunda bulunur (49). IL-22 ile ortak reseptörü vardır. Ortak reseptörleri IL10R2'dir. Antijen ile karşılaşan T hücreleri, NK hücreleri ve T hücre klonları IL-26 üretir. Proenflamatuvar bir sitokindir. Nötrofil kemotaksisini artırır. Crohn ve romatoid artrit gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda yüksek seviyelerde bulunur (52).

IL-28A, IL-28B, IL29: Tip 3 IFN'ler, özellikle IFN- λ ailesi olarak da bilinen ve Tip 1 IFN'lere sinyal iletimi ve biyolojik aktiviteleri açısından çok benzeyen sitokinlerdir. Her iki tip IFN de güçlü antiviral etkilere sahiptir, ancak Tip 3 IFN'ler,

yapısal ve genetik olarak Tip 1 IFN'lerden farklıdır. En büyük farklardan biri, bu iki IFN grubunun farklı reseptörler kullanmasıdır. Tip 3 IFN'ler, IFNLR1/IL-10R2 heterodimerik reseptör kompleksi aracılığıyla sinyal iletirken, Tip 1 IFN'ler IFNAR1/IFNAR2 reseptör kompleksini kullanır (60). Lökositler ve epitel hücrelerinden üretilir. Hedef hücreleri lökosit ve epitel hücreleridir (49).

2.1.5. Klinik Alt Tipler

Psoriasis tanısı öncelikle klinikte, eritematöz zeminde skuamlı makül, plak ve püstüllerin varlığına dayanarak tanı konulur. Lezyonların morfolojisine göre 4 farklı klinik tablo görülür. Bu varyant klinik tipler arasında plak psoriasis, guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis ve püstüler psoriasis yer alır (61).

2.1.5.1. Psoriasis vulgaris (Kronik plak tip)

Psoriasis hastalığının en sık görülen ve en kolay fark edilen alt tipi kronik plak psoriasis ya da psoriasis vulgaris olarak bilinen tipidir. Psoriasis hastalarının yaklaşık %90'ında görülür. Klasik morfoloji şu şekildedir; keskin sınırlı pembe-kırmızı renginde üzerinde sedef rengi skuamları olan plak lezyonlardır. Plakların boyutları ve kalınlıkları değişkenlik gösterebilir. Lezyonların boyutları toplu iğne başından 20 cm çapa kadar değişebilir. Lezyon sınırları yuvarlak, oval veya girintilidir (62). Lezyonlar dışarı doğru genişler ve merkezi silinme gösterir. Dış kenarı hastalığın en aktif alanıdır. Diz ve dirseklerin ekstensör yüzleri, lumbosakral bölge ve kafa derisi lezyonların en yaygın görüldüğü yerlerdir. Karakteristik olarak plaklar anatomik olarak simetrik (1).

Kronik plak tip psoriasis nadir görülen anüler, likenifiye ve hiperkeratotik birkaç spesifik alt tip içerir. Hiperkeratotik tip plak psoriasis morfolojilerine göre rupoid, elefantın ve ostraseöz olarak adlandırılır (63) Rupoid terimi, istiridye kabuğu şeklindeki kalın keratotik lezyonları tanımlamak için kullanılır. HIV-pozitif hastalarda şiddetli psoriatik alevlenmeler ve hastalığın atipik formları arasında rupoid plaklar da görülmüştür (64). Elefantın psoriasis lezyonları, genellikle dorsal bölgede, kalçalarda, üst ve alt ekstremitelerde bulunan büyük, kalın, düz, uzun süreli plaklar olarak tanımlanır (63). Ostraseöz psoriasis, istiridye kabuğunu andıran dairesel hiperkeratotik

lezyonlarla karakterize olan bir psoriasis türüdür. Ostraseöz psoriasis literatürde son derece nadir görülür ve genellikle PsA ile ilişkilendirilir (65).

2.1.5.2. Guttat psoriasis

Guttat psoriasis, Yunanca "damlacık" anlamına gelen gutta kelimesinden türemiştir ve 2-10 mm çapında çok sayıda küçük psoriasis lezyonunun ani başlangıcını tanımlar. Bu lezyonlar genellikle gövdede merkezden çevreye doğru yayılır, ancak baş ve ekstremiteler de etkilenebilir. Guttat psoriasis, klasik olarak grup B hemolitik streptokok enfeksiyonlarını takip eder. Bu hastalık, çocuklarda veya bazen yetişkinlerde psoriasisin ilk atağı olabilir. Lezyonların sayısı 5-10 arasında başlayıp, 100'ün üzerine çıkabilir. Toplam psoriasis vakalarının yaklaşık %2'sini oluşturan guttat psoriasis, çocuklarda genellikle kendiliğinden iyileşir. Ancak yetişkinlerde guttat alevlenmeler, kronik plak tipi psoriasis komplete hale getirebilir. Akut guttat psoriasis geçiren hastaların %33'ü daha sonra kronik plak psoriasis geliştirmektedir (14).

2.1.5.3. Püstüler Psoriasis

Püstüler psoriasis, psoriasisin sık görülmeyen bir varyantıdır. Jeneralize ve lokalize form olmak üzere ikiye ayrılır. Jeneralize püstüler psoriasisin formları da akut jeneralize püstüler psoriasis (von Zumbusch tipi), gebeliğin püstüler psoriasis ve infantil ya da juvenil püstüler psoriasisdir. Lokalize formu ise Hallopeau akrodermatitis continua ve palmoplantar püstüler psoriasis içerir. Bu alt tipler çoğunlukla histopatolojik olarak benzer özellikler gösterir. Lezyonlar eritemli zemin üzerinde darbe ile kolay açılabilen yüzeysel püstüller ile seyredir. Histopatolojik değerlendirmede epidermiste yaygın mononükleer ve nötrofilik hücre infiltrasyonunun yanında epidermal ödem ve hiperplazi ve parakeratoz vardır (66). Jeneralize püstüler psoriasis için tanı kriterleri şunlardır:

- (1) eritemli deri üzerinde çok sayıda steril püstül
- (2) ateş ve halsizlik gibi sistemik semptomlar
- (3) histopatolojik olarak doğrulanmış spongiform püstüllerin varlığı
- (4) aşağıdaki laboratuvar test değişikliklerinden bir veya daha fazlası:

*sola kaymalı lökositoz, yüksek eritrosit sedimentasyon hızı, yüksek C-reaktif protein, yüksek antistreptolizin O antikor seviyeleri, IgG veya IgA yüksekliği, hipoproteinemi, hipokalsemi, yukarıda belirtilen klinik ve histolojik bulgulardan herhangi birinin nüksetmesi (67).

2.1.5.3.1. Akut jeneralize püstüler psoriasis (Von Zumbusch): Plak psoriasisten genetik olarak farklıdır. Uygun tedavi edilmezse morbidite ve mortalite ile ilişkilidir. Yaygın enflamasyon ve eritemle karakterize olan, jeneralize steril püstül oluşumu görülür. Püstüller genellikle birleşerek püstül gölcüklerini oluşturur. Çoğunlukla sistemik semptomlarla birlikte dir. Subungual püstül ve coğrafik dil görülebilir. Hipokalsemi ve hipoalbuminemi sık görülen laboratuvar bulgularıdır (68).

Kortikosteroidlerin ani kesilmesi, gebelik, üst solunum yolu enfeksiyonları, stres, NSAİİ, terbinafin, ustekinumab, TNF- α inhibitörleri ve metotreksat gibi çeşitli tetikleyici faktörler akut GPP'yi tetikler ve alevlendirir (68).

2.1.5.3.2. Gebeliğin jeneralize püstüler psoriasis (impetigo herpetiformis): Hayatı tehdit edebilecek nadir bir hamilelik dermatozudur. Önceden ayrı bir hastalık olduğu düşünülmesine rağmen, jeneralize püstüler psoriasis bir formu olarak kabul edilmektedir. Genellikle son trimesterde ortaya çıkar ve doğumdan sonra düzelir; ancak sonraki gebeliklerde tekrarlama olasılığı vardır (69).

İmpetigo herpetiformis, anne ve fetüsün hayatını tehlikeye atabilecek komplikasyonlara neden olabilir. Bu komplikasyonların çoğu, serum kalsiyum düzeyindeki değişiklikler ve elektrolit dengesizlikleri ile ilgilidir. Plasental yetmezlik, erken membran rüptürü ve intrauterin gelişme geriliği gibi artan doğum öncesi komplikasyonlarla ilişkilidir (69).

2.1.5.3.3. İnfantil püstüler psoriasis: Juvenil psoriasis vakaları arasında son derece nadirdir. Bir vaka incelemesinde, püstüler psoriasis 2 yaşından küçük hastalarda toplam psoriasis vakalarının sadece %9,8'ini oluşturduğu gösterilmiştir. Kontrol altına alınamayan infantil püstüler psoriasis, enfeksiyon ve sepsis gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilir. Erken tanı ve tedavi hayati önem taşır. Sistemik

retinoid tedavisi, püstüler psoriasisli bebeklerde ilk basamak tedavi olarak kullanılabilir (70).

2.1.5.3.4. Palmopantar püstüler psoriasis (PPP): Palmopantar püstülozis veya püstülozis palmaris et plantaris, avuç içi ve ayak tabanlarında nötrofil içeren epidermal veziküller/püstüller ile karakterize kronik bir dermatittir. PPP'nin etiyolojisi hala bilinmemekle birlikte, tonsillit, periodontit veya metal alerjisi gibi bazı patojenlerin bu duruma eşlik edebileceği öne sürülmüştür (71).

2.1.5.3.5. Hallopeau akrodermatitis continua: İlk olarak 1890 yılında Hallopeau tarafından tanımlanmıştır. El ve ayak parmaklarında ortaya çıkan kronik, lokalize, steril püstüler ile seyrederek. Orta yaşlı kadınlarda daha yaygın olmakla birlikte, çocuklar ve yaşlılar da dahil tüm yaş gruplarında görülebilir. Ataklarla seyrederek. Parmakların distalinden başlayıp proksimale doğru ilerler. Sıklıkla onikodistrofi ile beraberdir. Şiddetli olması durumunda alttaki yumuşak dokuda skleroz ve distal falankslarda osteolitik değişikliklere yol açabilir (72).

2.1.5.4. Eritrodermik psoriasis

Eritrodermik psoriasis, toplam vücut yüzeyinin %90'ını kaplayan yaygın jeneralize eritem ve skuam ile karakterizedir. Psoriasis vakalarının sadece %2-3'ünde ortaya çıkmasına rağmen, sistemik semptomlarla beraberdir ve acil tedavi gerektirir. Hipotermi, enfeksiyon riski, akut böbrek hasarı ve kalp yetmezliği gibi komplikasyonlar nedeniyle hayatı tehdit edebilir. Hastalık süresi uzun olanlarda yavaş yavaş gelişebilir veya bazı hastalarda aniden ortaya çıkabilir (61). Eritem, ödem, kaşıntı, sınırları belirsiz psoriatik plaklar, skuam, saç dökülmesi, zaman zaman eksüdatif lezyonlar ve palmopantar ya da yaygın deskuamasyon bulunur. Tırnak değişiklikleri eritrodermik psoriasisde çok yaygındır; hafif pittingden şiddetli onikodistrofiye kadar değişkenlik gösterebilir. Genellikle ayak tırnaklarından ziyade el tırnaklarını etkiler. Ayrıca, hastalarda ateş, taşikardi, yorgunluk, halsizlik, üşüme, dehidratasyon, lenfadenopati, artralji, miyalji, uykusuzluk, terleme, ishal, kabızlık, kilo değişiklikleri, alodini ve nadiren yüksek debili kalp yetmezliği ile kaşeksi gibi sistemik semptomlar görülebilir (73).

Eritrodermiyi tetikleyebilen ve rebound fenomenine yol açabilen yaygın antipsoriatik ilaçlar arasında topikal ve oral steroidler, efalizumab ve metotreksat yer alır (73).

Psoriasis eritrodermiye en sık sebep olan kutanöz hastalıktır. Genellikle sepsis, sistemik/topikal tedaviye bağlı ilaç reaksiyonları veya UV hastalığı tetikleyebilir. Eritemin yayılmasıyla psoriatik plakların tipik özellikleri kaybolur. Ancak tırnak değişiklikleri hücre yenilenme hızının deriye göre daha yavaş olması nedeniyle bulunabilir. Çoğu zaman yüz etkilenmez (74).

2.1.6. Anatomik Tutulum Bölgesine Göre Psoriasis

2.1.6.1. Tırnak

Plak tip psoriasis hastalarında tırnak tutulumu %50'nin üzerindedir ve tahmini yaşam boyu insidansı %80-90'dır. PsA'lı hastalarda tırnak tutulumu %80'den daha fazla olabilir. Deri veya eklem tutulumu olmayan hastalarda dahi hastaların %5-10'unda bulunur (38). Tırnak psoriasis, tedaviye dirençlidir. Her hasta için farklı belirtiler gösterebilir. Tırnakların yapısına bağlı olarak belirtiler de farklı tedavi yanıtları gösterebilirler. Hastalarda ağrı, işlev bozukluğu ve kozmetik kaygılara yol açarak sosyal ve psikolojik rahatsızlık yaratabilir (75).

Tırnak psoriasis, onikomikoz, liken planus ve hatta skuamöz hücreli karsinom ile karıştırılabildiği için tanısal zorluklara yol açabilir. Sıklıkla birlikte görüldüğü onikomikozdan ayırımında onikoskopi, kültür ve histopatoloji yardımcı olabilir. Histopatolojide periyodik asit- Schiff (PAS, periodic acid- Schiff) boyası ile fungal mikroorganizmalara ait hif ve sporlar gösterilebilir. PAS negatifliği tırnak psoriasis tanı kriteri olarak çeşitli otörlerce kabul edilmektedir (76).

Psöriyatik tırnak hastalığı, PsA açısından bir gösterge olarak kabul edilir. Psöriyatik tırnak, tırnak matriksi ya da yatağı tutulumuna göre farklı klinik özellikler gösterir ve tutulumuna göre tedavi seçenekleri değişkendir. Tırnak matriksi tutulması durumunda; pitting, lökonişi, lunulanın kırmızı lekeleri, beau çizgileri ve tırnak plağında ufalanma görülür. Tırnak yatağı tutulması durumunda; yağ damlası, splinter

hemorajiler, subungual hiperkeratoz, onikoliz görülür. Periungal bölge de tutulabilir ve bu duruma psöriyatik paronişi denir (38). Psoriasisste pitting 3mm'den büyük çapla karakterizedir (75). Daha derin ve büyük seyretmesi pitting görülen alopesi areata, kontakt dermatit, liken planus hastalıklarından ayrımında önemlidir (77). Psöriyatik tırnakta pitting, kenarlarında hiperkeratoz ve diğer tırnak matriks tutulumu ile birlikte bulunur (75). Pitting en sık görülen tırnak lezyonudur. Tırnak yatağında renk değişikliği, onikoliz, subungual hiperkeratoz, tırnak plağında anormallikler ve splinter hemorajiler sırasıyla daha az sıklıkta görülür (77).

İzole tırnak psoriasis, tırnak psoriasis tedavisinde önemlidir. Bu durum, kutanöz bulguların olmadığı veya yüzde 5'ten az deri tutulumunun olması durumunda tırnak psoriasis olarak tanımlanır (75).

Psoriasis şiddetini belirlemede en sık Psoriasis Alan Şiddet İndeksi (PASI, Psoriasis Area and Severity Index) kullanılsa da tırnak psoriasisini değerlendirmede için eksik kalmaktadır. Tırnak tutulumu, hastanın hayat kalitesini olumsuz etkilemesi ve tedavide zorluklar oluşturması nedeniyle, şiddetinin hesaplanması önemlidir. Fikir birliğine varılmış bir ölçme aracı olmamakla birlikte, Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSI, Nail Psoriasis Severity Index) en sık kullanılanıdır (78). NAPSI, tırnak psoriasisini değerlendirmek için sayısal, tekrarlanabilir, objektif ve basit bir araçtır. Bu ölçek, tırnak ünitesindeki tutulum alanına göre tırnak yatağı ve tırnak matriksi psoriasisinin şiddetini değerlendirmek için kullanılır. NAPSI, psöriyatik tırnakların tedaviye yanıtını değerlendirmede faydalıdır. Nijmegen Tırnak psoriasis Aktivite İndeks Aracı (N-NAIL, Nijmegen–Nail psoriasis Activity Index tooL), tırnak psoriasisini değerlendirmede bir diğer yöntemdir (79).

Psöriyatik tırnak tedavisinde kortikosteroidler tırnak matriksi tedavisinde daha etkiliyken D vitamini analogları ve tazaroten tırnak yatağı tutulumunda öncelikle etkilidir. Takrolimus hem yatak hem de matrikse etkilidir. Metotreksat öncelikle tırnak matriksinde önemli bir iyileşme gösterirken, siklosporin tırnak yatağında önemli bir iyileşme gösterir. İnfliksımab tırnak psoriasis için en hızlı etkili tedavi olmakla

birlikte infliksimab tedavisi alan psöriyatik tırnak hastalarında onikomikoz daha sıktır (38).

2.1.6.2. Saçlı deri

Saçlı deri, psoriasis hastalarının en sık etkilenen bölgelerinden biridir ve vakaların yaklaşık %80'inde görülür. Tedavisinin zor olması ve yaşam kalitesine olumsuz etkileri nedeniyle saçlı deri, özel bir ilgi gerektirir. Ağrı ve kaşıntı gibi fiziksel semptomların yanı sıra, saçlı deri tutulumu olan psoriasis hastalarında, ciddi psikososyal rahatsızlıklar gelişebilir. Topikal tedavilerin uygulanmasındaki zorluklar ve tedavi sonrası ortaya çıkan kozmetik sorunlar, hastaların tedaviye uyumunu ve memnuniyetini azaltabilir (80).

Saçlı deri tutulumunda psöriyatik lezyonlar genellikle yüz, boyun veya retroauriküler bölgelerde saç sınırının ötesine ilerler. Saç dökülmesi sık rastlanmaz. Ancak şiddetli, inatçı veya uzun süreli hastalıkta alopesi meydana gelebilir. Saçlı deri psoriasisinin özel bir varyantı, sebopsoriasis veya seboriyazis olarak bilinir. Bu terim, seboreik dermatit ile örtüşmeyi tanımlar. Bu durumda psoriasis baskındır ve ilişkili yüz tutulumunda sarı yağlı skuamlar görülür (81).

2.1.6.3. Genital bölge

Psoriasis olan yetişkinlerin %63'ünde yaşamları boyunca en az bir kez genital bölgede psöriyatik lezyonlar gelişir. İnvers psoriasis görülenlerde ise bu oran %79'a kadar çıkar. Hastaların %2-5'inde lezyonlar yalnızca genital bölgede bulunur. Genital psoriasis her yaşta görülebilir, ancak genç erkeklerde hafif bir yatkınlık gözlenir. 2 yaş altındaki çocuklarda, bez bölgesinde yoğun eritemle kendini gösteren "bebek bezi psoriasis" görülür. Genital lezyonlar, kaşıntı, cinsel işlev bozukluğu ve psikolojik rahatsızlıklar gibi ciddi yaşam kalitesi sorunlarına yol açabilir (82).

2.1.6.4. İnvers/ Fleksural bölge

İnvers psoriasis (fleksural veya intertriginöz psoriasis olarak da bilinir), genellikle kasıklar, aksiller, meme altı kıvrımlar, perianal ve kulak arkası gibi bölgeleri etkiler. Nadir vakalarda antekubital, popliteal fossalar ve interdigital boşluklarda da

görülebılır. İnvers psoriasis plakları ince, iyi sınırlanmış olup, klasik psoriasise göre daha az skuamlı veya tamamen skuamdan yoksun, parlak bir yüzeye sahiptir. HIV enfeksiyonu olan yetişkinlerde invers psoriasis aniden ortaya çıkabilir ve bu durumda daha şiddetli seyredebılır. Bu tür vakalar, immün sistem rahatsızlıklarıyla bağlantılı olarak değeriendirilebilir (83).

Psoriasis vulgaris tedavisinde kullanılan geleneksel topikal ilaçlar, invers ve genital psoriasis tedavisinde de kullanılabilir; ancak irritasyon ve toksisite risklerini azaltmak için dikkatli kullanılmalıdır. Düşük potensli topikal kortikosteroidler tercih edilmeli, kalsipotrien bir nemlendirici ile seyreltilmeli veya daha az iritan bir D vitamini analogu olan kalsitriol kullanılmalıdır. Kalsinörin inhibitörleri, plak tipi psoriasiste sınırlı etkili olsa da, invers ve genital psoriasiste fayda sağlar ve atrofiye neden olmazlar. Ayrıca, sürtünme ve irritasyonun bu psöriyasis tiplerinde önemli bir rol oynadığı göz önünde bulundurularak, banyodan sonra invers psöriyasis bölgelerine ince bir tabaka vazelin uygulanması yararlı olabilir (84).

2.1.6.5. Palmopantar bölge

Palmopantar psoriasis (PPP), avuç içeri ve ayak tabanlarında görülen iyi sınırlanmış, kırmızımsı, skuamlı plaklar ile karakterize edilen bir psoriasis alt tipidir. Palmapantar psoriasiste bazen püstüller görülebilir (85).

2.1.6.6. Oral mukoza tutulumu

Psoriasisın oral mukoza tutulumu nadir görülür. Özellikle psoriasisın eritrodermik ve püstüler psoriasis varyantları ile ilişkilidir. Akut psöriyatik alevlenmeler sırasında yaygın ve yoğun mukozal eritem ile karakterizedir. Halka şeklinde, beyaz veya grimsi sarı, ülseratif, veziküler, püstüller lezyonlara ve endürasyona rastlanır (86).

2.1.7. Psöriyatik Artrit (PsA)

Psöriyatik artrit, deri ve eklemleri etkileyen, çok sayıda organı tutabilen heterojen bir hastalıktır. Bu hastalık, eklem dışı bulgular ve komorbiditelerle ilişkili olup önemli bir klinik yük taşır. Genel popülasyonun yaklaşık %0,3 ila %1'ini etkiler

(87). En sık görülen komorbiditeler arasında kardiyovasküler hastalıklar, enflamatuvar bağırsak hastalığı (IBH) ve üveit yer alır (88). PsA'da subklinik ateroskleroz ve arteriyel sertlikte artışa ek olarak, dislipidemi, hipertansiyon, obezite ve diyabet daha sık görülür (89).

Psöriyatik artriti tanımlamada en sık kullanılan tanı kriteri Moll and Wright kriteridir. Kriterler şunlardır:

- Enflamatuvar artrit (periferik artrit ve/veya sakroiliit veya spondilit)
- Psoriasis varlığı
- Romatoid faktör negatifliği (88).

PsA için bir diğer sınıflandırma kriteri (CASPAR kriterleri), hastaların klinik çalışmalara kaydedilmesi amacıyla PsA'yı tanımlamakta ve klinisyenlere yol göstermektedir. CASPAR kriterleri; psoriasis öyküsünün mevcudiyeti, psöriyatik tırnak distrofisi, daktilit olup olmaması, romatoid faktör negatifliği ve jukstaartiküler yeni kemik formasyonunun radyolojik kanıtı olup olmasına göre puanlandırılır (8).

Psöriyatik artrit tanısı için enflamatuvar artiküler hastalık bulgularına ek olarak 3 veya daha fazla puan gerekmektedir. Kriterlerden aktif psoriasis varlığı 2 puanken diğer kriterler bir puandır

Tablo 1. CASPAR Kriterleri

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

Psoriasis genellikle psöriyatik artritten yaklaşık 10 yıl önce ortaya çıkar, nadiren psoriasis olmadan da PsA ortaya çıkabilir (90). Psöriyatik artrit tanısı için psoriasisin varlığı gerekmesi tanıda zorluklara sebep olmaktadır. Bu durumda ailede psoriasis öyküsü önemlidir (88).

Seronegatif spondiloartropatiler, sakroileit, seronegatif oligoartrit ve ellerde, ayak tabanlarında görülen hiperkeratotik ve bazen püstüler döküntüyle seyreden keratoderma blenorajika gibi klinik özellikleri paylaşan bir hastalık grubudur. Ayrıca entezit, iridosiklit, mukokutanöz ülserasyon ve ailesel yatkınlık da bu grubun diğer özellikleri arasındadır. Ankilozan spondilit ve bu gruptaki diğer hastalıklarda, HLA-B27'nin yüksek prevalansının keşfi, seronegatif spondiloartropatilerin bir hastalık grubu olarak kabul edilmesini doğrulamıştır (88).

Psoriasis en yaygın eşlik eden komorbid durum PsA'dır. Psoriasisli hastaların %30 kadarında gelişebilir ve genellikle tanı ve tedavinin gecikmesine neden olan çeşitli klinik özelliklerle karakterizedir. Çoğu hastada agresif olmayan bir seyir gösterse de PsA'nın sıklıkla işlev bozukluğuna ve yaşam kalitesinde azalmaya yol açtığı artık kabul edilmektedir. PsA, seronegatif spondiloartropatilerin diğer formları ile genetik ve klinik ortak özelliklere sahiptir ve bu bozukluklarla birlikte gruplandırılmıştır (8). Spinal tutulumu olan hastalarda ankilozan spondilit ile PsA'nın ayrımı zordur. Asimetrik sakroileit, sınırları belirsiz sindesmofitler, asimetrik sindesmofitler, paravertebral ossifikasyon, servikal omurganın tutulumu PsA'de daha sık görülür (88).

Hastalığın belirtileri arasında eklemler ve çevresindeki yumuşak dokuda sertlik, ağrı, şişlik ve hassasiyet, hareket açıklığında azalma, sabah tutukluğu ve yorgunluk, gözde ağrı ve kızarıklık, tırnak değişiklikleri yaygındır. En sık etkilenen eklemler el bileği, dizler, ayak bilekleri, lomber ya da servikal vertebral eklemlerdir (90).

Klinik heterojenite gösteren bu hastalığın beş farklı klinik alt tipi tanımlanmıştır; oligoartiküler, poliartiküler, distal, artrit mütillans ve aksiyal/spondiloartropatik alt tipidir (8).

Psöriyatik artrit tedavisi psoriasis ile bazı farklılıklar gösterir. Birinci basamak tedavisi, özellikle hafif hastalık aktivitesi olan hastalar için NSAİİ'dir. Ancak, NSAİİ kullanımı psoriasis şiddetlendirebilir. NSAİİ tedavisine yanıt vermeyen, daha şiddetli hastalığı olan hastalar, metotreksat, sülfasalazin ve siklosporin gibi hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçlarla (DMARD, Disease-Modifying Antirheumatic Drugs) tedavi edilmelidir. İntraartiküler kortikosteroid enjeksiyonları, sınırlı hastalığı olan hastalarda bir seçenektir; ancak kortikosteroidlerin sistemik kullanımı önerilmemektedir. DMARD'ları tolere edemeyen hastalar için etanercept ve infliximab etkili ve güvenlidir. Aksiyal tutulumu olan psöriyatik artritli hastalar için biyolojik ajanlar ilk basamak tedavide kullanılabilir (90).

2.1.8. Tanı

Psoriasis tanısı klinik ve histopatolojik olarak konulabilir. Psoriasis tanısı büyük ölçüde klinik bulgulara dayanır ve genellikle bir deri biyopsisine ihtiyaç duyulmaz (91).

Psoriasis için spesifik bir laboratuvar tetkiki yoktur. Hastalığın klinik tipine, enflamasyonun şiddetine, kullanılan tedavilere göre laboratuvar tetkikleri istenebilir.

2.1.8.1. Klinik tanı

Lezyonların özellikleri keskin sınırlı, pullu ve eritemli plaklardır ve bu plaklar kaşıntılı veya ağrılı olabilir. Bu plaklar simetrik olarak vücuda dağılabilir ve farklı şekillerde olabilir. Auspitz belirtisi ve Koebner fenomeni, tanıda önemli rol oynar (92). Mum lekesi fenomeni psoriasise özgü bir fenomendir ve eritemli skuamli plağın üstü künt bir bistüri ile kazınırsa skuamler kuru, beyaz lameller halinde dökülürler. Parakeratotik hiperkeratozun bir bulgusudur (93). Auspitz belirtisi ise lezyonların pullu tabakası kazındığında ince noktasal kanamaların görülmesidir ve psoriasis için karakteristik bir bulgudur (92). Bir diğer bulgu ise son tabaka fenomenidir. Psoriasis plağında skuamlerin kaldırılıp kazımaya devam edilirse lezyondan yapışık, nemli bir tabaka kaldırılabilir. Bu epidermin dermal papillaları üzerindeki son tabakasıdır ve psoriasis için patognomoniktir (93). Koebner fenomeni ise travma veya yaralanma bölgelerinde yeni lezyonlar gelişmesidir (92). Koebner fenomeninin aksine lezyon bölgelerine travma uygulanması ile lezyonların iyileşmesi ters Koebner fenomeni olarak kabul edilir (93). İyileşen kronik plak psoriasis plaklarının etrafında, halka şeklinde hipopigmente bir alan bulunabilir. Genellikle ultraviyole, katran ve antralin tedavileri sonrasında gelişen bu duruma “Woronoff” halkası adı verilir (9).

2.1.8.2. Histopatolojik tanı

Erken evrede, papiller dermiste kan damarlarının uzaması ve genişlemesi, ödem ve lenfosit infiltrasyonu ile birlikte ortaya çıkar. Damar yapıları genişleyip kıvrımlı hale gelirken, lümenlerinde nötrofiller gözlemlenir. Nötrofiller ve lenfositler epidermise kadar ilerleyebilir, ancak bu evrede epidermis genellikle normal görünümünü korur. Zamanla, granüler hücre tabakasının kaybı ve epidermiste

kalınlaşma meydana gelir. Bu durum, hücrel yenilenme süresinin kısılmasından kaynaklanır ve keratinositlerin hızla çoğalarak terminal farklılaşmayı tamamlayamamasına yol açar. Anormal keratinositler çekirdeklerini korurken, stratum korneumda zayıf yapışma nedeniyle karakteristik skuamlanma oluşur. Parakeratoz odaklarında nötrofillerin birikimi, Munro mikroapselerinin erken işareti olarak kabul edilir (94).

İleri evrede, stratum spinosumun kalınlaşması ve rete sırtlarının düzenli uzaması ile epidermal hiperplazi görülür. Mitotik aktivite artışı, hastalığın hiperproliferatif yapısını ortaya koyar. Parakeratoz, granüler tabakanın kaybıyla birlikte ilerlerken, nötrofillerin epidermis boyunca ilerleyerek parakeratotik tabakada toplanması sonucu Munro mikroapseleri gelişir. Dermis içinde enflamatuvar infiltrat yoğunlaşır, T lenfositler baskın olmak üzere makrofajlar ve nadiren Langerhans hücreleri de yer alır. İmmünohistokimyasal analizlerde, epidermiste CD8+ T hücreleri ağırlıktayken dermiste CD4+ ve CD8+ T hücreleri karışık olarak bulunur (94).

Geç lezyonlarda ortokeratoz, sağlam granüler tabaka ve enflamatuvar hücrelerin hafif ekzositozu vardır (94).

Munro mikroapseleri ve Kogoj mikropüstülleri psoriasisın tanısız ipuçlarıdır, ancak her zaman mevcut değildirler (94). Psoriasisın erken dönemlerinde görülen bir histopatolojik bulgu olan Munro mikroapsesi, ilk olarak 1898'de Munro tarafından tanımlanmıştır. Bu bulgu, lökositlerin epidermise göç ederek stratum korneumda birikmesiyle oluşur. Bu birikim sonucunda, küçük apseler meydana gelir. Psoriasisın ilk lezyonu olarak kabul edilen bu lezyona Munro mikroapsesi denir. Epidermin yüzeyinde oluşan yaklaşık 20 mikron genişliğindeki bir erozyon alanında 15 ila 100 lökosit birikir ve bu hücrelerin üzerinde yalnızca ince bir keratin tabakası vardır (95). Kogoj'un spongioform püstülü ilk olarak 1927 yılında Franjo Kogoj tarafından Hallopeu Akrodermatitis Kontinua hastalarında tanımlanmıştır (96,97). Stratum spinosumda görülen agrege nötrofillere denir (97).

Klasik püstüller psoriasis, epidermisteki Kogoj'un spongioform püstüllerinin varlığıyla ayırt edilir. Bu püstüller, spongioform bir yapının içinde, nekrotik

epidermiste nötrofil infiltrasyonu sonucu meydana gelir. Epidermiste, granüler tabaka kaybı, parakeratoz, Munro mikroapseleleri, suprapapiller incelme ve psoriasiform hiperplazi gibi özellikler plak tip psoriasis ile benzerlik gösterir. Dermiste nötrofil içeriği püstüler psoriasisde yoğundur. Akut jeneralize püstüler psoriasisde subkorneal püstüller görülebilir. Palmoplantar püstüler psoriasisde genellikle üst dermiste eozinofil ve mast hücreleri bulunur (98).

2.1.9. Ayırıcı Tanı

Psoriasisin ayırıcı tanısı, hastanın semptomları ve lezyonların görünümüne bağlı olarak geniş bir hastalık grubunu içerir. Klasik plak psoriasis, genellikle ekstansör yüzeylerde simetrik olarak dağılan, keskin sınırlı, pullu ve eritemli plaklarla tanımlanır. Psoriasis için belirgin olan periumbilikal bölge ve gluteal yarık gibi alanlarda görülen lezyonlar, tanı için önemli ipuçları sunar. Tırnak tutulumu da tanıyı destekleyen önemli bir bulgu olarak kabul edilir. Ancak, psoriasisin varyantları ve atipik olgular tanıyı zorlaştırabilir (92)

Plak psoriasis ile sıkça karışan hastalıklar arasında atopik dermatit, numuler dermatit, liken simpleks kronikus, pitriasis rosea ve tinea corporis yer alır (92)

Guttat psoriasis ayırıcı tanısında pitriyazis likenoides kronika, pitriyazis rosea, sekonder sifiliz ve tinea corporis yer alır (99).

Saçlı deri psoriasis ile seboreik dermatit ve tinea kapitis karışabilir, ancak psoriasis genellikle saç çizgisinin ötesine yayılabilen, sedefi skuamlarla kaplı ve keskin sınırlı lezyonlarla ayırt edilir (92)

Palmoplantar psoriasis, liken simpleks kronikus, liken planus, sekonder sifiliz veya el dermatiti ile karıştırılabilir (92)

Püstüler psoriasis, dishidrotik egzama veya alerjik kontakt dermatit ile karışabilirken, generalize formda Stevens-Johnson sendromu (SJS) veya toksik epidermal nekroliz (TEN) ile benzerlik gösterebilir. Akut jeneralize ekzantematöz

püstüloz (AGEP) de ayırıcı tanıya dahil edilmelidir, özellikle ilaç kullanımı ile ilişkili olduğunda tanı daha olasıdır (100)

İnvers psoriasis, mantar ve bakteriyel enfeksiyonlarla karışabilir. Bu durumda kesin tanı için KOH testi, wood lambası incelemesi veya kültürler yapılabilir (92).

Son olarak, tırnak psoriasis alopesi areata ve kontakt dermatit gibi hastalıklarla karışabilir. Subungual hiperkeratoz, onikomikoz, kontakt dermatit veya travmaya bağlı olabilir. Bu hastalıkların klinik sunumları farklılık gösterdiğinden tanıyı netleştirmek için biyopsi gerekebilir (92).

2.1.10. Hastalık Şiddetinin Belirlenmesi

Psoriasis şiddetini değerlendirmek çok boyutlu bir süreçtir ve tüm yönleriyle kapsayıcı tek bir ölçüm aracı bulunmamaktadır (101).

2011 yılında yapılan Avrupa konsensüsüne göre, orta-şiddetli psoriasis tanımı PASI>10 veya VYA>10 ve DLQI>10 olması şeklinde yapılırken hafif psoriasis PASI≤10, VYA≤10 ve DLQI≤10 olarak yapılmıştır. Ek olarak, hafif hastalığın orta-şiddetli hastalık olarak sınıflandırılması için bazı kriterler belirlenmiştir. Bu kriterler arasında görünür bölgelerde lezyonların yaygın olması, saçlı deri ve genital bölgenin etkilenmesi, en az iki tırnağın onikolizi veya onikodistrofisi, kaşıntıya neden olan şiddetli kaşıntı ve dirençli plakların varlığı hastaların orta- şiddetli psoriasis olarak kabul edilmesini önermiştir (102).

2.1.10.1. Vücut yüzey alanı

Psoriasis şiddetini belirlemede vücut yüzey alanı (VYA) yaygınlığı belirlemede sık kullanılır. VYA'nın %5'inden az tutulursa hafif %5-10'u tutulursa orta %10'undan fazlası tutulursa şiddetli olarak değerlendirilir. VYA'ya göre değerlendirme çoğunlukla yetersiz kalmaktadır (84).

2.1.10.2. Dermatoloji yaşam kalite endeksi

Psoriasisın yaşam kalitesine olan etkilerini ölçmek için kullanılan dermatoloji yaşam kalite endeksi (DLQI) geçerliliği kanıtlanmış bir anket aracıdır. Semptomlar ve duygusal etkiler, günlük aktiviteler, boş zaman değerlendirmeleri, iş veya okul hayatı, kişisel ilişkiler ve tedavi süreciyle ilgili alanları içeren toplam 10 sorudan oluşur. Her bir soru 0 ile 3 arasında puanlanır; anketten elde edilen toplam puan ise 0 ile 30 arasında değişiklik gösterir. Puanın yüksek olması, hastalığın bireyin günlük yaşamı ve genel refahı üzerinde daha fazla olumsuz etkiye yol açtığını ifade eder(103).

2.1.10.3. PASI

Kronik plak psoriasisın yaygınlığını ve şiddetini değerlendirmek için PASI klinik araştırmacılar ve klinisyenler tarafından kullanılır (104). PASI, psoriasis şiddetini ve yaygınlığını ölçmek için en yaygın kullanılan araçtır (103).

PASI hesaplanması için 4 vücut bölgesi olan baş/boyun, üst ekstremiteler, gövde ve alt ekstremitelerdeki lezyonların 0-4 arasında derecelendirilen eritem, deskuamasyon ve endürasyon puanları toplanır. Çıkan skor tutulan alan puanı ile (0-6) çarpılır. Elde edilen skor, o bölgenin ağırlık katsayısı ile çarpılır (baş/boyun bölgesi için 0,1, üst ekstremiteler için 0,2, gövde için 0,3 ve alt ekstremiteler için 0,4). Her bir anatomik bölge için elde edilen puanlar toplanarak toplam PASI değeri (0-72) belirlenir (105).

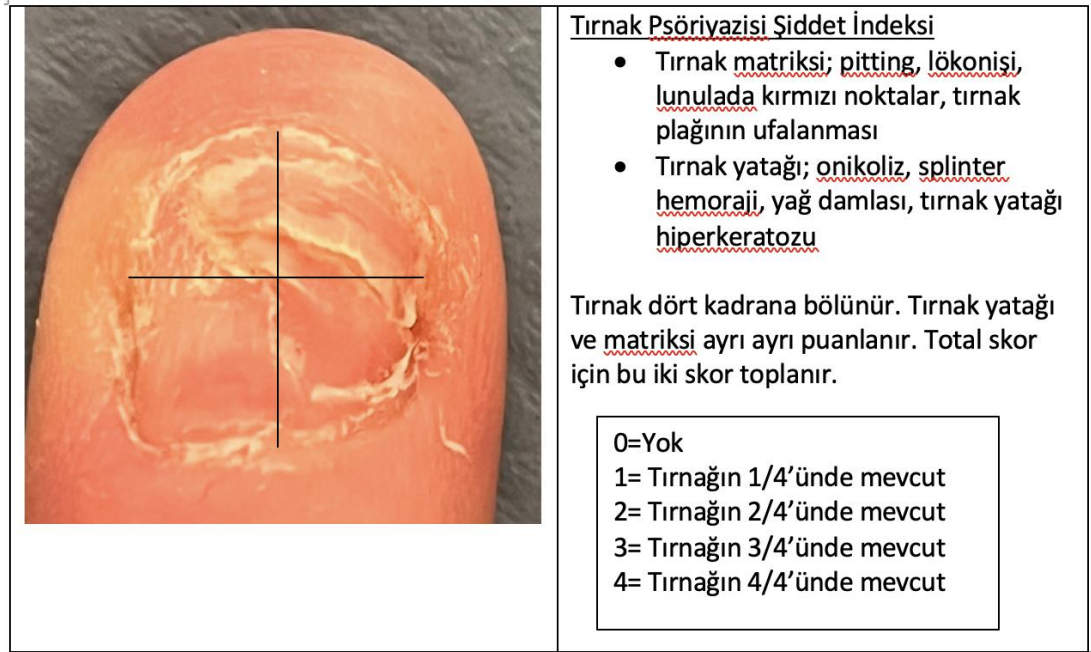
PASI hesaplama formülü aşağıda gösterilmiştir:

$$\text{PASI} = \text{Baş/Boyun Bölgesindeki } [0,1 \times (\text{Eritem} + \text{Endürasyon} + \text{Deskuamasyon}) \times \text{Alan}] + \text{Üst Ekstremitelerdeki } [0,2 \times (\text{Eritem} + \text{Üst Endürasyon} + \text{Deskuamasyon}) \times \text{Alan Puanı}] + \text{Gövdedeki } [0,3 \times (\text{Eritem} + \text{Endürasyon} + \text{Deskuamasyon}) \times \text{Gövdedeki Alan Puanı}] + \text{Alt Ekstremitelerdeki } [0,4 \times (\text{Eritem} + \text{Endürasyon} + \text{Deskuamasyon}) \times \text{Alan}] \text{ (105)}$$

PASI 75 ve/veya mutlak PASI değerinin $\leq 2-3$ olması sıklıkla klinik yaklaşımda ulaşılması hedeflenen tedavi yanıtını temsil eder. PASI 75 veya PASI90 ise sıklıkla klinik araştırmalarda birincil sonlanım noktası olarak kabul edilir (106).

2.1.10.4. NAPSİ

NAPSİ, tırnak psoriasisinin değerlendirilmesi için geliştirilmiş bir skorlama sistemidir. Tedavi yanıtını çok iyi değerlendirir, çok sayıda ilaç araştırılmasında kullanılmıştır ve klinisyenler arası uyumu çok iyi olmasına rağmen değerlendirmesi çok uzun zaman alan bir ölçektir. Her bir tırnak dört kadrana ayrılarak, tırnak matriksi (pitting, ufalanma, lökonişi, lunulada kırmızı noktalar) ve tırnak yatağı (subungual hiperkeratoz, yağ damlası, splinter hemoraji, onikoliz) belirtilerinin her biri 1 puan olarak hesaplanır. Sadece el tırnakları değerlendirildiğinde 0-80, tüm tırnaklar değerlendirildiğinde 0-160 arası bir skora ulaşılabilir (107).



Şekil 1. Tırnak Psoriasis Şiddet İndeksi (NAPSİ)

2.1.11. Tedavi

Psoriasis hastalarının yaklaşık %80'i hafif ila orta şiddetli hastalık formlarına sahiptir. Bu hastaların çoğu, yüksek etkililik ve güvenlik sunan topikal ajanlarla tedavi edilebilir. Topikal ajanlar, daha yaygın psoriasis olan ve fototerapi veya sistemik

ilaçlarla tedavi gören dirençli lezyonları olan hastalarda tedaviye ek olarak da kullanılabilir (108). Kombinasyon tedavisi planlanan hastalarda birden fazla topikal ajan kullanırken olası uyumluluk sorunlarına dikkat edilmelidir. Örneğin, salisilik asit kalsipotrieni inaktive ederken, antralin ise kimyasal stabilitesi için salisilik aside ihtiyaç duyar (109).

Bununla birlikte, yaygın hastalıkta veya sınırlı ancak dirençli hastalıkta yalnızca topikal ajanların monoterapi olarak kullanımı genellikle önerilmemektedir. Tedavi, hastanın bireysel ihtiyaçlarına göre uyarlanmalıdır. Bu ihtiyaçlar, vücuttaki lezyonun yerleşim yeri, psoriasisın özellikleri (lezyon kalınlığı, eritem derecesi, pullanma miktarı) ve hastanın tercihlerine bağlı olarak değişir (108).

Hastaların beklentileri ile gerçekçi hedefler arasında denge kurulması önemlidir, çünkü bazı hastalarda topikal tedavinin sürekli uygulanmasının zorluğu nedeniyle sürdürülebilir olmayabilir. Başarılı tedaviye ulaşmak için pratik bir strateji geliştirilmelidir, bu da bireysel bir yaklaşım gerektirir (108).

2.1.11.1. Topikal tedaviler

2.1.11.1.1. Topikal kortikosteroidler: Genellikle hafif veya lokalize psoriasis hastalarında birincil tedavi olarak kullanılır. Bu ilaçlar, inflamasyonu azaltarak, hücre çoğalmasını inhibe ederek ve kan damarlarında vazokonstriksiyon yaparak etki ederler (110).

Kortikosteroidler, etki gücüne göre sınıflandırılır. Farklı ülkelerde farklı sınıflandırmalar olmasına rağmen, en yaygın olarak kabul edilen sınıflamaya göre (7 basamaklı olan Amerikan sınıflması), 7 kategoriye ayrılır. Losyon, solüsyon, krem, merhem, jel ve sprej formülasyonlarında kullanılabilirler (111).

Kortikosteroidlerin yan etkileri kullanımını sınırlandırmaktadır. En sık görülen yan etkiler deride atrofi, telenjektazi, stria oluşumudur. Süperpotent topikal steroidlerle hipotalamo-pitüiter aks baskılanması olasıdır. Uzun süre ve yüksek miktarda kullanılması durumunda iyatrojenik cushing hastalığı bildirilmiştir (111). Hipotalamo-hipofizer aksın baskılanması çocuklarda daha sık görülür (112). Yan

etkileri en aza indirmek için D vitamini analogları veya keratolitik ajanlarla kombinasyon formülasyonları tercih edilebilir. Ayrıca, iyileşme gösteren lezyonlar için haftada iki kez proaktif tedavi olarak da kullanılabilirler (113). Taşiflaksi gelişimini önlemek amacıyla aralıklı kullanımı önerilmektedir (112).

2.1.11.1.2. D vitamini analogları: Keratinositlerin çoğalmasını inhibe eder ve farklılaşmalarını uyarır. Bu ilaçlar yanma hissi ve tahriş gibi yan etkiler gösterebilir, ancak bu etkiler genellikle zamanla azalır (113). Kalsipotrien, kalsipotriol ve kalsitriol, psoriasis tedavisinde etkinliği kanıtlanmış birinci basamak topikal ajanlardır (84). Ülkemizde bulunan analoglar arasında yalnızca kalsipotriol mevcuttur. İritasyon etkisi katran ve antraline göre çok daha azdır (112). Hiperkalsemiyi önlemek için haftalık dozu 100 gramı geçmemelidir (84). Kalsipotriol, psoriasis tedavisinde fluosinonid gibi sınıf II kortikosteroid merhemlere benzer etkinlik gösterir. Kalsipotriolün süperpotent kortikosteroidlerle birlikte kullanılması, bu kortikosteroidlerin tek başına kullanılmasından daha etkilidir. UVA ve salisilik asit kalsipotriolü inaktive ederken UV-B ile etkileşmez. Psoriasis için araştırılmakta olan yeni D vitamini analogları maksakalsitol ve takalsitoldur (111).

2.1.11.1.3. Topikal kalsinörin inhibitörleri: Kalsinörin inhibitörleri atopik dermatitte onay almıştır. Psoriasiste endikasyon dışı kullanılmaktadır. İki topikal preparatı vardır: Takrolimus merhem (%0,03 ve %0,1) ve pimekrolimus krem (%1). Son zamanlarda sirolimus yeni geliştirilen bir kalsinörin inhibitörüdür (109). Yüz ve intertriginöz bölgelerdeki lezyonlar için tercih edilir ve yanma hissi, cilt tahrişi gibi yan etkiler oluşturabilir. Şiddetli enflamasyon olan bölgelerde bu yan etkileri azaltmak için önce kortikosteroidler kullanılabilir (113). İritasyon takrolimusta daha sık görülür. 2 yaş altındaki çocuklarda ve geniş yüzey kullanımı önerilmemektedir. Buna rağmen atopik dermatitli 2 yaş altındaki çocuklarda takrolimus %0.03 merhem ve pimekrolimus onaylıdır (109). Uzun süre kullanımında kanser riski vardır. Non hodgkin lenfoma riskinde artış olduğuna dair endişeler vardır (114).

2.1.11.1.4. Keratolitikler: Psoriasis hastalarında advujan tedavi olarak sık kullanılırlar. Üre ve salisilik asit en sık kullanılan keratolitiklerdir. Psoriasis tedavisinde Stratum korneumun hidrasyonu, hiperkeratotik derinin deskuamasyonu, kaşıntı ve

rahatsızlığın giderilmesi, bariyer onarımı ve fototerapi sırasında topikal olarak uygulanan antipsöriyatik ilaçların ve ultraviyole radyasyonun penetrasyonunun artırılması amacıyla kullanılır (115).

Salisilik asit, keratolitik bileşikler arasında yaygın kullanılır. %5 ve üzeri konsantrasyonlarda stratum korneum üzerinde güçlü bir keratolitik etki gösterir. Etki mekanizması, stratum korneumun pH'ını düşürerek, hücreler arası kohezyonu azaltır ve cildin hidrasyonunu artırır. Hücreler arası desmozomal bağları zayıflatır. Ayrıca, topikal salisilatlar kaşıntıyı azaltır ve %0,3'ten yüksek konsantrasyonlarda bakteriyostatik ve bakterisidal özellikler gösterir. Salisilik asidin kronik plak psöriazis tedavisinde monoterapi veya adjuvan tedavi olarak etkili olduğu klinik rehberlerde vurgulanmıştır. Özellikle kalın skuamlı psöriyatik plaklarda faydalıdır. Keratolitik etkisi ve cilt penetrasyonunu artırması, salisilik asidi topikal kortikosteroidler gibi diğer tedavilerle birlikte kullanıldığında daha etkili hale getirir. Ancak, UV-B fototerapisi öncesi salisilik asit uygulaması önerilmemektedir, çünkü $\geq$ %0,1 konsantrasyonlarda fotokoruyucu özellik gösterebilir. Salisilik asidin sistemik kullanımı, baş ağrısı, merkezi sinir sistemi semptomları, bulantı, metabolik asidoz gibi zehirlenme riskleri taşır. Bu risk özellikle çocuklar ve böbrek veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda daha yüksektir. Ayrıca, lokal irritasyon ve saçlı deri psoriasisi tedavisinde geçici saç dökülmesi gibi yan etkiler de gözlenmiştir. Diğer topikal ajanların penetrasyonunu artırdığı için, bu ajanlarla birlikte kullanıldığında toksisite riski artabilir (115).

Üre, lipit üretimini artırabilir. Proteolitik, anti pruritik, keratolitik etkileri vardır. Epidermal hiperproliferasyonu azaltır ve hücre diferansiyasyonunu artırır (115).

Başta glikolik asit ve laktik asit olmak üzere alfa-hidroksi asitler (AHA'lar), hiperkeratotik durumlarda kalınlaşmış deriyi inceltmek için kimyasal peeling solüsyonlarında kullanılır. Ayrıca, son dönemlerde psoriasis tedavisinde kullanımları da önerilmiştir; ancak bu ajanlar psoriasis kılavuzlarında henüz keratolitik olarak belirtilmemiştir. AHA'lar epidermise penetre olurlar. Stratum korneum döngüsünde keratinosit döngüsünü artırarak bariyer işlevini bozmadan en dış tabakanın deskuamasyonuna neden olur. Poli-hidroksi asitler (PHA'lar) de dermal proliferasyona

ve glikozaminoglikan üretimine katkı sağlayabilir. PHA'lar antioksidan ve nemlendirici özelliklere sahiptir. Psöriyatik ciltte bozulmuş deri bariyerinin onarılmasına yardımcı olabilir. Topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanıldığında, AHA'lar veya PHA'lar sinerjik bir etki gösterir ve steroid kaynaklı cilt atrofisini azaltır (115).

2.1.11.1.5. Retinoidler: Tazaroten, A vitamini türevi olan ve psoriasisin topikal tedavisinde endike olan ilk sentetik retinoiddir. Keratinositler üzerindeki retinoik asit reseptörlerine bağlanır ve keratinositteki genlerin transkripsiyonunu değiştirir. Epidermal hiperproliferasyonu azaltır. Enflamasyonu azaltır. Keratinosit diferansiyasyonunu düzeltir. Tazaroten psoriasis tedavisinde topikal kortikosteroidler ve kalsipotriol ile kombine kullanılabilir. Tırnak psoriasisinde tazarotenin oklüzyon şeklinde uygulanması etkinliğini artırır (109). Tazaroten, UV-B ile kombine edilebilir. Tazaroten uygulanması, epidermisin koruyucu tabakası olan stratum korneumun incelmeye neden olarak hastaların güneşe karşı daha hassas hale gelmesine yol açar. Bu durum, UV-B için minimal eritem dozunu yaklaşık %25 oranında azaltırken, UV-A'nın neden olduğu hiperpigmentasyon için minimum eşiği ortalama 1,68 J/cm² düşürür. Sonuç olarak, bir fototerapi sürecinin ortasında tazaroten eklenirse UV dozlarının en az üçte bir oranında azaltılması önerilmektedir (111)

En sık görülen yan etkiler, irritasyon ve fotosensitivitedir. Tazaroten kullanan hastaların güneş koruyucu kullanmaları önerilmektedir (109).

Beksaroten, psoriasis tedavisinde araştırılmaktadır. %1'lik formülasyonu kronik hafif-orta şiddetli psoriasisde etkili bulunmuştur (109).

2.1.11.1.6. Antralin: Keratinosit proliferasyonunu azaltır, T-hücre aktivasyonunu önler ve muhtemelen mitokondriyal disfonksiyon yoluyla hücre farklılaşmasını sağlar. Ayrıca, serbest radikal üretimi de etkilerine katkıda bulunabilir. Antralin, %1'lik dozlarda günlük olarak uygulanmaya başlanır ve uygulama süresi hafif irritasyon gelişene kadar, başlangıçta 5 dakika iken, kademeli olarak 1 saate kadar artırılabilir. Antralinin en sık yan etkisi irritasyon ve temas ettiği deri yüzeylerini ve saçları siyaha boyamasıdır. Antralinin irritasyon yan etkisi trietanolamin ile nötralize edilerek engellenebilir. Psöriyatik plakların çevresi çinko oksit macunları ile

korunabilir. Gebelik kategorisi C'dir. Çocuklarda dikkatli kullanılmalıdır. Sistemik yan etki bildirilmemiştir. Antralin formülasyonlarına salisilik asit eklenmesi, salisilik asidin antioksidan özellikleri sayesinde antralinin klinik etkinliğini artırır (109).

2.1.11.1.7. Katran: Kömür katranı, psoriasis tedavisinde kullanılan en eski maddelerden biridir. Sahip olduğu antienflamatuvar, antibakteriyel, antipruritik ve antimitotik etkiler, tedaviye katkı sağlar. Özellikle kalın skuamlı plaklarda etkili olup, %5-10 oranında katran içeren şampuanlar, saçlı deride görülen psoriasis tedavisinde yaygın olarak tercih edilmektedir. Ultraviyole ışınlar duyarlılığı artırdığı için, UV-B fototerapisi ile birlikte kullanıldığında tedavi başarısını artırır (112). Tedavide UV-B ile beraber katran kullanılmasına Goeckerman rejimi denir. Kömür katranının yan etkileri arasında kötü koku, ciltte lekelenme, iritan kontakt dermatit, eritem, folikülit ve keratoakantom gelişimi bulunur. Mesleki kömür katranı maruziyeti, kanserojen etkisi bilinen bir durumdur. Bununla birlikte, kömür katranı ile tedavi edilen psoriasis vakalarında kanserojenik etkilerine dair bir kanıt gösterilememiştir. Cilt kanseri riskinden ötürü, PUVA ve kömür katranı kombinasyonu ile tedavi önerilmemektedir (109).

2.1.11.2. Fototerapi

Fototerapi, cilt hastalıklarının tedavisinde uzun zamandır kullanılmaktadır. Antik çağlarda Mısırlılar, çeşitli cilt rahatsızlıklarını tedavi etmek için güneş ışığını kullanırken, Romalılar ve Yunanlılar da terapötik amaçlarla güneş ışığını tercih etmişlerdir. 1925'te Dr. William Goeckerman, ultraviyole ışınlarının ham kömür katranı ile birlikte kullanılmasının psoriasis hastalığını tedavi etmedeki yararlarını tanımlamıştır. 1950'lerde Dr. John Ingram, ultraviyole B (UV-B) radyasyonunu kömür katranı ve antralin macunu ile birleştirerek bir tedavi yöntemi geliştirmiştir. 1970'lerde geniş bant UV-B'nin hafif psoriasis türlerini belirli dozlarla temizlemekte etkili olduğu belirlenmiş, psoralenin oral ya da topikal uygulaması ile birlikte kullanılan ultraviyole A (UV-A) ışınlarının psoriasis hastalığını tedavi etmede başarılı olduğu görülmüştür. 1980'lerde ise araştırmacılar, belirli bir (311-313 nm), UV-B dalga boyunun psoriasis tedavisinde özellikle etkili olduğunu bulmuş ve bu dalga boyu "dar bant UVB" (nb-UVB) olarak adlandırılmıştır (116).

Psoriasisde fototerapinin etki mekanizması dört gruba ayrılmıştır. Bunlar; sitokin profilinin değiştirilmesi, apoptoz indüksiyonu, immünsüpresyonun uyarılması ve diğer tüm mekanizmalardır. Sitokin profilini Th1/Th17 yönünden Th2'ye kaydırır. Anti-inflamatuar IL-10 üretimini artırır. IL-12, IL-17, IL-20, IL-22 ve IL-23 üretimini azaltır. Epidermal langerhans hücrelerinin immünsüpresyonunu ve deriden göçünü indükler. Fototerapinin psoriasisdeki diğer mekanizmaları ise, p53'ü artırarak hücre proliferasyonunu inhibe eder. Psoriasisdeki bağışıklık yanıtı ile ilişkili olduğu düşünülen çift iplikçikli RNA (dsRNA) reseptör sentezini inhibe eder. İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein 7 (IGFBP7) geni psöriyatik epidermiste az ekspres edilir ancak db-UVB ekspresyon seviyelerini önemli ölçüde artırır. IGFBP7'nin hücre göçünü, anjiyogenezi ve enflamasyonu kontrol eden antiproliferatif bir proteindir (116).

Günümüzde dermatoloji pratiğinde kullanılan dört fototerapi çeşidi vardır. Bunlar; PUVA, UV-A1, UV-B ve ekzimer lazerdir (117). Fototerapi, db-UVB, geniş bant UV-B ve PUVA dahil olmak üzere orta ila şiddetli psoriasis tedavisi için kullanılır (110).

Darband UV-B tedavisinde yaşam boyu seans sayısının 350'yi aşmaması önerilmektedir. PUVA'da ise yaşam boyu toplam seans sayısının 150- 200'den fazla olmaması önerilmektedir (118).

2.1.11.2.1. Dar bant UV-B: UV-B dalga boyu spektrumu 290-320 nm'dir. Biyolojik olarak en aktif olan UV radyasyonudur. Dar bant UV-B ise 311-313 nm spesifik dalga boyuna sahiptir (117). Yüksek etkinliği ve daha iyi güvenlik profili nedeniyle geniş bant formuna göre tercih edilmektedir. UV-B fototerapisi DNA sentezini azaltarak keratinositlerin apoptozisine ve proenflamatuar sitokinlerin üretimini azaltmasına yol açar. Yan etkiler eritem, kaşıntı, bül oluşumu, fotoyaşlanma ve fotokarsinogenezi içerebilir. Geniş bant UV-B'ye kıyasla daha yüksek etkinliği, daha uzun remisyon süresi, daha düşük cilt kanseri potansiyeli ve daha az eritem nedeniyle daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Dar bant UV-B'nin sistemik retinoidlerle kombine edilmesi etkinliği artırabilir ve cilt kanseri potansiyelini azaltabilir (110).

Dar bant UV-B tedavisinin bazı durumlarda uygulanması kesinlikle kontrendikedir. Bu durumlar arasında sistemik lupus eritematozus, kseroderma pigmentozum ve UV-B spektrumundaki fotodermatozlar (örneğin, kronik aktinik dermatit ve solar ürtiker) yer almaktadır. Bu hastalıklarda, UV-B ışınlarının kullanımı ciddi komplikasyonlara yol açabileceği için tedaviden kaçınılmalıdır. Bunun yanı sıra, bazı durumlar ise göreceli kontrendikasyon olarak değerlendirilir. Melanom ya da displastik nevüs öyküsü olan bireyler, birden fazla melanom dışı deri kanseri öyküsü bulunan hastalar, arsenik alımı öyküsü olanlar veya iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmış kişiler için dar bant UV-B tedavisi dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. Ayrıca, daha önce PUVA tedavisi gören ya da immünosupresif ilaç kullanan nakil hastalarında da tedavi kararı riskler göz önünde bulundurularak verilmelidir (119).

2.1.11.2.2. PUVA: UV-A 320-400 nm dalga boyuna sahiptir. UV-B'den daha az biyolojik olarak aktiftir. UV-A, UV-A1 (340-400 nm) ve UV-A2 (320-340 nm) olarak ikiye ayrılır (117). PUVA, özellikle topikal psöriyatik plakların tedavisinde fotokemoterapi yöntemlerinin altın standardı olarak kabul edilmektedir. Psoralen, hücrel DNA'ya interkalasyon yaparak etkisini gösterir ve UV-A ışığına maruz kaldığında apoptozu tetikler (120). Oral PUVA UV-B'den daha etkili olmasına rağmen, uzun süreli kullanımda cilt kanseri riskinin artması nedeniyle artık tercih edilmemektedir. Yan etkileri arasında gastrointestinal rahatsızlık, yanma, kaşıntı, hipertrikoz ve fotoyaşlanma sayılabilir. Topikal PUVA tedavisi palmoplantar psoriasis için yaygın olarak kullanılır, elleri ve ayakları psoralen içeren suda banyo sonrasında UV-A ışınlamasını içerir. Fototerapi ile ilgili temel zorluk, hastaların seanslara katılmak için hastane başvurularının sık olmasıdır. Evde fototerapi uygun bir seçenektir ancak geri ödeme zorluğu ve uygulanacak ortamın uygun olmaması nedeniyle sınırlı olabilir (110).

2.1.11.2.3. Eksimer ışık tedavisi: Hedefe yönelik fototerapilerdir. Lokalize plak psoriasis tedavisi için kullanılır (110). Monokromatik 308 nm UV radyasyonu, uyumlu bir şekilde ksenon klorür eksimer lazer tarafından ya da uyumlu olmayan bir şekilde eksimer lamba tarafından üretilir (117).

2.1.11.3. Sistemik tedaviler

Sistemik tedaviler orta ile şiddetli psoriasis için birincil yaklaşımdır ve topikal tedavilerin etkisiz olduğu lokalize hastalıkta da kullanılabilir. Biyolojikler, oral ilaçlara veya fototerapiye kıyasla daha yüksek etkinlik göstermiştir. Sistemik tedavilere bakacak olursak, biyolojik ilaçların kullanıma girmesinden önce, orta ile şiddetli plak psoriasis tedavisinde konvansiyonel ajanlar yaygın olarak kullanılmaktaydı. Plak psoriasis için mevcut oral tedavi seçenekleri arasında metotreksat, apremilast, asitretin ve siklosporin bulunmaktadır. Biyolojiklerle karşılaştırıldığında, siklosporin hariç, oral tedavilerin etkinliği genellikle düşüktür. Bununla birlikte, biyolojik ilaçlara erişimi sınırlı olan veya enjeksiyon yöntemiyle uygulanmayan tedavileri tercih eden hastalar için oral ilaçlar yine de iyi bir alternatiftir. Yan etki profilleri oral seçenekler arasında önemli ölçüde farklılık gösterir ve bunlarla ilişkili çeşitli kontrendikasyonlar ve önlemler nedeniyle bir oral ajan seçerken dikkatli düşünmek gerekir (113).

2.1.11.3.1. Konvansiyonel tedaviler

2.1.11.3.1.1. Asitretin: Bir oral retinoittir. Teratojeniktir ve alkolle birlikte alındığında daha uzun yarı ömrü olan etretinata dönüşür. Bu nedenle, özellikle kadın hastalar tedavi sırasında ve sonrasında en az üç yıl boyunca hamile kalmamalıdır (121). Günlük dozu 0,3-0,5 mg/kg/gündür. Düşük dozlarda başlayıp yükseltilmesi önerilir. Dudak kuruluğu derecesi hastanın ilacı maksimum tolere edebileceği dozu belirler. Yan etkileri; teratojenite, hipervitaminoz A, keilit, kseroz, konjonktivit, saç dökülmesi, ışığa duyarlılık, hiperlipidemi, kas, eklem ve kemik ağrısı, psödotümör serebri, renkli görmede azalma ve gece körlüğüdür. Şiddetli hepatik ve renal yetmezliği olan hastalarda, alkoliklerde ve doğurganlık çağındaki kadınlarda kontraendikedir (122).

2.1.11.3.1.2. Metotreksat (MTX): Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan sistemik ajanlardan biridir. MTX, folik asit analogu ve antimetabolit olarak bilinen aminopterin türevlerinden biridir. Bu madde, dihidrofolik asidin tetrahidrofolik aside dönüşümünü sağlayan dihidrofolat redüktaz enziminin aktivitesini baskılar. Metotreksat, DNA sentezini engelleyerek epitelyal hiperplaziyi engeller, aktive olmuş

T hücrelerinin apoptozunu artırır ve nötrofillerin kemotaksisini durdurur. Ayrıca, tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi çeşitli proenflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltır (123).

Dermatolojide psoriasis başta olmak üzere dermatomiyozit, sarkoidoz, piyoderma gangrenozum tedavisinde yaygın kullanılmaktadır. Metotreksat, hamile ve emziren kadınlar için kontrendikedir, çünkü ciddi fetal anomalilere, özellikle nöral tüp defektlerine yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca, spermatogenez sürecini olumsuz etkiler. Bu nedenle, metotreksat tedavisi gören erkek hastaların eşlerinin, tedavi sonlandırıldıktan sonra en az 3 ay boyunca hamile kalmamaları önerilir. Kadınlarda ise metotreksat kesildikten sonra, gebe kalmadan önce en az bir tam ovulasyon döngüsünün tamamlanması tavsiye edilmektedir (124).

Oral ya da parenteral (subkutan, intramuskuler) uygulanabilir. Subkutan uygulama (sc), uygulama yerinde daha az ağrı olması, biyoyararlanımının daha yüksek olması, gastrik yan etkilerin daha az görülmesi sebebiyle avantajlıdır. İlacın oral alınması durumunda 12 saat arayla bölünmüş üç dozda 7.5-25 mg/hafta alınması önerilir. Subkutan uygulamada haftada bir tek doz uygulanır. Folik asit takviyesi, ilaç alındıktan en az 12 saat sonra ve haftada 15 mg bölünmüş dozlarda alınması önerilir (123).

MTX'in en ciddi yan etkileri kemik iliğinin baskılanması ve karaciğer fibrozudur ancak daha sık görülen yan etkiler arasında baş ağrısı, yorgunluk ve bulantı yer alır. Folat takviyesi, bu yan etkilerin bir kısmını hafifletmek için kullanılır (121).

2.1.11.3.1.3. Siklosporin: Oral yolla alınır. Tedaviye 2.5mg/kg/ gün dozunda başlanabilir. Şiddetli vakalarda 5mg/kg/gün dozuna çıkılabilir. Bölünmüş dozlarda sabah akşam alınır. Obez hastalarda ideal kiloya göre ayarlanmalıdır. 2 yıldan uzun kullanımı önerilmemektedir. Hızlı etki gösterir. Böbrek yetmezliği, arteriyel hipertansiyon, bulantı, ishal, karaciğer fonksiyon bozukluğu, diş eti hiperplazisi, parestezi, kas ağrısı, baş ağrısı, hipertrikoz, hiperlipidemi yan etkileridir. Renal yetmezlik, kontrolsüz hipertansiyon, aktif enfeksiyon ve malignite kontraendikasyondur (122).

2.1.11.3.1.4. Fumarik asit: Almanya'da psoriasis tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ajandır. Psoriasis tedavisinde ester formları kullanılır. T hücrelerine bağlı sitokinlerin üretimini azaltır. Ancak, yüksek gastrointestinal intolerans ve toksisite riski taşır (121).

2.1.11.3.1.5. Apremilast: Oral olarak alınan, PDE4 inhibitörü olan küçük molekülü bir ilaçtır. Psoriasis ve PsA tedavisinde kullanılan apremilast, antienflamatuvar bir etki mekanizmasına sahiptir, ancak immünoşüpresif değildir. Bu durum, bağışıklık sistemini baskılamadan enflamasyonu kontrol altına alabilmesi açısından avantaj sağlar. Apremilast güvenlik ve tolere edilebilirlik profili bakımından olumlu sonuçlar gösterir. Ayrıca, ilacın olası bir kilo kaybı etkisi de avantajlı bir özelliğidir. Oral uygulama ve kolay dozaj imkanı sayesinde apremilast, psoriasis ve PsA hastaları için yeni bir tedavi seçeneği sunmaktadır (125).

2.1.11.3.2. Biyolojik tedaviler

2.1.11.3.2.1. TNF- α inhibitörleri: İnflamasyonda rol oynayan bir sitokin olan tümör nekroz faktörü-alfayı (TNF- α) hedef alan bir ilaç sınıfıdır. Yaygın olarak kullanılan üç TNF- α inhibitörü etanercept, infliksimab ve adalimumabdır. TNF- α inhibitörlerine yanıt, 8 ile 10 hafta sonra yanıt alınan infliksimab hariç, tipik olarak 12 ile 16 haftalık uzun bir tedaviden sonra gözlenir. Orta ile şiddetli psoriasisde etkinlikleri ve uzun vadeli güvenlik profilleri gösterilmiştir. Bununla birlikte, ciddi enfeksiyonlar, hepatit B ve C'nin reaktivasyonu, tüberküloz, ilaca bağlı lupus ve demiyelinizan hastalıklar gibi birçok ciddi advers olay bildirilmiştir. TNF- α inhibitörleri enflamatuvar bağırsak hastalığı öyküsü olan hastalar için faydalı olabilir (113). Psoriasis tedavisinde kullanılan tüm TNF-alfa antagonistleri FDA (Food Drug Administration) tarafından gebelik kategorisi B olarak kabul edilse de, infliksimab ve etanercept'in hamilelik sırasında kullanımının nadir de olsa VACTERL sendromu (vertebral defects, anal atresia, cardiac defects, tracheo-esophageal fistula, renal anomalies, and limb abnormalities) ile bağlantılı olduğu rapor edilmiştir (84).

Adalimumab, subkutan yolla 0. Haftada 80 mg, 1. Haftada 40 mg sonrasında iki haftada bir 40 mg uygulanır. Psoriasis, PsA, ankilozan spondilit, romatoid artrit ve

juvenil enflamatuvar artrit, hidraadenitis süpürativa ve üveitte onaylıdır. Etkinlik kaybına sebep olan ilaca karşı antikor gelişimi görülür (126). PASI75 yanıtı 24. Haftada %71-78'dir. Çocuklarda EMA (European Medicines Agency) tarafından 4 yaş üzerine onaylı olmasına rağmen FDA onayı yoktur (42).

Etanersept, subkutan yolla 2x50 mg/hafta olacak şekilde 12 hafta boyunca uygulanır. 12 hafta sonrasında 50 mg/hafta olarak tedaviye devam edilir. Psoriasis, PsA, ankilozan spondilit, romatoid artrit ve juvenil enflamatuvar artritte onaylıdır (126). Çocuklarda psoriasis için kullanımı 4 yaş üzeri FDA tarafından onaylıdır. EMA 6 yaş üzeri kullanımını onaylar. PASI75 yanıtı 24. Haftada %44-56'dır (42). Enflamatuvar bağırsak hastalığını kötüleştirebilir (126).

Sertolizumab pegol, TNF- α inhibitörlerinin aksine Fc reseptörü içermemesi sebebiyle hamilelikte güvenle kullanılabilir. Plasental geçiş bildirilmemiştir (127). Benzer şekilde süte geçişi de bildirilmemiştir. Laktasyonda güvenle kullanılabilir (128). Subkutan yolla her 2 haftada bir 400 mg olacak şekilde uygulanır. Hasta eğer 90 kg'nin altındaysa 0.2. ve 4. haftalar 400 mg sonrasında her 2 haftada bir 200 mg uygulanır (126). Çocuklarda onayı yoktur, yalnızca erişkinlerde kullanılır. PASI75 yanıtı 16. Haftada %67-81'dir (42).

İnfliksimab, intravenöz yolla uygulanır. Kiloya göre doz ayarlanır. 0. 2. ve 6. haftalar 5mg/kg şeklinde uygulanır. Daha sonrasında her 8 haftada bir tedavi verilir. İnfüzyon reaksiyonları, ilaca karşı antikor gelişimi, intravenöz uygulanması ilacın kullanımını kısıtlar. Hızlı etkilidir (126). Yalnızca yetişkinlerde kullanımı onaylıdır. PASI75 yanıtı 10. haftada %80-87'dir (42).

Golimumab, sadece psöriyatik artrit için kullanılır (129).

2.1.11.3.2.2. IL12/23 inhibitörleri: Ustekinumab, psoriasis ve PsA tedavisinde kullanılan, IL-12 ve IL-23'ün ortak p40 alt birimine bağlanarak etkisini gösteren, insan kaynaklı bir IgG 1 κ monoklonal antikordur (130). Subkutan yolla uygulanır. Kiloya göre doz ayarlanır. Hasta eğer 100 kg altındaysa 45 mg 0. ve 4. haftalarda daha sonrasında 12 haftada bir uygulanır. Hasta eğer 100 kg üzerindeyse 90 mg uygulanır.

Çocuk hastalarda 12 yaş üzerinde kullanıma uygundur. Doz ayarlaması 0,75 mg/kg olarak yapılır. Psoriasis, PsA ve Crohn hastalığında onaylıdır. İlaça karşı gelişen antikorlar etkinlik kaybına sebep olur. PsA üzerine anti- TNF'ler kadar etkili değildir (126). PASI75 yanıtı 12. haftada %67'dir (42).

2.1.11.3.2.3. IL-17 inhibitörleri: Psoriasis tedavisinde önemli rol oynayan biyolojik ilaçlardır. Bu ilaçlar, IL-17 ligandını veya reseptörünü hedef alarak çalışır. Sekukinumab ve İksekizumab, IL-17A'yı inhibe ederken, Bimekizumab hem IL-17A'yı hem de IL-17F'yi inhibe eder. Brodalumab ise IL-17 reseptör α 'yı hedef alır. Bu inhibitörler, plak psoriasis tedavisinde hızlı etki başlangıcı, güçlü yanıt ve sürdürülebilir etkinlik sağlar. Bu ilaçlar ayrıca PsA tedavisi için de onaylanmıştır. Sekukinumab ve İksekizumab'ın özellikle tırnak psoriasis tedavisinde etkili olduğu bildirilmiştir. IL-17 inhibitörlerinin güvenlik profili genellikle kabul edilebilirdir ve ciddi enfeksiyon ya da malignite riskinde artış görülmemiştir. Ancak, mukokutanöz kandidiyazis ve enflamatuvar bağırsak hastalığının alevlenmesi bildirilmiştir. Yaygın yan etkiler arasında üst solunum yolu enfeksiyonları ve enjeksiyon yeri reaksiyonları yer alır. Brodalumab tedavisi sırasında bir vakada intihar düşüncesi bildirilmiş olup, bu durumun ilaçla olan ilişkisi henüz netleşmemiştir (113).

Sekukinumab, subkutan yolla 300 mg 0. ve 4. haftada uygulanır. Sonrasında 4 haftada bir tedaviye devam edilir. Etkinliği hızlı başlar. Uzun süren etkinlik gösterir. Antikor gelişmemektedir (126). Yalnızca yetişkinlerde kullanılır. PASI75 yanıtı 12. haftada %77-82'dir (42).

İksekizumab, psoriasis ve PsA'de onaylıdır. Yetişkinlerde ve 6 yaş üzeri çocuklarda kullanılabilir. Hızlı etkilidir. İksekizumab, sıklıkla PsA gelişiminden önce görülen ve psöriyatik eklem tutulumunun erken bir belirtisi olabilen psöriyatik tırnak üzerine etkilidir (131). Subkutan yolla uygulanır. Başlangıç ve devam olarak tedavi şeması değişir. Başlangıçta 160 mg 0. haftada yapılır. Sonrasında her iki haftada bir 12. haftaya kadar 80 mg uygulanır. Devam tedavisinde ise her 4 haftada bir 80 mg uygulanır. İlaça karşı antikor gelişebilir. Çocuklarda kullanımı FDA tarafından 6 yaştan büyük çocuklarda onaylıdır (126). PASI75 yanıtı 12. haftada %89'dur (42).

Brodalumab, iksekizumaba benzer şekilde başlangıç ve idame şeklinde tedavi planlanır. Başlangıçta 210 mg 0. 1. ve 2. haftada uygulanır. Sonrasında 2 haftada bir 210 mg olacak şekilde subkutan uygulanır. İlaça karşı antikor gelişmemektedir (126). PASI75 yanıtı 12. haftada %80-92'dir. Hastalarda depresyon gelişimine dikkat edilmesi gerekir (42).

2.1.11.3.2.4. IL-23 inhibitörleri:

Psoriasis tedavisinde etkili olan IL-23 inhibitörleri arasında guselkumab, risankizumab ve tildrakizumab bulunmaktadır. Mirikizumab ise geç aşama geliştirme sürecinde yer almaktadır (110). IL-23 inhibitörleri, genellikle nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonu, baş ağrısı ve sırt ağrısı gibi hafif advers olaylarla ilişkilendirilir ve bu nedenle genellikle iyi tolere edilir. Ciddi enfeksiyonlar veya malignitelerle bağlantısı bulunmamıştır. Ayrıca, IL-23 inhibitörlerinin tüberküloz enfeksiyonu ya da reaktivasyon riskini artırdığına dair bir kanıt yoktur (132).

Guselkumab, subkutan yolla 0. ve 4. haftalarda sonrasında her 8 haftada bir 100 mg uygulanır. Psoriasis ve psöriyatik artritte onaylıdır. İlaça karşı antikor gelişimi ile ilişkili değildir. Yavaş etkili olması dezavantajıdır (126). PASI75 yanıtı 16. haftada %86-91'dir (42).

Risankizumab, subkutan yolla 0. ve 4. haftalarda sonrasında her 12 haftada bir 150 mg uygulanır. Yavaş etkili olması dezavantajıdır (126). PASI75 yanıtı 12. haftada %87-89'dur (42).

Tildrakizumab, uygulanması ve dozajı risankizumab ile aynıdır. PASI75-90 yanıtları diğer IL-23 inhibitörlerine kıyasla belirgin düşüktür (126).

2.1.11.4. Gelecek tedaviler

2.1.11.4.1. ROR γ t inhibitörleri: T helper17 hücrelerinin farklılaşmasında rol oynayan kritik bir transkripsiyon faktörüdür. ROR γ t inhibisyonunun, psoriasis tedavisinde yeni bir yaklaşım olabileceği düşünülmektedir. VTP-43742 isimli ROR γ t inhibitörü yeni geliştirilen bir ilaç faz 2 aşamasındadır. Hastalarda geri dönüşümlü

transaminaz yükselmeleri görülmesi nedeniyle faz 3 klinik denemesi iptal edilmiştir. Seçici bir ROR γ antagonisti olan GSK2981278 merhem formülasyonu faz 1 aşamasında yeterli etkinlik gösterememiştir (133).

2.1.11.4.2. IL-36 Reseptör antagonisti: IL-36, IL-1 süper ailesinin bir üyesi olup, psoriasisde nötrofiller ve Th17 hücrelerinin toplanması ve aktivasyonunda kritik bir işlev üstlenmektedir. Bazı generalize püstüler psoriazis hastalarında, IL36RN geninde kodlanan IL-36 reseptör antagonisti işlev kaybı mutasyonları tespit edilmiştir. Faz 1 klinik çalışmasında, interlökin-36 reseptörüne karşı geliştirilen monoklonal bir antikor olan BI 655130'un intravenöz tek doz uygulaması yeterli etkinlik göstermiştir (133).

2.1.11.4.3. Aril hidrokarbon reseptör agonisti: Tapinarof, bir Aryl hidrokarbon reseptör (AhR) agonisti olup IL-17A, IL-17F ve IL-22 gibi Th17 sitokinlerini baskıladığı gösterilmiştir. Tapinarof, enflamasyonu, epidermal kalınlaşmayı ve IL-17, IL-19, IL-22, IL-23 ve IL-1 β gibi proenflamatuvar sitokinlerin seviyelerini azaltır. Ayrıca NRF2 yolağı üzerinden reaktif oksijen radikallerinin inhibe eder. Tapinarof tedavisi sırasında en sık görülen advers etkiler folikülit ve kontakt dermatittir. Topikal tapinarof, psoriasis tedavisinde etkili bir ajan olabilir (133).

2.1.11.4.4. Ras homolog (Rho) ilişkili kinaz inhibitörü: Rho ailesi kinazları olan ROCK1 (Rho-associated coiled-coil containing protein kinase) ve ROCK2, Rho GTPazlar tarafından aktive edilen serin-treonin kinazlarıdır ve hücre içi fosforilasyon süreçlerine aracılık eder. Oral yolla uygulanan seçici bir ROCK2 inhibitörü olan KD025, IL-17 ve IL-21 düzeyini azaltır. Ayrıca, ROCK2 inhibisyonu, STAT3/STAT5 fosforilasyonunu düzenleyerek proenflamatuvar ve immünsüpresif T-hücreleri alt kümeleri arasındaki dengeyi değiştirir. Psoriasis tedavisinde PASI yanıtlarında anlamlı azalmalar olmuştur (133).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma 07.12.2022 tarihinde Ankara Bilkent Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E2-22-2938 karar numarası ile onaylanmıştır. (EK-1)

Tez konusu Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu tarafından, 14.05.2024 tarihinde onaylanmıştır. (EK-2)

3.1. HASTA VE KONTROL GRUBUNUN SEÇİLMESİ

Çalışmaya Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran poliklinik hastaları randomize seçilmiştir. Ocak 2023 – Ocak 2024 tarihleri arasında bir yıl süreyle polikliniğe başvuran 18-75 yaş arası tanısı klinik ve histopatolojik olarak psoriasis olarak teyit edilmiş 106 hasta çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya alınan hastalar kendi içlerinde eklem ve tırnak tutulumuna göre ikiye ayrılmıştır.

Kontrol grubu psoriasis hastalığı ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile uyumlu polikliniğe başvuran sağlıklı gönüllüler arasından seçilmiştir.

Çalışmaya dahil etme kriterleri; 18-75 yaş arası, psoriasis hastalığı için herhangi bir sistemik tedavi almayan psoriasis hastalarıdır.

Çalışmaya dahil etmeme kriterleri; Kronik kalp, böbrek, nörolojik, romatolojik, onkolojik, psikiyatrik hastalığı olanlar, gebe olanlar, 18 yaşından küçük bireyler araştırmaya dahil edilmedi. Gönüllü onay formunu imzalamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Araştırmaya katılan bireylerden herhangi bir mazeret belirtmeksizin ayrılan bireyler araştırmadan çıkarıldı.

3.2. ÇALIŞMA TASARIMI VE VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma; tek merkezli, klinik ve kesitsel bir randomize vaka-kontrol araştırması şeklinde tasarlanmıştır. Ocak 2023- Ocak 2024 tarihleri arasında Ankara

Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları kliniğine başvuran poliklinik hastaları arasından hastalar ve sağlıklı gönüllüler dahil edilme ve dışlama kriterlerine uygun olarak randomize seçildi. Daha sonrasında hastalara ait sosyodemografik özellikler (yaş, cinsiyet, eğitim durumu) ve klinik bulgular (lezyon türü, yerleşimi, aldığı tedaviler, aile öyküsü, ek hastalıklar, özel bölge tutulumları, tırnak ve eklem tutulumu) sorgulandı. PASI, NAPSI, CASPAR skorları hesaplandı. Bilgiler çalışma formlarına kayıt edildi. Hastalar CASPAR skorları 3 ve üzeri olması durumunda romatoloji kliniğine yönlendirildi ve olası PsA olarak kabul edildi. Klinik değerlendirme ve dermoskopi bulgularına göre psöriyatik tırnak tutulumu var/yok olarak hastalar ayrıştırıldı. Çalışmaya dahil edilen 106 hastanın 53'ü izole deri tutulumu, 53'ü tırnak ve/veya eklem tutulumu olanlar diye ikiye ayrıldı. Çalışmaya 56 sağlıklı gönüllü kontrol hastası dahil edildi.

3.3. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERİN ÖLÇÜMÜ

Sağlıklı gönüllüler ve hasta grubundan bilgilendirilmiş onam formu alınarak 10 cc venöz kan alındı. Alınan kan biyokimya tüpünde laboratuvara ulaştırıldı. Hasta kanları 2000 g 15 dk santrifüj edildi. Ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -80 santigrad derecede muhafaza edildi. Toplanan tüm hasta ve kontrol serumlarından aynı gün IL10 ve IL22 çalışıldı. Değerlendirilecek parametreler olan IL10 ve IL22 Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışıldı. Hastalardan kan örneklerinin alınması, çalışmada yer alan araştırmacılar olan Dr. Selma Emre ve Dr. Hiranur Çağlayan Kaya tarafından deri ve zührevi hastalıklar kliniğinde yapıldı.

3.4. İSTATİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu için görsel değerlendirme (histogram) ve analitik yöntemler (Kolmogorov Smirnov testi) kullanıldı. Kalitatif değişkenler çapraz tablolar kullanılarak verildi ve gruplar arasında fark bulunup bulunmadığı Ki-kare testi veya Fisher testi kullanılarak karşılaştırıldı. Gruplar; normal dağılım gösteren değişkenler için Student t test ve One-way ANOVA test; normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann Whitney U test ve Kruskal-Wallis test kullanılarak

karşılaştırıldı. Korelasyon analizi için Spearman test kullanıldı. Sonuçlar normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama±standart sapma; normal dağılım göstermeyen değişkenler için ortanca (çeyreklerarası aralık) kullanılarak verildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

3.5. ÇIKAR ÇATIŞMASI

Tezi yazan, tez danışmanı ve tez yazım sürecinde katkı sağlayan ve ileride bilimsel makale olarak yazılırken isminin yer alacağı kişiler arasında karar vermelerini uygunsuz biçimde etkileyebilecek tarzda maddi manevi bir ilişki, çıkar çatışması yoktu.

4. BULGULAR

4.1. HASTALARIN TEMEL ÖZELLİKLERİNE İLİŞKİN TANIMLAYICI İSTATİSTİKLER

Tablo 2. Hasta grubunun temel özellikleri

Parametre		Hasta Grubu (n=109)
Yaş (yıl)		39,4±14
Cinsiyet (E/K)		50/59
Eğitim Durumu	İlköğretim (n/%)	32/29,4
	Ortaöğretim (n/%)	40/36,7
	Lisans (n/%)	37/33,9
Tedavi Durumu	Yok (n/%)	23/21,1
	Topikal (n/%)	54/49,5
	Fototerapi (n/%)	2/1,8
	Sistemik tedavi (n/%)	6/5,5
	Topikal tedavi ve fototerapi (n/%)	7/6,5
	Topikal ve sistemik tedavi (n/%)	13/11,9
	Üçlü tedavi (n/%)	4/3,7
Ailede Psoriasis Öyküsü	Yok (n/%)	85/78
	Var (n/%)	24/22
Tırnak Tutulumu	Yok (n/%)	71/65,1
	Var (n/%)	38/34,9
Eklem Tutulumu	Yok (n/%)	86/78,9
	Var (n/%)	23/21,1
Genital Bölge Tutulumu	Yok (n/%)	80/73,4
	Var (n/%)	29/26,6
Saçlı Deri Tutulumu	Yok (n/%)	37/33,9
	Var (n/%)	72/66,1
Lezyon Türü	Plak (n/%)	91/83,5
	Palmoplantar (n/%)	7/6,4
	Guttat (n/%)	2/1,8
	Plak ve palmoplantar (n/%)	4/3,7
	Plak ve guttat (n/%)	5/4,6

Hasta grubunun temel özellikleri Tablo 2’ de özetlenmiştir. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalaması 39,4 ± 14 olarak bulunmuştur. Hastaların %45,9’u (n=50) erkek, %54,1’i (n=59) kadındır.

Hastaların %29,4'ü (n=32) ilköğretim, %36,7'si (n=40) ortaöğretim ve %33,9'u (n=37) lisans eğitim düzeyine sahiptir. Hastaların önceki tedavileri incelendiğinde %21,1'nin (n=23) tedavi almadığı, %49,5'inin (n=54) Topikal, %1,8'i (n=2) Fototerapi, %5,5'i (n=6) Sistemik tedavi aldığı saptanmıştır. Hastaların %78'inde (n=85) ailede psoriasis öyküsü yoktur, %22'sinde (n=24) ailede psoriasis öyküsü vardır. Hastaların %65,1'inde (n=71) tırnak tutulumu yok, %34,9'unda (n=38) tırnak tutulumu vardır. Hastaların %78,9'unda (n=86) eklem tutulumu yok, %21,1'inde (n=23) eklem tutulumu vardır. Hastaların %73,4'ünde (n=80) genital bölge tutulumu yok, %26,6'sında (n=29) genital bölge tutulumu vardır. Hastaların %33,9'unda (n=37) saçlı deri tutulumu yok, %66,1'inde (n=72) saçlı deri tutulumu vardır. Hastaların lezyon türü %83,5 (n=91) plak, %6,4 (n=7) palmoplantar, %1,8 (n=2) guttat olarak belirlenmiştir.

4.2. HASTA PARAMETRELERİNİN GRUPLARA GÖRE KARŞILAŞTIRILMASI

Tablo 3. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırılması

Parametre	Hasta Grubu (n=109)	Kontrol Grubu (n=56)	p
Yaş (yıl)	39,4±14	36±11,3	0,100
Cinsiyet (E/K)	50/59	24/32	0,712
IL-10 (pg/mL)	1,23 (0,53)	1,51 (0,73)	<0,001
IL-22 (pg/mL)	1,31 (0,50)	1,43 (0,69)	0,009

Hastalara ilişkin yaş, cinsiyet, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) parametrelerinin gruplara göre karşılaştırmaları Tablo 3'te verilmiştir. Hastaların cinsiyetinin gruplara göre karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0,05$). Hasta ve kontrol grubunun yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ($p<0,05$). Hastaların ve kontrol grubunun IL-10 (pg/mL) değerleri gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($<0,001$). Kontrol grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalamasının (1,51±0,73), hasta grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalamasından (1,23±0,53) daha yüksek bulundu. IL-22 (pg/mL) değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ($p<0,05$). Kontrol grubunda olanların IL-22 (pg/mL)

değeri ortalamasının ($1,43 \pm 0,69$), hasta grubunda olanların IL-22 (pg/mL) değeri ortalamasında ($1,31 \pm 0,50$) daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 4. Tırnak tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması

Parametre	Tırnak tutulumu olanlar (n=38)	Tırnak tutulumu olmayanlar (n=71)	p
Yaş (yıl)	$40,1 \pm 13,4$	$39 \pm 14,4$	0,718
Cinsiyet (E/K)	23/15	27/44	0,025
IL-10 (pg/mL)	1,19 (0,41)	1,27 (0,55)	0,108
IL-22 (pg/mL)	1,47 (0,69)	1,23 (0,40)	0,018

Hastalara ilişkin yaş, cinsiyet, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) parametrelerinin tırnak tutulumuna göre karşılaştırmaları Tablo 4'te verilmiştir. Hastaların yaşı, IL-10 (pg/mL) değeri tırnak tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p > 0,05$). Tırnak tutulumu olan hastalar cinsiyet ve IL-22 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir ($p < 0,05$). Erkeklerin tırnak tutulumu oranın, kadınların tırnak tutulumu oranlarından daha yüksek olduğu görülmüştür. IL-22 tırnak tutulumu olan hastalarda daha yüksek saptanmıştır.

Tablo 5. Eklem tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması

Parametre	Eklem tutulumu olanlar (n=23)	Eklem tutulumu olmayanlar (n=86)	p
Yaş (yıl)	$38,2 \pm 13,9$	$39,7 \pm 14,1$	0,643
Cinsiyet (E/K)	9/14	41/45	0,465
IL-10 (pg/mL)	1,23 (0,28)	1,23 (0,55)	0,547
IL-22 (pg/mL)	1,35 (0,63)	1,31 (0,48)	0,935

Eklem tutulumu olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 5'te verilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) değerlerinin eklem tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p > 0,05$).

Tablo 6. Genital bölge tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması

Parametre	Genital bölge tutulumu olanlar (n=29)	Genital bölge tutulumu olmayanlar (n=80)	p
Yaş (yıl)	36,3±12,9	40,5±14,3	0,169
Cinsiyet (E/K)	13/16	37/43	0,895
IL-10 (pg/mL)	1,23 (0,57)	1,27 (0,54)	0,504
IL-22 (pg/mL)	1,31 (0,59)	1,31 (0,46)	0,992

Genital bölge tutulumu olan ve olmayan hastaların yaş, cinsiyet, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) parametrelerinin karşılaştırmaları Tablo 6’da verilmiştir. Hastaların yaşı, cinsiyeti, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) değerlerinin genital bölge tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 7. Saçlı deri tutulumu olanların ve olmayanların karşılaştırılması

Parametre	Saçlı deri tutulumu olanlar (n=72)	Saçlı deri tutulumu olmayanlar (n=37)	p
Yaş (yıl)	36,7±13	44,7±14,5	0,004
Cinsiyet (E/K)	36/36	14/23	0,228
IL-10 (pg/mL)	1,23 (0,55)	1,27 (0,40)	0,764
IL-22 (pg/mL)	1,31 (0,53)	1,31 (0,47)	0,715

Hastaların yaş, cinsiyet, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) parametrelerinin saçlı deri tutulumuna göre karşılaştırmaları Tablo 7’de verilmiştir. Hastaların cinsiyeti, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) değerlerinin saçlı deri tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ($p>0,05$). Diğer taraftan, yaş ve saçlı deri tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır ($p<0,05$). Saçlı deri tutulumu olmayanların yaş ortalaması (44,7±14,5), saçlı deri tutulumu olanların yaş ortalamasından (36,7±13) daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo 8. Eklem, genital bölge ve saçlı deri tutulumu olanlarda tırnak tutulumu dağılımı

Tutulumlar		Tırnak tutulumu olanlar (n=38)		p
		Yok (n/%)	Var (n/%)	
Eklem tutulumu olanlar (n=23)	Yok (n/%)	58/67,4	28/32,6	0,329
	Var (n/%)	13/56,5	10/43,5	
Genital bölge tutulumu olanlar (n=29)	Yok (n/%)	58/72,5	22/27,5	0,007
	Var (n/%)	13/44,8	16/55,2	
Saçlı deri tutulumu olanlar (n=72)	Yok (n/%)	23/62,2	14/37,8	0,640
	Var (n/%)	48/66,7	24/33,3	
Eklem+genital bölge+saçlı deri Tutulumu olanlar	Yok (n/%)	66/66	34/34	0,717
	Var (n/%)	5/55,6	4/44,4	

Hastaların tırnak tutulumu ile eklem, genital bölge, saçlı deri ve eklem + genital bölge + saçlı deri tutulumu arasındaki ilişki Tablo 8’de gösterilmiştir. Hastaların tırnak tutulumu ile eklem tutulumu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumda tırnak tutulumu ile eklem tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Hastaların tırnak tutulumu ile saçlı deri tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$). Çalışmamızda tırnak tutulumu ile genital bölge tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$). Çapraz tablo incelendiğinde, genital bölge tutulumu ve tırnak tutulumu olan hastaların oranı (%55,2), sadece tırnak tutulumu olan hastaların oranlarından (%27,5) daha yüksek olduğu görülmektedir. Hastaların tırnak tutulumu ile eklem + genital bölge + saçlı deri tutulumu arasında bir ilişki olmadığı görülmektedir. Bu durumda tırnak tutulumunun eklem + genital bölge + saçlı deri tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$).

4.3. HASTA PARAMETRELERİ ARASINDAKİ KORELASYON ANALİZİ

Tablo 9. PASI ve NAPSİ ile IL-10 VE IL-22 düzeylerinin korelasyonu

Parametre	PASI		NAPSİ	
	r	p	r	p
IL-10 (pg/mL)	0,050	0,604	0,165	0,086
IL-22 (pg/mL)	0,091	0,345	0,271	0,040

Hastalara ilişkin IL-10 (pg/mL), IL-22 (pg/mL), PASI ve NAPSİ parametreleri arasındaki ilişkiler Tablo 9’da verilmiştir. IL-10 (pg/mL) ile PASI parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). IL-22 (pg/mL) ile PASI parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). IL-10 (pg/mL) ile NAPSİ parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir ($p>0,05$). Diğer taraftan, IL-22 (pg/mL) ile NAPSİ parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki vardı ($p<0,05$). Her iki parametre arasında pozitif yönlü zayıf bir ilişki olduğu görüldü ($r=0,271$).

Tablo 10. PASI skoruna göre yapılan gruplandırmada IL-10 ve IL-22 düzeylerinin karşılaştırılması

Parametre	Hafif (n=53)	Orta (n=31)	Şiddetli (n=25)	p
Yaş (yıl)	39,6±14,3	40,4±13,9	37,8±14	0,983
Cinsiyet (E/K)	24/29	13/18	13/12	0,766 (hafif-orta) 0,579 (hafif-şiddetli) 0,453 (orta-şiddetli)
IL-10 (pg/mL)	1,27 (0,39)	1,27 (0,63)	1,23 (0,45)	0,671
IL-22 (pg/mL)	1,27 (0,38)	1,31 (0,47)	1,47 (0,81)	0,538

Hastalara ilişkin IL-10 (pg/mL), IL-22 (pg/mL) düzeyleri PASI skoruna göre üç gruba ayrılarak hastalık şiddeti ile parametreler arasındaki ilişkiler Tablo 10’da verilmiştir.

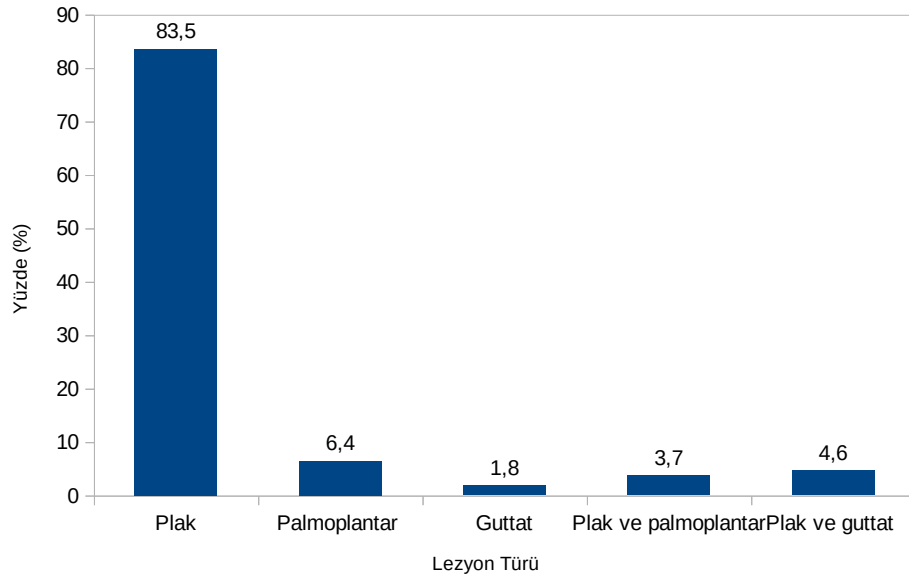
Hafif, orta ve şiddetli psoriasis gruplarındaki yaş ortalamaları benzer olup arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir (p değeri $>0,05$). Bu, yaşın hastalığın şiddeti üzerinde belirgin bir etkisi olmadığını gösteriyor.

Hafif, orta ve şiddetli psoriasis grupları arasında erkek/kadın oranları arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir (p değeri $>0,05$). Cinsiyetin hastalık şiddeti üzerinde belirleyici bir faktör olmadığı sonucuna varılabilir.

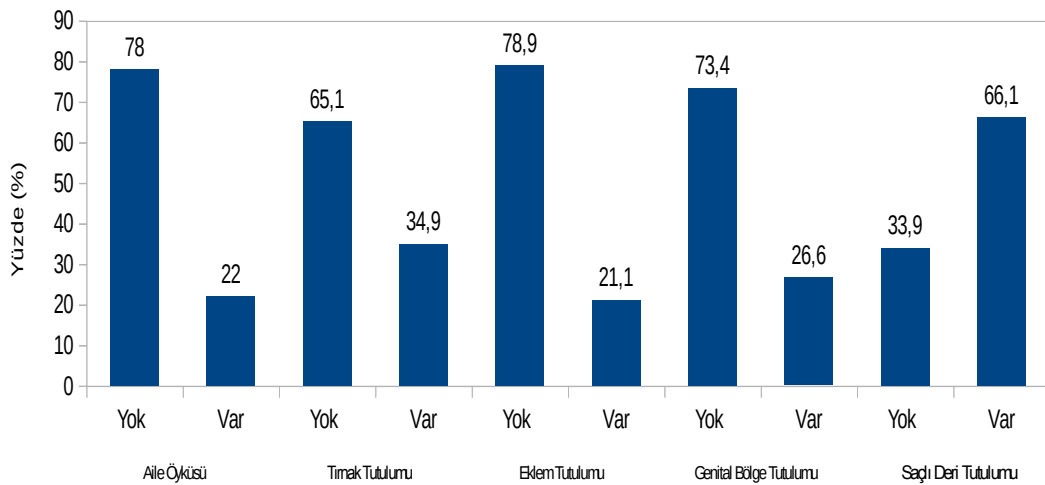
Psoriasisin hafif, orta ve şiddetli formlarında IL-10 seviyeleri benzer düzeylerde bulunmuştur ve arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir (p değeri $>0,05$). Bu da IL-10'un hastalığın şiddeti ile doğrudan bir ilişki göstermediğini düşündürülebilir.

İnterlökin 22 seviyelerinde hafif psoriasis grubuna göre orta ve şiddetli psoriasis gruplarında hafif bir artış gözlemlenmiştir ancak IL-22 ve hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur ($p>0,05$). Bu da IL-22'nin hastalığın şiddetiyle doğrudan ilişkili olmadığını gösterebilir.

Tabloya göre yaş, cinsiyet, IL-10 ve IL-22 düzeylerinin psoriasis şiddetiyle anlamlı bir ilişkisi bulunmamaktadır.



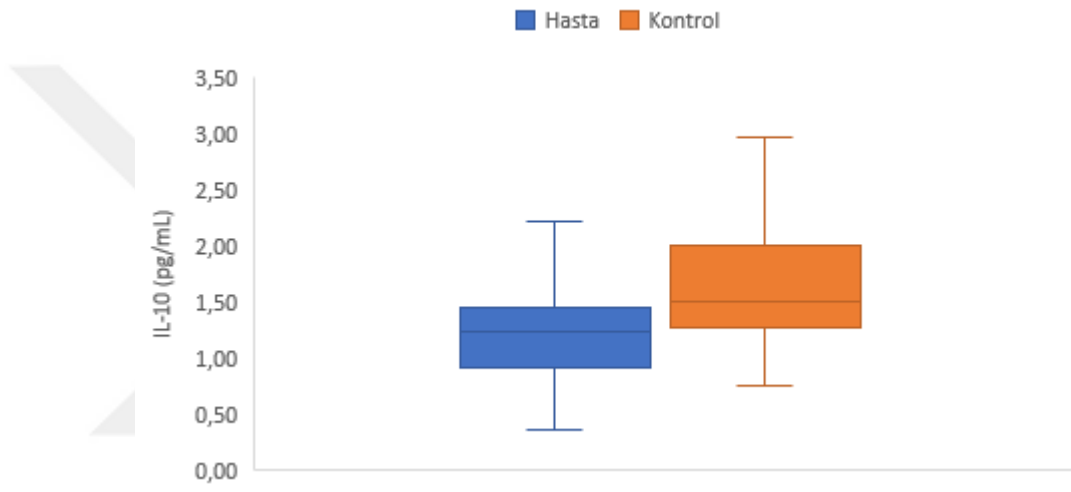
Şekil 2. Hasta grubunda lezyon türlerinin dağılımı



Şekil 3. Hasta grubunda aile öyküsü ve özel bölge tutulumlarının dağılımı

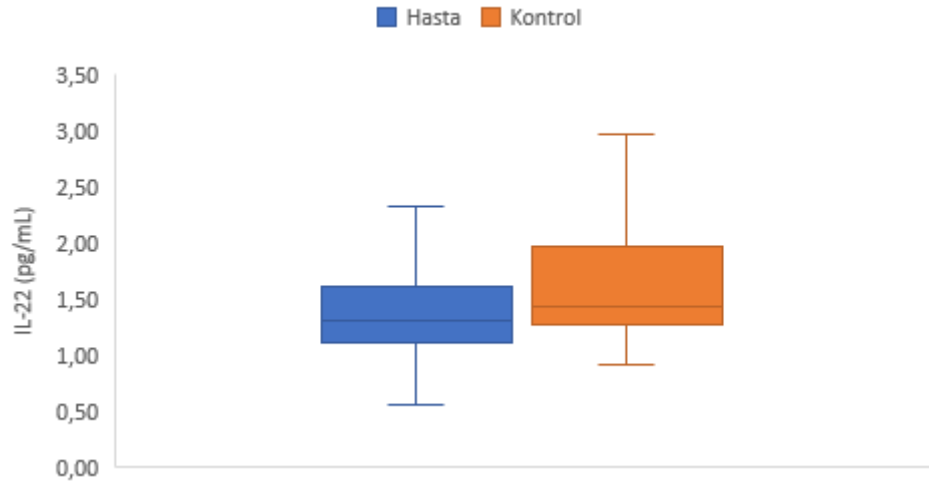
Hasta grubunda lezyon türlerinin dağılımı Şekil 2’de verilmiştir. Hastaların %83,5’i plak, %6,4’ü palmoplantar, %1,8’i guttat, %3,7’si plak ve palmoplantar, %4,6’sı plak ve guttat lezyon türüne sahiptir.

Hasta grubunda aile öyküsü ve özel bölge tutulumlarının dağılımı şekil 3’te verilmiştir. Hastaların %22’sinin aile öyküsü vardır, %34,9’unun tırnak tutulumu vardır, %21,1’inin eklem tutulumu vardır, %26,6’sının genital bölge tutulumu vardır ve %66,1’nin saçlı deri tutulumunun olduğu görülmektedir.



Şekil 4. Hasta ve kontrol grubunda IL-10 düzeylerinin dağılımı

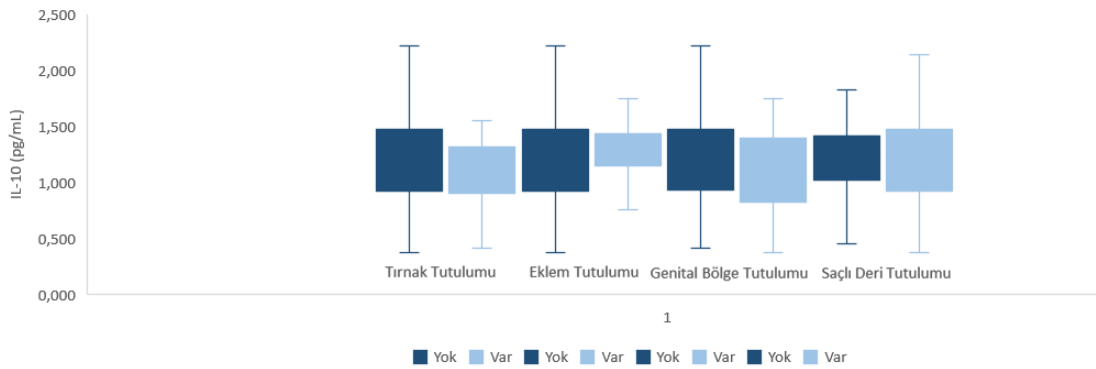
Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların IL-10 düzeylerinin dağılımı Şekil 4’te verilmiştir. Çalışmaya katılan hasta grubunda yer alan hastaların IL-10 düzeyleri 0,37 ile 3,52 arasında değişmekte olup, ortalamasının 1,26 ve medyanının 1,23 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan kontrol grubunda yer alan hastaların IL-10 düzeyleri 0,76 ile 4,50 arasında değişmekte olup, ortalamasının 1,76 ve medyanının 1,51 olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 5. Hasta ve kontrol grubunda IL-22 düzeylerinin dağılımı

Hasta ve kontrol gruplarında yer alan hastaların IL-22 düzeylerinin dağılımı Şekil 5’te verilmiştir.

Çalışmaya katılan hasta grubunda yer alan hastaların IL-22 düzeyleri 0,57 ile 2,35 arasında değişmekte olup, ortalamasının 1,53 ve medyanının 1,31 olduğu tespit edilmiştir. Çalışmaya katılan kontrol grubunda yer alan hastaların IL-22 düzeyleri 0,92 ile 2,98 arasında değişmekte olup, ortalamasının 1,71 ve medyanının 1,43 olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 6. Özel bölge tutulumları ile IL-10 düzeylerinin dağılımı

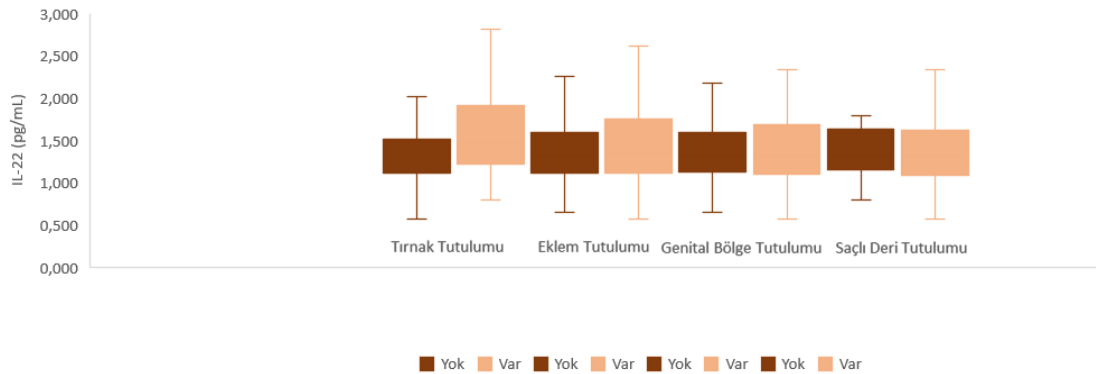
Hastaların özel bölge tutulumları ile IL-10 düzeylerinin dağılımı Şekil 6’da verilmiştir. Çalışmaya katılan tırnak tutulumu olan hastaların IL-10 düzeyleri 0,4 ile 2,6 arasında değişmekte olup, ortalamasını $1,1 \pm 0,4$ ve medyan değeri 1,2

bulunmuştur. Tırnak tutulumu olmayan hastaların IL-10 düzeyleri 0,4 ile 3,5 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,3 \pm 0,5$ ve medyanını 1,3 olduğu bulunmuştur.

Çalışmaya katılan eklem tutulumu olan hastaların IL-10 düzeyleri 0,7 ile 2,5 arasında değişmekte olup, ortalamasını $1,2 \pm 0,3$ ve medyanı 1,2 bulunmuştur. Eklem tutulumu olmayan hastaların IL-10 düzeyleri 0,4 ile 3,5 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,2 \pm 0,5$ ve medyanı 1,2 olduğu bulunmuştur.

Çalışmaya katılan genital bölge tutulumu olan hastaların IL-10 düzeyleri 0,4 ile 2,6 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,2 \pm 0,4$ ve medyanı 1,2 olduğu bulunmuştur. Genital bölge tutulumu olmayan hastaların IL-10 düzeyleri 0,4 ile 3,5 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,2 \pm 0,5$ ve medyanı 1,2 bulunmuştur.

Çalışmaya katılan saçlı deri tutulumu olan hastaların IL-10 düzeyleri 0,4 ile 3,5 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,2 \pm 0,5$ ve medyan değeri 1,2 bulunmuştur. Saçlı deri tutulumu olmayan hastaların IL-10 düzeyleri 0,4 ile 2,6 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,2 \pm 0,4$ ve medyan değeri 1,2 bulunmuştur.



Şekil 7. Özel bölge tutulumları ile IL-22 düzeylerinin dağılımı

Hastaların özel bölge tutulumları ile IL-22 düzeylerinin dağılımı Şekil 7’de verilmiştir.

Çalışmaya katılan tırnak tutulumu olan hastaların IL-22 düzeyleri 0,8 ile 12,2 arasında değişmekte olup, ortalama $1,8 \pm 1,7$ ve medyan değeri 1,4 bulunmuştur.

Tırnak tutulumu olmayan hastaların IL-22 düzeyleri 0,5 ile 3,1 arasında değişmekte olup, ortalaması $1,3 \pm 0,4$ ve medyan değeri 1,2 bulunmuştur.

Çalışmaya katılan eklem tutulumu olan hastaların IL-22 düzeyleri 0,5 ile 2,8 arasında değişmekte olup, ortalama $1,4 \pm 0,5$ ve medyan değeri 1,3 bulunmuştur. Eklem tutulumu olmayan hastaların IL-22 düzeyleri 0,6 ile 12,2 arasında değişmekte olup, ortalama $1,5 \pm 1,2$ ve medyan değeri 1,3 bulunmuştur.

Çalışmaya katılan genital bölge tutulumu olan hastaların IL-22 düzeyleri 0,5 ile 12,2 arasında değişmekte olup, ortalama $1,7 \pm 2,1$ ve medyan değeri 1,3 bulunmuştur. Genital bölge tutulumu olmayan hastaların IL-22 düzeyleri 0,6 ile 3,1 arasında değişmekte olup, ortalama $1,4 \pm 0,5$ ve medyan değeri 1,3 bulunmuştur.

Çalışmaya katılan saçlı deri tutulumu olan hastaların IL-22 düzeyleri 0,5 ile 3,1 arasında değişmekte olup, ortalama $1,4 \pm 0,5$ ve medyan değeri 1,4 bulunmuştur. Saçlı deri tutulumu olmayan hastaların IL-22 düzeyleri 0,8 ile 12,2 arasında değişmekte olup, ortalama $1,7 \pm 1,8$ ve medyan değeri 1,3 bulunmuştur.

Çalışmaya katılan hastalarda IL-10 düzeyi özel bölge tutulumlarında benzer olmakla birlikte tırnak tutulumu olanlarda daha düşük bulunmuştur. IL-22 düzeyi özel bölge tutulumu olan hastalarda tırnak tutulumu olanlarda daha yüksek eklem tutulumu olanlarda daha düşük bulunmuştur.

5. TARTIŞMA

Psoriasis, dünya nüfusunun %2'sini etkileyen kronik enflamatuvar sistemik bir hastalıktır (1). Psoriasis, deride eritemli, kalın skuamlı, kaşıntılı plaklarla karakterizedir. Hastalığın patogenezi, multifaktöriyel ve karmaşıktır. Proenflamatuvar sitokinler hastalığın patogenizinde rol alır. Psoriasisli bireylerde yalnızca deri etkilenmez. Aynı zamanda yüksek komorbidite riski de mevcuttur. Bu komorbiditiler arasında PsA, kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, obezite, enflamatuvar bağırsak hastalıkları ve alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı yer almakta olup, genel popülasyona kıyasla daha yüksek bir sıklıkla görülmektedir (6).

Psoriasis hastalığı sıklıkla genç yetişkinlerde ve orta yaş grubunda ortaya çıkmaktadır. Literatürde yapılan çalışmalarda hastaların ortalama yaşı 40 yaş civarındır (134). Çalışmamızda, hasta grubunun yaş ortalaması $39,4 \pm 14$ yıl olarak bulunmuştur. Bu da literatürde bildirilen verilerle paralellik göstermiştir. Psoriasis kadın ve erkekleri eşit sıklıkta etkilemektedir (1). Çalışmamızda hastaların %45,9'u erkek, %54,1'i kadındır. Çalışmamızda da hastaların kadın /erkek oranı literatür ile benzerdir.

Hastaların %29,4'ü ilköğretim, %36,7'si ortaöğretim ve %33,9'u lisans eğitim düzeyine sahiptir. Eğitim seviyesinin hastalık yönetimi üzerindeki etkileri literatürde net bir şekilde ortaya konulmamış olmakla birlikte, daha yüksek eğitim düzeyine sahip bireylerin hastalık farkındalığı ve tedaviye erişim imkanları daha iyi olabilir. Çalışmamızda, katılımcıların %70,6'sının ortaöğretim ve lisans mezunu olduğu görülmüştür. Bu durum, hastaların hastalık yönetimi konusunda daha bilinçli olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Yapılan geniş tabanlı bir araştırmada psoriasis hastalarında gelir seviyesinin hastalığın şiddetiyle ters orantılı olduğunu bulmuşlardır (135). Ancak eğitim düzeyinin hastalığın şiddeti veya tedaviye yanıt üzerindeki etkisi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Psoriasis tedavisinde en sık kullanılan yöntemlerden biri topikal tedavilerdir ve hafif-orta şiddetteki hastalarda bu tedavi yöntemi genellikle yeterli olmaktadır. Çalışmamızda da hastaların önceki tedavileri incelendiğinde %21,1'nin tedavi

almadığı, %49,5'inin topikal, %1,8'i fototerapi, %5,5'i daha önce sistematik tedavi aldığı saptanmıştır. Şiddetli vakalarda sistemik tedavi ve fototerapi gibi ileri tedavi yöntemleri kullanılmakta, ancak bu çalışmada bu tedavi yöntemlerini alan hasta sayısının düşük olduğu görülmüştür. Bu durum, sistemik tedavi alan hastaların çalışmaya alınmaması ile ilgilidir.

Psoriasis genetik geçiş gösteren bir hastalıktır. Psoriasis hastalarında aile öyküsü %10 ile %25 arasındadır (136). Türkiye'de yapılan bir çalışmada ise aile öyküsü %30 olarak saptanmıştır (137). Bizim çalışmamızda benzer şekilde hastaların %22'sinde ailede psoriasis öyküsü bulunmuştur.

Psöriyatik tırnak tutulumunun görülme sıklığı %10 ila %55 arasında değişmektedir (81). Çalışmamızda tırnak tutulumu oranı %34,9 olarak bulunmuş ve literatür ile uyumludur. PsA, psoriasisli hastaların yaklaşık %10 ila %30'unda bulunmaktadır (138). Eklem tutulumu oranı bizim çalışmamızda %21,1 olarak saptanmış ve literatür ile uyumludur. Çalışmamızda psöriyatik artrit ile veriler sınırlı olduğundan eklem tutulumunun tipi detaylandırılmamıştır. Saçlı deri tutulumu, psoriasis hastalarında oldukça yaygındır ve çalışmamızda bu oran %66,1 olarak bulunmuştur. Psoriasis hastalarının %40 ila %90'nında saçlı derinin etkilendiği tahmin edilmektedir (139). Hollanda'da yapılan geniş çaplı bir epidemiyoloji çalışmasında psoriasis hastalarının %79'unda saçlı deri psoriasis saptanmıştır (140). Psoriasis hastalarının üçte birinde genital psoriasis görülür (141). Avrupa'da 1281 psoriasis hastasının değerlendirildiği bir çalışmada hastaların %29'unda rapor edilmiştir (142). Bizim çalışmamızda benzer şekilde genital bölge tutulumu %26,6 oranında bulunmuştur.

Plak tip psoriasis, tüm psoriasis hastalarının %80-90'ını oluşturur (143). Çalışmamızda da plak tipi lezyonların %83,5 oranında olduğu görülmüş, bu da literatürle uyumlu bulunmuştur. Guttat psoriasis, genellikle farenjit veya tonsillit ataklarının ardından ortaya çıkar ve tüm psoriasis hastalarının yaklaşık %2'sinde görülür (1). Palmoplantar psoriasis çoğu çalışmada tüm psoriasis vakalarının %3-4'ünü oluşturmaktadır (144). Daha nadir görülen guttat lezyon tipleri çalışmamızda %1,8 oranında, palmoplantar lezyonlar ise %6,4 oranında küçük bir hasta grubunda

literatüre benzer şekilde saptanmıştır. Kombinasyon lezyonlarının varlığı, hastalığın farklı anatomik bölgelerde ve farklı klinik şekillerde kendini gösterebileceğini ortaya koymaktadır. Psoriasis hastalarında lezyon tipi ve yayılımı, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir rol oynar ve bu tür çalışmalar hastaların bireysel tedavi ihtiyaçlarının anlaşılmasına katkıda bulunur.

Çalışmamızda saçlı deri tutulumu ve yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardı. Saçlı deri tutulumu olan hastaların genel olarak daha genç yaşta olduğu saptandı. Askin ve ark. (145) Türkiye genelinde 763 psoriasis hastasını kapsayan çok merkezli kesitsel bir çalışmada, tırnak ve saçlı deri tutulumu ile PsA arasındaki ilişki incelemiştir. Çalışmada, saçlı deri tutulumu olan psoriasis hastalarının yaş ortalamasını anlamlı olarak daha düşük bulmuşlardır. Askin ve ark. saçlı deri tutulumu olanlarda ortalama yaşı 37, saçlı deri tutulumu olmayanlarda ortalama yaşı 45 olarak bulmuşlardır. Saçlı deri psoriasisinin daha genç yaşlarda başladığını düşündürmektedir. Saçlı deri psoriasisinin daha genç yaşlarda başladığına dair bulgularımızı desteklemektedir.

İnterlökin 10 antienflamatuvar bir sitokindir. Mizoguchi ve ark. (146) intestinal enflamasyon modeli üzerinden yürüttükleri bir çalışmada CD1d yüksek B hücrelerinin, özellikle IL-10 üretimiyle enflamasyona karşı koruyucu bir rol oynadığını ortaya koymuştur.

İrlanda yosununun plevraya enjeksiyonu sonrası plörezi tablosu oluşturulan bir çalışmada deneklerde plevral kavitede IL-10 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. IL10'un nötrofil migrasyonunu inhibe ettiği ve güçlü antienflamatuvar etki gösterdiği bulunmuştur. Bir başka araştırmada methylated BSA'nın torasik enjeksiyonu sonrası IL-10 ekspresyonlarının farelerde arttığı saptanmıştır. IL-10 tedavisinin IFN- γ seviyelerini 24 saatte azalttığı ve 6 saat içerisinde IL-1 β ve CCL2'yi inhibe ettiği gösterilmiş. Bu çalışmada IL-10'un antienflamatuvar yanıtta anahtar bir rol oynadığı açıklığa kavuşmuştur. Rekombinant IL-10 ile tedavi edilen psoriasis hastalarında psöriyatik lezyonlarda iyileşme olmuştur. (52)

Karam ve ark. (147) psoriasis hastalarında IL-10 gen polimorfizmlerini ve bu sitokinlerin serum düzeylerini araştırmışlardır. Ulaştıkları bulgular neticesinde, IL-10 seviyelerinin psoriasis hastalarında sağlıklı bireylere göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda IL-10-1082 gen polimorfizmlerinin psoriasis riski ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışma, IL-10'un psoriasisteki patojenetik rolünü desteklemesi ve genetik varyasyonların IL-10 ekspresyonunu etkileyebilmesine vurgu yapması açısından önemlidir.

Regülatör T hücreleri, antienflamatuvar yanıtta yer alırlar ve IL-10 üretirler.

Soler ve ark. (148) CCR5+ Treg hücreleri üzerine yaptığı bir çalışmada psoriasis hastalarında CCR5+ Treg hücreleri sayıca ve işlevsel olarak eksik olduğunu, bu eksikliğin de hastalığın patogeneze katkıda bulunabileceğini göstermişlerdir. Bu hücrelerin sağlıklı kontrole göre düşük olması Treg hücrelerinin dokuya migrasyonunu engellemekte ve psöriyatik lezyonlarda daha az bulunmalarına neden olmaktadır.

Pawlaczyk ve ark. (149) psoriasis hastalığında Treg hücrelerinin oranlarının, hastalık şiddetiyle ilişkisini araştırdıkları bir çalışmada Treg hücrelerinin düşük düzeylerinin, şiddetli psoriasis ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Bu, Treg hücrelerinin psoriasiste enflamasyon dengesini korumada önemli bir rol oynadığını ve Treg fonksiyonlarının bozulmasının hastalığın patogenezinde etkili olabileceğini düşündürmektedir.

Mavropoulus ve ark. (150) psoriasis hastalarında Breg hücrelerinin düşük sayıda olduğu ve bu hücrelerin IL-10 üretim kapasitesinin sınırlı olduğu gösterilmiştir. Hem psoriasis hem de PsA hastalarında sağlıklı kontrollere göre anlamlı derecede düşük Breg hücreleri bulunmuştur. IL-10 üreten Breg hücrelerinin oranı, hastalık şiddeti ile ters orantılı bulunmuş ve PASI skorları yüksek olan psoriasis hastalarında daha da düşük Breg hücrelerine rastlanmıştır. Bu da IL-10 üreten Breg hücrelerinin hastalık şiddeti arttıkça azalabileceğini göstermektedir. IL-10 üreten Breg hücrelerinin düşük olması, IL-17 ve IFN- γ üreten Th1 ve Th17 hücrelerinin artışıyla ilişkilendirilmiştir. Psoriasis ve PsA hastalarında IL-17 ve IFN- γ üreten T hücrelerinin

daha yüksek oranda olması, IL-10'un eksikliğinde enflamatuvar yanıtın kontrol edilemediğini ve bu nedenle hastalık patogenezi ve şiddetinin arttığını düşündürmektedir.

Zanin- Zahorov ve ark. (151) seçici bir ROCK2 inhibitörünün (KD025) psoriasis hastalarında inflamasyonu düzenleyerek hastalık belirtilerini iyileştirme potansiyelini incelemişlerdir. ROCK2 inhibitörünün IL-17 ve IL-23 düzeylerini azaltırken, IL-10 seviyelerini arttırdığı ve bunun sonucunda hastalık şiddetinde azalma sağladığı görülmüştür.

Biz de çalışmamızda, hastaların IL-10 (pg/mL) değerlerinin hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bulduk. Kontrol grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalamasının, hasta grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalamasından daha yüksekti. IL-10 düzeylerinin hasta grubunda daha düşük olması, literatürle tutarlıdır ve bu sitokinin antienflamatuvar etkisinin psoriasis patogenezinde yetersiz kaldığını düşündürmektedir. Çalışmamızda IL-10 ile PASI parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki bulunmadı. Benzer şekilde IL-10 ile NPSI parametreleri arasında da istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir. Bu sitokinin antienflamatuvar özelliklerine rağmen psoriasis şiddetini yansıtan bir biyomarker olmadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda IL-10 seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre düşük bulunmasına rağmen, IL-10 düzeyleri ile hastalık şiddeti arasında belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuç, IL-10'un psoriasisteki immün modülasyon rolünün diğer sitokinler veya immün hücreler tarafından desteklendiğini veya IL-10'un, Treg hücrelerinin azalan düzeylerinden bağımsız olarak psoriasis şiddeti üzerinde daha sınırlı bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgu, IL-10'un psoriasis patogenezindeki rolünün daha derinlemesine araştırılmasını gerektirmektedir.

Mashiko ve ark. (47) tarafından psoriasisli hastalarda yaptığı çalışmada hastaların serum ve deri lezyonlarında IL-22 düzeylerini yüksek saptamışlardır ve buna ilaveten IL-22 serum seviyelerinin psöriyatik deri lezyonlarının şiddeti ile korelasyonunu göstermişlerdir. Ancak, IL-22'nin tek başına psoriasis şiddetini belirlemek için yeterli olmadığını gözlemlemişlerdir. Psoriasis üzerine yapılan

deneylerde, IL-23 ve IL-22'nin sinerjik olarak etki gösterdiği belirtilmektedir. Bununla birlikte, IL-24'ün keratinositlerde aşırı ekspresyonu, IL-22'den bağımsız bir şekilde psoriasis benzeri hastalığa yol açabilir. IL-22'nin yokluğunda dahi psoriasis lezyonları meydana gelebilmektedir. Bu da IL-22'nin tek başına psoriasisli hastalarda gözlemlenen kronik deri lezyonlarını açıklamada yetersiz kaldığını göstermektedir. IL-22'yi hedef alan monoklonal antikor olan ILV-095'in erken faz klinik çalışmaları da bu durumu destekler niteliktedir; çünkü psoriasis şiddetinde belirgin bir azalma sağlanamaması nedeniyle çalışma sonlandırılmıştır. Buna karşın, IL-23/TH17 yolunu hedef alan bileşiklerin psoriasis üzerindeki olumlu etkileri göz önüne alındığında, IL-22'nin tek başına psoriasis şiddetini belirlemede yetersiz olduğu, bu sürece IL-24 gibi diğer faktörlerin de dahil olduğu düşünülmektedir. Bu bulgular, anti-IL-22RA hedefli tedavilerin geliştirilmesinde IL-24'ün ve diğer IL-10 ailesi üyelerinin de dikkate alınması gerekliliğine işaret etmektedir.

Michalak-Stoma ve ark. (152) yaptığı psoriasis hastalarındaki serum Th22 düzeylerinin ölçüldüğü bir çalışmada, IL-6, IL-20 ve IL-22 konsantrasyonlarının psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Ayrıca, IL-22 ve IL-20 konsantrasyonları ile PASI ve BSA skorları temelinde değerlendirilen psoriasis şiddeti arasında pozitif korelasyonlar gözlemlenmiştir. Bu bulgu, IL-22 ve IL-20'nin psoriasisin patogenezinde ve semptomların şiddetinin artışında potansiyel olarak rol oynayabileceğini desteklemektedir.

Luan ve ark. (153) Th22 ve Tc22 hücrelerinin 30 psoriasis hastasında sağlıklı bireylere göre dolaşımdaki düzeylerini araştırmışlardır. Bu çalışma, IL-22 seviyelerinin psoriasis hastalarında sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı derecede yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Psoriasis hastalarında dolaşımdaki Th22 hücre oranları, aril hidrokarbon reseptör ekspresyonu ve IL-22 seviyelerinin önemli ölçüde arttığı gözlenmiştir. Ayrıca, dolaşımdaki Th22 hücre oranı ile IL-22 seviyeleri ve PASI skoru arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır; bu da IL-22'nin psoriasis şiddeti ile doğrudan ilişkili olabileceği yönünde yorumlanmıştır. Bununla birlikte, Tc22 hücre oranı ile IL-22 düzeyi veya PASI skoru arasında bir ilişki bulunmamıştır.

Cheuk ve ark. (154) epidermal Th22 ve Tc17 hücrelerinin klinik olarak iyileşmiş psoriasiste lokalize hastalık hafızası oluşturduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, iyileşmiş psoriasis lezyonlarında TRM hücrelerinin varlığı ve bu hücrelerin psoriasis patogeneziindeki rolü araştırılmıştır. Özellikle IL-22, psoriasisle ilişkili kritik bir sitokin olarak öne çıkmaktadır; IL-22'nin epidermal TRM hücreleri tarafından üretilmesi, bu hücrelerin hastalık hafızasını koruyarak psoriasisin tekrarlamasını destekleyebileceğini düşündürmektedir. Çalışmada, TNF- α inhibisyonu ile uzun süreli tedavi gören hastalardaki epidermal CD4 T hücrelerinin IL-22'ye yanıt verdiği gözlemlenmiştir. Bu durum, IL-22'nin iyileşmiş psoriasis lezyonlarında bile potansiyel olarak aktif rol oynamaya devam ettiğini göstermektedir. IL-22'nin bu devam eden varlığı, psoriasisin nüks etme eğiliminde önemli bir etken olabilir. Bu bağlamda, IL-22'nin, TRM hücreleri aracılığıyla psoriasisin hastalık hafızasının oluşumuna ve sürdürülmesine katkı sağladığı düşünülmektedir.

İnterlökin 22'nin proenflamatuvar rolü çelişkilidir. Literatürde yayınların bir kısmında özellikle psoriasis gibi enflamatuvar hastalıklarla ilişkilendirilse de karışık görüşler de bulunmaktadır. Wolk ve ark. (54) rekombinant IL-22'nin sağlıklı farelere uygulanması akut faz yanıtlarını artırması dışında serum IL-1 β , TNF- α ve IL-6 seviyelerine etki etmeyerek sistemik immün aktivasyona neden olmamıştır. Ayrıca, IL-22 uygulaması endotoksemi geçiren farelerde bu enflamatuvar sitokinlerin üretimini azaltmamış IL-10 gibi immünoşüpresyona neden olmamıştır. Bu durum, IL-22'nin, IL-10 ve IL-6 gibi ilişkili sitokinlerden farklı olarak doğrudan lökosit biyolojisini etkilemediği yönündedir.

Çalışmamızda hastaların IL-22 (pg/mL) değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Kontrol grubunda olanların IL-22 değeri ortalamasının, hasta grubunda olanların IL-22 (pg/mL) değeri ortalamasından daha yüksek olduğu görülmüştür. IL-22 düzeylerinin kontrol grubunda daha yüksek bulunması, literatürde bildirilen sonuçlarla çelişmekte olup, bu farklılığın hastalık şiddeti ve bireysel biyolojik faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Literatürde IL-22 psoriasis şiddeti ile ilişkilendirilmiştir. Bizim çalışmamızda IL-22 seviyelerinde hafif psoriasis grubuna göre orta ve şiddetli psoriasis gruplarında hafif bir artış gözlemlenmiştir ancak IL-22 ve hastalık şiddeti

arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. IL-22 ile PASI parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmüştür. Çalışmamızda IL-22'nin hasta grubunda düşük bulunması, çeşitli faktörlere bağlı olabilir. Örneğin, hasta grubunun genetik, çevresel faktörler veya hastalığın ilerleme durumu gibi etkenlerle çeşitlenmesi bu sonucu etkileyebilir. Çalışmaya alınan hastaların hastalık şiddeti de sonuçların literatürle uyumlu olmamasında etkili olabilir. Ayrıca, kullanılan analiz yöntemlerindeki teknik farklılıklar ve örnekleme zamanlarının da IL-22 seviyelerinde literatürle uyumsuz sonuçlara neden olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Bu sonuç, IL-22'nin psoriasis ile ilişkisini açıklayan mevcut bulgulara farklı bir perspektif sunmakta olup, IL-22'nin yalnızca belirli hasta gruplarında yüksek olabileceğine dair daha ayrıntılı çalışmaların yapılması gerektiğini göstermektedir. Diğer taraftan, IL-22 ile NPSI parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir pozitif korelasyon vardı. Bu da IL-22'nin tırnak tutulumu şiddetiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Bu bulgular, psoriasis hastalarında sitokin profilinin dikkatle değerlendirilmesi gerektiğini ve tedavi süreçlerinin bu sitokin seviyeleri üzerindeki etkilerinin daha fazla araştırılması gerektiğini ortaya koymaktadır.

Çalışmamızda IL-10 ve IL-22 seviyelerinin psoriasis hastalarında kontrol grubuna göre düşük bulunması, Sobhan ve ark. (40) çalışması ile benzer bir sonuç ortaya koymaktadır. Bu bulgular, psoriasis gibi kronik enflamatuvar hastalıklarda antienflamatuvar bir sitokin olan IL-10'un yetersizliğinin, inflamasyonun baskılanmasında eksiklik yaratabileceğini ve IL-22 seviyelerindeki düşüklüğün ise psöriyatik enflamatuvar yanıtın farklı mekanizmalarla tetiklendiğini düşündürülebilir. Bu bağlamda, Sobhan ve ark. psoriasis hastalarında IL-10 ve IL-22 seviyelerinin düşük olduğunu ve IL-22'nin daha şiddetli hastalık durumlarında artma eğiliminde olduğunu gösteren bulguları, çalışmamızdaki IL-10 ve IL-22 seviyelerinin düşük olmasını ve şiddetli psoriasisde IL-22 düzeylerinin yüksek olmasını destekler niteliktedir. Ayrıca IL-10 ve IL-22 seviyelerinin düşüklüğü, psoriasisde bu sitokinlerin farklı bağışıklık hücreleri tarafından üretiminin azalmış olabileceğine veya sitokin salınımını etkileyen faktörlerde bireysel farklılıklar olabileceğine işaret etmektedir.

Hastaların cinsiyeti tırnak tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Erkeklerin tırnak tutulumu oranının, kadınların tırnak tutulumu

oranlarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Çalışmamızda cinsiyetin tırnak tutulumu üzerinde belirleyici bir faktör olabileceği gözlemlenmiş ve erkek hastalarda daha yaygın olarak görüldüğü bulunmuştur. Literatüre baktığımızda da benzer şekilde erkeklerde tırnak tutulumu daha sık saptanmıştır. Subuhi ve ark. (76) Hindistan’da yaptığı bir çalışmada 4:1 oranında psoriasis hastalarında tırnak tutulumunu erkeklerde daha sık saptamışlardır. Psoriasisın tezat olarak kadınlarda daha erken başladığını belirtmişlerdir. Bir başka hint popülasyonunda yapılan Kuzey Hindistan’daki psoriasis hastalarının klinik özelliklerinin incelendiği bir çalışmada da erkek hastaların oranının daha yüksek olduğu, erkek kadın oranı 2,4:1 olarak gösterilmiştir (155). Almanya’da 3531 psoriasis hastası üzerinde yapılan Augustin ve ark. (156) yaptığı geniş çaplı bir çalışmada da erkeklerde tırnak tutulumu kadınlara göre daha yüksek bulunmuş olup, bu durum tırnak tutulumu olan psoriasis hastalarında gerçek bir biyolojik farklılık olabileceğini akla getirmektedir.

Saulite ve ark. (157) tırnak yatağında IL-10 ekspresyonunun artmış olması, tırnakların immün ayrıcalıklı bir bölge olarak benzersiz bir yapıya sahip olduğunu ve tırnak psoriasisinde farklı bir immün yanıtın söz konusu olabileceğini öne sürmüştür. Bu literatüre dayanarak, çalışmamızda tırnak psoriasisli olan hastalarda IL-10 düzeylerinin yüksek olacağı hipotezini oluşturduk. Ancak, bulgularımız IL-10 düzeyleri ile tırnak psoriasisli arasında anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir. Bu sonuç, IL-10’un tırnak psoriasisinde varsayıldığı kadar belirleyici bir rol oynamadığını ya da tırnak psoriasisinin bağışıklık yanıtının IL-10 dışındaki faktörlerle şekillenebileceğini düşündürmektedir. Literatüre kıyasla elde ettiğimiz bu farklılığın, tırnak tutulumu olan hasta sayısının azlığından kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca bu sonuçlar, IL-10’un tırnak psoriasisindeki etkilerinin daha karmaşık bir mekanizmaya bağlı olabileceğini ve bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğini de göstermektedir.

Tırnak tutulumu olan hastalarda daha yüksek IL-22 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlıydı. Bu bulgu hastaların daha şiddetli enflamatuvar süreçler yaşadığını düşündürmektedir. Çalışmamızda ayrıca tırnak psoriasisinin şiddetinin değerlendirildiği NAPSI skoru ile IL-22 arasında da pozitif korelasyon vardı. IL-22 ile NAPSI arasında gözlemlediğimiz korelasyon, tırnak psoriasisinde IL-22’nin

inflamasyon şiddetiyle ilişkili olabileceğine işaret eder. Bu bulgu, tırnak tutulumu olan hastaların daha dikkatli bir şekilde izlenmesi gerektiğini ve daha agresif tedavi yaklaşımlarının gerekebileceğini ortaya koymaktadır. Bu bulgular, psoriasis hastalarında tırnak tutulumu ve enflamasyonun biyolojik belirteçler ile ilişkilendirilmesi gerektiğini vurgulamaktadır. Askin ve ark. (145) tırnak tutulumunu, PsA riskini artıran önemli bir faktör olarak değerlendirmiştir. Tırnak tutulumu olan psoriasis hastalarında PsA gelişme oranının daha yüksek olduğu bulunmuş ve tırnak tutulumu, PsA için bağımsız bir prediktör olarak tanımlanmıştır. Çalışmada, tırnak tutulumu olan hastalarda hem PASI hem de NAPSI skorlarının daha yüksek olduğu, bunun da psoriasisin daha şiddetli bir formuna işaret ettiği belirtilmiştir. Çalışmamızın sonuçları, literatürde tırnak tutulumu ile PsA arasındaki ilişkiyi desteklememektedir. Literatürde yüksek NAPSI skorlarının PsA riskini artırabileceğine ve tırnak tutulumu ile PsA arasında anlamlı bir bağlantı olduğuna dair veriler mevcut olsa da, çalışmamızda bu iki durum arasında doğrudan bir ilişki bulunamamıştır. Bu tutarsızlık, PsA'nın sadece tırnak tutulumu gibi spesifik fenotipler yerine daha geniş bir immünolojik ve genetik faktör kombinasyonundan etkilendiğini gösterebilir.

Tırnak psoriasisinin, özel bölge tutulumları ve PsA ile ilişkisi çalışmamızda araştırılmıştır. Literatürde beraberliği sık bilinen PsA ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Sobolewski ve ark. (158) psoriasis vulgarisli hastaların yaklaşık %50'sinde ve PsA hastalarının %80'ine kadar olan bir kısmında tırnak lezyonlarının görüldüğünü belirtmişlerdir.

Queiro ve ark. (159) PsA ile ilişkili tırnak tutulumunun hastalığın prognoz, tedavi ve genel yük üzerindeki etkisini inceledikleri bir çalışmada tırnak psoriasisini, PsA hastalarında artrit gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak tanımlamışlardır. Tırnak tutulumuna sahip psoriasis hastalarının PsA geliştirme olasılığını, tırnak tutulumu olmayanlara göre yaklaşık üç kat daha fazla olarak belirtmişlerdir. Bu durumu, tırnak ve distal interfalangeal (DIP) eklem arasındaki yakın anatomik ilişkiye dayanan "synovio-entheseal complex" (SEC) teorisi ile açıklamışlardır. Tırnak tutulumu olan PsA hastalarında daha yüksek eklem hassasiyeti ve şişlik, entezit ve

daktilit prevalansı gözlemlemişlerdir. Tırnak tutulumunun eklem erozyonları ve DIP eklem hasarı ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Tırnak psoriasis olan hastalarda ağrı, yorgunluk, yaşam kalitesi kaybı ve günlük işlevsellikte azalma gibi semptomların daha şiddetli gözlenebildiğini vurgulamışlardır.

Raposo ve ark. (160) tırnak psoriasisinin PsA gelişimini öngören önemli bir belirteç olabileceğini vurgulamıştır. Tırnak yatağındaki enflamasyonun, DIP ekleminde entezite yol açabileceği ve bunun da erken dönemde PsA'nın başlamasına katkıda bulunabileceğini açıklamıştır. Tırnak ve entez bölgesinin yakın anatomik bağlantısı nedeniyle bu enflamatuvar sürecin eklemlere yayılabileceği çalışmada vurgulanmıştır. Görüntüleme çalışmaları, tırnak psoriasis olan hastalarda, klinik olarak henüz belirginleşmemiş subklinik enflamasyon varlığını ortaya koymuştur. Ultrason ve MRI gibi tekniklerle yapılan değerlendirmeler, tırnak hastalığı olan psoriasis hastalarında entezopatinin daha sık görüldüğünü göstermektedir. Raposo ve ark. bu bulguya dayanarak tırnak psoriasisinin, ilerleyen dönemlerde PsA gelişimi için bir risk göstergesi olabileceğini savunmuşlardır. Bu bulgular, çalışmamızda tırnak tutulumu olan hastalarda PsA ile doğrudan bir ilişki bulunmamasına rağmen, tırnak psoriasisinin potansiyel olarak subklinik enflamatuvar süreçleri yansıtabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda tırnak psoriasis ile PsA arasında ilişki bulunmaması, çeşitli faktörlerle açıklanabilir. İlk olarak, çalışmaya katılan bireylerin genetik yatkınlıkları veya hastalık süresi, PsA gelişimi için yeterli olmayabilir. Ayrıca, subklinik düzeydeki inflamasyon belirtileri tespit edilememiş olabilir. PsA gelişiminde IL-22 gibi sitokin ve genetik varyasyonların etkisi de dikkate alınmalıdır. Son olarak, çalışmanın örneklem büyüklüğü veya takip süresi, tırnak psoriasis ile PsA arasındaki ilişkiyi belirlemek için yeterli istatistiksel güce sahip olmayabilir. Bu faktörler, çalışmamızın literatürdeki sonuçlardan farklı olmasını açıklayabilir.

Çalışmamızda tırnak psoriasis ile genital bölge tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Genital bölge tutulumu olan hastalarda tırnak tutulumu oranının anlamlı şekilde yüksek olması dikkat çekicidir ve bu tutulumların bir arada daha sık görüldüğünü düşündürmektedir. Yuge Gao ve ark. (161) özel vücut

bölgelerinde (tırnak, saçlı deri, genital bölge, palmoplantar alanlar) psoriasis görülen hastaların klinik özelliklerini incelemiştir. Çalışmadaki hastaların %81'inde iki veya daha fazla özel bölge tutulumu gözlenmiştir. Tutulum sayısındaki artış, hastalığın şiddetini ve biyolojik tedavi ihtiyacını artırmaktadır. Özel bölgelerde psoriasis lezyonları bulunan hastalar, daha şiddetli hastalık profili sergilemiş ve daha sık biyolojik tedaviye ihtiyaç duymuştur. Larsabal ve ark. (162) Fransız popülasyonunu içeren genital psoriasisın incelendiği geniş çaplı bir çalışmada genital psoriasis ile tırnak psoriasis arasında pozitif bir ilişki bulmuşlardır. Benzer şekilde Egeberg ve ark. (163) zor tedavi edilen vücut bölgelerindeki psoriasis üzerine yaptıkları çalışmada genital bölge ve tırnak tutulumu arasında korelasyon saptamışlardır. Çalışmamızda, tırnak psoriasis olan hastalarda genital bölge tutulumunun daha sık görülmesi, literatürdeki bulgularla uyumludur. Tırnak ve genital bölge psoriasisinin birlikte görülmesi, sistemik inflamasyona işaret edebilir. Bu ilişki, hastalık yönetiminde spesifik bölgelerde psoriasis olan hastaların yakından izlenmesi ve daha agresif tedavilerin gerektiğine işaret etmektedir.

Bu bulgular, farklı psoriasis tutulumlarının nasıl etkileşimde bulunduğunu anlamak için daha fazla araştırma yapılması gerektiğini göstermektedir. Özellikle genital bölge ve tırnak tutulumu arasındaki ilişkinin daha ayrıntılı bir şekilde incelenmesi faydalı olacaktır.

Çalışmamızda PsA hastalarında yaş, cinsiyet, IL-10 ve IL-22 açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. PsA ile bu sitokinler, yaş ve cinsiyet arasında ilişki olmaması, PsA üzerine belirgin bir etkisi olmadıklarını düşündürebilir.

IL-22, STAT3 yoluyla sinovyal fibroblastların proliferasyonunu artırarak romatoid artrit progresyonuna neden olabilir. Ayrıca, IL-22 tarafından uyarılan sinovyal fibroblastlar, eklem yıkımına yol açabilecek RANKL ve CCL2 kemokini üretirler. Böylece, IL-22 biyolojik aktivitesinin baskılanmasının hastalık şiddetini hafiflettiği ve IL-22 transgenik farelerde psoriasis benzeri semptomların ortaya çıktığı gözlenmiştir. Bu veriler, IL-22 aktivitesinin nötralize edilmesi veya IL-22 antagonistlerinin kullanımının psoriasis ve RA hastalarında enflamatuvar yanıtı ve

hastalık şiddetini azaltılabileceğine dair görüşü desteklemektedir. IL-22 tedavisi enflamatuvar hastalıklarda ve doku koruyucu tedavilerde uygulanabilir gözükse de STAT3 yolağı üzerinden etki etmesi sebebiyle karsinogenezi ve enflamatuvar hastalıkları tetikleyebilmesi açısından tehdit oluşturur (54).

Sarkar ve ark. (164) rekombinant IL-22 uyguladıkları farelerde kollojen ile indüklenmiş artritlerin (RA, Psa vb.) iyileştiğini desteklemişlerdir. IL-22 yetersiz farelerde hastalık aktivitesinin azaldığı başka bir çalışmada gösterilmiştir. Bu araştırmalara dayanarak endojen üretilen IL-22 ile karşılaştırıldığında rekombinant IL-22 farklı etkileri olabilir. (54)

Literatürde, psöriyatik artrit (PsA) hastalarında IL-22 düzeylerinin düşük olduğu yönünde bulgular da mevcuttur. Benham ve ark. yaptığı çalışmada, PsA hastalarında deri ve sinovyal sıvıda farklı IL-22 düzeyleri saptamışlardır. Psoriasis hastalarında IL-22+ CD4+ hücre düzeyleri psöriyatik deri ve serumda yüksek bulunurken, sinovyal sıvı ve sinovyal dokuda düşük bulunmuştur. Psoriasis ve PsA'da sitokin seviyelerinin farklı sürelerde ve düzeylerde etkili olması, bu iki durumdaki enflamatuvar süreçlerin özelliklerine bağlı olabileceğini göstermektedir. Psöriyatik deri lezyonlarında sitokinlerin ekspresyonu devamlı olduğu halde, PsA'da eklem dokusundaki sitokin seviyeleri, özellikle eklemdeki histolojik hücre kompozisyonu ve immün infiltratın yapısına bağlı olarak değişkenlik göstermektedir. Bu durum, psoriasis ve PsA'da inflamasyonun heterojen yapısını ve dokular arası immün yanıtın dinamik yapısını ortaya koymaktadır (59). Ancak, çalışmamızda PsA hastalarında IL-22 düzeyleri ve hastalık şiddetiyle aralarında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır. Bu bulgu hipotezi ve literatürdeki bulguları doğrudan desteklememektedir. Çalışma kapsamında, serum IL-22 düzeyleri incelenmiş olup sinovyal doku ve deri IL-22 düzeyleri incelenmemiştir.

IL-22'nin PsA patogenezindeki rolü karmaşık ve IL-22'nin etkisi diğer sitokinlerle veya hücrel faktörlerle etkileşim yoluyla ortaya çıkar. Bulgularımız, PsA'daki enflamatuvar sürecin yalnızca IL-22 düzeyine bağlı olmayabileceğini ve hastalığın ilerlemesinde daha geniş bir immünolojik mekanizmanın etkili olabileceğini ortaya koymaktadır.

Sonuç olarak, PsA biyokimyasal mekanizmalarının tam olarak aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir. Eklem tutulumu olan hastaların tedavi ve yönetiminde diğer enflamatuvar belirteçlerin de dikkate alınması gerektiği ortaya çıkmaktadır.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızda, hasta grubunun yaş ortalaması $39,4 \pm 14$ yıl olarak bulunmuştur.
2. Çalışmamızda hastaların %45,9'u erkek, %54,1'i kadındır.
3. Çalışmamızda hastaların önceki tedavileri incelendiğinde %21,1'nin daha önce herhangi bir tedavi almadığı, %49,5'inin topikal, %1,8'i fototerapi, %5,5'i sistematik tedavi aldığı saptanmıştır.
4. Hastaların %29,4'ü ilköğretim, %36,7'si ortaöğretim ve %33,9'u lisans eğitim düzeyine sahiptir.
5. Çalışmamızda, hastaların %22'sinde ailede psoriasis öyküsü bulunmuştur.
6. Çalışmamızda tırnak tutulumu oranı %34,9 olarak bulunmuştur. Eklem tutulumu oranı %21,1 olarak saptanmıştır. Saçlı deri tutulumu, psoriasis hastalarında oldukça yaygındır ve çalışmamızda bu oran %66,1 olarak bulunmuştur. Genital bölge tutulumu %26,6 oranında bulunmuştur.
7. Çalışmamızda da plak tipi lezyonların %83,5 oranında olduğu görülmüş, bu da literatürle uyumlu bulunmuştur. Daha nadir görülen palmoplantar ve guttat lezyon tipleri de çalışmamızda küçük bir hasta grubunda (sırasıyla %6,4 ve %1,8) saptanmıştır.
8. Hastaların IL-10 (pg/mL) değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği tespit edilmiştir. Kontrol grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalamasının, hasta grubunda olanların IL-10 (pg/mL) değeri ortalamasından daha yüksek olduğu görülmüştür.
9. Hastaların IL-22 (pg/mL) değerleri hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermektedir. Kontrol grubunda olanların IL-22 değeri ortalamasının, hasta grubunda olanların IL-22 (pg/mL) değeri ortalamasından daha yüksek olduğu görülmüştür.
10. Hastaların cinsiyeti ve IL-22 düzeyleri tırnak tutulumuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermiştir. Erkeklerin tırnak tutulumu oranın, kadınların tırnak tutulumu oranlarından daha yüksek olduğu görülmüştür. Tırnak tutulumu olan hastalarda IL-22 düzeyi yüksek saptanmıştır.

11. Hastaların yaşı, cinsiyeti, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) değerleri ile eklem tutulumunun varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
12. Hastaların yaşı, cinsiyeti, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) değerleri ile genital bölge tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir.
13. Hastaların cinsiyeti, IL-10 (pg/mL) ve IL-22 (pg/mL) değerleri ile saçlı deri tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Diğer taraftan, yaş ve saçlı deri tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. Saçlı deri tutulumu olmayanların yaş ortalaması, saçlı deri tutulumu olanların yaş ortalamasından daha yüksek olduğu bulundu.
14. Hastaların tırnak tutulumu ile eklem tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Hastaların tırnak tutulumu ile saçlı deri tutulumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı. Çalışmamızda tırnak tutulumu ile genital bölge tutulumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
15. IL-10 (pg/mL) ile PASI parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir. IL-22 (pg/mL) ile PASI parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir.
16. IL-10 (pg/mL) ile NAPSİ parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişkinin olmadığı görülmektedir. Diğer taraftan, IL-22 (pg/mL) ile NAPSİ parametreleri arasında istatistiksel olarak bir ilişki vardı.
17. İnterlökin 22 seviyelerinde hafif psoriasis grubuna göre orta ve şiddetli psoriasis gruplarında hafif bir artış gözlemlenmiştir ancak IL-22 ve hastalık şiddeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Çalışmaya katılan hastalarda IL-10 düzeyi özel bölge tutulumlarında benzer olmakla birlikte tırnak tutulumu olanlarda daha düşük bulunmuştur. IL-22 düzeyi tırnak tutulumu olanlarda daha yüksek eklem tutulumu olanlarda daha düşük bulunmuştur. Tırnak tutulum olanlarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına rağmen eklem tutulumu olanlarda IL-22 düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.
18. IL-10'un antienflamatuvar özelliklerine rağmen, hastalık şiddeti ile anlamlı bir ilişki göstermemesi, bu sitokinin psoriasis patofizyolojisinde belirleyici bir rol

oynamayabileceğini düşündürmektedir. IL-22'nin şiddetli grupta daha yüksek bulunması, bu sitokinin hastalık şiddeti ile ilişkili olabileceğine işaret etse de, çalışmamızda bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Genel olarak, IL-22'nin özellikle şiddetli vakalarda daha yüksek olabileceği göz önüne alındığında, psoriasis hastalarının tedavi yönetiminde IL-22 düzeylerinin dikkate alınması faydalı olabilir. Bu konunun daha iyi anlaşılabilmesi açısından, daha büyük sayıda hasta gruplarında, daha fazla biyomarker ve klinik parametre kombinasyonlarının araştırılmasına ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Griffiths CEM, Armstrong AW, Gudjonsson JE, Barker JNWN. Psoriasis. Vol. 397, The Lancet. Elsevier B.V.; 2021. p. 1301–15.
2. Parisi R, Iskandar IYK, Kontopantelis E, Augustin M, Griffiths CEM, Ashcroft DM. National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: Systematic analysis and modelling study. The BMJ. 2020 May 28;369.
3. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis pathogenesis and treatment. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2019.
4. Armstrong AW, Read C. Pathophysiology, Clinical Presentation, and Treatment of Psoriasis: A Review. Vol. 323, JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association; 2020. p. 1945–60.
5. Vičić M, Kaštelan M, Brajac I, Sotošek V, Massari LP. Current concepts of psoriasis immunopathogenesis. Vol. 22, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2021.
6. Korman NJ. Management of psoriasis as a systemic disease: what is the evidence? Vol. 182, British Journal of Dermatology. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 840–8.
7. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. Vol. 76, Journal of the American Academy of Dermatology. Mosby Inc.; 2017. p. 377–90.
8. Ritchlin CT, Colbert RA, Gladman DD. Psoriatic Arthritis. Longo DL, editor. New England Journal of Medicine [Internet]. 2017 Mar 9;376(10):957–70. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1505557>
9. Yardımcıları E. Tüm Yönleriyle PSORİASİS Editörler Erkan ALPSOY • Tülin ERGUN • Neslihan ŞENDUR Esra ADIŞEN • Didem Didar BALCI • Müge GÜLER ÖZDEN.
10. Subramanian Iyer S, Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease. 2012.
11. Dudakov JA, Hanash AM, Van Den Brink MRM. Interleukin-22: Immunobiology and pathology. Vol. 33, Annual Review of Immunology. Annual Reviews Inc.; 2015. p. 747–85.
12. Olejnik M, Adamski Z, Dorocka-Bobkowska B. Psoriasis: From antiquity to the present. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2023 Jan 1;89(1):149–53.

13. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and genetics. Vol. 100, *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta D-V*; 2020. p. 54–64.
14. Langley RGB, Krueger GG, Griffiths CEM. Psoriasis: Epidemiology, clinical features, and quality of life. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005.
15. Bronckers IMGJ, Paller AS, van Geel MJ, van de Kerkhof PCM, Seyger MMB. Psoriasis in Children and Adolescents: Diagnosis, Management and Comorbidities. Vol. 17, *Pediatric Drugs*. Springer International Publishing; 2015. p. 373–84.
16. Atakan N, Yazici AC, Özarmağan G, Inalöz HS, Gürer MA, Sabuncu I, et al. TUR-PSO: A cross-sectional, study investigating quality of life and treatment status of psoriasis patients in Turkey. *Journal of Dermatology*. 2016 Mar 1;43(3):298–304.
17. Eugene M, Lexie N. The Natural History of Psoriasis in 5600 Patients. *Dermatologica*. 1974;148(1):1–18.
18. Lebwohl MG, Bachelez H, Barker J, Girolomoni G, Kavanaugh A, Langley RG, et al. Patient perspectives in the management of psoriasis: Results from the population-based Multinational Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Survey. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(5).
19. Gürer MA, Adışen E. Psoriasis, Genel Bilgiler, Epidemiyoloji. *Türkderm*. 2008;42(Özel Sayı 2):15–17.
20. Kamiya K, Kishimoto M, Sugai J, Komine M, Ohtsuki M. Risk factors for the development of psoriasis. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
21. Dand N, Mahil SK, Capon F, Smith CH, Simpson MA, Barker JN. Psoriasis and genetics. Vol. 100, *Acta Dermato-Venereologica. Medical Journals/Acta D-V*; 2020. p. 54–64.
22. Barker JNWN. Genetic aspects of psoriasis.
23. Ogawa K, Okada Y. The current landscape of psoriasis genetics in 2020. Vol. 99, *Journal of Dermatological Science*. Elsevier Ireland Ltd; 2020. p. 2–8.
24. Nair RP, Stuart PE, Nistor I, Hiremagalore R, Chia NVC, Jenisch S, et al. Sequence and Haplotype Analysis Supports HLA-C as the Psoriasis Susceptibility 1 Gene [Internet]. Vol. 78, *The American Journal of Human Genetics*. 2006. Available from: www.ajhg.org
25. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. Vol. 64, *Molecular Immunology*. Elsevier Ltd; 2015. p. 313–23.

26. Roszkiewicz M, Dopytalska K, Szymańska E, Jakimiuk A, Walecka I. Environmental risk factors and epigenetic alternations in psoriasis. Vol. 27, *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*. Institute of Agricultural Medicine; 2020. p. 335–42.
27. Guojónsson JE, Kárasen A, Antonsdóttir AA, Rúnarsdóttir EH, Gulcher JR, Stefánsson K, et al. HLA-Cw6-positive and HLA-Cw6-negative patients with psoriasis vulgaris have distinct clinical features. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002;118(2):362–5.
28. Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. A genome-wide asociation study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction betwEn HLA-C and ERAP1. *Nat Genet*. 2010 Nov;42(11):985–90.
29. Jordan CT, Cao L, Roberson EDO, Duan S, Helms CA, Nair RP, et al. Rare and common variants in CARD14, encoding an epidermal regulator of NF-kappaB, in psoriasis. *Am J Hum Genet*. 2012 May 4;90(5):796–808.
30. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, Pei XY, Fraitag S, et al. Interleukin-36-Receptor Antagonist Deficiency and Generalized Pustular Psoriasis A bs t r ac t. Vol. 365, *N Engl J Med*. 2011.
31. Fry L, Baker BS. Triggering psoriasis: the role of infections and medications. *Clin Dermatol*. 2007 Nov;25(6):606–15.
32. Sarvtin MT, Shokohi T, Hajheydari Z, Yazdani J, Hedayati MT. Evaluation of candidal colonization and specific humoral responses against *Candida albicans* in patients with psoriasis [Internet]. Available from: <http://blast.ncbi.nlm.gov/Blast.cgi>
33. K R I S T I N S S O N † A N K G. Clinical and Laboratory Investigations Streptococcal throat infections and exacerbation of chronic plaque psoriasis: a prospective study.
34. Ceccarelli M, Venanzi Rullo E, Vaccaro M, Facciola A, d'Aleo F, Paolucci IA, et al. HIV-associated psoriasis: Epidemiology, pathogenesis, and management. Vol. 32, *Dermatologic Therapy*. Blackwell Publishing Inc.; 2019.
35. Desimone C, Caldarola G, Moretta G, Piscitelli L, Ricceri F, Prignano F. Moderate-to-severe psoriasis and pregnancy: Impact on fertility, pregnancy outcome and treatment perspectives. Vol. 154, *Giornale Italiano di Dermatologia e Venereologia*. Edizioni Minerva Medica; 2019. p. 305–14.
36. Roman II, Constantin AM, Marina ME, Orasan RI. The role of hormones in the pathogenesis of psoriasis vulgaris. Vol. 89, *Clujul Medical*. Universitatea de Medicina si Farmacie Iuliu Hatieganu; 2016. p. 11–8.

37. Gisondi P, Rossini M, Di Cesare A, Idolazzi L, Farina S, Beltrami G, et al. Vitamin D status in patients with chronic plaque psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2012 Mar;166(3):505–10.
38. Pasch MC. Nail Psoriasis: A Review of Treatment Options. Vol. 76, *Drugs*. Springer International Publishing; 2016. p. 675–705.
39. Baran W, Szepietowski JC, Mazur G, Baran E. IL-6 and IL-10 promoter gene polymorphisms in psoriasis vulgaris. *Acta Derm Venereol*. 2008;88(2):113–6.
40. Sobhan MR, Farshchian M, Hoseinzadeh A, Ghasemibasir HR, Solgi G. Short Paper Serum Levels of IL-10 and IL-22 Cytokines in Patients with Psoriasis. Vol. 13, *Iran.J.Immunol*.
41. Georgescu SR, Tampa M, Caruntu C, Sarbu MI, Mitran CI, Mitran MI, et al. Advances in understanding the immunological pathways in Psoriasis. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
42. Grän F, Kerstan A, Serfling E, Goebeler M, Muhammad K. Current Developments in the Immunology of Psoriasis. Vol. 93, *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*. 2020.
43. Chiricozzi A, Romanelli P, Volpe E, Borsellino G, Romanelli M. Scanning the immunopathogenesis of psoriasis. Vol. 19, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2018.
44. Owczarczyk-Saczonek A, Czerwińska J, Placek W. The role of regulatory T cells and anti-inflammatory cytokines in psoriasis. *Acta Dermatovenereol Alp Pannonica Adriat*. 2018;27(1):17–23.
45. Teunissen MBM, Munneke JM, Bernink JH, Spuls PI, Res PCM, Te Velde A, et al. Composition of innate lymphoid cell subsets in the human skin: Enrichment of NCR + ILC3 in lesional skin and blood of psoriasis patients. *Journal of Investigative Dermatology*. 2014;134(9):2351–60.
46. Lin AM, Rubin CJ, Khandpur R, Wang JY, Riblett M, Yalavarthi S, et al. Mast Cells and Neutrophils Release IL-17 through Extracellular Trap Formation in Psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2011 Jul 1;187(1):490–500.
47. Mashiko S, Bouguermouh S, Rubio M, Baba N, Bissonnette R, Sarfati M. Human mast cells are major IL-22 producers in patients with psoriasis and atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015 Aug 1;136(2):351-359.e1.

48. Morizane S, Yamasaki K, Mühleisen B, Kotol PF, Murakami M, Aoyama Y, et al. Cathelicidin antimicrobial peptide LL-37 in psoriasis enables keratinocyte reactivity against TLR9 ligands. *Journal of Investigative Dermatology*. 2012;132(1):135–43.
49. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011 Apr 23;29:71–109.
50. Sa SM, Valdez PA, Wu J, Jung K, Zhong F, Hall L, et al. The Effects of IL-20 Subfamily Cytokines on Reconstituted Human Epidermis Suggest Potential Roles in Cutaneous Innate Defense and Pathogenic Adaptive Immunity in Psoriasis [Internet]. Vol. 178, *The Journal of Immunology*. 2007. Available from: www.jimmunol.org
51. Da Silva AO, Damaceno Alves A, Almeida DAT De, Balogun SO, De Oliveira RG, Aires Aguiar A, et al. Evaluation of anti-inflammatory and mechanism of action of extract of *Macrosiphonia longiflora* (Desf.) Müll. Arg. *J Ethnopharmacol*. 2014 Jun 11;154(2):319–29.
52. Niu Q, Wang M, Liu XS. The evolving landscape of IL-10, IL-22 and IL-26 in pleurisy especially in tuberculous pleurisy. Vol. 25, *Respiratory Research*. BioMed Central Ltd; 2024.
53. Asadullah K, Sterry W, Stephanek K, Jasulaitis D, Leupold M, Audring H, et al. IL-10 is a key cytokine in psoriasis: Proof of principle by IL-10 therapy: A new therapeutic approach. *Journal of Clinical Investigation*. 1998 Feb 15;101(4):783–94.
54. Mühl H, Scheiermann P, Bachmann M, Härdle L, Heinrichs A, Pfeilschifter J. IL-22 in tissue-protective therapy. Vol. 169, *British Journal of Pharmacology*. 2013. p. 761–71.
55. Kuchař M, Sloupenská K, Rašková Kafková L, Groza Y, Škarda J, Kosztyu P, et al. Human IL-22 receptor-targeted small protein antagonist suppress murine DSS-induced colitis. *Cell Communication and Signaling* [Internet]. 2024 Oct 1;22(1):469. Available from: <https://biosignaling.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12964-024-01846-w>
56. Dudakov JA, Hanash AM, Van Den Brink MRM. Interleukin-22: Immunobiology and pathology. Vol. 33, *Annual Review of Immunology*. Annual Reviews Inc.; 2015. p. 747–85.
57. Wolk K, Kunz S, Witte E, Friedrich M, Asadullah K, Sabat R. IL-22 Increases the Innate Immunity of Tissues near the IFN-gene. The existence of a second gene copy was found in the genome of some mouse strains, but no evidence for its expression could be demon-and. Vol. 21, *Immunity*. 2004.
58. Hao JQ. Targeting interleukin-22 in psoriasis. Vol. 37, *Inflammation*. 2014. p. 94–9.

59. Benham H, Norris P, Goodall J, Wechalekar MD, FitzGerald O, Szentpetery A, et al. Th17 and Th22 cells in psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Res Ther*. 2013 Sep 26;15(5).
60. Uzé G, Monneron D. IL-28 and IL-29: Newcomers to the interferon family. *Biochimie*. 2007 Jun;89(6–7):729–34.
61. Mpofana N, Makgobole M, Nxumalo CT, Pillay P. Psoriasis: Clinical Features and Its Impact on Quality of Life [Internet]. Available from: www.intechopen.com
62. Koca TT. A short summary of clinical types of psoriasis. *North Clin Istanbul*. 2016;
63. Koley S, Mandal RK, Chatterjee K, Hassan SKM, Pathak S. Elephantine psoriasis with papillomatosis and alternating hypogranulosis and hypergranulosis. *Indian J Dermatol*. 2015 May 1;60(3):264–7.
64. Gómez-Arias PJ, García-Nieto AJV. CLINICAL IMAGES Rupoid psoriasis on the hands. Vol. 192, *CMAJ*. Canadian Medical Association; 2020. p. E1407.
65. Rowawi R, Dwipangestu G, Suwarsa O, Dharmadji HP, Sutedja E, Pangastuti M, et al. A Successful Treatment of Ostraceous Psoriasis Associated with Psoriatic Arthritis in Children: A Case Report. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2020 Dec;Volume 10:61–6.
66. Mansouri B, Benjegerdes K, Hyde K, Kivelevitch D. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016 Sep;Volume 6:131–44.
67. Robinson A, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Bebo BF, et al. Treatment of pustular psoriasis: From the medical board of the National Psoriasis Foundation. Vol. 67, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2012. p. 279–88.
68. Mansouri B, Benjegerdes K, Hyde K, Kivelevitch D. Pustular psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016 Sep;Volume 6:131–44.
69. Namazi N, Dadkhahfar S. Impetigo Herpetiformis: Review of Pathogenesis, Complication, and Treatment. Vol. 2018, *Dermatology Research and Practice*. Hindawi Limited; 2018.
70. Srivatsa S, Boswell JS, Mully TW. Infantile pustular psoriasis: Case report of successful treatment with acitretin in a 4-week-old infant. *JAAD Case Rep*. 2021 May 1;11:121–3.
71. Murakami M, Hagforsen E, Morhenn V, Ishida-Yamamoto A, Iizuka H. Patients with palmoplantar pustulosis have increased IL-17 and IL-22 levels both in the lesion and serum. Vol. 20, *Experimental Dermatology*. 2011. p. 845–7.

72. Bordignon M, Zattra E, Albertin C, Belloni-Fortina A. Successful treatment of a 9-year-old boy affected by acrodermatitis continua of Hallopeau with targeted ultraviolet B narrow-band phototherapy. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2010 Feb;26(1):41–3.
73. Liao W, Singh R, Lee K, ucma derya, Brodsky M, Atanelov Z, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis: Targets and Therapy*. 2016 Jul;Volume 6:93–104.
74. Mistry N, Alavi A. A Review of the Diagnosis and Management of Erythroderma (Generalized Red Skin) Category 1 Credit TM ANCC 2.5 Contact Hours 1.0 Pharmacology Contact Hours. 2015.
75. Youn SW. Nail Psoriasis: Clinical Features and Severity Assessment. Vol. 36, *Annals of Dermatology*. Korean Dermatological Association; 2024. p. 191–6.
76. Kaul S, Singal A, Grover C, Sharma S. Clinical and histological spectrum of nail psoriasis: A cross-sectional study. *J Cutan Pathol*. 2018 Nov 1;45(11):824–30.
77. Jiaravuthisan MM, Sasseville D, Vender RB, Murphy F, Muhn CY. Psoriasis of the nail: Anatomy, pathology, clinical presentation, and a review of the literature on therapy. Vol. 57, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2007. p. 1–27.
78. Klaassen KMG, Van De Kerkhof PCM, Bastiaens MT, Plusjé LGJM, Baran RL, Pasch MC. Scoring nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70(6):1061–6.
79. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug 1;49(2):206–12.
80. Mosca M, Hong J, Hadeler E, Brownstone N, Bhutani T, Liao W. Scalp Psoriasis: A Literature Review of Effective Therapies and Updated Recommendations for Practical Management. Vol. 11, *Dermatology and Therapy*. Adis; 2021. p. 769–97.
81. Wozel G. Psoriasis treatment in difficult locations: scalp, nails, and intertriginous areas. *Clin Dermatol*. 2008 Sep;26(5):448–59.
82. Beck Eric J Yang Isabelle M Sanchez Wilson Liao KM. Treatment of Genital Psoriasis: A Systematic Review. *Dermatol Ther (Heidelb)* [Internet]. 8. Available from: <https://doi.org/10.6084/>
83. Bains P. Looking at the “Inverse” in dermatology. *Journal of Skin and Sexually Transmitted Diseases*. 2023 Oct 25;6:66–70.

84. Menter A, Korman NJ, Elmets CA, Feldman SR, Gelfand JM, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: Section 6. Guidelines of care for the treatment of psoriasis and psoriatic arthritis: Case-based presentations and evidence-based conclusions. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):137–74.
85. Das G, Mathur M, Shrestha A, Jaiswal S, Maharjan S. Palmoplantar psoriasis: A clinicopathological correlation in a tertiary care hospital. *Skin Research and Technology*. 2024 Aug 1;30(8).
86. Fatahzadeh M, Schwartz RA. Oral Psoriasis: An Overlooked Enigma. Vol. 232, *Dermatology*. S. Karger AG; 2016. p. 319–25.
87. Urruticoechea-Arana A, Álvarez-Vega JL, García-Vivar ML, Pinto-Tasende JA, García de Yébenes MJ, Carmona L, et al. Core items to be included in a definition of moderate psoriatic arthritis: literature review and expert opinion. *Rheumatology International*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024.
88. Helliwell PS, Taylor WJ. Classification and diagnostic criteria for psoriatic arthritis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005.
89. Nas K, Karkucak M, Durmus B, Karatay S, Capkin E, Kaya A, et al. Comorbidities in patients with psoriatic arthritis: A comparison with rheumatoid arthritis and psoriasis. *Int J Rheum Dis*. 2015 Nov 1;18(8):873–9.
90. Fisher VS. Clinical Monograph for Drug Formulary Review: Systemic Agents for Psoriasis/Psoriatic Arthritis [Internet]. 2005. Available from: www.amcp.org
91. Kim WB, Jerome D, Frcpc M, Yeung J. Clinical Review Diagnosis and management of psoriasis [Internet]. Available from: www.cfp.ca
92. Kimmel GW, Lebwohl M. Psoriasis: Overview and Diagnosis. In 2018. p. 1–16.
93. Mum lekesi fenomeni (Signe de la tache de bougie).
94. De Rosa G, Mignogna C. THE HISTOPATHOLOGY OF PSORIASIS.
95. Lampe P. Der munrosche mikroabszess - Vor Munro. Vol. 6, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. 2008. p. 416–20.
96. Holubar K. Franjo Kagoj and Spongiform Pustule. *The American Journal of Dermatopathology*. 1985;7(2):191–195.

97. Balan R, Grigoras A, Popovici D, Amalinei C. The histopathological landscape of the major psoriasiform dermatoses. *Archive of Clinical Cases*. 2019 Sep;06(03):59–68.
98. Hoegler KM, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Generalized pustular psoriasis: a review and update on treatment. Vol. 32, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. Blackwell Publishing Ltd; 2018. p. 1645–51.
99. Balato N, Costanzo L, Balato A. *Differential Diagnosis of Psoriasis*. Enhanced Reader. 2008.
100. Yamamoto T. Extra-palmoplantar lesions associated with palmoplantar pustulosis. Vol. 23, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2009. p. 1227–32.
101. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu 2021 [Internet]. Available from: www.psoriasisderneği.org
102. Nast A, Smith C, Spuls PI, Avila Valle G, Bata-Csörgő Z, Boonen H, et al. EuroGuiDerm Guideline on the systemic treatment of Psoriasis vulgaris – Part 1: treatment and monitoring recommendations. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2020 Nov 1;34(11):2461–98.
103. Gavra DI, Kósa D, Pető Á, Józsa L, Ujhelyi Z, Fehér P, et al. Exploring the Correlation between the PASI and DLQI Scores in Psoriasis Treatment with Topical Ointments Containing Rosa × damascena Mill. Extract. *Pharmaceuticals*. 2024 Aug 1;17(8).
104. Montes de Oca Pedrosa A, Oakley A, Rogers J, Rangaitaha Epiha M. PASI vs PO-PASI: Patient-Oriented PASI (PO-PASI) is comparable to clinician score PASI. *Australasian Journal of Dermatology*. 2022 Feb 1;63(1):e67–70.
105. Fredriksson T, Petterson U. Oral Therapy With a New Retinoid. *Dermatologica*. 1978;157:238–244.
106. Puzenat E, Bronsard V, Prey S, Gourraud PA, Aractingi S, Bagot M, et al. What are the best outcome measures for assessing plaque psoriasis severity? A systematic review of the literature. Vol. 24, *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2010. p. 10–6.
107. Rich P, Scher RK. Nail Psoriasis Severity Index: A useful tool for evaluation of nail psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Aug 1;49(2):206–12.
108. 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. *J Am Acad Dermatol*. 2009 Apr;60(4):643–59.

109. Torsekar R, Gautam M. Topical therapies in psoriasis. *Indian Dermatol Online J.* 2017;8(4):235.
110. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
111. Lebwohl M, Ali S. Treatment of psoriasis. Part 1. Topical therapy and phototherapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;45(4):487–502.
112. Yönetiminde P, Seçenekleri T, Saraç G, Koca TT, Demirdağ HG. Arşiv Kaynak Tarama Dergisi *Archives Medical Review Journal Treatment Options in Management of Psoriasis.*
113. Lee HJ, Kim M. Challenges and Future Trends in the Treatment of Psoriasis. Vol. 24, *International Journal of Molecular Sciences*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023.
114. Wu PC, Huang IH, Liu CW, Huang YC. Topical calcineurin inhibitors and risk of lymphoma: a systematic review and meta-analysis. Vol. 19, *JDDG - Journal of the German Society of Dermatology*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 1265–9.
115. Jacobi A, Mayer A, Augustin M. Keratolytics and Emollients and Their Role in the Therapy of Psoriasis: a Systematic Review. Vol. 5, *Dermatology and Therapy*. Springer Healthcare; 2015.
116. Wong BST, Hsu BAL, Liao MDW. Phototherapy in Psoriasis: A Review of Mechanisms of Action.
117. Richard EG, Hönigsmann H. Phototherapy, psoriasis, and the age of biologics. Vol. 30, *Photodermatology Photoimmunology and Photomedicine*. 2014. p. 3–7.
118. Kundakçı N, Öztürk G. Fototerapi Tedavi Kılavuzu. İstanbul: Galenos Yayınevi; 2018.
119. Mehta D, Lim HW. Ultraviolet B Phototherapy for Psoriasis: Review of Practical Guidelines. Vol. 17, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2016. p. 125–33.
120. Sigmundsdottir H, Johnston A, Gudjonsson JE, Valdimarsson H. Narrowband-UVB irradiation decreases the production of pro-inflammatory cytokines by stimulated T cells. *Arch Dermatol Res.* 2005 Jul;297(1):39–42.
121. Traub M, Marshall K. Psoriasis-Pathophysiology, Conventional, and Alternative Approaches to Treatment. Vol. 12, *Alternative Medicine Review*. 2007.

122. 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*. 2019 Mar 1;33(3):464–83.
123. Czarnecka-Operacz M, Sadowska-Przytocka A. The possibilities and principles of methotrexate treatment of psoriasis - The updated knowledge. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014 Dec 1;31(6):392–400.
124. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. Vol. 60, *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009. p. 824–37.
125. Torres T, Puig L. Apremilast: A Novel Oral Treatment for Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Vol. 19, *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2018. p. 23–32.
126. Dave R, Alkeswani A. An Overview of Biologics for Psoriasis. *Journal of Drugs in Dermatology*. 2021 Nov 1;20(11):1246–7.
127. Mariette X, Förger F, Abraham B, Flynn AD, Moltó A, Flipo RM, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: Results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2018 Feb 1;77(2):228–33.
128. Clowse ME, Förger F, Hwang C, Thorp J, Dolhain RJ, Van Tubergen A, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: Results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 1;76(11):1890–6.
129. Kamata M, Tada Y. Efficacy and safety of biologics for psoriasis and psoriatic arthritis and their impact on comorbidities: A literature review. Vol. 21, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2020.
130. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *The Lancet*. 2013;382(9894):780–9.
131. Kirkham BW, Egeberg A, Behrens F, Pinter A, Merola JF, Holzkämper T, et al. A Comprehensive Review of Ixekizumab Efficacy in Nail Psoriasis from Clinical Trials for Moderate-to-Severe Psoriasis and Psoriatic Arthritis. Vol. 10, *Rheumatology and Therapy*. Adis; 2023. p. 1127–46.

132. Yang K, Oak ASW, Elewski BE. Use of IL-23 Inhibitors for the Treatment of Plaque Psoriasis and Psoriatic Arthritis: A Comprehensive Review. Vol. 22, American Journal of Clinical Dermatology. Adis; 2021. p. 173–92.
133. Tokuyama M, Mabuchi T. New treatment addressing the pathogenesis of psoriasis. Vol. 21, International Journal of Molecular Sciences. MDPI AG; 2020. p. 1–16.
134. Truong B, Rich-Garg N, Ehst BD, Deodhar AA, Ku JH, Vakil-Gilani K, et al. Demographics, clinical disease characteristics, and quality of life in a large cohort of psoriasis patients with and without psoriatic arthritis. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2015 Nov 4;8:563–9.
135. Feldman SR, Goffe B, Rice G, Mitchell M, Kaur M, Robertson D, et al. The Challenge of Managing Psoriasis: Unmet Medical Needs and Stakeholder Perspectives [Internet]. 2016. Available from: www.AHDBonline.com
136. Ohata C, Anezaki H, Kaneko S, Okazaki F, Ito K, Matsuzaka Y, et al. Clinical characteristics of patients with psoriasis with family history: A multicenter observational study. Journal of Dermatology. 2023 Jun 1;50(6):746–52.
137. Türsen Ü, A Bab MO, Gürgey E, Kundakci N, A Babiker MO. XXXX Nihal Kundakc[*y] The evaluation of the sociodemographic and clinical features of Turkish psoriasis patients. Vol. 41, International Journal of Dermatology. 2002.
138. Kishimoto M, Deshpande GA, Fukuoka K, Kawakami T, Ikegaya N, Kawashima S, et al. Clinical features of psoriatic arthritis. Vol. 35, Best Practice and Research: Clinical Rheumatology. Bailliere Tindall Ltd; 2021.
139. Adebajo A, Boehncke WH, Gladman DD, Mease PJ. Psoriatic Arthritis and Psoriasis.
140. Kerkhof P, Franssen M. Psoriasis of the Scalp. Am J Clin Dermatol. 2001;2(3):159–165.
141. Meeuwis KAP, De Hullu JA, De Jager MEA, Massuger LFAG, Van De Kerkhof PCM, Van Rossum MM. Genital psoriasis: A questionnaire-based survey on a concealed skin disease in the Netherlands. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2010 Dec;24(12):1425–30.
142. Fouéré S, Adjadj L, Pawin H. How patients experience psoriasis: Results from a European survey. Vol. 19, Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2005. p. 2–6.
143. Henseler T, Christophers E. Psoriasis of early and late onset: Characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol. 1985;13(3):450–6.

144. Engin B, Aşkın Ö, Tüzün Y. Palmoplantar psoriasis. *Clin Dermatol*. 2017 Jan 1;35(1):19–27.
145. Askin O, Engin B, Ozdede A, Kartal SP, Ugurlu S, Akbulut TO, et al. Relationship of psoriatic arthritis with nail and scalp involvement in Turkish psoriasis patients: Multicentered cross-sectional study. *Medicine (United States)*. 2024 Jul 19;103(29):e38832.
146. Mizoguchi A, Takedatsu H, Blumberg RS, Bhan AK. Chronic Intestinal Inflammatory Condition Generates IL-10-Producing regulatory B Cell Subset Characterized by CD1d Upregulation. *Immunity*. 2002;16(2):219–230.
147. Karam RA, Zidan HE, Khater MH. Polymorphisms in the TNF- α and IL-10 gene promoters and risk of psoriasis and correlation with disease severity. *Cytokine*. 2014 Apr;66(2):101–5.
148. Soler DC, Sugiyama H, Young AB, Massari J V., McCormick TS, Cooper KD. Psoriasis patients exhibit impairment of the high potency CCR5+ T regulatory cell subset. *Clinical Immunology*. 2013 Oct;149(1):111–8.
149. Postępy Dermatologii i Alergologii XXVII; 2010/1 25.
150. Mavropoulos A, Varna A, Alexiou I, Kolokotsa N, Zafeiriou E, Vlychou M, et al. FRI0012 IL-10-Producing Regulatory B Cell Deficiency is a Feature of Psoriatic Arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(Suppl 2):423.2-423.
151. Zanin-Zhorov A, Weiss JM, Trzeciak A, Chen W, Zhang J, Nyuydzefe MS, et al. Cutting Edge: Selective Oral ROCK2 Inhibitor Reduces Clinical Scores in Patients with Psoriasis Vulgaris and Normalizes Skin Pathology via Concurrent Regulation of IL-17 and IL-10. *The Journal of Immunology*. 2017 May 15;198(10):3809–14.
152. Michalak-Stoma A, Bartosińska J, Kowal M, Juskiewicz-Borowiec M, Gerkowicz A, Chodorowska G. Serum levels of selected Th17 and Th22 cytokines in psoriatic patients. *Dis Markers*. 2013;35(6):625–31.
153. Luan L, Ding Y, Han S, Zhang Z, Liu X. An increased proportion of circulating Th22 and Tc22 cells in psoriasis. *Cell Immunol*. 2014;290(2):196–200.
154. Cheuk S, Wikén M, Blomqvist L, Nylén S, Talme T, Ståhle M, et al. Epidermal Th22 and Tc17 Cells Form a Localized Disease Memory in Clinically Healed Psoriasis. *The Journal of Immunology*. 2014 Apr 1;192(7):3111–20.
155. Bedi TR. Clinical Profile of Psoriasis in North India. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 1995;61(4):202–205.

156. Augustin M, Reich K, Blome C, Schäfer I, Laass A, Radtke MA. Nail psoriasis in Germany: Epidemiology and burden of disease. *British Journal of Dermatology*. 2010 Sep;163(3):580–5.
157. Saulite I, Pilmane M, Kisis J. Expression of antimicrobial peptides in nail psoriasis and normal nails. Vol. 97, *Acta Dermato-Venereologica*. Medical Journals/Acta D-V; 2017. p. 644–5.
158. Sobolewski P, Walecka I, Dopytalska K. Nail involvement in psoriatic arthritis. Vol. 55, *Reumatologia*. Termedia Publishing House Ltd.; 2017. p. 131–5.
159. Queiro R, Alonso S, Pinto-Tasende JA. The nail in psoriatic arthritis: new insights into prognosis and treatment. Vol. 24, *Expert Opinion on Biological Therapy*. Taylor and Francis Ltd.; 2024. p. 715–7.
160. Raposo I, Torres T. Nail psoriasis as a predictor of the development of psoriatic arthritis. Vol. 106, *Actas Dermo-Sifiliograficas*. Elsevier Doyma; 2015. p. 452–7.
161. Gao Y, Li C, Tong M, Hu Y, Li Y. Characterization of psoriasis patients in special body areas: real-world evidence from the Chinese Psoriasis Standardized Diagnosis and Treatment Center. *Journal of Dermatological Treatment*. 2024;35(1).
162. Larsabal M, Ly S, Sbidian E, Moyal-Barracco M, Dauendorffer JN, Dupin N, et al. GENIPSO: a French prospective study assessing instantaneous prevalence, clinical features and impact on quality of life of genital psoriasis among patients consulting for psoriasis. *British Journal of Dermatology*. 2019 Mar 1;180(3):647–56.
163. Egeberg A, See K, Garrelts A, Burge R. Epidemiology of psoriasis in hard-to-treat body locations: Data from the Danish skin cohort. *BMC Dermatol*. 2020 May 20;20(1).
164. Sarkar S, Zhou X, Justa S, Bommireddy SR. Interleukin-22 reduces the severity of collagen-induced arthritis in association with increased levels of interleukin-10. *Arthritis Rheum*. 2013 Apr;65(4):960–71.

8. ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı ve soyadı: Hiranur Çağlayan Kaya

Yabancı dili: İngilizce

II. Eğitimi

2012-2013 Ordu Fen Lisesi, Eskişehir/Türkiye

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Ankara/Türkiye

III. Ünvanları

Asistan Doktor: 2021-Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

IV. Mesleki Deneyimi

2020: Fatsa Devlet Hastanesi

2021-: Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği

V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Dermatoloji Derneği

Estetik ve Kozmetolojik Dermatoloji Derneği

Genç Dermatolojik Cerrahlar Derneği

European Academy of Dermatology and Venereology

VI. Bilimsel İlgi Alanları

a) Sözlü Sunum

1. 3. AVRASYA DERMATOLOJİ VE VENEROLOJİ KONGRESİ, ANTALYA, TÜRKİYE, 14-17 ARALIK 2023, Sözel bildiri. Lokalize Skleroderma Tanısı Alan Pediatrik Başlangıçlı ve Erişkin Başlangıçlı Hastaların Klinik, Demografik ve Tedavi Özelliklerinin Karşılaştırılması
2. II. PSORİASİS KIŞ AKADEMİSİ, 24-26 ŞUBAT 2023, Antalya, Sözel bildiri. ‘Tedavisi Zor Bir Psoriasis Hastası’ Olgu Sunumu.

b) Poster Bildirileri

1. Akbaş A, Kılınç F, Hayran Y, Kaya HÇ. Comparison of Clinical, Demographic and Treatment Characteristics of Pediatric-Onset and Adult-Onset Patients Diagnosed with Localized Scleroderma. *18TH SYMPOSIUM OF THE EUROPEAN ACADEMY OF DERMATOLOGY AND VENEROLOGY, SEVİLLA, SPAIN, 18-20 MAY 2023*
2. İyidal AY, Kaya HÇ, Erdoğan F, Aktaş A. Yenidoğanda derinin yaşam mücadelesi: Harlequin İktiyozis. *30. ULUSAL DERMATOLOJİ KONGRESİ, ANTALYA, TÜRKİYE, 19-23 EKİM 2023*

9. EKLER

EK 1. ETİK KURUL ONAY FORMU



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Bilkent Şehir Hastanesi
2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E2-22-2938 No’lu çalışma

Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği’nde yapılması planlanan Prof. Dr. Selma EMRE’in sorumlu araştırmacısı olduğu “Psöriasis Hastalarında, Deri, Tırnak ve Eklem Tutulumu İle IL-10 Ve IL-22 Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması” konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliği ile uygun görülmüştür.

Prof. Dr. ~~Puat~~ Emre Canpolat
2 Nolu Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; 2nolu Etik Kurul: B.Özkan
K.Çetindağ
G.Uzun

Tel: 0 (312) 552 66 00 Dahili:721197--721198

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psöriasis Hastalarında, Deri, Tırnak ve Eklem Tutulumu İle IL-10 Ve IL-22 Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: E2-22-2938 Tarih: 07/12/2022 Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Psöriasis Hastalarında, Deri, Tırnak ve Eklem Tutulumu İle IL-10 Ve IL-22 Seviyeleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. İlkan TATAR	Anatomi	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Dilek ŞAHİN	Kadın Hastalıkları ve Doğum /Perinatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet Ali Nahi ŞENDUR	Tıbbi Onkoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Bilgen BAŞGUT	Farmakoloji	Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Özlem Yılmaz TAŞDELEN	Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Bedi DİNÇ	Tıbbi Mikrobiyoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (S.B.Ü.)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Hayriye Gözde KANMAZ KUTMAN	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Neonatoloji	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK	Acil Tıp	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi(YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Ayça Tuba DUMANLI ÖZCAN	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Doç. Dr. Dilek ÖZTAŞ	Halk Sağlığı	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi (YBÜ)	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Muhammet Kadri ÇOLAKOĞLU	Gastroenteroloji Cerrahisi	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Sağ. Mens. Olm. Üye. Mehmet Hilmi ŞEÇİLMİŞ	İktisat Maliye	Emekli	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Av. Mesut KELEKÇİBAŞI	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Mühendis Merve ÖZYÜKSEL	Biyomedikal Mühendis	Türk Standartları Enstitüsü Direktifler Müdürlüğü	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı:Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza:

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 2 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul			
	AÇIK ADRESİ:	Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 ÇANKAYA /ANKARA			
	TELEFON	0312 552 66 00			
	FAKS	0312 552 99 82			
	E-POSTA	ankarash.etikkurul2@saglikgov.tr			

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Selma EMRE			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Bilkent Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐			
İlaç dışı klinik araştırma		☐			
Diğer ise belirtiniz: Prospektif Çalışma (Dr. Hiranur Çağlayan KAYA)					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

2 Nolu Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Fuat Emre CANPOLAT
İmza: 

EK 2. TEZ KONUSU ONAY FORMU

Evrak Tarih ve Sayısı: 18.04.2024-349502



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Müdürlüğü



Sayı : E-46418926-100--349502
Konu : Tez Konusu Hk. (Dr. Hiranur
ÇAĞLAYAN KAYA)

18.04.2024

GÜLHANE TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA

Hastanemizde Deri ve Zührevi Hastalıkları Kliniği asistanlarından Dr. Hiranur ÇAĞLAYAN KAYA'nın " Bu çalışmanın konusu inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis hastalığı ile inflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 ve IL-22 arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. Psoriasis hastalarında daha önce yeterince çalışılmamış IL-10 ve IL-22 düzeylerinin psoriasis hastalığı ile ilişkisi araştırılacaktır ve bu interlökinlerin eklem ve tırnak tutulumu gibi deri dış tutulumu olan hastalardaki farklılık gösterip göstermediği değerlendirilebilecektir. Psoriasis hastaları kendi içinde gruplanacak tutulum yerleri ve tutulum şekilleri, lezyonların özellikleri değerlendirilecektir. Beraberinde yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler ve aile öyküsü gibi özellikler ile de karşılaştırılacaktır. Böylece, hangi hastaların gelecekte eklem ve tırnak hastalığı açısından daha fazla risk taşıdığının öngörülebilmesi ve gelecekte daha spesifik tedavilerin seçilmesi için ışık tutabilmesi nedeniyle bu konuda çalışılmıştır. " konusu olarak belirlenmiş olup, yazımız ekinde sunulmuştur. Uygunluğu hususunda; Gereğinize arz ederim.

Dr. Öğr. Üyesi Aziz Ahmet SUREL
SUAM Müdürü

Ek:

- 1- Dilekçe (1 Sayfa)
- 2- Hakem Değerlendirme Formu (2 sayfa)
- 3- Tez Konusu Onay Formu (6 sayfa)

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BS9LN8C0ZT* Pin Kodu : 21582

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Kampüsü, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye
Telefon: 216 346 36 38 Faks: 216 346 36 40
Web: <http://sbu.edu.tr>
Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr

Bilgi için: Aziz Ahmet SUREL
Unvanı: SUAM Müdürü



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.



T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
Gülhane Tıp Fakültesi Dekanlığı



Sayı :E-86241737-100-360501 (Hıranur GAGLAYAN KAYA)
Konu :GTF Tez İnceleme ve Değerlendirme
Akademik Kurulu Kararları

21.05.2024

DAĞITIM YERLERİNE

Gülhane Tıp Fakültesi Tez İnceleme ve Değerlendirme Akademik Kurulu, 14.05.2024 tarihinde saat 14:00'da Gülhane Tıp Fakültesi Dekan Yardımcısı Prof.Dr.Özhan ÖZDEMİR başkanlığında üyelerin uzaktan dijital ortamda online katılımı ile toplanmıştır.

Toplantıda, Dekanlığımızla afiliye olan SUAM'larda görevli 86 (seksen altı) uzmanlık öğrencisine ait tez incelenerek değerlendirilmiş olup; tezlerle ilgili olarak oybirliği ile alınan kararlar Ek'tedir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Mehmet Ali GÜLÇELİK
Dekan

Ek:Kurul Kararı

Dağıtım:

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
Başkanlığına
Göz Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Plastik Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahisi
Anabilim Dalı Başkanlığına
Üroloji Anabilim Dalı Başkanlığına
Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı
Başkanlığına
Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığına
Hava ve Uzay Hekimliği Anabilim Dalı
Başkanlığına
Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Başkanlığına
İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanlığına
Aile Hekimliği Anabilim Dalı Başkanlığına



Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu :*BSDLC29BY7* Pin Kodu :51062
Adres:Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618
Etlik/Keçiören/ANKARA
Telefon:0 312 304 61 73 Faks:0 312 304 61 90
Web:http://sbu.edu.tr
Kep Adresi:sbu@hs01.kep.tr

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Bilgi için: Levent YILDIRIM
Unvanı: Uzman



Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanlığına
Nükleer Tıp Anabilim Dalı Başkanlığına
Ankara Atatürk Sanatoryum Sağlık Uygulama ve
Araştırma Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Dr. Abdurrahman Yurtaslan Onkoloji
Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Gülhane Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne
Ankara Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi
Müdürlüğüne
Ankara Şehir Sağlık Uygulama ve Araştırma
Merkezi Müdürlüğüne

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Belge Doğrulama Kodu : *BSDLC29BY7* Fin Kodu : 51062

Belge Takip Adresi : <https://www.turkiye.gov.tr/sbu-ebys>

Adres: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Yerleşkesi Emrah Mah. 0618

Bilgi için: Levent YILDIRIM

Etilik/Keçiören/ANKARA

Ünvanı: Uzman

Telefon: 0 312 304 61 73 Faks: 0 312 304 61 90

Web: <http://sbu.edu.tr>

Kep Adresi: sbu@hs01.kep.tr



37	Dr Sefa AKGÜÇ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Aile hekimlerinin gebelik öncesi bakıma ilişkin bilgi tutum ve davranışları	Kabul edildi.
38	Dr Merve ERTOP	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Beslenme davranışının Tip 2 Diabetes Mellitus risk değerlendirmesine etkisi	Kabul edildi.
39	Dr Semanur ERSAN YILMAZ	Ankara Atatürk Sanatoryum SUAM	Demir eksikliği anemisi vetiroid hormonları arasındaki ilişki	Kabul edildi.
40	Dr. Gülşah ERDEM	Ankara Şehir SUAM	Erişkin ilerleyici keratokonus hastalarında hızlandırılmış çapraz bağlama tedavisi sonrası Scheimpflug Korneal Dansitometri değerlendirilmesi	Kabul edildi.
41	Dr. Sinem İPEKLİ CEYLAN	Ankara Şehir SUAM	Miyeloid neoplazilerde otoimmün hastalıkların sıklığını belirlenmesi ve hastalık prognozu ile ilişkisinin araştırılması	Kabul edildi.
42	Dr. Muhammed KÖSE	Ankara Şehir SUAM	'Üst Ekstremitte Cerrahisinde Sanal Gerçeklik Gözlüğünün Anksiyolitik Etkinliği	Kabul edilmedi: Tez konusunun etik açıdan uygunluğunun Sağlık Bakanlığı ile koordine edilmesinin uygun olacağı düşünülmekte birlikte, araştırma tasarımının ayrıntılı olarak ifade edilmesi, anksiyete üzerine etkinliğin hangi yöntem ile değerlendirileceğinin netleştirilmesi, benzer şekilde değişkenlerinde açıklanmaya ihtiyacı bulunduğu, araştırma süreçlerinin detaylandırılmasının gerektiği değerlendirilmiştir.
43	Dr. Süleyman TAYGURT	Ankara Şehir SUAM	Pron pozisyonda PEEP uygulamasının gastrik antrum çapına etkisi ve ekstübasyon öncesi aspirasyon riskinin değerlendirilmesi	Kabul edildi.
44	Dr. Tuba NUR TAYGURT	Ankara Şehir SUAM	BIS ile Etkin Sedoanaljezi Eşliğinde Yapılan Pediyatrik Radyolojik Girişimlerde Entegre Pulmoner İndeks (EPI) Takibi ile Dedasyon Derinliği ve Güveniminin Değerlendirilmesi	Kabul edildi.
45	Dr. Hiranur ÇAĞLAYAN KAYA	Ankara Şehir SUAM	Bu çalışmanın konusu İnflamatuar bir hastalık olan psoriasis hastalığı ile inflammatuar sitokinlerden olan IL-10 ve IL-22 arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. Psoriasis hastalarında daha önce yeterince çalışılmamış IL-10 ve IL-22 düzeylerinin psoriasis hastalığı ile ilişkisi araştırılacaktır ve bu interlökinlerin eklem ve tırnak tutulumu gibi deri dış tutulumu olan hastalardaki farklılık gösterip göstermediği değerlendirilebilecektir. Psoriasis hastaları kendi içinde gruplanacak tutulum yerleri ve tutulum şekilleri, lezyonların özellikleri değerlendirilecektir. Beraberinde yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler ve aile öyküsü gibi özellikler ile de karşılaştırılacaktır. Böylece, hangi hastaların gelecekte eklem ve tırnak hastalığı açısından daha fazla risk taşıdığının öngörülebilmesi ve gelecekte daha spesifik tedavilerin seçilmesi için ışık tutabilmesi nedeniyle bu konuda çalışılmıştır.	Kabul edildi.
46	Dr. Şeyma UYGUN	Ankara Şehir SUAM	Şizofreni hastalarında klozapin tedavisine yanıt ve yan etkilerin nöroinflamasyon ile ilişkisinin IL-	Kabul edildi.

TEZ KONUSU ONAY FORMU (V.3)

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı:	HIRANUR ÇAĞLAYAN KAYA
Telefon:	
E-Posta:	
Uzmanlık Dalı:	DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR
Eğitim Kurumu:	ANKARA BİLKENT ŞEHİR HASTANESİ
Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi:	05/02/2021
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi:	12/02/2025
Program Yöneticisinin Adı Soyadı:	PROF.DR. AKIN AKTAŞ
Tez Danışmanının Adı Soyadı:	PROF.DR. SELMA EMRE
Telefon:	
E-Posta:	

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title)

Bu çalışmanın konusu inflamatuvar bir hastalık olan psoriasis hastalığı ile inflamatuvar sitokinlerden olan IL-10 ve IL-22 arasındaki ilişkinin gösterilmesidir. Psoriasis hastalarında daha önce yeterince çalışılmamış IL-10 ve IL-22 düzeylerinin psoriasis hastalığı ile ilişkisi araştırılacaktır ve bu interlökinlerin eklem ve tırnak tutulumu gibi deri dışı tutulumu olan hastalardaki farklılık gösterip göstermediği değerlendirilebilecektir. Psoriasis hastaları kendi içinde gruplanacak tutulum yerleri ve tutulum şekilleri, lezyonların özellikleri değerlendirilecektir. Beraberinde yaş, cinsiyet gibi demografik bilgiler ve aile öyküsü gibi özellikler ile de karşılaştırılacaktır. Böylece, hangi hastaların gelecekte eklem ve tırnak hastalığı açısından daha fazla risk taşıdığının öngörülebilmesi ve gelecekte daha spesifik tedavilerin seçilmesi için ışık tutabilmesi nedeniyle bu konuda çalışılmıştır.

1-Araştırma Sorusu (Research problem)

Psoriasis hastalarında IL-10 ve IL-22 düzeyleri farklı klinik alt tipleri neden farklılık gösterir?

IL-10 ve IL-22 düzeyleri ile psoriasis hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında nasıl bir korelasyon vardır ?

İnterlökinler ile klinik alt tiplerin ilişkisinin açıklanması nasıl klinik pratikte kullanılır?

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale)

Psoriasis immün sistem aracılı kronik bir deri hastalığıdır. Psoriasis dünya çapında sık rastlanır ve her yaşta ortaya çıkabilir. Farklı ırklarda prevalansı %0,33-0,6' dır. Psoriasis, genetik olarak yatkın bireylerde çeşitli çevresel faktörlerin eklenmesiyle ortaya çıkan, bir dizi karmaşık inflammatuar süreç ile ilişkili bir immün sistem hasarını tetikleyen çok faktörlü bir hastalıktır. Hastalık, esas olarak IL-23/Th17 yolunda meydana gelen, hastalığın farklı evrelerinde farklı etkenlerin rol aldığı, başta dendritik hücreler, T lenfositler ve keratinositler olmak üzere doğuştan gelen ve kazanılmış immünitenin karşılıklı etkileşimi ile başlar ve devam eder. İnflammatuar Olaylar sırasıyla epidermal ve dermal değişikliklere ve karakteristik psoriatik fenotipin gelişimiyle sonuçlanır. Psoriasis hastalarında eşlik eden hastalıkların patogenezi hala bilinmemektedir; ancak ortak inflammatuar süreçler, hücresel aracılar, genetik duyarlılık ve ortak risk faktörlerinin birlikte katkıda bulunan unsurlar olduğu varsayılmaktadır. Depresyon, psoriatik artrit ve kardiyometabolik sendrom dahil birden çok komorbidite ile ilişkilidir. En sık görülen eşlik eden hastalık psoriatik artrit olup psoriasisli hastaların %30'a kadarında meydana gelebilir ve türlü türlü klinik özelliklerle karakterize olmasından dolayı sıklıkla tanı ve tedavinin gecikmesi ile sonuçlanır. Psoriasis tırnak tutulumu yaygın görülen bir durumdur, değerlendirilirken genellikle gereken önem verilmez çünkü tırnaklar başlangıçta çoğunlukla bulgu vermez. Tırnak tutulumu deri tutulumu olan hastaların %40-45'inde rastlanmaktadır. Bunun tersine hastaların %5'inde ise deri bulguları olmadan sadece tırnak psoriasis ortaya çıkabilir. İnterlökin 10 (IL-10), patojenlere karşı antiinflammatuar etkide ana rol oynayan, böylece konakçının zarar görmesini engelleyen ve dokunun olağan homeostazisini koruyan, güçlü anti-inflammatuar özelliklere sahip bir sitokindir. IL-10'un düzensizliği, enfeksiyona yanıt olarak artan immünopatolojinin yanı sıra birçok otoimmün hastalığın gelişme riskinin artması ile alakalıdır. IL-22, IL-10 ailesi sitokini olarak kabul edilir. Başlangıçta Th17 tarafından üretilen bir sitokin olması sebebiyle IL-17 ile ilişkilendirilmiş olup sonradan bağımsız bir sitokin olduğu kanıtlanmıştır. IL-22'nin ana etkisi hematopoietik olmayan epitelyal hücreler ve fibroblastları hedef alır. Keratinositlerin proliferasyonunu destekler ve apoptozunu durdurarak etki eder. Bu göreviyle malignite ve psoriasis gibi patolojik durumlarda da rol oynar. Bu araştırma ile psoriasis hastalarında daha önce yeterince çalışılmamış IL 10 ve IL 22 düzeylerinin hastalık ile ilişkisi araştırılacaktır ve bu interlökinlerin eklem ve tırnak tutulumu gibi deri dışı tutulumu olan hastalardaki farklılık gösterip göstermediği değerlendirilebilecektir. Böylece, hangi hastaların gelecekte eklem hastalığı açısından daha fazla risk taşıdığına öngörülebilmesi ve gelecekte daha spesifik tedavilerin seçilmesi için ışık tutabilmesi beklenmektedir.

3-Araştırma amacı (Objectives)

Bu çalışmayla psoriasis hastalarında tırnak, eklem tutulumu olan hastalar ile sadece deri tutulumu olan hastalarda interlökin 10 ve 22 düzeylerini karşılaştırmayı amaçladık. İnterlökin düzeylerinin farklı klinik durumlarda ters korelasyon gösterebileceğini literatür araştırmalarında rastladık. Bunun üzerine hipotezlerimizi oluşturduk. Böylece psoriasis hastalığında ilişkisi saptanan interlökin 10 ailesi sitokinlerden olan IL-10 ve IL-22 düzeylerinin klinik seyirlerde farklılık gösterip göstermediğini saptamak, erken tanıda belirteç olarak kullanabilmek ve ileri tedavilere

öncü olmasını birincil hedeflerken interlökün düzeyleri ile hastalık şiddet skorları, hastaların demografik özellikleri ile ilişkisini saptamak da ikincil amacımızdır.
4-Hipotez (Hypothesis) Psoriasis hastalarında tırnak ve eklem tutulumu olan hastalarda IL-10 düzeyi yüksek; IL-22 düzeyi düşük iken sadece deri tutulumu olan grupta IL 10 düzeyi düşük IL 22 düzeyi yüksek seyretmesi şeklinde anlamlı bir korelasyon vardır. Psoriasis hastaları ve sağlıklı kontroller arasında IL-10 ve IL-22 arasında anlamlı farklılık vardır.
5-Araştırma türü/tasarım (Study Design) Araştırma klinik ve kesitsel bir randomize vaka kontrol araştırması şeklinde tasarlanmıştır.
6- Araştırma yeri (Study Setting/ Location) Ankara Bilkent Şehir Hastanesi Deri ve Zührevi Hastalıkları ABD' na başvuran poliklinik hastaları içerisinde psoriasis hastaları ve sağlıklı gönüllüler randomize şekilde çalışmaya dahil edilecektir. Psoriasis hastaları sonrasında iki gruba ayrılacak; ilk grup sadece deri tutulumu olanlar ikinci grup tırnak ve eklem tutulumu da olanlar şeklinde ayrılacaktır. Eklem tutulumu düşünülen hastalar CASPAR kriterlerine göre 3 puanın üzerinde olması üzerine romatoloji bölümüne yönlendirilip eklem tutulumu saptanması üzerine çalışmaya dahil edilecektir. Sağlıklı gönüllüler ve hasta grubundan bilgilendirilmiş onam formu alınarak 10 cc venöz kan alınacaktır. Alınan kan biyokimya tüpünde laboratuvara ulaştırılacaktır. Hasta serumlarından IL10 ve IL22 çalışılacaktır. Değerlendirilecek parametreler için Ankara Şehir Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışılacaktır. Hastalardan kan örneklerinin alınması, çalışmada yer alan araştırmacılar olan Dr. Selma Emre ve Dr. Hiranur Çağlayan Kaya tarafından deri ve zührevi hastalıklar kliniğinde yapılacaktır. Hastane tabanlı tek merkez bir çalışmadır.
7- Araştırmaya katılanlar/denekler (Study Population) Araştırmaya, tanısı klinik ve/veya histopatolojik olarak konulmuş olan 18-75 yaş arası, psoriasis hastaları alınacaktır. Hastalar daha sonra kendi aralarında tırnak ve eklem tutulumu olanlar ve sadece deri tutulumu olanlar olmak üzere randomize iki gruba ayrılacaktır. Komorbiditelerin confound etkisini dışlamak için, kronik kalp, böbrek, nörolojik, romatolojik, onkolojik, psikiyatrik hastalığı olanlar, gebe olanlar, 18 yaşından küçük bireyler araştırmaya dahil edilmeyecektir. Araştırmaya katılan bireylerden herhangi bir mazeret belirtmeksizin ayrılan bireyler araştırmadan çıkarılacaktır. Birey araştırmadan çıktığı anda takibi sonlandırılacaktır. Katılımcılar çalışmanın herhangi bir zamanında Çalışmaya katılmayı reddedebilir ya da çalışmadan çekilmek isteyebilirler. Bu gibi durumda; tarafımızca en uygun tedavi planı uygulanacaktır, katılımcılar hiçbir ceza ve yaptırıma maruz kalmayacaktır, hiçbir hakkını

kaybetmeyecektir. Sağlıklı kontrol grubu da randomize polikliniğe başvuran 18-75 yaş arası sistemik hastalığı olmayan sistemik tedavi almayan gönüllülerden randomize seçilecektir.
8- Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secondary Outcome) Birincil sonuç değişkeni IL-10 ve IL-22 düzeyleri alt ve üst sınırı literatüre göre belirlenmiştir. Seçenekli değişken kullanılmıştır. İkincil sonuç değişkenleri ise PASİ, NAPSİ gibi şiddet skor ölçekleri ve eklem tutulumu için CASPAR kriteri kullanılmıştır.
9- Araştırma Süreçleri (Study procedures) Öngörülen çalışma süresi 1 (bir) yıldır. (15.01.2023-15.01.2024) Hasta ve kontrol grubundan planlanan sayıya ulaşıldığında veri toplanmasına son verilecektir. Toplanan verilerin analizi ile birlikte araştırma sonlanacaktır. Kontrol ya da hasta grubunda beklenilmeyen bir etki çıkması durumunda araştırma sonlanacaktır. Hasta grupları klinik ve histopatolojik ile psoriasis ile uyumlu hastalar arasından polikliniğe başvuru sırasında dışlama kriterlerinde belirtilen ek hastalığı olmaması ve psoriasis hastalığı ile ilişkili sistemik tedavi almaması durumunda randomize çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmaya dahil edilen hastalar tırnak ve eklem tutulumu olup olmamasına göre ikiye ayrılacaktır. Hastaların deri tutulumu tutulum bölgesi ve lezyonun özellikleri açısından değerlendirilecektir. Hastalık şiddeti PASİ skoru ile değerlendirilecektir. Tırnak tutulumu fizik muayene ve dermatoskopik inceleme ile yapılacak olup NAPSİ skoru ile şiddeti değerlendirilecektir. Eklem tutulumu öncelikle CASPAR testi ile değerlendirilecek, 3 puan ve üzeri alanlar romatoloji bölümüne konsülte edilecek ve romatoloji konsültasyonu sonrası psöriatik artrit denilen olgular çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden 10 cc venöz kan alınacak ve çalışma formu doldurulacak alınan kan örneği biyokimya laboratuvarına yönlendirilip ELISA yöntemi ile IL 10 ve IL 22 kitleri ile çalışılacaktır. Elde edilen verilerin istatistiksel analizi yapılacaktır.
10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power) Çalışmanın örneklem hacmi(n); Etki büyüklüğü (Effect size d)0.25, anlamlılık düzeyi (a)=0.05, Testin gücü (1-β) %80 olarak G Power programına girilerek 159(n) olarak hesaplanmıştır. Bu durumda tırnak ve eklem tutulumu (n1) =53, sadece deri tutulumu (n2)=53 ve sağlıklı kontrol grubu (n3)=53 olmak üzere toplamda en az 159 hasta üzerinden araştırmanın yapılması öngörülmüştür.
11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods) İlk aşamada verilere ilişkin betimsel istatistikler verilecektir, sonrasında niceliksel veriler için normallik testi uygulanacaktır ve sonuçlara göre parametrelerin karşılaştırılması yapılacaktır. Eğer veriler normal dağılıma uygunsa parametrik test (Bağımsız t testi, One way Anova), normal dağılıma uygun değilse parametrik olmayan test (Mann-Whitney U testi Kruskal Wallis) kullanılacaktır. Ayrıca nicel değişkenler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile incelenecektir. Sonuçlar % 95, %99 güven aralığında, $p<0,05$, $p<0,01$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilecektir.

Çalışmaya başlamadan önce anlamlı şekilde karşılaştırmaların yapılabilmesi için ihtiyaç duyulan örneklemin gücünü hesaplayabilmek için G Power programı kullanılacaktır.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations)

Araştırmanın Helsinki deklarasyonu ve İyi Klinik Uygulama ilkelerine uygundur ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmemektedir.

13- Anahtar kelimeler (Keywords)

Psoriasis, IL-10 , IL-22, eklem, tırnak

Tez konusu onay formu açıklamalar:

*Araştırma/Tez Konusu (Study Title): Araştırmayı yeterince tanımlayıcı olmalı. Yapılacak çalışmanın tanımlayıcı özellikleri yer almalıdır.

1-Araştırma sorusu (Research problem): Araştırmanın yapılmasına neden olacak soru cümlesi yazılmalıdır. Sorular “neden ve nasıl” içermelidir, hedefe odaklanmış ve özgün olmalıdır. Soru basit bir evet/hayır ile açıklanamamalıdır.

2-Arka Plan ve Gerekçe (Background/rationale): Araştırma sorusuna yönelik özet literatür bilgisi ve bu araştırmanın yapılmasını haklı kılabilecek gerekçe yazılmalıdır.

3-Araştırma amacı (Objectives): Spesifik amaçlar ve hedefler belirlenmelidir. Bunlar tanımlama, karşılaştırma, uyum/benzerlik kontrolü yapmak, ilişkileri açıklamak veya benzeri amaçlar olabilir. Amaçlar bu gibi kelimelerle bitirilmelidir.

4-Hipotez (Hypothesis): Araştırma sorusuna varsayım önermesidir. Araştırmada doğruluğu test edilecektir. Bir varsayım içermeli, probleme çözüm önermeli, deney ve gözlemlere sınanmaya açık olmalı, eldeki verilerle uyumlu ve bunları açıklayıcı olmalıdır. Yeni gerçeklerin ön görüşüne olanak sağlamalıdır.

5-Araştırma türü/tasarım (Study Design): Gözlemsel/deneysel, tanımlayıcı/analitik, vaka serisi/kohort/olgu-kontrol/kesitsel, kontrollü/kontROLSÜZ, randomize/randomize olmayan, prospektif/retrospektif vb. araştırma türü tanımlanmalıdır.

6- Çalışmanın yeri (Study Setting/ Location): Araştırmanın yapıldığı yer yazılmalıdır. Hastane tabanlı/toplum tabanlı, tek merkez/çok merkez, laboratuvar çalışması gibi.

7-Çalışmaya katılanlar/denekler (Study Population): Üzerinde araştırma yapılacak deney ve kontrol gruplarının özellikleri, nereden bulunacakları, nasıl seçilecekleri belirtilmelidir. Gruplar yapılacak grupların eşleştirilme ve seçim kriterlerini belirtiniz. Keza dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri yazılmalıdır.

8-Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenleri (Primary and Secendary Outcome): Birincil sonuç değişkeni araştırma sorusuna cevap aranılacak, sonuç göstergesidir/ölçüttür. Bu aynı zamanda örnek/popülasyon büyüklüğü, güç hesabı ve hipotezi test etmede kullanılacaktır. Bir adet veya en fazla iki adet önceden belirlenmiş olmalıdır. Birincil sonuç değişkeni çeşitli şekillerde ölçülebilir. Örnek: iki seçeneikli değişken (caesarean/no caesarean, blood loss $\geq$ 500mL/blood loss $<$ 500mL); sürekli değişken (e.g. weight - kg, blood loss - mL); skor (pain - mild, moderate, severe); olayın ortaya çıkışı (survival), and sayılar (number of infections, number of events occurring). Daha sonra ikincil sonuç değişkenleri yazılmalıdır. İkincil sonuç değişkeni, birincil sonuç değişkenleri içinde gruplanmış unsurlardan biri olabilir ya da tamamlayıcı bilgi sağlayabilecek bir başka değişken olabilir.

9-Araştırma Süreçleri (Study procedures): Araştırmanın nasıl olacağı, aşama aşama belirtilmelidir. Katılımcıların çalışmaya alınma yöntemi, grupların oluşturulması, randomizasyon yapıp yapılmayacağı, randomizasyon yapılacak ise detaylı açıklaması yazılmalıdır. Katılımcılara/deneklere hangi müdahalelerin, incelemelerin ve testlerin yapılacağı, tam anlaşılır detayda belirtilmelidir. Araştırmanın birincil ve ikincil sonuç değişkenlerini ölçmek için hangi araçların (anket formları, tıbbi cihazlar, göstergeler, skalalar, vb.) kullanılacağı açık bir şekilde belirtilmeli ve bu araçların geçerliliği (validity) hakkında bilgi verilmelidir.

10-Örnek büyüklüğü ve istatistiksel güç (Sample size and statistical power): Araştırmada örnek büyüklüğü hesaplanmalıdır. Örnek büyüklüğü, kabul edilen bir istatistiksel güçte, hipotezin test edilmesi için gerekli asgari sayıdır.

11- İstatistiksel yöntemler (Statistical methods): Araştırma sorusu cevaplandırılmalı, hipotez test edilmeli ve değerlendirmeler için kullanılacak istatistiksel yöntemler belirtilmelidir.

12-Etik Öngörü (Ethical Considerations): Araştırmanın Helsinki deklarasyonu, İyi Klinik Uygulama (Good Clinical Practice) ilkelerine uygunluğu ve denek araştırma etik kuralları ile çelişmeyeceği belirtilmelidir.

13- Anahtar kelimeler (Key words): MeSH (Medical Subject Heading) uyumlu olmalıdır. En az 3, en fazla 5 kelimeden oluşmalıdır.

Tez Danışmanı

Adı SOYADI

İmza

Dr. Selma Emre

Yük

Klinik I
25.05.2022
İmza
TANESİ

Tez Danışmanı
İmza
TANESİ

EK 3. HASTA TAKİP FORMU

"Psöriasis hastalarında, deri, tırnak ve eklem tutulumu ile IL-10 ve IL-22 Seviyeleri arasındaki ilişkinin araştırılması"

HASTA VE KONTROL GRUBU TAKİP FORMU

A- DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

TARİH:

İSİM SOYİSİM:

YAŞ:

CİNSİYET:

EĞİTİM DURUMU:

B- İLETİŞİM BİLGİLERİ

TEL NO:

E-MAIL:

C- ÖZGEÇMİŞ

EK HASTALIK:

KULLANILAN İLAÇLAR:

PSÖRİASİS İÇİN KULLANILMIŞ VE KULLANILAN İLAÇLAR:

D- SOYGEÇMİŞ

AİLEDE PSÖRİASİS ÖYKÜSÜ (1. Derece, 2. Derece olarak belirtilecek):

AİLEDE BAŞKA ÖNEMLİ HASTALIK:

E- PSÖRİASİS ÖZELLİKLERİ (Hastalık yok ise bu bölümü atlayınız)

- TIRNAK TUTULUMU
- EKLEM TUTULUMU
- GENİTAL BÖLGE TUTULUMU
- SAÇLI DERİ TUTULUMU
- PASİ
- NAPSİ
- CASPAR SKORU
- LEZYON TÜRÜ (PLAK , PÜSTÜLER, İNVERS , PALMOPLANTAR, ERİTRODERMİK ,GUTTAT)

F- LABORATUAR BULGULARI:

IL10:

IL22: