

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

ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI PSORİAZİSLİ HASTALARIN
SİSTEMİK İNFLAMATUVAR KOMORBİDİTELER AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. LEYLA HÜSEYNOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA

2019

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

ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI PSORİAZİSLİ HASTALARIN
SİSTEMİK İNFLAMATUVAR KOMORBİDİTELER AÇISINDAN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. LEYLA HÜSEYNOVA

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Sibel Doğan Günaydın

ANKARA

2019

YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Uzmanlık tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanması zorunlu metinlerin yazılı izin alarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

- o **Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.**

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etseniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, tezinin arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir.)

- ✓ **Tezimin/Raporumun 01.01.2021 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç Kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.**

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı ve ya tamamının fotokopisi alınabilir)

- o **Tezimin/Raporumun tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum, ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.**

- o **Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi**

20 / 05 / 2019

ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normalara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, tez danışmanım Doç.Dr.Sibel Doğan Günaydın danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Leyla Hüseynova

TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimimde büyük emeği olan ve tez çalışmam süresince her aşamada katkılarını ve desteklerini esirgemeyen bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Doç. Dr. Sibel DOĞAN GÜNAYDIN'a; asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan Prof. Dr. Nilgün ATAKAN'a, Prof. Dr. Ayşen KARADUMAN'a, Prof. Dr. Sibel ERSOY EVANS'a, Prof. Dr. Gonca ELÇİN'e, Yrd. Doç. Dr. Duygu GÜLSEREN BÜYÜKDOĞAN'a, Uzm. Öğ. Gör. Dr. Neslihan AKDOĞAN'a, Uzm. Öğ. Gör. Dr. Başak YALICI ARMAĞAN'a; tez çalışma verilerinin istatistiksel analizinde büyük emeği olan Cem YAVRUM'a teşekkür ederim.

Ayrıca bugünlere gelmemde desteğini hiç esirgemeyen aileme, sevgili eşime sonsuz teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Dr. Leyla Hüseynova

Nisan 2019

ÖZET

Hüseynova L. Erken ve Geç Başlangıçlı Psoriazisli Hastaların Sistemik İnflamatuvar Komorbiditeler Açısından Karşılaştırılması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara 2019. Psoriazis başlangıç yaşına göre erken başlangıçlı psoriazis (EBP) ve geç başlangıçlı psoriazis (GBP) olmak üzere iki tipe ayrılmaktadır. 40 yaş altında başlamış olan psoriazis EBP, 40 yaş ve üzerinde başlamış olan psoriazis GBP olarak sınıflandırılmaktadır. Genetik altyapı, klinik prezentasyon ve hastalık seyri açısından EBP ve GBP farklılık göstermektedir. Bu çalışmada EBP ve GBP'nin psoriazisde sık görülen sistemik inflamatuvar komorbiditeler açısından karşılaştırılması ve olası farklılıkların belirlenmesi amaçlanmıştır, ayrıca bu komorbiditeler açısından farklı risk gruplarının tanımlanması hedeflenmiştir. Çalışmaya 121 EBP ve 39 GBP'li olmak üzere toplam 160 plak psoriazisli hasta dahil edildi. Veriler yüz yüze anket yöntemi ile özgeçmiş, soygeçmiş, hastalık özellikleri ve psoriazisle ilişkili sistemik inflamatuvar komorbiditelerin varlığı açısından sorgulamak üzere oluşturulmuş sorular yöneltilerek toplandı. EBP'de aile hikayesi %47.1 (n=57), GBP'de ise %17.9 (n=7) olarak bulundu. EBP'de aile hikayesinin daha sık olduğu görüldü (p=0.001). EBP'de en sık başlangıç yeri %39.7 oranda saçlı deri iken GBP'de lezyonlar en sık olarak %25.6 oranında ekstremitte ekstansör yüzlerinden başlamaktaydı. EBP'de tırnak lezyonlarının gelişme süresi 9.6 ± 8.5 ay, GBP'de ise bu sürenin 2.1 ± 3 ay olduğu görüldü, GBP'de EBP'ye kıyasla tırnak lezyonlarının daha kısa sürede geliştiği gözlemlendi (p<0.01). EBP'de hastalık başlangıcından itibaren psoriatik artrit (PsA) gelişme süresinin 15.72 ± 10.36 ay, GBP'de ise bu değerin 0.75 ± 7.6 ay olduğu görüldü. GBP'de EBP'ye kıyasla PsA'nın daha kısa sürede gelişmekte olduğu saptandı (p<0.01). GBP'de kardiyovasküler hastalık sıklığı (KVH) %7.7, hipertansiyon (HT) sıklığı %38.5, diyabetes mellitus (DM) sıklığı %33.3 ve metabolik sendrom (MS) sıklığı % 44.7; EBP'de KVH sıklığı %0.8, HT sıklığı %14, DM sıklığı %9.9 ve MS sıklığı % 24.8 olarak saptandı. Yapılan karşılaştırmalarda GBP'de KVH, HT, DM ve MS'nin daha sıklıkla görüldüğü bulundu (p=0.045, p=0.001, p<0.01, p=0.022). Sistemik komorbiditelerin gelişimine psoriazis tipinin katkısı incelendiğinde, GBP'nin KVH ve DM için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı (p<0.01, R square: 0.036 ve

$p<0.01$, R square: 0.077). Sonuç olarak GBP'nin sistemik komorbiditelerle etkileşerek daha şiddetli inflamatuvar yük oluşturan ve daha hızlı seyir gösteren bir psoriasis tipi olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler : psoriasis, komorbidite, erken başlangıçlı psoriasis, geç başlangıçlı psoriasis, inflamasyon



ABSTRACT

Huseynova L. Comparison of early and late onset psoriasis regarding systemic inflammatory comorbidities. Hacettepe University Faculty of Medicine, Thesis in Dermatology and Venereology, Ankara 2019. Psoriasis is divided into two types in terms of age of onset; early onset psoriasis (EOP) and late onset psoriasis (LOP). Psoriasis with an onset below <40 years of age is classified as EOP where psoriasis with an onset above >40 years of age is classified as LOP. EOP and LOP differs regarding genetic background, clinical presentation and course of disease. In this study, comparison of EOP and LOP regarding systemic inflammatory comorbidities which are frequently seen in psoriasis and determination of possible differences is aimed, in addition it is purposed to define different risk groups regarding these comorbidities. A total of 160 plaque psoriasis patients of which 121 with EOP and 39 with LOP were enrolled for the study. Data was collected with face-to-face questionnaire method via questions that are created to query medical and family history, clinical features of psoriasis and presence of associated inflammatory systemic comorbidities. Family history of psoriasis was present in 47.1% (n=57) of EOP patients and 17.9% (n=7) of LOP patients. Positive family history was more frequent in EOP ($p=0.001$). Scalp was the most frequent initially affected site comprising 39.7% of cases in EOP where extensor surfaces of extremities was the most frequent initial site in LOP comprising 25.6% of the patients. The duration between onset of nail involvement and psoriasis was 9.6 ± 8.5 months in EOP and 2.1 ± 3 months in LOP. Nail involvement occurred more rapidly in LOP compared to EOP ($p<0.01$). The duration between onset of psoriatic arthritis (PsA) and psoriasis was 15.72 ± 10.36 months in EOP and 0.75 ± 7.6 months in LOP. PsA occurred more rapidly in LOP compared to EOP ($p<0.01$). Frequency was 7.7% in cardiovascular diseases (CVD), 38.5% in hypertension (HT), 33.3% in diabetes mellitus (DM) and 44.7% in metabolic syndrome (MS) in LOP. Frequency was 0.8% in CVD, 14% in HT, 9.9% in DM and 24.8% in MS in EOP. It was found that comorbidities including CVD, HT, DM and MS were more frequent in LOP compared to EOP ($p=0.045$, $p=0.001$, $p<0.01$, $p=0.022$). During assesment of psoriasis's contribution to systemic comorbidities, LOP was found as an independent risk factor for CVD and DM ($p<0.01$, R square: 0.036, $p<0.01$, R square: 0.077). As

a result, it was concluded that LOP seems to interact with systemic comorbidities hence generating more severe inflammatory burden and shows a more rapid course.

Key words: psoriasis, comorbidity, early onset psoriasis, late onset psoriasis, inflammation



İÇİNDEKİLER

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
İÇİNDEKİLER	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR	xiv
ŞEKİLLER DİZİNİ	xix
TABLolar DİZİNİ	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç	2
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Psoriasis	3
2.2. Psoriasis Epidemiyolojisi ve Genetiği	3
2.3. Psoriasisde Güncel İmmünpatogenez	5
2.4. Psoriasis Klinik Tipleri	8
2.4.1. Kronik Plak Psoriasis	8
2.4.2. Guttat Psoriasis	8
2.4.3. Eritrodermik Psoriasis	9
2.4.4. Püstüler Psoriasis	9
2.4.4.1. Jeneralize Püstüler Psoriasis	9
2.4.4.2. Palmoplantar Püstüler Psoriasis	10
2.4.4.3. Hallopeu'nun Akrodermatiti	10
2.4.5. Özel Bölge Tutulumlarına Göre Psoriasis	10
2.4.6. Psoriatik Artrit	11
2.5. Psoriasis Şiddetinin Değerlendirilmesi	12

2.6. Psoriazisin Başlangıç Yaşına Göre Sınıflandırılması	13
2.7. Psoriazisin Diğer İnflamatuvar Komorbiditeleri	15
2.7.1. Psoriazis ve Kardiyovasküler Hastalıklar	16
2.7.2. Psoriazis ve Metabolik Sendrom	17
2.7.3. Psoriazis ve Obezite	18
2.7.4. Psoriazis ve Hipertansiyon	20
2.7.5. Psoriazis ve Dislipidemi	20
2.7.6. Psoriazis, İnsulin Rezistansı ve Tip 2 DM	21
2.7.7. Psoriazis ve Mental Sağlık	22
2.7.8. Psoriazis ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları	22
2.7.9. Psoriazis ve Karaciğer Hastalığı	22
2.7.10. Psoriazis ve Malignite	23
2.7.11. Psoriazis ve Renal Hastalık	24
2.7.12. Psoriazis ve Uyku Apnesi	24
2.7.13. Psoriazis ve KOAH	25
2.8. Psoriazis Komorbiditeleri ve Genetik	25
2.9. Psoriazis Tedavisi	26
2.9.1. Topikal Tedavi	26
2.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler	27
2.9.1.2. D Vitamini Analogları	28
2.9.1.3. Tazaroten	28
2.9.1.4. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri	28
2.9.1.5. Topikal Salisilik Asit	29
2.9.1.6. Gebelik Dönemi ve Pediatrik Yaşta Psoriazis tedavisi	29
2.9.2. Fototerapi	30
2.9.3. Sistemik Tedaviler	31
2.9.3.1. Metotreksat	31
2.9.3.2. Siklosporin	32
2.9.3.3. Asitretin	32
2.9.3.4. Biyolojik Ajanlar	33
2.9.4. Tedavilerinin Psoriazis Komorbiditeleri Üzerine Etkisi	37

3. GEREÇ VE YÖNTEM	39
3.1. Çalışmaya Kabul Edilme Kriterleri	39
3.2. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	39
3.3. Çalışma Planı	39
3.4. İstatistiksel Yöntem	41
3.5. Etik Kurul Onayı	42
4. BULGULAR	43
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	80
7. KAYNAKLAR	82
8. EKLER	109
Ek-1. Araştırma Amaçlı Çalışma İçin Aydınlatılmış Onam Formu	
Ek-2. Olgu Rapor Formu	
Ek-3. Etik Kurul Onayı	

SİMGELER VE KISALTMALAR

AS	:Ankilozan spondilit
anti-DNaz B	:Anti-deoksiribonukleaz B
ALT	:Alanin aminotransferaz
AST	:Aspartat aminotransferaz
AMP	:Antimikrobiyel peptidler
ApoE4	:Apolipoprotein E4
B3GNT2	:Beta-1,3-n-acetylglucosyaminyltransferase 2
beta-hCG	:Beta insan koryonik hormon
COG6	:Conserved oligomeric golgi complex subunit 6
CH	:Crohn hastalığı
CXCL8	:Kemokin C-X-C motif ligand
CO₂	:Karbon dioksit
DLP	:Dislipidemi
DM	:Diyabetes mellitus
DYKİ	:Dermatolojik yaşam kalite indeksi
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
DNA	:Deoksiribonükleik asit
EBP	:Erken başlangıçlı psoriasis
ERAP1	:Endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1
ESR	:Eritrosit sedimentasyon hızı
FBXL19	:F-Box And Leucine Rich Repeat Protein 19
FDA	:Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi

GBP	:Geç başlangıçlı psoriasis
HT	:Hipertansiyon
HLA	:İnsan lökosit antijen
HDL	:Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HbA1c	:Glikolize hemoglobin
IL	:İnterlökin
IL23R	:İnterleukin 23 receptor
IFN	:İnterferon
IgA	:İmmunglobulin A
İBH	:İnflamatuvar bağırsak hastalığı
JPP	:Jeneralize püslüter psoriasis
KVH	:Kardiyovasküler hastalıklar
KBH	:Kronik böbrek hastalığının
KOAH	:Kronik obstrüktif akciğer hastalığının
KC	:Karaciğer
KCFT	:Karaciğer fonksiyon testleri
KKH	:Konjestif kalp hastalığı
LCE3D	:Late cornified envelope protein
LL37	:Lösin lösin 37
LDL	:Düşük yoğunluklu lipoprotein
MS	:Metabolik sendrom
miRNA	:Mikro ribonükleik asitlerin
mDH	: Miyeloid dendritik hücreler

MKO	:Major kardiyovasküler olaylar
MI	:Miyokard enfarktüsü
MED	:Minimal eritem dozu
MCV	:Ortalama alyuvar hacmi
MPV	:Ortalama trombosit hacmi
NAYKH	:Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı
NF-kβ	:Nükleer faktör kappa beta
NCEP ATPIII	:Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Erişkin Tedavi Paneli III
NMDK	:Non-melanom deri kanserleri
NSAİİ	:Non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar
NLR	:Nötrofil lenfosit oranı
OB	:Obezite
OUAS	:Obstrüktif uyku apne sendromunun
OR	:Olasılık oranı
O₂	:Oksijen
PsA	:Psoriatik artrit
PSORS	:Psoriazise yatkınlık bölgesi
pDH	:Plazmositoid dendritik hücre
PAŞİ	:Psoriazis Alan Şiddet İndeksi
PAI-1	:Plazminogen aktivatör inhibitör-1
PCOS	:Polikistik over sendromu
PUVA	:Psoralen artı ultraviyole A
PPD	:Tüberkulin cilt testi

REL	:Reticuloendotheliosis viral oncogene homolog
RUNX3	:Runt-related transcription factor 3
RA	:Romatoid artrit
RDW	:Eritrosit dağılım aralığı
TAGAP	:T-cell activation GTPase-activating protein
TNF-α	:Tümör nekroz faktörü α
Th1	:Yardımcı T hücre 1
TLR	:Toll-like Receptor
TGF-β	:Tümör büyüme faktörü beta
TİT	:Tam idrar tahlili
TNP	:Tek nukleotid polimorfizmleri
TK	:Total kolesterol
TG	:Trigliserid
UBE2L3	:Ubiquitin-conjugating enzyme E2 L3
UV	:Ultraviyole
UVA	:Ultraviyole A
UVB	:Ultraviyole B
USG	:Ultrason
ÜSYE	:Üst solunum yolu enfeksiyonu
ÜK	:Ülseratif kolit
VEGF	:Vasküler endotelial büyüme faktörü
VYA	:Vücut yüzey alanı
VKİ	:Vücut kitle indeksi

ZMIZ1

:Zinc finger miz-domain containing 1



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil.	Sayfa
2.1. Psoriasis patogenezi.	7
2.2. PAŞİ skorunun hesaplanması.	13
4.1. EBP'li ve GBP'li hastaların yaş dağılımının karşılaştırılması.	44
4.2. Psoriasisli hastalarda hastalık başlangıç yaşının incelenmesi.	44
4.3. EBP'li hastalarda psoriasis başlangıç yaşının incelenmesi.	45
4.4. GBP'li hastalarda psoriasis başlangıç yaşının incelenmesi.	45
4.5. EBP ve GBP'li hastaların VYA tutulumuna göre karşılaştırılması.	49
4.6. EBP ve GBP'li hastaların PAŞİ skoruna göre karşılaştırılması.	49
4.7. Psoriasisli hastalarda, EBP ve GBP'de uygulanan tedaviler.	67

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo.	Sayfa
2.1. EBP ve GBP'nin klinik ve genetik özellikleri.	15
4.1. Psoriazisli hastalarda başlangıç yaşına göre yaş ve cinsiyet dağılımı.	43
4.2. Ailede psoriazis varlığının akrabalılık derecesine göre psoriazisli hastalarda, EBP'de ve GBP'de dağılımı.	46
4.3. Psoriazisli hastalarda, EBP'de ve GBP'de psoriazis başlangıç bölgelerinin incelenmesi.	47
4.4. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP'de hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan parametrelerin incelenmesi.	48
4.5. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP'de tırnak tutulumu varlığı ve tırnak tutulumu başlangıç yaşının incelenmesi.	51
4.6. Psoriazisli hastalarda, EBP'de ve GBP'de tırnak tutulum tiplerinin incelenmesi.	52
4.7. Tırnak tutulumu ile psoriazis başlangıç yaşı, PsA varlığı, tedavisiz aktif hastalık süresi ve tedavi altındayken aktif hastalık süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.	52
4.8. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP'de romatolojik sorgulama anket yanıtlarının değerlendirilmesi.	54
4.9. PsA başlangıç yaşı ile psoriazis başlangıç yaşı, saçlı deri tutulumu, tedavisiz aktif hastalık süresi ve tedavi altındayken aktif hastalık süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.	55

4.10. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de kan basıncı ve antropometrik ölçümlerin incelenmesi.	56
4.11. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de tam kan sayımı parametrelerinin incelenmesi.	58
4.12. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de kan biyokimya, ESR, CRP, açlık lipit parametreleri ve vitamin değerlerinin incelenmesi.	59
4.13. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de eşlik eden komorbiditelerin sıklığının incelenmesi.	61
4.14. Psoriazisli hastalarda hastalık şiddeti parametrelerinin ve sistemik komorbiditelerin regresyon analizi ile incelenmesi.	62
4.15. Psoriazisli hastalarda hastalık tipinin (EBP, GBP) hastalık şiddeti parametreleri ve sistemik komorbiditelerin regresyon katsayılarının incelenmesi.	63
4.16. Komorbiditeler ile toplam tedavi süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi ve tedavi altındayken aktif hastalık süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.	64
4.17. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de uygulanan topikal, fototerapi ve konvansiyonel tedavilerin incelenmesi.	68
4.18. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de uygulanan biyolojik ajan tedavilerinin incelenmesi.	70
4.19. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de toplam ve mevcut tedavi sürelerinin incelenmesi.	71
4.20. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de mevcut tedavi dağılımının incelenmesi.	72

GİRİŞ ve AMAÇ

1.1. Giriş

Psoriasis vulgaris tekrarlayıcı seyir gösteren, deride eritemli skuamlı plaklar ile ortaya çıkan, patogeneğinde genetik ve çevresel çok çeşitli faktörlerin rol oynadığı kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Psoriasis sık gözlenen bir deri hastalığıdır, toplumda %2-3 oranında görülmektedir .

Son yıllarda psoriasisın sistemik inflamatuvar bir hastalık olduğu ve çeşitli komorbiditeler ile birlikte seyrettiği anlaşılmıştır (2). Psoriatik artrit (PsA), kardiyovasküler hastalıklar (KVH), metabolik sendrom (MS), obezite (OB), hipertansiyon (HT), dislipidemi (DLP), diyabetes mellitus (DM), inflamatuvar bağırsak hastalığı (İBH), non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) psoriasisle artmış insidansla gözlemlendiği bildirilmiş sistemik inflamatuvar komorbiditelerdir (3). Bunun yanı sıra psoriasisli hastalarda kronik böbrek hastalığının (KBH), obstrüktif uyku apne sendromunun (OUAS), kronik obstrüktif akciğer hastalığının (KOA), bazı solid organ tümörlerinin ve lenfoma gibi kanserlerin de gelişme riski yüksek bulunmuştur (4). Psoriasisın sistemik inflamatuvar komorbiditeler ile birlikte görülmesini tetikleyen faktörlerin psoriasisın immünpatogeneziindeki ortak inflamatuvar yolaklardan kaynaklandığı düşünülmektedir (5).

Psoriasis klinik özelliklerine göre ayrılan tipleri ile plak, guttat, eriterodermik ve püstüler psoriasis olarak sınıflandırılmaktadır. Psoriasis hastalık başlangıç yaşına göre de farklı özellikler gösteren bir hastalıktır. 40 yaş altında başlamış olan psoriasis erken başlangıçlı psoriasis (EBP) veya tip 1 psoriasis, 40 yaş ve üzerinde başlamış olan psoriasis geç başlangıçlı psoriasis (GBP) veya tip 2 psoriasis olarak sınıflandırılmaktadır (6). EBP ve GBP'in genetik altyapı, klinik özellikler, hastalık seyri açısından değerlendirildiğinde farklılıklar gösterdiği anlaşılmıştır. EBP'de ailede psoriasis hikayesi %48.2 gibi bir oranda görülür ve daha sıktır, hastalığın daha şiddetli ve değişken seyir gösterdiği, daha yaygın tutulumla gittiği ve sık ataklar izlendiği bildirilmektedir (7). EBP'de ayrıca tırnak tutulumunun da daha sık olduğu görülmüştür. EBP'de psikososyal etkilerin daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (7). EBP'li hastaların %85.3'ünde HLA-Cw*0602 pozitif olarak saptanmaktadır (1,8). EBP'nin ayrıca endoplazmik retikulum aminopeptidaz 1 (*ERAP1*), 'late cornified

envelope protein' (*LCE3D*), 'conserved oligomeric golgi complex subunit 6' (*COG6*) geni, 'F-Box And Leucine Rich Repeat Protein 19' (*FBXL19*) genlerinin ilişkili olduğu bulunmuştur (1,9,10). GBP ise kronik persistan seyir gözlenir, EBP'ye kıyasla GBP'nin daha az şiddetli olduğu bildirilmiştir (6,7). GBP'de aile hikayesi sıklıkla negatiftir. Çalışmalarda GBP'de HLA-Cw*0602 pozitifliğinin %14 oranında olduğu gösterilmiştir (1,8)

Ulaşabilen literatür verilerine bakıldığında, EBP ve GBP'in sistemik inflamatuvar komorbiditeler ile birliktelik oranları, bu komorbiditelerin seyirleri ve birbirlerine göre gösterdikleri olası farklılıklar ile ilgili güncel bilgi bulunmamaktadır.

1.2. Amaç

Bu çalışmanın amacı psoriasisli hastalarda genetik altyapı, klinik prezentasyon ve hastalık seyri açısından farklılıklar gösteren EBP ve GBP'nin ayrımını yaparak, psoriasisde sık görülen sistemik inflamatuvar komorbiditeler açısından karşılaştırma yapmak, olası farklılıkları belirlemek ve hastaların klinik takipleri sırasında gelişebilecek bu komorbiditeler açısından farklı risk gruplarını tanımlamak olarak belirlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Psoriasis

Psoriasis genetik predispozyonu olan kişilerde travma, ilaç, enfeksiyon ve stres gibi çevresel faktörlerle tetiklenen kronik, ataklarla seyreden inflamatuvar bir hastalıktır. Kronik plak psoriasis, guttat psoriasis, eritrodermik psoriasis, püstüler ve psoriasis gibi klinik tipleri mevcuttur. En sık görülen formu kronik plak psoriasisidir. Bu tip keskin sınırlı eritemli skuamlı plaklarla karakterizedir. Plaklar lokalize yerleşimli veya yaygın olabilir. Sıklıkla saçlı deri, diz ve dirseklerin ekstansör yüzleri, presakral bölge, gövde, el ve ayak etkilenmektedir. Hastaların %30'unda genital bölge tutulumu da görülür. Psoriatik deri lezyonlarından alınan biyopsilerinin histopatolojik incelemesinde hiperkeratoz, parakeratoz, düzenli akantoz, genişlemiş damarlar ve lenfosit baskın inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmektedir (11).

Günümüzde psoriasis sadece deriye sınırlı bir hastalık olarak değil birçok inflamatuvar komorbiditesi olan sistemik bir hastalık olarak görülmektedir (12). En sık görülen inflamatuvar komorbiditesi PsA'dır. PsA psoriasisli hastaların yaklaşık %20-30'unda izlenebilmektedir (11). Bunun yanısıra KVH, MS, OB, DLP, DM gibi inflamatuvar hastalıklar, üveit gibi otoimmün hastalıklar, OUAS, KOAH, KBH, bazı solid organ tümörleri ve lenfoma gibi kanserlerin de sağlıklı popülasyona kıyasla psoriasisli hastalarda daha yüksek prevalansta olduğu saptanmıştır (4). Psoriasisin KVH, OB, DLP gibi hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir (4). Psoriasisin yaşam kalitesi üzerine de önemli derecede olumsuz etkileri bulunmaktadır. Psoriasis anksiyete, depresyon ve özkıyımına neden olabilen bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (12).

2.2. Psoriasis Epidemiyolojisi ve Genetiği

Psoriasisin genel popülasyonda prevalansı %1.5-2 olarak kabul edilmekte olup, bu değer farklı etnik popülasyonlar için değişkenlik göstermektedir: Avrupada %2.5, Afrikada %0.05-3, Asyada ise %0.1-0.5 oranlarında görülmektedir (13,14). Türkiyeden yapılan bir çalışmada Trabzon ilinde psoriasis prevalansı %1.1 olarak hesaplanmıştır (15).

Psoriasis etyolojik olarak pek çok faktöre bağılı olarak gelişmektedir. Patogenezinde genetik ve çevresel faktörler rol oynamaktadır. Psoriasis genetik etyolojisine bakıldığında ailede psoriasis öyküsü varlığı %35-90 gibi değişik oranlarda saptanmıştır (11). Bir çocukta psoriasis gelişme riski her iki ebeveynde psoriasis varlığında %41, sadece bir ebeveynde psoriasis varlığında %14, kardeşte psoriasis varlığında ise %6 olarak bulunmuştur (16). Psoriaziste yapılan ikiz çalışmalarında 141 monozygotik ikizin 82'sinde psoriasis konkordan olarak bulunurken, 59 monozygitoik ikizde bu özellik saptanmamış, 155 dizigotik ikizden ise sadece 31 ikizin psoriasis açısından konkordan olduğu gösterilmiştir. Böylece monozygotik ikizlerde dizigotik ikizlere kıyasla psoriasis gelişme riskinin 2-3 kat arttığı görülmektedir. Ayrıca monozygotik ikizlerde hastalığın başlangıç yaşı, seyri, lezyonların dağılımı ve şiddeti de benzerken, dizigotik ikizlerde bu benzerlik saptanmamıştır. Bu verilere dayanarak genetik faktörlerin psoriasis gelişiminin yanı sıra hastalık seyrinde de önemli rol oynadığı görülmektedir (11).

Günümüzde psoriasis poligenik kalıtımla yeni nesillere aktarıldığı kabul edilmektedir. Yapılan genetik çalışmalarda farklı kromozomlarda yerleşen yaklaşık 60'a yakın psoriyaze yatkınlık gen bölgesi belirlenmiştir (17). Bu bölgelerin başlıcaları psoriyaze yatkınlık 1 bölgesi (PSORS1), PSORS2, PSORS3 olarak adlandırılmıştır (18). PSORS1 6. kromozomda yerleşmiş olup, psoriasis patogenezinden en sık sorumlu tutulan geni yani HLA-Cw6 allelini içermektedir. Psoriyaze yatkınlık oluşturan bu genler deri bariyeri oluşumu, inflamasyon, interferon (IFN), nükleer faktör kappa beta (NF- κ B), tümör büyüme faktörü beta (TGF- β), intraselüler redoks sinyalizasyonu, T hücre aktivasyonu ve farklılaşması, karbonhidrat metabolizması, antijen prezentasyonu, interleukin 4, 17 ve 23 (IL-4, IL-17, IL-23) aksı ile ilişkili genlerdir. Bu genlerin çoğunun hem doğal hem de kazanılmış immün sisteminin regülasyonunda önemli rol oynadığı, [örneğin: 'reticuloendotheliosis viral oncogene homolog' (*REL*), 'ubiquitin-conjugating enzyme E2 L3' (*UBE2L3*), *ERAP1*, 'interleukin 23 receptor' (*IL23R*), 'Runt-related transcription factor 3' (*RUNX3*), 'T-cell activation GTPase-activating protein' (*TAGAP*), 'Zinc finger miz-domain containing 1' (*ZMIZ1*), 'Beta-1,3-n-acetylglucosaminyltransferase 2' (*B3GNT2*)] bazılarının ise romatoid artrit (RA), Çölyak hastalığı, Crohn hastalığı (CH), ülseratif kolit (ÜK), ankilozan spondilit (AS)

ve multipl skleroz gibi otoimmün ve sistemik inflamatuvar hastalıkların gelişiminden sorumlu olduğunu bilinmektedir (11,19–22). Fonksiyonel genomik çalışmalar ile psoriatik deride normal bireylere kıyasla farklı şekilde ifade edilen yaklaşık 1300 gen belirlenmiştir. Bu genlerin antimikrobiyal peptitler ile ilişkili olduğu, dendritik hücre ve T lenfosit regülasyonunda görev yapan proteinlerin sentezinden sorumlu oldukları ve bir kısmının ise ateroskleroz gelişiminden sorumlu sinyal yolları ve yağ asidi metabolizmasında görevli oldukları anlaşılmıştır (23,24).

Son dönemlerde mikro ribonükleik asitlerin (miRNA) ekspresyonundaki değişikliklerin da psoriazise yatkınlığa neden olabileceği gösterilmiştir (25–27). MiRNA'lar 22 nükleotit uzunluğunda endojen RNA'lar olup, protein kodlayan genlerin uçlarında yerleşen miRNA tanıyan bölgelere bağlanarak genlerin ekspresyonunu düzenlemektedirler (25). MiRNA'lar immün yanıtın düzenlenmesi, proinflamatuvar sitokin salınımı, keratinosit proliferasyonu ve farklılaşmasında önemli role sahiptirler, henüz net olarak psoriasis patogenezindeki rolleri anlaşılamamıştır. (26)

2.3. Psoriazisde Güncel İmmünpatogeneze

Çeşitli çevresel faktörlerin etkisiyle keratinositlerden salınan antimikrobiyel peptitlerin (AMP) [örneğin: lösin lösin 37 (LL37) isimli katelisinidin] salınmasının psoriasis patogenezinde başlangıç rolü oynadığı düşünülmektedir (28). LL37 patojenler nedeni ile veya stres etkisiyle apoptoza giden hücrelerden salınan DNA ile birleşerek plazmositoid dendritik hücrelerdeki (pDH) toll-like reseptör 9'u (TLR9) uyarmaktadır. Bu uyarı sonucu pDH'den salınan tip 1 IFN, tümör nekroz faktörü α (TNF- α), IL-6 ve IL-1 β lokal miyeloid dendritik hücreleri (mDH) aktive etmekte, bu yolla da T hücre bağımlı inflamasyon başlamaktadır (28).

Aktive mDH'ler lenf nodlarına göç edip, TNF- α , IL-12 ve IL-23 sentezleyerek T hücrelerini aktive etmektedirler. Aktive T hücreleri sirkulasyona geçerek endoteldeki E-selektin ve P-selektin gibi adezyon molekülleri ile dokuya geçerler. Efektör T hücreleri olarak bilinen yardımcı T hücre 1 (Th1), Th17 ve Th22 tarafından sentezlenen TNF- α , IFN γ , IL-17, IL-22 gibi sitokinler de keratinositleri aktive ederek sitokin ve kemokin salınımını tetiklerler. Salınan bu aktif moleküller

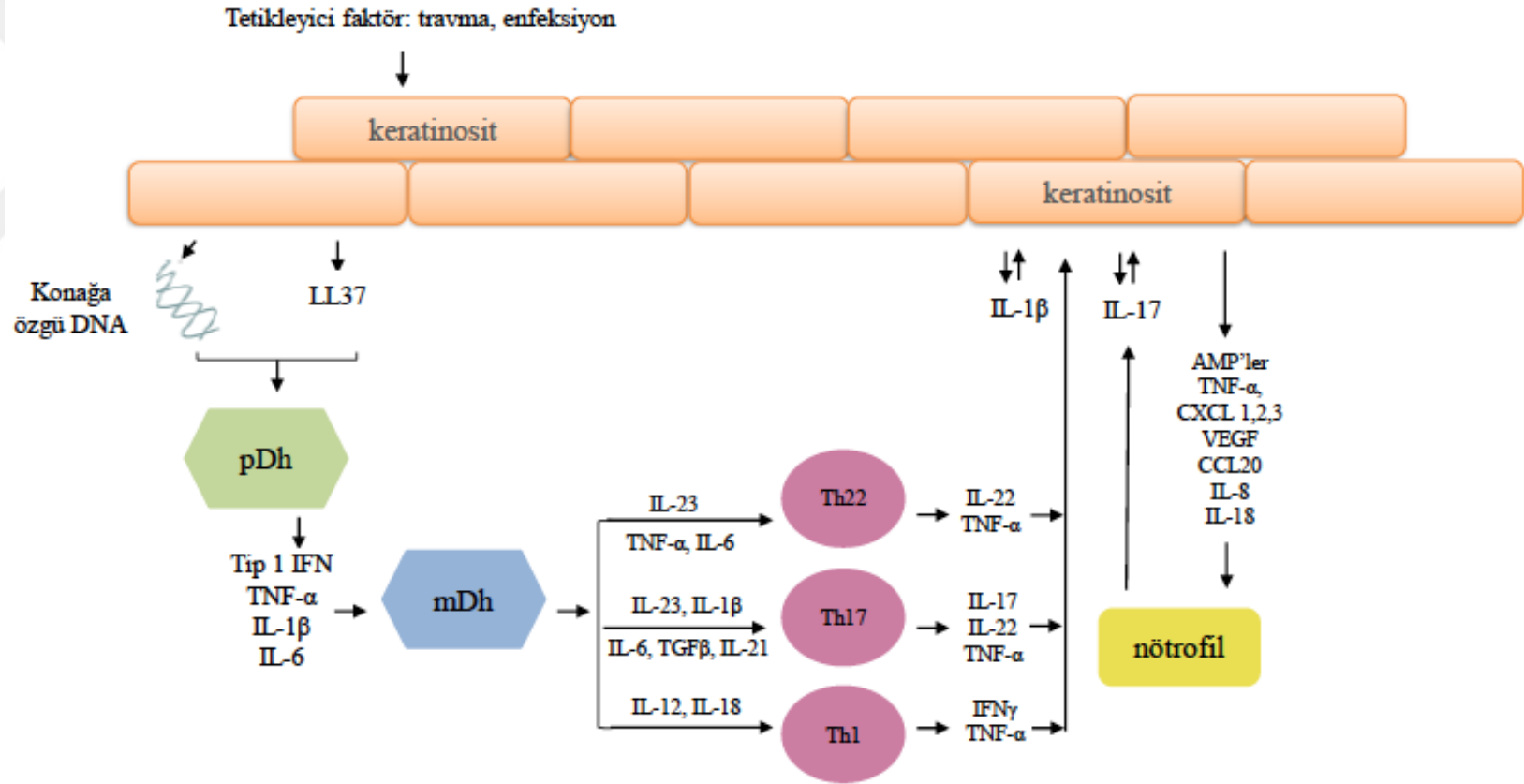
inflamatuvar hücrelerin göçü ve aktivasyonuna, sonuç olarak kutanöz inflamasyonun artışına neden olmaktadır (Figür 1.1.) (29).

LL37'nin direkt olarak dolaşıma geçerek otoreaktif T hücrelerini ve konağa ait-RNA'ya bağlanarak TLR7 ve TLR8 üzerinden mDH'yi aktive ettiğine dair veriler de mevcuttur (28,30). Bu etkileşim sonucu salınan TNF- α ve IL-6 inflamasyonun devamını sağlamaktadır (29).

Keratinositler psoriazisin hem erken hem de geç fazında önemli role sahiptirler (29). Hücrelerin ölümü ile sonuçlanan travma sonrası keratinositlerden LL37, S100 proteinler, β -defensinler gibi AMP salınmaktadır. AMP'ler doğal immün yanıtın ana mediyatörleri olup, psoriazis patogeneğinde önemli role sahiptirler (31,32). Bu moleküller ayrıca IL-6, IL-10 gibi sitokinler ve IL-8 kemokin CXC motif ligand (CXCL8) ve CXCL 10 gibi kemokinlerin salınımını artırarak immün hücrelerinin fonksiyonunu düzenlenmekte, deride makrofaj ve nötrofillerin birikimini sağlamaktadırlar (33). Keratinositler AMP'lerin yanı sıra IL-1 β ve IL-18'in de kaynağıdır. IL-1 β parakrin etki ile keratinositlerden TNF- α salınımını, selektin gibi lökosit kemotaktik proteinlerin sentezlenmesini sağlamaktadır (34). Bunun sonucunda derinin nötrofil ve makrofaj infiltrasyonu ve T hücrelerin aktivasyonu sağlanmaktadır. Ayrıca IL-1 β ve IL-18, Th1 ve Th 17 hücre farklılaşmasında rol oynar (35,36). Th1 ve Th 17'den salınan IL-22 ve IL-17 ise keratinosit proliferasyonu ve aktivasyonunu tetikleyerek psoriatik plak oluşumunu sağlamaktadır (36). Ayrıca T hücreler keratinositler içerisinde kalsiyum bağlayıcı protein olan S100 proteinin sentezlenmesini tetikleyerek lökosit kemotaksisine neden olmaktadır. İnflamatuvar durumlarda keratinositlerden salınan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) angiogenezi tetiklemektedir (37).

Nötrofiller psöriazisin başlangıç aşamasında önemli role sahiptirler. Aktive nötrofillerden salınan IL-17, AMP ve proteazlar gibi proinflamatuvar sitokinler T hücre göçü ve aktivasyonunu, keratinositlerin ise proliferasyon ve farklılaşmasını tetiklemektedirler (38).

Makrofajların psoriazisdeki rolü tam olarak bilinmese de psoriazisin fare modellerinde makrofajların hastalık gelişimi ve devamlılığında önemli rolü olduğu



Şekil 2.1. Psoriazide güncel immünpatogenez. TNF- α : tümör nekroz faktörü α , IFN γ : interferon γ , IL-1:interlökin 1, TGF β : tümör büyüme faktörü β , AMP'ler: antimikrobiyel peptidler, CXCL 1: kemokin C-X-C motif ligand 1, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü, pDh: plazmositoid dendritik hücreler, mDh: miyeloid dendritik hücreler.

görülmüştür (39,40). Aktive makrofajların yüksek miktarda salgılanan TNF- α etkisi ile VEGF salınımını tetikleyerek angiogenezi düzenlediği düşünülmektedir (41).

2.4. Psoriazis Klinik Tipleri

Psoriazis klinik tiplerine göre farklı özellikler göstermektedir. Klinikte karşımıza eritemli skuamlı plaklar, papüller, yaygın veya lokalize püstüller veya eritrodermi gibi farklı tablolarla gelebilir. Kronik plak psoriazis, guttat psoriazis, eritrodermik psoriazis, püstüler psoriazis gibi klinik tipleri ve özel bölge tutulumları ile giden tipleri bulunmaktadır (11).

2.4.1. Kronik Plak Psoriazis

Kronik plak psoriazis, psoriazisin en sık görülen formu olup, hastaların %90'ında görülen klinik tiptir. Hastalığın seyri kronik olmasına rağmen tamamen düzelme dönemleri de izlenebilir. Fiziksel travma, enfeksiyonlar, stres, alkol alımı ve lityum, sistemik glukokortikosteroid kullanımı gibi bazı faktörler atakları tetikleyebilir. Hastalık dağılımı ve şiddeti değişkendir. Sıklıkla diz, dirsek, saçlı deri, gövde ve lumbosakral bölgeler etkilenir (29). Anogenital alan, yüz, perioral, periorbital bölge ve vücudun diğer bölgeleri de etkilenebilir. Plak psoriazisin klasik lezyonu üzeri gümüş renkli, beyazımsı mumsu skuamalarla kaplı eritemli, endure plaklardır. Bu plaklar polisiklik veya serpijinöz patern de gösterebilir (11). Skuamaların kaldırılması ile Auspitz bulgusu olarak isimlendirilen kanama adacıkları izlenmektedir. Lezyonlar kaşıntı eşlik edebilir, bazı lezyonlar tedavisiz olarak uzun süre aynı bölgede sabit biçimde kalabilir (11).

2.4.2. Guttat Psoriazis

Guttat psoriazis sıklıkla çocuk ve adolesan yaş grubunda görülmekte olup, eritemli skuamlı papül veya küçük plaklarla karakterizedir. Sıklıkla beta hemolitik streptokoklara bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları (ÜS YE) sonrası oluşmaktadır; hastaların yarısında yakın zamanda geçirilmiş streptokokkal enfeksiyon göstergesi

olan antistreptolizin O, anti-deoksiribonukleaz B (anti-DNaz B) veya streptozim titreleri saptanmaktadır (11,42).

2.4.3. Eritrodermik Psoriazis

Eritrodermik psoriazis jeneralize eritem ve deskuamasyonla karakterize olup akut veya yavaş başlangıçlı olabilir. Hayatı tehdit eden ciddi bir durumdur. Dehidratasyon, hipotermi, kalp yetmezliği, protein ve elektrolit kaybı, ödem gibi sistemik komplikasyonlar gelişebilir (43). Enfeksiyonlar, hipokalsemi, oral kortikosteroid tedavisinin ani kesilmesi, lityum, antimalaryaller ve IL-2 gibi bazı ilaçlar, aşırı alkol tüketimi eritrodermik psoriazisi tetikleyebilmektedir (43). Eritroderminin diğer nedenlerinden ayırt edilmesinde özgeçmişte psoriazisin olması veya klasik yerleşim bölgelerinde psoriatik plakların olması, karakteristik tırnak değişikliklerinin varlığı ve yüz orta hat tutulumunun olmaması gibi bulgular yardımcı olmaktadır (11,43). Ancak psoriazis hastalarının daha önceden psoriazis olmadan eritrodermik psoriazis kliniği ile de başvurabileceği akılda tutulmalıdır.

2.4.4. Püstüler Psoriazis

Püstüler psoriazisin jeneralize püstüler psoriazis (JPP), palmoplantar püstüler psoriazis ve Hallopeu'nun akrodermatiti gibi tipleri bulunmaktadır (11).

2.4.4.1. Jeneralize Püstüler Psoriazis

Jeneralize püstüler psoriazis (JPP) yaygın eritem ve püstüllerle karakterize olup dört klinik formu tanımlanmıştır (11). Von Zumbusch tipi ani başlangıçlı yaygın eritem ve püstüllerle karakterize olup, ateş, titreme, halsizlik gibi sistemik bulgular da tabloya eşlik etmektedir. Deri genellikle ağrılıdır. Bir kaç gün içinde püstüller gerilemektedir. Annüler paternde izlenen JPP'de lezyonların periferinde eritemli zeminde deskuamasyon ve püstüller izlenmektedir. Sentrifugal ilerleyen lezyonların iyileşmesi merkezden başlamaktadır. Ekzantematik JPP'de sıklıkla enfeksiyon veya lityum gibi belirli ilaçların kullanımı sonrası akut gelişen püstüller görülür. Sistemik

bulgular genellikle izlenmez. Lezyonlar bir kaç gün içinde kendiliğinden gerilemektedir. Lokalize tipinde ise mevcut psoriatik plakların periferinden püstül gelişimi görülür. Kronik plak psoriazisin instabil döneminde veya katran gibi iritan maddelerin topikal kullanımı sonrası izlenebilmektedir (11).

2.4.4.2. Palmopantar Püstüler Psoriazis

Palmopantar püstüler psoriazis avuç içi ve ayak tabanlarında steril püstüller ve sarı-kahverenkli maküllerle karakterizedir. Nadiren de olsa eritemli, skuamlı plaklar da izlenebilir. Kronik seyirlidir, hastaların bir kısmında kronik plak psoriazis de eşlik edebilir. Jeneralize püstüler psoriazisten farklı olarak lezyonlar sadece palmopantar bölgeye sınırlı olarak kalmaktadır. Lokal enfeksiyonlar, sigara kullanımı ve stres tetikleyici faktörler olarak tanımlanmaktadır (11).

2.4.4.3. Hallopeu'nun Akrodermatii

Püstüler psoriazisin nadir görülen bir formu olup tırnakların distal kısmında püstüllerle karakterizedir. Tırnak yatağı etkilenimi sonucu tırnak kaybı izlenebilir.

2.4.5. Özel Bölge Tutulumlarına Göre Psoriazis

Psoriazis lezyonları bazı özel bölgelere sınırlı olabilir. Saçlı deri psoriazisinde seboreik dermatitten farklı olarak lezyonlar yaygın değil, ayrık, eritemli, skuamlı plaklar şeklinde görülür. Bazen lezyonlar yüz kenarı, kulak arkası ve boyuna kadar yayılabilir. Etkilenmiş alanlarda nadir de olsa alopesi gelişebilir.

Fleksural psoriaziste intertriginöz bölgelere sınırlı parlak eritemli, keskin sınırlı plaklar bulunur. Bazen fissürler de izlenebilir. Retroaurikuler bölge, intergluteal alan, inguinal, aksiller bölge ve memealtı gibi kıvrım alanları etkilenir. Yalnızca psoriazisin fleksural bölgelerde görülmesi durumunda hastalık invers (ters yerleşimli) psoriazis olarak da isimlendirilmektedir. Dermatofit enfeksiyonları, kandida veya bakteriyel enfeksiyonlar fleksural psoriazisi tetikleyebilmektedir.

Psoriasis hastalarında tırnak etkilenimi %10-80 gibi oranlarda bildirilmiştir. El tırnakları ayak tırnaklarından daha sık etkilenmektedir. Psoriasis hem tırnak matriksi, hem tırnak yatağı hem de hiponişyumu etkileyebilmektedir. Tırnak psoriazi pitting (çukurlanma, yüksük tınak deformitesi), subungual hiperkeratoz, distal onikolizis, yağ damlası belirtisi, lökonişi, splinter (kıymık) hemoraji ile prezente olmaktadır (44). Proksimal tırnak matriksinin etkilenmesiyle pitting, orta matriksin etkilenmesi sonucu ise lökonişi izlenmektedir. Tüm tırnak matriksinin etkilenmesi durumunda beyazımsı, zayıf yapışkan tırnak görülür. Tırnak plağının altına nötrofil göçü sonucu “yağ damlası” fenomeni olarak isimlendirilen sarımsı leke izlenmektedir ve psoriatik tırnak için en patognomonik bulgu olarak kabul edilmektedir. Tırnak yatağında artmış kapiler fragilite sonucu splinter hemoraji, distal tırnak yatağında parakeratoz sonucu ise subungual hiperkeratoz ve distal onikoliz görülür (11).

2.4.6. Psoriatik Artrit

Psoriatik artrit (PsA) psoriasisli hastaların yaklaşık %5-30’unda görülür (45). Geri dönüşümü olmayan sekel bırakan bir inflamatuvar komorbiditedir. Olguların az kısmında %10-15’inde deri bulgularından önce görülür (46). Hastaların %67’sinde psoriasis PsA’dan önce başlamakta olup, %16’sında bu iki hastalık birbirini 12 ay içinde takip eder (47). Ortalama PsA başlangıç yaşı 30-55 yaş arasındadır (12). PsA klinik olarak 5 farklı tipte ortaya çıkar. Bunlar mono veya asimetrik oligoartrit, distal interfalangeal eklemlerin artrit, romatoid artrit benzeri tutulum, mutilan artrit ve aksiyel tutulum ile giden artrit (spondiloartrit, sakroileit) şeklinde sınıflanmaktadır (11). PsA’da tendon tutulumu ve entezit de sıklıkla gözlenir. PsA seyri değişkendir, hafif eklem tutulumundan erozif artrite kadar ilerleyebilir (12). Periartiküler inflamasyondan yıllar sonra erozif artrit gelişebilmektedir (11). PsA’sı olan hastaların %90’nında tırnak tutulumu da izlenmektedir (12).

Dermatoloji hekimlerinin PsA semptomlarından şüphelenme, bu belirtileri sorgulama ve muayene yetilerinin geliştirilmesi PsA’nın erken aşamada saptanması için oldukça önemlidir. Romatolojik sorgulama anketleri ile henüz tanı almamış olan PsA olgularının anlaşılma ihtimali önemli biçimde artmaktadır (48).

2.5. Psoriazisin Şiddetinin Değerlendirilmesi

Psoriazis şiddetinin değerlendirilmesi için çok çeşitli yöntemler kullanılır. Çünkü hastalığın şiddetini her yönüyle değerlendiren tek bir yöntem yoktur. Şiddetin tanımlanmasında en sık kullanılan ölçeklerden biri Psoriazis Alan Şiddet İndeksi'dir (PAŞİ). Burada baş (h), üst ekstremiteler (u), gövde (t), alt ekstremiteler (l) olmak üzere dört bölgede lezyonların kapladığı vücut yüzey alanının (A=alan skoru; 1=%10'dan az, 2=%10-29; 3=%30-49, 4=%50-69, 5=%70- 89, 6=%90'dan çok) eritem (E), endürasyon (I) ve deskuamasyon (D) şiddeti 0-4 arasında skorlanmaktadır(49). $PAŞİ = 0.1(E_h + I_h + D_h)A_h + 0.2(E_u + I_u + D_u)A_u + 0.3(E_t + I_t + D_t)A_t + 0.4(E_l + I_l + D_l)A_l$ formülüne göre alan skoru (A), onu temsil eden vücut katsayısı (baş=0,1; üst ekstremiteler=0,2; gövde=0,3; alt ekstremiteler=0,4) ve ilgili alandaki eritem, endürasyon ve deskuamasyon skorlarının toplamı ile çarpılır (Şekil 2.2). Her vücut bölgesi için ayrı şiddet değerlerinin toplanması ile PAŞİ skoru elde edilir. PAŞİ'nin maksimum skoru 72'dir (50). Hastalık şiddetinin değerlendirilmesinde kullanılan bir diğer ölçek tutulum gösteren alanların % dağılımını gösteren vücut yüzey alanıdır (VYA). Psoriazisin psikososyal etkisi olduğunu gözönünde bulundurarak hastalık şiddetini tanımlarken yaşam kalitesi üzerine etkisini de değerlendirmek gerekmektedir. Bunun için dermatolojik yaşam kalite indeksi (DYKİ) kullanılmaktadır (51).

VYA'nın ≤ 10 , PAŞİ'nin ≤ 10 ve DYKİ'nin ≤ 10 olması durumunda psoriazis hafif şiddetli olarak kabul edilmektedir. Şiddetli plak psoriaziste ise VYA > 10 , PAŞİ > 10 ve DYKİ > 10 olup hastalık daha yaygın ve daha şiddetli prezente olmaktadır. Bunun yanı sıra VYA'nın ≤ 10 , PAŞİ'nin ≤ 10 ve DYKİ'nin < 10 olup ancak psoriazisin hasta üzerine bazı psikolojik ve fiziksel olumsuz etkilerin olması durumunda da hastalık orta-şiddetli psoriazis olarak kabul edilmektedir (51). Bu olumsuz etkilere örnek olarak palmoplantar tutulum, genital bölge tutulumu, görünür alanların etkilenmesi, saçlı deride şiddetli lezyonların olması, en az iki tırnakta onikolizis veya onikodistrofinin olması, hastalığa PsA'nın eşlik etmesi, rekalsitrant plakların varlığı, kaşıntı, ağrı, yanma gibi şikayetler gösterilebilir (51).

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

Şekil 2.2. PAŞİ skorunun hesaplanması.

2.6. Psoriazisin Başlangıç Yaşına Göre Sınıflandırılması

Psoriazis başlangıç yaşına göre ilk olarak 1985 yılında ise Henseler T. ve Cristophers E. tarafından EBP ve GBP olarak ayrılmıştır. Bu ayrıma göre 40 yaş altında başlamış olan psoriazis EBP, 40 yaş ve üzerinde başlamış olan psoriazis ise GBP olarak değerlendirilmiştir (6).

EBP ve GBP hastaları karşılaştırıldığında bu iki hasta grubunun genetik altyapı, klinik görünüm ve hastalık seyri gibi önemli parametreler açısından farklılık gösterdiği saptanmıştır. EBP'nin 40 yaş ve altında başladığı, kadınlarda 16 yaş, erkeklerde ise 22 yaşta pik yaptığı görülmektedir. GBP ise 40 yaş ve üzeri yaşlarda başlamakta, kadınlarda 60, erkeklerde ise 57 yaş civarında pik yapmaktadır (6).

Psoriazise yatkınlıktan sorumlu bazı genlerin EBP ve GBP’de belirgin şekilde farklı oranlarda prezente olduğu gösterilmiştir. HLA-Cw*0602 pozitifliği EBP’li hastaların %85.3’ü, GBP’li hastaların %14’ünde pozitif bulunmuştur (52).

ERAP1, LCE3D, COG6, FBXL 19 genlerinin de EBP ile ilişkili olduğu bulunmuştur (1,9,10). Özellikle psoriazisi 10-20 yaş arası başlayan hastalarda ERAP1 tek nukleotid polimorfizminin prevalansı yüksek olarak saptanmıştır (9). GBP ise IL-10 distal promotor polimorfizmi ile ilişkili bulan çalışmalar mevcuttur (53).

EBP’de ailede psoriazis varlığı daha sıktır, hastalık daha şiddetli ve değişken seyir göstermekte, daha yaygın tutulum ve sık ataklarla gitmektedir (7,54–58). EBP’de köbner fenomeni daha çok görülmektedir (7,55,59). Psikososyal etkilerin de EBP’de daha sık gözlemlendiği bildirilmiştir (7). GBP’nin ise kronik persistan seyir göstermekte olup, EBP’ye kıyasla daha az şiddetli seyrettiği bildirilmiştir (6,7). GBP’de aile hikayesi sıklıkla negatiftir (7,60). Her iki psoriazis tipinde de en sık görülen klinik fenotip kronik plak psoriazistir (7,57,58). Ayrıca EBP’de guttat psoriazis, GBP’de ise palmoplantar püstüler psoriazis daha sık izlenmektedir (7,54,57,58).

Çalışmaların çoğunda PsA geliştirme riski her iki tipte benzer görülse de Heredi ve ark.’nın yaptığı çalışmada EBP’de PsA riskinin daha yüksek olduğu saptanmıştır (61). EBP ve GBP arasında tırnak tutulumu ile ilgili veriler çelişkilidir. Çalışmaların çoğunda EBP’de tırnak tutulumunun daha sık olduğu gözlemlense de bazı çalışmalarda bu risk eşit, bazılarında ise GBP’de daha yüksek olarak bildirilmiştir (7,55–60) (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. EBP ve GBP'nin mevcut literatüre göre klinik ve genetik özellikleri arasındaki farklar.

Özellik	EBP	GBP
Genetik		
Aile öyküsü	sıklıkla pozitif	sıklıkla negatif
HLA-C ilişkisi	%85 oranda pozitif	%14 oranda pozitif
Klinik		
Fenotip	en sık plak psoriasis	en sık plak psoriasis
Şiddet ve seyir	guttat psoriasis sık	palmoplantar psoriasis sık
Sık etkilenen bölgeler	şiddetli seyir, sık atak	kronik persistan seyir
Köbner fenomeni	saçlı deri ve tırnak	gövde ve bacak
PsA ile ilişki	sıklıkla pozitif	BY
Tırnak tutulumu	benzer	benzer
	daha sık*	daha az*
Psikososyal etki	daha sık	daha az
Tedavi		
Sistemik tedavi ihtiyacı	daha sık	daha az
Komorbidite		
Obezite**	daha az	daha sık

EBP: erken başlangıçlı psoriasis, GBP: geç başlangıçlı psoriasis, BY: bilgi yok

* Literatürde veriler çelişkilidir

** EBP ve GBP'de KVH, MS, DLP, tip 2 DM açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

2.7. Psoriazisin Diğer İnflamatuvar Komorbiditeleri

Günümüzde psoriasis yalnızca deriye sınırlı bir hastalık değil, birçok komorbiditenin eşlik ettiği sistemik bir hastalık olarak değerlendirilmektedir (62). Bu nedenle psoriasis terimi yerine psoriatik hastalık anlatımının daha doğru olacağı düşünülmektedir (63).

Çalışmalarda çelişkili veriler olsa da, meta-analizlerde hem erişkin hem de pediatrik psoriasisli hastalarda psoriatik komorbidite olarak kabul edilen çoğu hastalığa ait prevalansın sağlıklı popülasyona kıyasla arttığı gösterilmiştir (64). Bu komorbiditelere örnek olarak KVVH, MS, OB, HT, DLP, tip 2 DM, İBH, non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NAYKH) gibi sistemik inflamasyonla ilişkili hastalıklar, depresyon, anksiyete gibi psikolojik rahatsızlıklar, lenfoma ve birçok solid organ kanserleri, böbrek hastalığı, uyku apnesi ve KOAH gibi hastalıklar gösterilebilir (64). Komorbiditeler daha çok psoriasis hastalarının %15'ni oluşturan orta ve şiddetli psoriazisi olan hastalarda görülmekte olup, başlıca artmış sistemik inflamatuvar etki, ortak patogeneze ve kısmen de psoriazisle ortak genetik özellikler sonucu meydana gelmekte oldukları düşünülmektedir (12).

Chularojanamontri ve ark.'nın yaptığı çalışmada EBP ve GBP'nin her ikisinde de sistemik inflamatuvar komorbiditelerden HT ve DM'nin daha sık görüldüğü gösterilse de, bu iki tip arasında komorbidite görülme sıklığı açısından fark değerlendirilmemiştir (57). Heredi ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise EBP ve GBP karşılaştırılmış, GBP ve ileri yaştaki psoriasisli hastalarda OB ve bel çevresinin EBP'li hastalara kıyasla daha yüksek olduğu, HT, DM, KVVH, DLP, osteoporoz gibi sistemik komorbiditelerin ise her iki grupta aynı prevalansta olduğu saptanmıştır (61).

2.7.1. Psoriasis ve Kardiyovasküler Hastalıklar

Psoriasisli hastalarda mortalitenin başlıca nedenleri major kardiyovasküler olaylardır (MKO) (65). MKO miyokard enfarktüsü (MI), inme, kalp yetmezliği ve kardiyovasküler nedenlerle ölüm gibi olayları içermektedir (64). Yapılan meta-analizlerde psoriasisli hastalarda, psoriasis şiddeti ile doğru orantılı olarak MKO riski oranlarında da artış saptanmıştır; psoriasisli hastalarda genel MKO risk oranı orta şiddetli psoriaziste 1.03 (%95 CI 0.86-1.125), şiddetli psoriaziste 1.39 (%95 CI 1.11-1.74) olarak bulunmuştur, MI için risk oranı orta şiddetli psoriaziste 1.29 (%95 CI 1.02-1.63), şiddetli psoriaziste 1.70 (%95 CI 1.32-2.18), inme için risk oranı ise orta şiddetli psoriaziste 1.12 (%95 CI 1.08-1.16), şiddetli psoriaziste ise 1.56 (%95 CI 1.32-1.84) bulunmuştur (66).

Psoriazisle kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki tam olarak bilinmese de, psoriaziste artmış olan proinflamatuvar sitokinlerin deriye sınırlı kalmayıp, sistemik inflamasyona neden olduğu böylece ateroskleroz ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin gelişimini tetiklediği düşünülmektedir (67). Aynı zamanda risk faktörlerine yatkınlık oluşturan genlerin psoriazisle ortak gen lokusları paylaştığı, psoriaziste görülen artmış prevalansın da kısmen buna bağlı olduğu öne sürülmektedir (5).

Kardiyovasküler risk faktörlerinden olan MS ve komponentlerinin (OB, bel çevresi, HT, DLP, tip 2 DM) prevalansının ve subklinik ateroskleroz yükünün psoriazisli hastalarda yüksek olduğu çok sayıda çalışma ile gösterilmiştir (68–72). Bu hastalarda sık görülen tütün ürünleri kullanımı, sedanter hayat tarzı, hiperhomosisteinemi, psikolojik stres gibi durumların da KVH riskini arttırdığı gözönünde bulundurulmalıdır (69,73,74).

2.7.2. Psoriazis ve Metabolik Sendrom

MS santral OB, HT, glukoz intoleransı, yüksek kan trigliserid seviyesi ve düşük HDL değerleri ile karakterize bir kardiyometabolik risk faktörleri demetidir (75). Ulusal Kolesterol Eğitimi Programı Erişkin Tedavi Paneli III (NCEP ATPIII) kriterlerine göre tanımlanan 5 kriterden her hangi üçünün birlikte bulunması durumunda MS tanısı konulmaktadır (76). Bu kriterler:

- Bel çevresinin belirlenen standartların üzerinde olması: (erkeklerde bel çevresi ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm)
- Trigliserid (TG) düzeyinin >150 mg/dl olması veya hipertrigliseridemiye yönelik tedavi alıyor olmak,
- HDL düzeyinin erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl altında olması veya düşük HDL'ye yönelik tedavi alıyor olmak,
- HT (sistolik kan basıncının >130 mmHg, diyastolik kan basıncının >85 mmHg olması veya antihipertansif tedavi kullanıyor olmak),
- DM tanısı olması veya açlık plazma glukozunun ≥ 110 mg/dl'nin üzerinde olması veya antidiabetik ilaç kullanıyor olması

Günümüzde MS yüksek CRP, IL-6 ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) değerleri ile ilişkili olup pro-inflamatuvar ve protrombotik durum olarak değerlendirilmektedir (77,78). MS'nin kardiyovasküler hastalıkların ve tip 2 DM'nin yanı sıra kronik düşük dereceli inflamasyon, oksidatif stres, hiperürisemi, DLP, hiperandrojenizm, polikistik over sendromu (PCOS), NAYKH, OUAS, hipogonadizm, vasküler demans, Alzheimer hastalığı ve bazı kanserlerle ilişkili olduğu bilinmektedir (79).

MS'in ortalama prevalansı %25 olup, etnik köken ve coğrafi yerleşime göre bu değer değişiklik göstermektedir (80–82). Literatürde psoriasis ve MS birlikteliğine yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu yayınların çoğunda psoriasis şiddetinden bağımlı veya bağımsız olarak psoriasisli hastalarda MS prevalansının arttığı gösterilmiştir (83–91). Milton ve arkadaşlarının yaş, cinsiyet, alkol ve sigara kullanımı gibi faktörleri de göz önünde bulundurarak yaptığı çalışmada, 25042 psoriasisli hasta incelenerek, 14 çalışmanın meta-analizi yapılmış ve psoriasisli hastalarda MS riskinin sağlıklı popülasyona kıyasla %40 oranında arttığı gösterilmiştir (92).

2.7.3. Psoriasis ve Obezite

OB Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 kg/m²'nin üzerinde olması olarak değerlendirilmekte olup, KVH, tip 2 DM, OUAS ve osteoartrit için risk oluşturmaktadır (93). Erişkinlerde santral OB ve periferik OB olarak iki tipe ayrılarak incelenir. Erkeklerde bel çevresinin 102 cm, kadınlarda ise 88 cm üzerinde olması durumunda santral OB varlığı kabul edilir. Santral OB KVH ve MS ile ilişkilidir (64).

Psoriasisle obezite arasında ilişki ilk kez 1995 yılında Christopher ve Henseler tarafından saptanmıştır (94). Daha sonra da birçok kesitsel çalışmalar ile bu bulgu desteklenmiştir (89,95–97). Armstrong ve ark.'nın yaptığı meta-analizde psoriasis şiddetinin OB ile korele olduğu görülmüştür; hafif şiddette psoriastide OB için tahmini rölatif risk (OR) 1.46 iken, orta-şiddetli psoriastide OB için OR'nin 2.23 olduğu gösterilmiştir (98). Bu bilgileri destekleyen çalışmalarla da OB'nin psoriasis

gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu kanıtlanmıştır (99,100). Ayrıca kilo kaybı ile PAŞİ değerlerinde gerileme elde edilebilmektedir (101).

OB'nin psoriasis tedavisine yanıtı azalttığına dair veriler bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda psoriasis tedavisinde sabit dozda biyolojik ajanlar (örneğin: etanercept, adalimumab, ustekinumab) kullanılmış ve tedavi yanıtının VKİ ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir. İnfliksımab gibi kiloya göre doz ayarlaması yapılabilen biyolojik ajanlarda ise tedaviye yanıtın VKİ'den etkilenmediği kanıtlanmıştır (102,103). Kilo kaybının metotreksat tedavisine yanıtı değiştirmediği yine de normal kilolu kişilere kıyasla obez hastalarda metotreksat tedavisine sekonder yanıtı azlığı riskinin yüksek olduğu izlenmiştir (104).

Psoriasis ve OB ilişkisi incelenirken psoriasisli hastaların sedanter hayat tarzı sürmeyi tercih ettikleri, spor ve aktif yaşam tarzından uzaklaştıkları da gözönünde bulundurulmalıdır. Leino ve ark.'nın yaptığı çalışmada psoriasisli hastaların yaklaşık yarısının spor açısından aktif hayat tarzı sürmedikleri gösterilmiştir (105). Çalışmalarda psoriasisli hastalarda hastalık başlangıç döneminde OB prevalansının artmadığı, OB'nin genellikle psoriasis geliştikten sonra ortaya çıktığı gösterilmiştir (104,106). Sonuç olarak yalnız OB'nin psoriasis değil, psoriasisin de OB riskini arttırdığı düşünülmektedir. Psoriasis tedavisinde kullanılan etanercept, infliksımab gibi anti-TNF ajanların da VKİ'yi yükselttiğine dair veriler bulunmaktadır (107–109). Diğer biyolojik ajan tedavilerinden olan ustekinumab ve konvansiyonel tedavilerden metotreksatın ise VKİ'de istatistiksel anlamlı değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir (107,108).

Psoriasisli viseral adipoz dokunun da arttığı bilinmektedir. Artmış viseral adipoz doku da santral obezite olarak değerlendirilmekte olup, bu durumun subklinik vasküler hastalıkla ilişkili olduğu kabul edilmektedir (110). Viseral adipoz doku artışı psoriasis için önemli bir komorbidite olan NAYKH olarak da klinikte karşımıza çıkmaktadır.

Yalnız erişkin hastalarda değil, pediatrik yaş grubunda da psoriasisle OB arasında doğrusal ilişki bulunmaktadır. Koebnick ve ark.'nın yaptığı çalışmada pediatrik yaş grubunda psoriasisle OB arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (111).

Çalışmada ayrıca pediatrik yaş grubunda da OB'nin eşlik ettiği psoriazisli hastaların hastalık seyirinin daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (112).

2.7.4. Psoriazis ve Hipertansiyon

HT 60 yaş ve üzeri hastalarda sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg, 60 yaş altı hastalarda ise sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg üzerinde olması şeklinde tanımlanmaktadır (113). Psoriazisle HT arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır. Birçok kesitsel çalışmada psoriazisli hastalarda HT prevalansının arttığı gösterilse de geniş hasta sayılı çalışmalarda OB ve sigara gibi risk faktörleri de gözönüne alındığında psoriazis ile HT arasında anlamlı bir ilişki net olarak gösterilememiştir (71,96,114–119). Takeshita ve ark. psoriazis şiddetinin HT kontrolünü ve tedaviye yanıtı etkilediğini göstermiştir (120). Psoriazis tedavisinde kullanılan siklosporinin de HT'yi tetikleyebildiği ve mevcut HT'yi kötüleştirebileceği bilinmektedir (121). Birçok vaka bildiriminde HT tedavisinde kullanılan beta-blokör ve kalsiyum kanal blokörlerinin psoriazisi kötüleştirdiği bildirilmiştir (99,122). Beta-blokörlerin 6 yıldan uzun süre kullanımının psoriazis gelişimi için risk oluşturduğu sonucuna varılmıştır (123).

2.7.5. Psoriazis ve Dislipidemi

DLP varlığı Amerikan Endokrinoloji Derneği tarafından belirlenmiş kriterlere göre, kan açlık lipit değerlerinin normal sınırlar dışında yani total kolesterolün >200 mg/dl, LDL kolesterolün >100 mg/dl, HDL kolesterolün <40 mg, TG'nin >150 mg/dl veya non-HDL kolesterolün >130 mg/dl olması durumunda kabul edilmektedir (124). DLP'nin primer (genetik) ve sekonder (hastalıklar, ilaçlar veya hayat tarzı) olmak üzere pek çok nedeni bulunmaktadır. Uzun süre devam eden DLP'nin KVVH riski olan ateroskleroza neden olduğu bilinmektedir (124).

Yapılan çalışmalarda psoriazisli hastalarda DLP sıklığının arttığı, DLP riskinin ise psoriazis şiddeti ile orantılı olduğu görülmüştür; hafif-orta şiddetli psoriaziste DLP için OR 3.379, şiddetli psoriaziste ise DLP için OR 5.55 olarak

saptanmıştır (125–127). Bu verileri desteklemeyen çalışmalar da mevcuttur. Cohen ve ark. yaptığı 6578 sayıda psoriasis veya PsA'lı hastanın 5471 kişilik kontrol grubuyla karşılaştırıldığı retrospektif vaka-kontrol çalışmasında psoriasisli hastalarda DLP riskinin artmadığı gözlenmiştir; kontrol gruba kıyasla psoriasis hastalarında TG yüksekliği için OR 1, LDL için ise OR 0.9 olarak saptanmıştır (96).

Psoriasis tedavisinde kullanılan asitretin ve siklosporin gibi konvansiyonel ilaçların da DLP'ye neden olabileceği gözönünde tutulmalıdır (121,128).

Psoriasis ve DLP ilişkisi konusundaki kanıtların ışığında psoriasis hastalarında rutin açlık kan lipit değerlerinin (TK, LDL, HDL ve TG) incelenmesi önerilmektedir (129–131).

2.7.6. Psoriasis, İnsulin Rezistansı ve Tip 2 DM

DM, açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl'nin üzerinde, tokluk plazma glukoz değerinin ise ≥ 200 mg/dl'nin üzerinde olması, glikolize hemoglobin (HbA1c) değerinin ise % 6.5 veya üzerinde olması olarak kabul edilmektedir (132). Uzun süreli artmış kan glukozunun göz, böbrek, kalp, periferik sinirler ve kan damarlarını etkileyerek ciddi hedef organ hasarına neden olduğu bilinmektedir (133). Bu komplikasyonlar erken tanı ve uygun tedavi ile önlenilmektedir.

Geniş kapsamlı retrospektif kesitsel çalışmalarda psoriasisli hastalarda DM prevalansının yüksek olduğu, bu ilişkinin psoriasis şiddeti ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (71,126,134,135). Yirmi yedi çalışmanın meta-analizi sonucu kontrol grubuna kıyasla psoriasisli hastalarda tip 2 DM için OR'nin 1.59, hafif-şiddetli psoriasisli hastalarda tip 2 DM için OR'nin 1.53, şiddetli psoraziste ise tip 2 DM için OR'nin 1.97 olduğu görülmüştür (136). Ayrıca psoriasisli hastalarda DM'nin daha agresif seyrettiği ve mikro ve makrovasküler komplikasyonların riskinin ve prevalansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (137–139). Bu veriler gözönünde bulundurulduğunda psoriasisli hastaların DM açısından değerlendirilmesi önerilmektedir (131).

2.7.7. Psoriasis ve Mental Sağlık

Psoriasisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla depresyon ve anksiyete en az 1,5 kat daha sık görülmektedir (140,141). Psoriasisli hastalarda özkıym riskinin de daha yüksek olduğu gösterilmiştir (142,143). Psoriasis tedavisi ile bu hastalarda depresyon ve anksiyete skorları göreceli olarak gerilemektedir (144–147). Tedavi yöntemleri arasında biyolojik ajanların topikal, konvansiyonel tedavi ve fototerapiye kıyasla depresyon üzerine belirgin olumlu etkilerinin olduğu görülmüştür (148).

2.7.8. Psoriasis ve İnflamatuvar Bağırsak Hastalıkları

CH ve ÜK psoriasis ile birlikte görülen en sık İBH'dır (64). İnflamasyon CH'de tüm gastrointestinal traktüsü, ÜK'de ise yalnız kolon ve rektumu etkilemektedir. İBH'nın etyolojisi tam olarak bilinmese de genetik olarak yatkın bireylerde immün sistemin barsak mukozası üzerinde baskın olan hiperreaktivitesi ile oluşukları düşünülmektedir (64).

Psoriasis ve PsA ile İBH arasındaki ilişki birçok çalışmada kanıtlanmıştır (149–152). Çalışmalarda CH oranı kontrol grubunda %0.45 iken, psoriasisli hastalarda %0.92, ÜK oranı ise kontrol grubunda 0.56, psoriasisli hastalarda ise %1.1 olarak saptanmıştır (134). Psoriasis genellikle İBH'dan önce başlar (153). Gelir düzeyi orta ve yüksek olan psoriasisli bireylerde İBH geliştirme riski daha yüksek olarak saptanmıştır (149). Yine de psoriasis ile İBH arasındaki ilişki net olarak anlaşılamamıştır. İBH'da kullanılan anti-TNF ajanların paradoksik psoriaziform döküntüye neden olabileceği, psoriaziste kullanılan anti-IL-17A ajanların ise mevcut İBH'yı kötüleştirebileceği bilinmektedir (64,154–157). Anti-IL-17A ajanlarının İBH'sı olan psoriasisli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (4).

2.7.9. Psoriasis ve Karaciğer Hastalığı

Uzun süreli karaciğer (KC) inflamasyonu fibrozis ve dönüşümsüz KC hasarı ile sonuçlanabilir. Psoriasisli hastalarda en sık görülen ve inflamasyonla sonuçlanabilen KC hastalığı NAYKH'dır (64). NAYKH alkol tüketimi olmaksızın TG'nin hepatositlerde aşırı birikmesi olarak tanımlanmaktadır (158). Hastalığın

şiddetine bağlı olarak basit yağ infiltrasyonu, non-alkolik steatohepatit, ilerleyen ciddi durumlarda ise fibrozis, siroz ve hepatosellüler karsinom gelişebilmektedir (12). NAYKH metabolik sendromun karaciğere sınırlı formu olarak da değerlendirilmektedir (158).

Yaş, cinsiyet ve VKİ bakımından uyumlu kontrol grubu ile karşılaştırıldığında psoriazisli hastalarda NAYKH prevalansının yaklaşık 2 kat yüksek olduğu gösterilmiştir (159). Psoriazis ve NAYKH olan bireylerde elastografi ile KC hasarının değerlendirildiği bir çalışmada ise, hastaların %11'inde belirgin KC fibrozisi saptanmıştır. Bu hastalarda DM prevalansı, alanin amino transferaz enzimi (ALT) ve bel çevresi değerlerini de daha yüksek bulunmuştur (160). Psoriazisli hastalarda kullanılan metotreksatın KC fibrozis gelişim riskini yükselttiği bilinmektedir. Metotreksat tedavisi alan hastalarda, KC fibrozisi gelişme riski RA'lı hastalara kıyasla psoriazisli hastalarda 2 kat daha yüksektir (161).

Psoriazis hastalarında KC hasar mekanizması tam olarak bilinmese de, hepatodermal aks teorisine göre inflamasyonlu deriden salgılanan proinflamatuvar sitokinlerin sistemik dolaşıma geçerek KC'ye etki edebileceği düşünülmektedir. NAYKH'da KC kaynaklı inflamatuvar sitokinlerin sistemik etki ile keratinosit proliferasyonuna da neden olabileceği öngörülmüştür (161).

2.7.10. Psoriazis ve Malignite

Psoriazis ile maligniteler arasında ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar mevcuttur. Psoriazisli hastalarda özellikle lenfopoetik malignansiler (Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma, kutanöz T-hücreli lenfoma), akciğer, orofarinks-larinks, gastrointestinal sistem, pankreas, üriner sistem ve non-melanom deri kanserlerinin (NMDK) daha yüksek sıklıkta olduğu bulunmuştur (162–166). Ayrıca NMDK, akciğer kanseri, lenfoma ve melanom gelişme riskinin psoriazis şiddeti ile doğru orantılı olduğu da gözlemlenmiştir (166,167). Psoriaziste ultraviyole B fototerapisi (UVB), metotreksat ve retinoid kullanımının deri kanseri riskini arttırmadığı, psoralen artı ultraviyole A (PUVA) ve siklosporin tedavisinin ise skuamöz hücreli kanser riskinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (165,168). Günümüzde psoriaziste yaygın kullanılan anti-TNF ajanlarının malignite riski

üzerine etkileri konusunda tartışmalar olsa da, kısa süreli anti-TNF ajanlarının kullanımı ile malignite riskinin artmadığı, uzun süreli (5 yıl ve üzeri) kullanımda ise NMDK için artmış bir risk olabileceği bildirilmiştir (169,170). Günümüzde IL-17, IL-23, IL-12/23 inhibitörlerinin malignite riskini arttırmadığı düşünülmektedir (4). Genel değerlendirmede uzun süreli biyolojik ajan tedavilerinin konvansiyonel tedavilere kıyasla malignite riskini yükseltmediği görülmüştür (171).

2.7.11. Psoriasis ve Renal Hastalık

Psoriastte izlenen HT, vasküler hastalık ve DM gibi komorbiditelerin böbrek üzerine olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir (172,173). Çalışmalarda KBH riskinin psoriasis şiddeti ile korele olduğu gözlemlenmiştir. Şiddetli psoriasisın tek başına böbrek hastalığı için risk faktörü olarak kabul edildiği görülmektedir (172,174). PsA varlığı ise KBH riskini daha da arttırmaktadır (173). Psoriasisli hastalarda glomerülonefrit ve immunglobulin A (IgA) nefropatisinin de daha sık olduğu bulunmuştur (173,175). Rutin tam idrar tahlilinde (TİT) erken aşamada böbrek hasarı saptanamasa da, TİT’de albumin yüksekliği psoriasisli hastalarda subklinik glomerüler hasar göstergesi olarak değerlendirilmektedir (176).

2.7.12. Psoriasis ve Uyku Apnesi

Uyku apnesi uyku siklusu sırasında solunumun spontan durması ve tekrar başlaması ile karakterizedir. OUAS uyku apnesinin ek sık izlenen formu olup, uyku sırasında dil ve yumuşak damak kaslarının gevşeyerek üst havayolu obstruksiyonuna neden olması sonucu oluşmaktadır. Yaklaşık 20-40 saniye devam eden apne epizotları kan oksijenizasyonunda düşüklüğe neden olmaktadır (64).

OB, HT, DM, kronik nazal konjesyon, sigara ve erkek cinsiyetin OUAS için risk faktörleri olduğu bilinmektedir (64). Bu risk faktörlerinden bir çoğu psoriasisle ortak risk faktörleri olduğundan psoriasis ile OUAS ilişkisini değerlendiren çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda psoriasisle OUAS arasında ilişki saptanmasının yanısıra, OUAS riskinin psoriasis şiddeti ile korele olarak arttığı ve PsA’li hastalarda bu riskin daha da yüksek olduğu görülmüştür (177,178). Bir

çalışmada OUAS'ın da psoriasis veya PsA geliştirme riskini arttırdığı gösterilmiştir (179).

Psoriasis tedavisinin OUAS üzerine etkisi ile kısmı çelişkili veriler olsa da, sistemik tedavinin uyku kalitesini %15 oranında düzelttiği, ağrı eşliğini düşürdüğü ve çalışma verimliliğini artırdığı gösterilmiştir (180,181).

2.7.13. Psoriasis ve KOAH

KOAH pulmoner alveoler hasar sonucu oluşmaktadır. İnflamasyon ve skar sonucu oluşan elastisite kaybı nedeniyle oksijen (O₂) ve karbondioksit (CO₂) difüzyonu azalmaktadır. Risk faktörleri arasında en sık olarak sigara kullanımı, astım ve kronik akciğer enfeksiyonları yer almaktadır (182).

Yapılan meta-analizde psoriasisli hastalarda KOAH için OR 1.90 olarak saptanmıştır (183). Psoriasisin KOAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (184). Çalışmaların çoğunda KOAH riskinin psoriasis şiddeti ile orantılı olarak arttığı da gözlenmiştir (183,184). KOAH'lı hastalarda psoriasis varlığının yaşam süresini kısalttığı saptanmıştır (184).

2.8. Psoriasis Komorbiditeleri ve Genetik

Psoriazise yatkınlığa neden olan genlerin bazılarının aynı zamanda metabolik hastalıklara yatkınlıktan da sorumlu olduğu bilinmektedir. Örneğin PSORS2, PSORS3 ve PSORS4 aynı zamanda MS, tip 2 DM, ailesel hiperlipidemi ve kardiyovasküler hastalıklar için de yatkınlık oluşturmaktadır (185–189).

Genom boyu asosiasyon çalışmaları sonucu psoriazise neden olabilen çok sayıda yeni tek nukleotid polimorfizmleri (TNP) saptanmıştır. TNP'ler genetik varyasyonun en sık rastlanan formu olup deoksiribonükleik asidin (DNA) tek nukleotidin değişimi sonucu oluşmaktadır. Bu polimorfizmlerin bazıları etkilenmiş genin aktivitesini bozarak hastalıklara yatkınlıklara neden olabilmektedir. Psoriasis gelişimini tetikleyen TNP'lerin bir kısmının aynı zamanda MS, DM, OB, CH, ÜK, PsA, RA ve ankilozan spondilit gibi inflamatuvar hastalıklara da yatkınlık

oluşturduğu saptanmıştır (21,22,190). Fonksiyonu tam belli olmayan, psoriazisle ilişkili olan CDKAL1 geninin de CH ve tip 2 DM'ye yatkınlık oluşturduğu da düşünülmektedir (191). KVH için risk faktörü olan apolipoprotein E4 (ApoE4) geninde değişikliklerin de kronik plak tip psoriaziste ve guttat psoriazisli hastalarda kontrol gruba kıyasla arttığı gösterilmiştir (192).

Psoriazisin komorbiditelerle ilişkisini açıklayabilecek antitelere biri de epigenetiktir (193). Epigenetik DNA'nın baz diliminde her hangi bir değişiklik olmaksızın, gen ifadenme biçiminin değişmesidir (194). Epigenetik modifikasyon dış ortamın değişmesi ile yani çevresel faktörlerin etkisi ile kazanılmakta ve yeni nesillere de aktarılabilmektedir. Psoriaziste epigenetik regülasyonun DNA metilasyonu, histon modifikasyonu, gen ekspresyonunun mikroRNA'larla regülasyonu sonucu olduğu düşünülmektedir (25,195). Bu yolların tanımlanması ile gelecekte yeni ilaçlar geliştirilebileceği öngörülmektedir (17).

2.9. Psoriazis Tedavisi

Psoriazis tedavisini düzenlerken en önemli parametre hastalık şiddetidir. Hafif plak tip psoriaziste topikal tedavi veya dirençli durumlarda fototerapi uygulanmaktadır. Orta şiddetli plak psoriaziste ise sistemik konvansiyonel ilaçlar, biyolojik ajanlar veya kombinasyon tedaviler tercih edilmektedir (51).

2.9.1. Topikal Tedavi

Psoriazis hastalarının çoğu hafif şiddetli sınırlı hastalığa sahiptir. Bu hastalarda topikal tedavi yeterli olmaktadır (11). Topikal tedavi tek başına veya şiddetli hastalıkta sistemik ajanlar ve fototerapi ile kombine şekilde kullanılabilir. Topikal tedavi olarak kortikosteroidler, D vitamini analogları (kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol), retinoid türevleri (tazaroten), topikal kalsinörin inhibitörleri (pimekrolimus ve takrolimus), salisilik asit, antralin kullanılmaktadır. Psoriaziste birinci seçenek topikal tedaviler kortikosteroidler, D vitamini analogları, kalsinörin inhibitörleri ve tazarotendir. İkinci seçenek tedavide ise salisilik asit ve antralin denenebilmektedir. Destekleyici tedaviler içerisinde nemlendiricilerin de

kullanılması önerilmektedir (51).

2.9.1.1. Topikal Kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidler hafif şiddetli ve lokalize psoriasis tedavisinde ilk basamakta kullanılan ilaçlardır (51). Topikal kortikosteroidler vazokonstriktif etkilerine göre Stroughton-Cornell sınıflandırılması ile değerlendirilir ve yedi sınıfa ayrılırlar. (196). Antiinflamatuvar, antiproliferatif, immünsüpresif ve vazokonstriktif etkileri mevcuttur. Bu etkileri hücre içi reseptörlere bağlanarak birçok sitokin kodlanmasından sorumlu genlerin transkripsiyonunu düzenleyerek sağlamaktadırlar (51).

Tedavi süresi, topikal kortikosteroidin potans ve formülasyon seçimi, hasta yaşı, hastalığın şiddeti ve lezyon lokalizasyonuna bağlı olarak değişmektedir. Yüz ve intertriginoz bölgelerde ve bebeklerde tedavi kısa süreli ve aralıklı olarak uygulanmalı, düşük potanslı kortikosteroidler tercih edilmelidir. Kronik kalın plakları olan erişkin hastalarda ise orta ve güçlü sınıftaki kortikosteroidler seçilmelidir. Topikal kortikosteroidler günde bir veya iki kez kullanılabilir. Diğer topikal ve sistemik ilaçlar ve fototerapi ile kombine edilebilirler. Çok güçlü veya güçlü potansta kortikosteroidler 2-4 haftadan uzun süre kullanılmamalıdır, lezyon kontrolü sağlandıktan sonra haftada 1-2 kez daha düşük potansli topikal kortikosteroidlerle tedaviye devam edilmesi gerekmektedir (197). Meta-analizlerde psoriasisde topikal kortikosteroidlerin kesintisiz kullanımda en fazla 8 hafta, aralıklı kullanımda ise 52 haftaya kadar kullanılabileceği belirtilmektedir (198).

Çalışmalarda topikal kortikosteroidlerin sıklıkla kısa dönem etkinlikleri değerlendirilmiştir. Uzun dönem etkinlik ve güvenlik verileri sınırlıdır (51). Tedaviye yanıtta topikal kortikosteroidlerin potansının yanısıra formülasyonun seçimi ve oklüzyon uygulanıp uygulanmaması da önemli etkiler oluşturur. Oklüzyon varlığı ile 5. sınıf bir kortikosteroid olan flurandrenolid'in sınıf 1 etkinliğe ulaştığı bilinmektedir (199). Topikal kortikosteroidlerin başlıca yan etkileri atrofi ve sistemik emilim riskidir. Bunun yanısıra lokal kullanımda topikal kortikosteroidler telenjiektazi, stria, purpura, rozasea ve kontakt dermatite neden olabilmektedir.

Sistemik emilim sonucu ise Cushing sendromu, nadiren femur başı avasküler nekrozu, glokom, katarakt, intraoküler basınç artışı izlenebilmektedir (196).

2.9.1.2. D Vitamini Analogları

Sentetik D vitamini analogları olan kalsipotriol, kalsitriol ve takalsitol 1990'lardan itibaren psoriasis tedavisinde kullanılmaktadır (200). Bu ilaçlar etkilerini D vitamini reseptörlerine bağlanarak keratinosit proliferasyonu ve farklılaşmasının inhibisyonu üzerinden sağlamaktadırlar (201). Tekli kullanımda günde iki kez kullanılsa da, etkin kullanım için topikal kortikosteroidlerle kombinasyonları önerilmektedir. Kombinasyon tedavisinde hafta içi D vitamini analogu, hafta sonu ise topikal kortikosteroid uygulanması önerilmektedir. Topikal kortikosteroidlerle birlikte kullanımda tedavi etkinliğini artırıp, kortikosteroidlerin atrofi gibi uzun dönem yan etkilerini azaltmaktadırlar (197). UVA ile inaktive oldukları için UVA uygulamasından önce kullanılmaması gerekmektedir (201). UVB ile kombinasyonda ise kullanılabilir. En sık rastlanan yan etkisi lezyonel ve perilezyonel iritasyon olup sistemik yan etkileri oldukça nadirdir. Böbrek yetmezliği ve kalsiyum metabolizma bozukluklarında dikkatli kullanım önerilmektedir (51).

2.9.1.3. Tazaroten

Tazaroten keratinosit hiperproliferasyonu, farklılaşması ve inflamatuvar belirteçlerin salınımını azaltarak antipsoriatik etki göstermektedir (201). Günde 1 kez kullanımı önerilmektedir. Lokal iritasyon sık izlendiğinden sadece lezyon üzerine uygulanmasına dikkat edilmelidir. İritasyonu azaltmak amacıyla güneşli kullanım, topikal kortikosteroid ve nemlendiricilerle kombinasyon, 30-60 dakika gibi kısa süreli kullanım yöntemleri de uygulanmaktadır (26).

2.9.1.4. Topikal Kalsinörin İnhibitörleri

Topikal kalsinörin inhibitörleri olan takrolimus ve pimekrolimus 2 yaş üstü çocuklar ve erişkinlerde atopik dermatitte sık kullanılmaktadır. Psoriaziste ise yüz ve intertriginoz alanlarda sık kullanılmaktadır. Başta IL-2 olmak üzere birçok

proinflatuvar sitokinin salınımını baskılayarak etkilerini sağlamaktadır (1). Günde iki kez kullanılması önerilmektedir. Kaşıntı ve yanma gibi yan etkiler izlenebilir. Bu yan etki takrolimusta daha sık görülür. UV ile kombinasyonda karsinojenite riskinde artış olduğundan fototerapi alan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır (51).

2.9.1.5. Topikal Salisilik Asit

Salisilik asit keratolitik özelliğinden dolayı psoriasis tedavisinde uzun süredir kullanılmaktadır. Keratolitik etkisini stratum korneum tabakasındaki pH'yı düşürerek ve keratinositler arasındaki bağlantıları azaltarak sağladığı düşünülmektedir (202). Sıklıkla topikal kortikosteroidlerle kombinasyonla kullanılmaktadır. Salisilik asit keratolitik etkisiyle korikosteroitlerin emilimini böylece tedavi etkinliğini arttırmaktadır. UV'yi filtre edici özelliğinden dolayı fototerapiden önce kullanılmamalıdır (1). KC ve böbrek yetmezliği olanlarda, sistemik salisilat kullananlarda, uygulanan vücut yüzey alanı %20'nin üzerinde olan bireylerde sistemik toksisite gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (51).

2.9.1.6. Gebelikte ve Pediatrik Dönemde Psoriasis Tedavisi

Gebelik ve laktasyon dönemindeki psoriasisli hastalarda psoriasis tedavisinde ilk seçenek olarak nemlendiriciler ile birlikte topikal kortikostroidler düşünülmelidir. Topikal kortikosteroid, topikal kalsipotriol, topikal kalsinörin inhibitörleri ve antralinin gebelik kategorisi C olarak belirlenmiştir. Tazarotenin ise gebelik kategorisi X'tir ve gebelikte kullanımı kontrendikedir.

Pediarik yaş grubunda psoriasisin topikal tedavisinde kortikosteroidler ve kalsipotriol sık kullanılmaktadır. Topikal kalsinörin inhibitörlerinin ise pediatrik yaş grubunda güvenli kullanımı ile ilgili vaka bildirimleri mevcuttur. Antralinin çocuklarda dikkatli kullanılmalı, sistemik emilim ve toksisite riski bakımından ise salisilik asit tedavisinden kaçınılmalıdır (51).

2.9.2. Fototerapi

Fototerapi hafif şiddetli psoriaziste tek başına veya topikal kortikosteroidlerle kombine edilerek birlikte kullanılabilir. Etki mekanizması antiproliferatif, antiinflamatuvar, immünsüpresif ve immünmodülator etkisine dayanmaktadır (203). Psoriasis tedavisinde fototerapide UVB (dar ve geniş band) ve UVA [duyarlandırıcı olan psoralenle birlikte (PUVA)] kullanılabilir.

UVB tedavisine başlamadan önce hafif eriteme yol açan en düşük doz, minimal eritem dozu (MED) belirlenmelidir. Yanık oluşumu riskini azaltmak için tedaviye MED'in %35-70'i dozda başlanması gerekmektedir (204). Tedavi dozu ayrıca deri tipine göre de belirlenebilmektedir (10). UVB tedavisi sırasında en yüksek derecede eritem 24 saatten kısa sürede oluştuğundan her başarılı tedavi sonrası doz yükseltimi yapılabilmektedir. Tedavi ile saptanabilir düzeyde minimal eritem (eritemojenik doz) sağlandığında doz artışı durdurulur. Deri tiplerine göre ulaşılabilir maksimum dozlar değişmektedir; deri tipi 1 ve 2 için bu doz 2000 mJ/cm² iken, deri tipi 3 ve 4 için eritemojenik doz 3000 mJ/cm² , deri tipi 5 ve 6 için 5000 mJ/cm²'dir. Psoriaziste etkin yanıt için tedavi haftada 2-3 kez uygulanmalıdır. Tedavi etkinliği 4-6 haftada bir değerlendirilmektedir. UVB ile hayat boyu tedavi 350 seansı aşmamalıdır. 200 seanstan fazla fototerapi alan hastalarda deri kanserleri açısından rutin muayene hayat boyu devam etmelidir (14).

Fototerapinin psoriasis tedavisinde kullanılan konvansiyonel ilaçlardan siklosporin ile kombinasyonu kontrendike iken, metotreksat ve asitretinle birlikte kullanılabilir. Biyolojik ajan kullanan psoriasisli hastalarda ise dirençli vakalarda fototerapinin kısa süreli kullanıldığına dair bildiriler yayınlanmaktadır (51).

UVB tedavisi gebelik ve emzirme döneminde uygulanabilir, pediatrik hastalarda düşük doz ve daha kısa süreli olarak 12 yaş ve üzerinde kullanılabilir.

PAŞİ'nin yüksek olduğu veya dar band UVB (dbUVB) tedavisine yanıtın olmadığı durumlarda tedavide PUVA tercih edilebilir (204). Uzun dönem yan etkileri göz önünde bulundurulduğunda PUVA'nın psoriasisin idame tedavisinde kullanımı

önerilmemektedir (204). PUVA tedavisinde bir duyarlandırıcı olan psoralen oral yolla veya topikal olarak uygulanabilir. UVB tedavisinde olduğu gibi PUVA’da da başlangıç dozu deri fenotipine göre değişmekte olup, doz artışı da deri fenotipine göre ayarlanmaktadır (205). Eritem, ödem, yanık ve bül oluşumu, kaşıntı, ağrı, fototoksik reaksiyon, fotoonikoliz, subungual hemoraji, tırnak pigmentasyonu, follikülit, bulantı, kusma ve baş dönmesi gibi akut etkilerin yanı sıra katarakt gelişimi, aktinik keratoz, lentigo, fotoyaşlanma, deri karsinomu gelişimi gibi kronik yan etkileri de mevcuttur. PUVA topikal tedavilerden kortikosteroidler, antralin, kartan ve kalsipotriolle kombine olarak kullanılabilir. Asitretinle kombine edilebilir. Metotreksat, siklosporin gibi diğer konvansiyonel ilaçlar ve biyolojik ajanlarla kombinasyonu ise genel olarak önerilmemektedir (51).

PUVA gebelik ve emzirme döneminde kontrendikedir. Geriatrik yaş grubunda ise çoklu ilaç kullanımı gözönünde bulundurularak PUVA yerine UVB kullanılması tercih edilmelidir (51).

2.9.3. Psoriazisde Sistemik Tedavi

Orta ve şiddetli psoriazis tedavisinde ve topikal tedavilere yanıtız olgularda psoriazis sistemik olarak uygulanan tedaviler ile takip edilmelidir.

2.9.3.1. Metotreksat

Metotreksat bir folik asit analogu olup antiproliferatif ve antiinflamatuvar etkiye sahiptir (206,207). Monoterapi olarak veya fototerapi ve biyolojik ajanlarla kombine edilerek kullanılmaktadır. Diğer konvansiyonel ilaçlardan siklosporine kıyasla etkisi daha geç başlasa da, iki ilacın etkinliği arasında anlamlı bir fark bulunmadığı bilinmektedir (51). Tedavi öncesi hastalarda tam kan sayımı, kan biyokimyası, akciğer grafisi, KC ultrasonu (USG), hepatit açısından viral serolojik belirteçler, beta insan koryonik hormon (beta-hCG), tüberkülin cilt testi (PPD) ve yapılabilirse kauntiferon değerlerine bakılmalı, takipler sırasında aralıklarla rutin değerler kontrol edilmelidir. Metotreksat haftada tek doz, oral veya subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır. 5-10 mg/hafta doz ile başlanıp, klinik yanıt

göre 7,5-25 mg/hafta idame dozunda devam ettirilir. Alkol tüketimi, kronik KC hastalığı (örneğin: NAYKH), DM, OB, hiperlipidemi, hepatotoksik ajanlara maruz kalma durumlarında metotreksat dikkatli kullanılmalı, ilk seçenek olarak önerilmemelidir. Bulantı, kusma, stomatit, baş ağrısı, ateş, hepatotoksisite, kemik iliği supresyonu, nefrotoksisite gibi yan etkileri bulunmaktadır. Tedaviye folik asit eklenmesi etkinliği etkilemeden gastrointestinal yan etkileri ve toksisiteyi azaltmaktadır (51). Gebelik kategorisi X olup, metotreksat kullanan kadın ve erkeklerde ilaç kesildikten 3 ay sonrasına kadar kontrasepsiyon önerilmesi gerekmektedir (208).

2.9.3.2. Siklosporin

Siklosporin sistemik kalsinörin inhibitörü olup, immünsupresif etkiye sahip bir ajandır. T hücre aktivasyonunu engelleyerek dolaylı yoldan keratinosit proliferasyonunu durduğu düşünülmektedir (209). Psoriasis başlangıç tedavisinde önerilen başlangıç dozu 2.5 mg/kg/gündür. Gerekirse ikinci haftadan itibaren doz 0.1-0.5 mg/kg olacak şekilde artırılabilir. En fazla 12 hafta etkili dozda kullanılıp, doz azaltılarak kesilmesi önerilir, kesintisiz olarak 6 aydan uzun süre kullanımı önerilmemektedir. Kümülatif tedavinin 2 yılı geçmemesine de dikkat edilmelidir (51). Gebelik kategorisi C olup, şiddetli püstüler psoriastide kar-zarar oranı gözeticilerle kullanılabildiğine dair veriler mevcuttur (210). Pediatrik yaş grubunda erişkinlerden daha yüksek olarak 3.5 mg/kg/gün dozda kullanılabilir. Güçlü immünsupresif etkisinden dolayı kombinasyon tedavisi önerilmemektedir. Fototerapi ile kombinasyonu da bu açıdan kontrendikedir. En önemli yan etkisi nefrotoksisite ve HT olup, bu açıdan hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir. Obez, hipertansif ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılmamalıdır. Hiperlipidemi, jinjaival hiperplazi, hipertrikoz, bulantı, kusma, karın ağrısı gibi diğer yan etkiler de görülebilir (51).

2.9.3.3. Asitretin

Asitretin psoriastide ilk kullanılan retinoid olan etretinatın analogudur. Etki

mekanizması tam olarak bilinmese de, antipsoriatik etkiyi keratinosit proliferasyonu ve VEGF yapımını baskılayarak, keratinosit farklanmasını sağlayarak yani anti-inflamatuvar ve immünmodülatör yollar ile sağladığı düşünülmektedir (211). Psoriaziste kullanılan diğer ajanlardan farklı olarak immünsupresif ve sitotoksik özelliğe sahip değildir. Tedavi öncesi tam kan sayımı, kan biyokimyası, açlık kan şekeri, açlık lipit değerleri, beta-hCG bakılmalıdır. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) yüksekliği ve hiperlipidemi gibi yan etkileri nedeniyle tedavi sırasında bu değerler aralıklı olarak kontrol edilmelidir. Başlangıçta ≤ 25 mg/gün dozda başlanıp, 2 haftada bir doz yükseltimi yapılarak keylit ve deri kuruluğu gibi yan etkilerine göre 0.3-0.5 mg/kg/gün veya 25-50 mg/gün doza ulaşılmalıdır (51). Klinik yanıtın artırılması için tedaviye topikal kortikosteroidler de eklenebilir. Asitretin fototerapi ve diğer biyolojik ajanlarla kombine olarak kullanılabilir. Metotreksat ve siklosporinle kombinasyonu hepatotoksisite ve yan etki artışı riski nedeniyle önerilmemektedir (212). Gebelik kategorisi X olup, ilaç bırakıldıktan sonraki 3 yıl boyunca da kontrasepsiyon sağlanmalıdır (213). Laktasyon döneminde de süte az miktarda geçebilmesi nedeniyle Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımı önerilmemektedir (51).

2.9.3.4. Psoriazis Tedavisinde Biyolojik Ajanlar

Türkiyede psoriazis tedavisinde biyolojik tedavide kullanılan ajanlardan anti-TNF'ler (etanercept, sertolizumab, adalimumab, infliksimab), anti-IL12/23 etkili ajan (ustekinumab) ve anti-IL-17A etkili ajan (secukinumab) onaylı olarak kullanılabilir. Bu ajanlardan farklı olarak anti-IL-23 ajanlar da psoriazis tedavisinde yurt dışında onaylı olarak kullanımdadır. Genel olarak tüm biyolojik ajanlar için tedavi öncesi tam kan sayımı, kan biyokimyası, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein, TİT, hepatit açısından viral seroloji, kuantiferon değerleri incelenmeli, PPD yapılmalı ve akciğer grafisi ile hastalar değerlendirilmelidir. Takiplerde hastalar enfeksiyon, malignite açısından sorgulanmalı, hepatit ve tüberküloz reaktivasyonu açısından bulgular sorgulanmalıdır (51). Özellikle kronik hepatit B ve C enfeksiyonu olan hastalar, HBV DNA ve HCV RNA değerlerinin takibi ile reaktivasyon açısından değerlendirilmeli, gastroenteroloji bölüm önerileri

ile, gerekli görüldüğünde ise antiviral tedavi başlanarak hastaların biyolojik tedavilere başlaması önerilmektedir. Biyolojik ajan kullanımı ile malignite riskini değerlendiren uzun dönem çalışmalar eksik olduğundan, bu ajanların kullanımı ile ilişkili olarak gelişebilecek malignite riski dışlanamamaktadır (208). Solid organ malignite hikayesi olan kişilerde 5 yılı geçen tam remisyon süresi varlığında biyolojik tedavilerin kullanılabileceği bildirilmektedir, hematolojik ve lenfoid kanserlerde remisyon elde edilse de kullanımları konusunda yeterli veri bulunmadığından ortak bir görüş belirtilmemektedir (51).

Etanercept TNF- α 'nın hücre yüzey reseptörleri ile etkileşimini yarışmalı olarak baskılayan rekombinant insan reseptör füzyon proteinidir (214). Psoriasis tedavisinde induksiyon dozu olarak 0-12 hafta arasında haftada 2x25 veya 2x50 mg şeklinde başlanmaktadır. 12. haftada PAŞİ'de %75 yanıt elde edilmesi durumunda idame tedavisinde 2x25mg/hafta veya 50 mg/hafta dozda kullanılmaktadır. 12. haftada PAŞİ 75 yanıtı elde edilmemesi ancak minimum PAŞİ 50 yanıtı alınması durumunda ise 2x50 mg/hafta dozunda tedaviye devam edilmesi önerilir. Etanercept subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmakta olup, aralıklı tedavide de etkin bulunmuştur (208). Diğer anti-TNF ajanlar gibi etanercept de evre 3 ve 4 konjestif kalp yetmezliğinde (KKH), kendisinde veya 1.dereceli akrabalarında demiyelinizan hastalık öyküsü olan hastalarda kullanılmamalıdır. Ayrıca anti-TNF kullanımı ile tuberküloz reaktivasyon riskinin olduğu da gözönünde bulundurulmalıdır. Tedavi sırasında etkinliğinin artırılması için metotreksat ile kombinasyon yapılabilir (51). Asitretinle kombinasyonda asitretinin tek başına kullanımından daha etkili olduğu ve ek toksisitenin izlenmediğini gösteren bir çalışma mevcuttur (215). Dirençli vakalarda kısa süreli dbUVB ile kombine edilebilir (216). Siklosporinle kombinasyonu ise önerilmemektedir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından 4 yaş ve üzeri hastalarda pediatrik psoriasis endikasyonu ile onaylanmıştır.

İnfliksimab TNF- α antagonisti olan fare ve insan kimerik antikorudur, hem çözünebilir hem de membrana bağlı TNF- α 'ya bağlanarak etkisini bloke eder (217). İnfliksimab ile tedaviye hızlı yanıt alınmaktadır. İnfliksimab kilogram başına 5 mg olarak hesaplanarak 0., 2. ve 6. haftalarda induksiyon tedavisi verilerek başlanır, sonrasında ise her sekiz haftada bir tekrarlanan idame tedavisi şeklinde uygulanır.

Artrit varlığında ve tedavi etkinliğini artırmak, antikor gelişim riskini azaltmak amaçlı olarak metotreksat ile kombine edilebilir. Siklosporin ile kombinasyonu önerilmemekte olup retinoidlerle beraber kullanımına dair deneyimler sınırlıdır (51). Diğer biyolojik ajanlarla birlikte kombinasyonu enfeksiyon riskini artırdığı için önerilmemektedir (208).

Adalimumab TNF- α antagonisti olan insan monoklonal antikorudur olup subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır (170). Psoriasis tedavisinde ilk uygulamada 80 mg ve 1 hafta sonra 40 mg ile induksiyon yapıldıktan sonra her iki haftada bir 40 mg ile idame tedavisi devam ettirilmektedir. En sık gözlenen yan etki enjeksiyon bölgesinde ağrı ve kızarıklılıktır. Bunun yanısıra ÜSYE, sinüzit, baş ağrısı ve nadiren morbilliform erüpsiyon gibi yan etkiler de izlenebilmektedir (51). Tedavi sırasında etkinliğin artırılması için düşük doz metotreksat ile kombine edilebilir (218). FDA tarafından psoriaziste 4 yaş üzeri çocuklarda kullanımı onaylanmıştır.

Sertolizumab pegol humanize monoklonal antikorun antijen bağlayıcı fragmanı (Fab) olup, TNF- α 'nın hem çözünür hem de membrana bağlı formlarına bağlanabilmektedir. Rekombinan yapıdadır. Polietilen glikol ile pegilize edilmiştir. Bu özelliği sayesinde ilaç inflamasyondan zengin bölgeye daha kolay ulaşmakta ve orada daha uzun süre kalabilmektedir. Diğer anti-TNF ajanlardan farklı olarak sertolizumab pegol'da Fc bölgesi bulunmamaktadır. Bu özelliği sayesinde sertolizumab pegolun plasental transferi oldukça azdır, bu nedenle gebelikte de kullanılabilir. Ayrıca sertolizumab pegol TNF molekülüne bivalent değil, monovalent bağlanmaktadır. Böylece immün kompleks oluşumu ve nötrofil degranülasyonunu göreceli olarak azalmaktadır. Tedavide iki hafta aralıklarla 400 mg dozda subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanmaktadır.

Ustekinumab tamamen insan IgG1 rekombinan monoklonal antikorudur olup IL-12 ve IL-23 sitokinlerine ait ortak p40 alt birimine bağlanarak etki göstermektedir (219). Tedavi dozu vücut ağırlığına göre ayarlanmaktadır. Ustekinumab 100 kg altındaki psoriasisli hastalara 45 mg, 100 kg üzerindeki bireylere ise 90 mg dozda subkutan uygulanmaktadır. 0. ve 4. haftalardaki induksiyon dozu sonrası her 12 haftada bir idame doz ile tedaviye devam edilir (208). Diğer immünsüpresif ajanlar ve fototerapi ile birlikte uygulandığı durumlarda etkinlik ve güvenliliği değerlendiren

alışmalar yetersiz olduğundan kombinasyonlarda dikkatli olunmalıdır (219,220). FDA tarafından 12 yaş ve üzeri pediatrik hastalarda kullanımı onaylanmıştır.

IL-17A inhibitörleri olan ixekizumab, brodalumab ve sekukinumab da FDA tarafından psoriasis tedavisinde kullanımı onaylanmış biyolojik ajanlardır (221). Türkiye'de ise psoriasis tedavisinde bu ajanlardan sadece sekukinumab onay almıştır. Anti-IL-17A ajanlarının İBH'sı olan psoriasisli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (4).

Sekukinumab IgG yapıda insan monoklonal antikoru olup IL-17 reseptörü ile IL-17A etkileşimini inhibe etmektedir (157). Subkutan enjeksiyon yoluyla 0., 1., 2.,3., ve 4. haftada uygulanan indüksiyon dozu sonrası 4 haftada bir idame dozu ile tedaviye devam edilmektedir. Vücut kilosundan bağımsız olarak 300 mg dozda uygulanmaktadır (51). Etkinliği hızlı ve yüksektir. En sık görülen yan etkisi ÜS YE olup, herpes labialis, rinore, diyare, kandidiyasiz, otitis eksterna, nötropeni, konjunktivit ve ürtiker de izlenebilir (222). PsA ve ankilozan spondilitli hastaların tedavisinde kullanılırken metotreksatla kombinasyonunda herhangi bir etkileşim saptanmamıştır (223).

İxekizumab IgG4 yapıda insan monoklonal antikoru olup 2016 yılında FDA tarafından psoriaziste kullanımı onaylanmıştır. Psoriasis tedavisinde ixekizumab 0. haftada 160 mg, 2., 4., 6., 8., 10., ve 12. haftada 80 mg, sonrasında ise her 4 haftada bir 80 mg dozda kullanılmaktadır. İxekizumab subkutan uygulanmaktadır. En sık görülen yan etkisi nazofarenjit, ÜS YE, enjeksiyon yeri reaksiyonu, artralji ve baş ağrısı olarak bildirilmiştir (221).

Brodalumab anti-IL-17A özellikli insan monoklonal antikoru olup 2017 yılında FDA tarafından psoriaziste kullanımı onay almıştır. En sık görülen yan etkileri nazofarenjit, ÜS YE, artralji ve baş ağrısıdır. Psoriasis tedavisinde 0. 1. ve 2. haftada 210 mg indüksiyon dozu sonrası 2 haftalık aralıklarla 210 mg dozda idame tedavisinde kullanılmaktadır (221). Brodalumab kullanımı sırasında gözlenen özkıym vakaları nedeni ile hastaların özel bir psikiyatri veri tabanına kayıtlı olmaları ve bu yan etki bakımından gözlenerek ilacı kullanmaları gerekmektedir.

Anti-IL-23 ajanlardan tildrakizumab 2018 yılında, guselkumab ise 2019 yılında

FDA tarafından psoriasis tedavisinde kullanım için onay almıştır. Diğer anti-IL-23 ajan olan risankizumab ise onay aşamasındadır. Hem tildrakizumab hem de guselkumab insan monoklonal antikoru olup IL-23'ün p19 alt birimini hedeflemektedirler. Tildrakizumab 0 ve 4. haftada 100 mg, sonrasında ise her 12 haftada bir 100 mg dozda kullanılmaktadır. Guselkumab ise 0 ve 4. haftada 100 mg uygulama sonrası her 8 haftada bir 100 mg idame dozunda uygulanmaktadır. En sık görülen yan etkileri nazofarenjit, ÜSYE, diyare, enjeksiyon yeri reaksiyonlarıdır (221).

2.9.4. Tedavilerinin Psoriasis Komorbiditeleri Üzerine Etkisi

Psoriastte kullanılan geleneksel ilaçların yan etkileri nedeniyle dislipidemi, HT, glukoz intoleransı, hiperhomosisteinemi gibi metabolik komorbiditelere olumsuz etki etmekte olduğu bilinmektedir (224).

Geleneksel ajanlardan olan metotreksat KC değerlerinde bozulmaya, ALT ve AST değerlerinde yükselmeye, hepatik steatoza, KC fibrozisine ve siroza neden olabilmektedir (51). Metotreksat tedavisi alan obez psoriasisli hastalarda NAYKH ve hepatik fibrozis riski artmaktadır (225). Bazı çalışmalarda ise psoriasis ve RA'li hastalarda folat takviyesi ile birlikte metotreksat kullanımının kardiyovasküler hastalık riskini düşürdüğü gösterilmiştir (226). Başka bir çalışmada anti-TNF ajan, IL12/23 inhibitörü, metotreksat, siklosporin ve asitretin kullanan psoriasisli hastalar MKVO riskleri açısından karşılaştırılmış, anti-TNF kullanan grupta MKVO riskinde belirgin azalma olduğu izlenmiştir. Bu çalışmada metotreksatın MKVO riski üzerine etkisi değerlendirildiğinde ise, siklosporin, asitretin gibi geleneksel ilaçlar ve IL12/23 inhibitörü kullanan gruba kıyasla metotreksat kullanan hastalarda MKVO riski daha düşük saptanmıştır (227,228).

Diğer bir geleneksel tedavi yöntemi olan asitretin mukokütanöz yan etkilerinin yanısıra KCFT'de yükselmeye ve hiperlipidemiye neden olabilmektedir (128). Hiperlipidemi yüksek dozlarla tedavide sık izlenmekte olup, gerektiğinde tedaviye statinler eklenebilmektedir.

Siklosporinin en önemli yan etkilerinden biri nefrotoksisitedir. Böbrek

yetmezliği veya GFR'nin düşük izlendiği durumlarda tercih edilmemelidir. Siklosporin bağımlı böbrek hasarının teşhisinde serum kreatinin değerleri veya sabah erkenden bakılan arteriyal kan basıncı değerleri kullanılabilir (229,230). Özellikle yaşlı hastalarda siklosporin dikkatli kullanılmalıdır, HT olan hastalarda ise siklosporin kontendikedir (51). Siklosporin tedavisi ayrıca hiperlipidemiye neden olabilmektedir (121).

Anti-TNF'lerle uzun süreli tedavi ile insulin rezistansında düzelme, uzun süreli etanersept kullanan hastalarda ise yalnız insulin rezistansında değil MS'in birçok komponentinde de iyileşme olduğu gösterilmiştir (231–233). Anti-TNF'ler klasik kardiyovasküler risk faktörlerini azaltmanın yanısıra bağımsız olarak subklinik ateroskleroz progresyonunu da önlemektedir; karotis plakların progresyonunu ve aortik vasküler inflamasyonu azaltmaktadır, damarlardaki intima media kalınlığı, koroner akım rezervi, nabız dalgası hızı üzerine olumlu etki göstermektedir (234–238). Yapılan bir retrospektif kohort çalışmada sistemik konvansiyonel tedavi, fototerapi ve topikal tedavi alan gruba kıyasla anti-TNF kullanan psoriasis hastalarında, MI riski daha düşük izlenmiştir; anti-TNF alan grupta MI insidansı 3.05/1000 iken, sistemik konvansiyonel ilaç veya fototerapi alan grupta MI insidansı 3.85/1000, sadece topikal tedavi alan grupta ise MI insidansı 6.75/1000 olarak saptanmıştır (239). Anti-TNF ajanların MKVO riski üzerine etkisi ile ilgili yapılan karşılaştırmalı çalışmada ise anti-TNF kullanan grupta MKVO riskinin metotreksat kullanan gruba kıyasla daha düşük olduğu saptanmıştır (240). Yirmi dört aylık takip sırasında anti-TNF grubunda MKVO riskinde %11 azalma izlenmiştir. MKVO riskinde düşüşün anti-TNF'lerin kümülatif etkisi sonucu olduğu sonucuna varılmıştır.

Psoriasisde kullanılan anti-IL-17 ajanların mevcut İBH'yı kötüleştirebileceği ve bazı olgularda yeni İBH oluşumunu tetiklediği gösterilmiştir. Bu nedenle anti-IL-17 ajanlarının İBH'sı olan psoriasisli hastalarda kullanılmaması önerilmektedir (4).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı poliklerine başvuran plak psoriazisli 18 yaş üstü hastalar ile yapılan kesitsel tanımlayıcı bir klinik araştırma olarak yürütülmüştür.

3.1. Çalışmaya kabul edilme kriterleri

- Hastanın > 18 yaş olması
- Plak tip psoriazis olması
- Bilgilendirilmiş hasta onam formunu okuyup imzalaması

3.2. Çalışma dışı bırakılma kriterleri

- Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılamaması

3.3. Çalışma planı

1. Çalışmaya dahil edilen hastaların verileri yüz yüze anket yöntemi ile psoriazisle ilişkili olduğu düşünülen sistemik inflamatuvar komorbiditelerin varlığı açısından sorgulamak üzere oluşturulmuş olgu rapor formu (ORF) soruları yöneltilerek toplandı. Buna göre demografik ve psoriazisle ilgili genel bilgiler: psoriazis başlangıç yaşı ve yeri, tırnak tutulumu varlığı, PsA varlığı ve PsA başlangıç yaşı sorgulandı. Soygeçmişinde ailede psoriazis ve PsA varlığı ve başlangıç yaşı not edildi.
2. Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için hastalık süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi, psoriazis tedavisi alırken aktif hastalık süresi, psoriazis nedeniyle hospitalizasyon sayısı, eritrodermi hikayesi ve eritrodermi atak sayısı sorgulandı. Psoriazise yönelik kullanılan tedavi ve süresi not edildi. Tedavisiz aktif hastalık süresi $VYA \geq \%3$ 'ün üzerinde olduğu ancak hastanın tedavi almadığı süre olarak kabul edildi. Tedavi altında iken aktif hastalık süresi ise, psoriazise yönelik tedavi alırken psoriazis VYA'sının $\geq \%3$ olarak devam ettiği süre olarak kabul edildi. Hastalık şiddetini belirlemek için VYA tutulumu ve PAŞİ değerlendirildi. Buna göre PAŞİ değeri <5 ve VYA $<\%5$ olan hastalar hafif şiddetli, PAŞİ değeri 5-10 arası ve VYA $\%5-10$ arası

olan hastalar orta şiddetli, PAŞİ değeri 10 üzeri ve VYA >%10 şiddetli psoriasis olarak kabul edildi.

3. Özgeçmişinde psoriasis ile ilişkili olduğu bilinen sistemik inflamatuvar komorbiditeleri belirlemek amaçlı olarak bu çalışma için değerlendirme tarihinden itibaren son 6 ay içindeki rutin muayene sırasında HT, DM, İBH, NAYKH, OB, DLP, MS varlığı değerlendirildi. Hastalarda HT varlığı 60 yaş ve üzeri hastalarda sistolik kan basıncının ≥ 150 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg, 60 yaş altı hastalarda ise sistolik kan basıncının ≥ 140 mmHg ve diastolik kan basıncının ≥ 90 mmHg veya antihipertansif tedavi almakta olması ile kabul edildi (113). Hastalarda DM varlığı açlık plazma glukoz değerinin ≥ 126 mg/dl veya rastgele bakılmış plazma glukoz değerinin ≥ 200 mg/dl olması olarak kabul edildi (132). DLP varlığı Amerikan Endokrinoloji Derneği tarafından belirlenmiş kan açlık lipit değerlerinin normal sınırlar dışında yani total kolesterol >200 mg/dl, LDL kolesterol >100 mg/dl, HDL kolesterol <40 mg/dl, Trigliserid >150 mg/dl veya non-HDL kolesterol >130 mg/dl olması durumunda kabul edildi. (124) Metabolik sendrom varlığı [erkeklerde bel çevresi ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm, dislipidemi (trigliserid düzeyi >150 mg/dl ve HDL düzeyi erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl), hipertansiyon (sistolik kan basıncı >130 mmHg, diastolik kan basıncı >85 mmHg, veya antihipertansif kullanıyor olmak), diabetes mellitus tanısı olması ve ya açlık plazma glukozunun ≥ 110 mg/dl olması] olarak belirlenmiş olan beş özelliğten herhangi üçünün olması durumunda kabul edildi (241). OB varlığı vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 olması olarak kabul edildi (242). KVH sorgulaması yapılırken MI, koroner arter by-pass ameliyatı, balon anjioplasti öyküsü veya koroner arter stent takılma öyküsü, serebrovasküler olay ve periferik aterosklerotik arter hastalığı varlığı sorgulandı.
4. Hastaların bu çalışma için değerlendirme tarihinden itibaren son 6 ay içindeki takipleri sırasında bakılmış tam kan sayımı, kan biyokimyası, açlık kan şekeri, açlık lipit (total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve trigliserid) ve CRP değerleri kayıt edildi.

5. Hastaların bu çalışma için değerlendirme tarihinden itibaren son 6 ay içindeki muayene sırasında bakılmış olan kan basıncı, bel çevresi ve vücut kitle indeksi ölçümü kayıt edildi.
6. Rutin muayene sırasında romatolojik sorgulamaları yapılan hastaların sabah eklem tutukluğu, istirahatte kas ve eklem ağrısı, küçük eklem ağrısı, şişliği, hassasiyeti, entezit şikayeti (topuğuna basamam vb), aksiyel tutulum şikayeti (boyun ağrısı) sorgulandı ve buna göre romatoloji konsültasyonu istendi. Hastaların PsA bakımından sonuçları takip edilerek kayıt edildi.
7. Toplanan veriler ile çalışmaya alınan EBP ve GBP'li hastalar sistemik komorbiditeler açısından değerlendirilerek karşılaştırıldı.

3.4. İstatistiksel analiz:

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows sürüm 20.0 kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler için tanımlayıcı istatistikler, sayı ve yüzdeler olarak, sayısal değişkenler için ise ortalama $\pm$ standart sapma olarak sunuldu. Sayısal verilerin analizinde normal dağılıma uygunluk “Kolmogrov Simirnov” ve “Shapiro-Wilk” testleri ile incelendi, normal dağılıma uygun olan bağımsız değişkenler için iki grup arasındaki ortalama farkı “Student t testi” ile, ikiden fazla grup arasındaki ortalama farkı ise “One Way Anova” testi ile incelendi. Normal dağılıma uygun olmayan bağımsız değişkenler için iki grup arasındaki medyan farkı “Mann-Whitney U” testi ile, ikiden fazla grup arasındaki medyan farkı ise “Kruskal-Wallis H” testi ile incelendi. Kategorik değişkenlerin kendi aralarındaki analizleri “Chi-Square” koşulu sağlandığı durumlarda “Chi Square” test istatistiği, sağlanmadığı durumlarda ise “Fisher’s Exact Test” istatistiği kullanılarak gerçekleştirildi. Veriler %95 güven aralığında incelenerek p değeri 0,05’ten küçük olduğu durumlarda istatistiksel anlamlı sonuç elde edildiği kabul edildi.

3.5. Etik Kurul İzni

Çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu GO 18/1057-30 karar numaralı etik kurul izni ile gerçekleştirilmiştir.



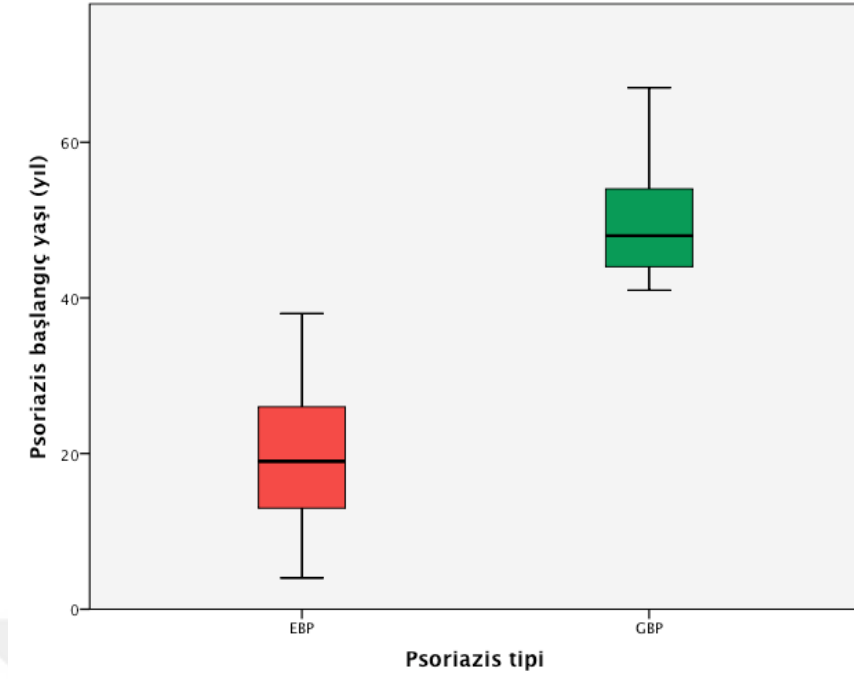
4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan 160 plak psoriazisli hasta dahil edildi. Bu hastaların %56.3'ünü (n=90) erkek, %43.8'ini (n=70) kadın hastalar oluşturmaktaydı. Hastaların %75.6'sını (n=121) EBP'li hastalar, %24.4'ünü (n=39) ise GBP'li hastalar oluşturmaktaydı. Dahil edilen EBP'li ve GBP'li hastalar arasında kadın ve erkek hastalar eşit dağılmaktaydı.

Hastaların ortalama yaşı $44,73 \pm 13,66$ yıl (aralık: 18-75) olarak bulundu. EBP'li hastaların ortalama yaşı $40,46 \pm 12,24$ yıl (aralık: 18-65) GBP'li hastaların ortalama yaşı ise $57,95 \pm 8,40$ yıl (aralık: 41-75) olarak bulundu. Hastaların ortalama psoriazis başlangıç yaşı $27,24 \pm 15,06$ yıl iken, EBP'li hastalarda psoriazis ortalama başlangıç yaşı $20,07 \pm 8,45$ yıl, GBP'li hastalarda ise psoriazis ortalama başlangıç yaşı $49,49 \pm 7,20$ olarak saptandı (Tablo 4.1), (Şekil 4.1).

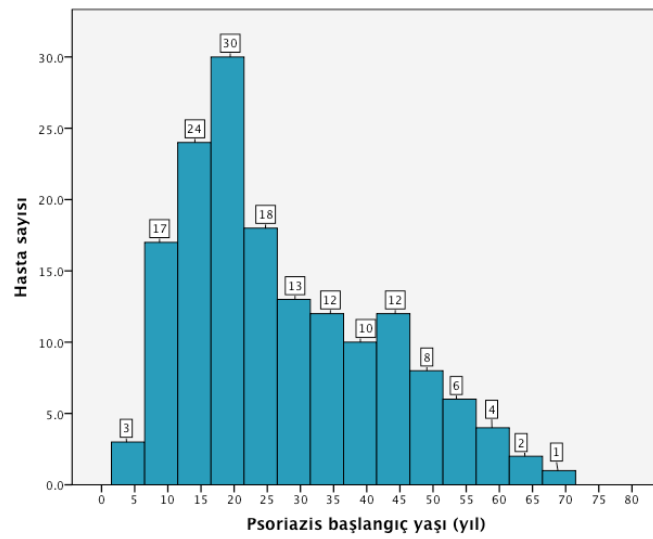
Tablo 4.1. Psoriazisli hastalarda başlangıç yaşına göre yaş ve cinsiyet dağılımı.

Demografik özellikler	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Cinsiyet				
Erkek, n (%)	90 (56.3)	72 (59.5)	18 (46.2)	0.144
Kadın, n (%)	70 (43.8)	40 (40.5)	21 (53.8)	
Yaş				
ort $\pm$ SD (aralık) (yıl)	$44,73 \pm 13,66$ (18-75)	$40,46 \pm 12,24$ (18-65)	$57,95 \pm 8,40$ (41-75)	<0.01
Psoriazis başlangıç yaşı				
ort $\pm$ SD (aralık) (yıl)	$27,24 \pm 15,06$ (4-67)	$20,07 \pm 8,45$ (4-38)	$49,49 \pm 7,20$ (41-67)	<0.01

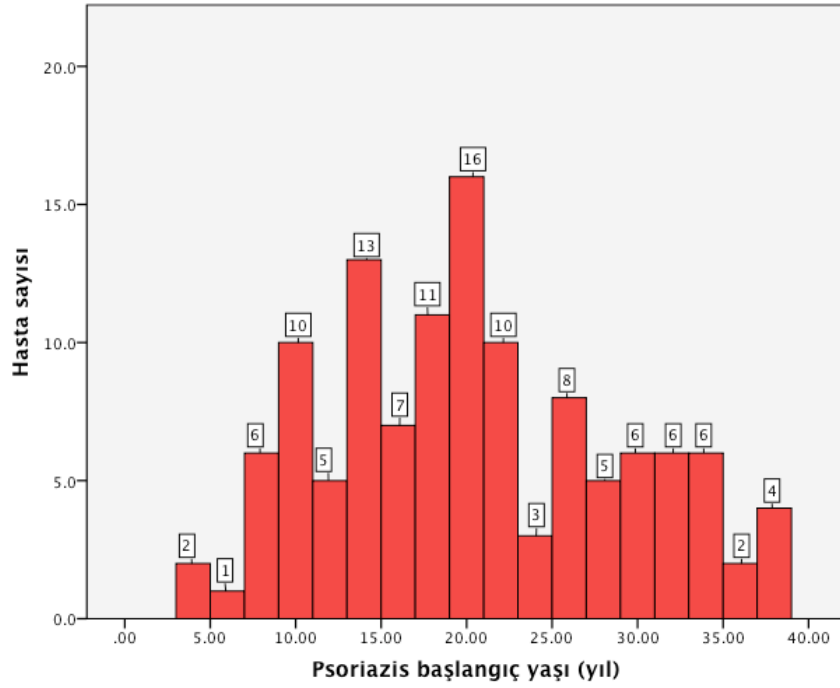


Şekil 4.1. EBP’li ve GBP’li hastaların yaş dağılımının karşılaştırılması.

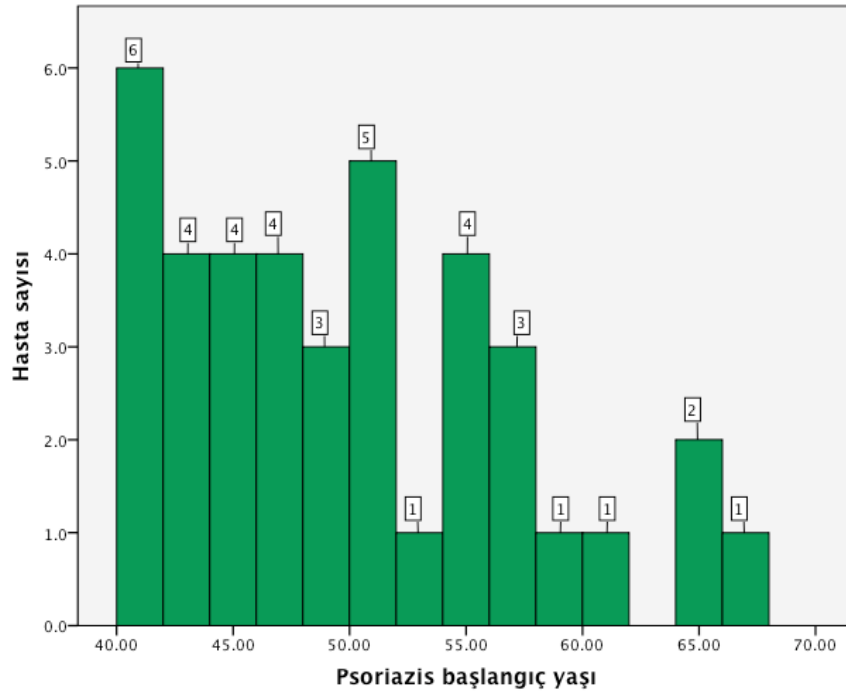
EBP’li ve GBP’li hastalarda hem ortalama yaş hem de psoriasis başlangıç yaşı arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.01$ ve $p<0.01$). Yapılan istatistiksel incelemelerde yaş farkı göz önünde tutuldu. Psoriasisli hastalarda pik başlangıç yaşı 20 yaş, EBP’li hastalarda pik başlangıç yaşı 20 yaş, GBP’li hastalarda ise pik başlangıç yaşı 40 yaş olarak izlendi (Şekil 4.2, 4.3 ve 4.4).



Şekil 4.2. Psoriasisli hastalarda hastalık başlangıç yaşının incelenmesi.



Şekil 4.3. EBP’li hastalarda psoriasis başlangıç yaşının incelenmesi.



Şekil 4.4. GBP’li hastalarda psoriasis başlangıç yaşının incelenmesi.

Hastaların %40'ında (n=64), EBP'li hastaların %47.1'inde (n=57), GBP'li hastaların ise %17.9'unda (n=7) ailede psoriasis öyküsü bulunmaktaydı. EBP'li hastalarda GBP'ye kıyasla ailede psoriasis öyküsünün daha sık olduğu görüldü, gruplar arasında ailede psoriasis varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı (p=0.001).

Psoriasisli hastalarda aile hikayesi varlığı incelendiğinde psoriasisli hastalarda, EBP'li ve GBP'li hastalarda aile hikayesi en sık 1.derece yakınlıktaki akrabada mevcut idi. Ailede psoriasis hikayesinin akrabalık derecesi açısından varlığı bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p=0.071) (Tablo 4.2). Ailede PsA hikayesi sadece 2 EBP'li hastada mevcut idi.

Tablo 4.2. Ailede psoriasis varlığının akrabalılık derecesine göre psoriasisli hastalarda, EBP'de ve GBP'de dağılımı.

Ailede psoriasis öyküsü	Psoriasisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)
1. dereceli akrabada, n (%)	32 (20)	28 (23.1)	4 (10.3)
2. dereceli akrabada, n (%)	12 (7.5)	11 (9.1)	1 (2.6)
3. dereceli akrabada, n (%)	14 (8.8)	12 (9.9)	2 (5.1)
1. ve 2. dereceli akraba, n (%)	5 (3.1)	5 (4.1)	0 (0)
1. ve 3. dereceli akraba, n (%)	1 (0.6)	1 (0.8)	0 (0)

Hastaların deri lezyonlarının başlangıç yerinin en sık saçlı deri %35 (n=56), en az ise yüz %1.3 (n=2) olduğu görüldü. EBP'li hastalarda lezyonların en sık başlangıç yeri saçlı deri %39.7 (n=48), en az yüz %1.7 (n=2) ve palmoplantar bölge %1.7 (n=2) olarak izlendi. GBP'li hastalarda ise lezyonların en sık başlangıç yerinin ekstremitte ekstansör yüzleri (diz ve dirsek) %25.64 (n=10), en az ise yüz (n=0) olduğu saptandı (Tablo 4.3). Psoriasis lezyonlarının başlama yeri bakımından EBP ve GBP arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.128).

Tablo 4.3. Psoriazisli hastalar, EBP’de ve GBP’de psoriazis başlangıç bölgelerinin incelenmesi.

Psoriazis başlangıç yeri	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)
Saçlı deri, n (%)	56 (35)	48 (39.7)	8 (20.5)
Ekstremitte ekstansör yüz, n (%)	50 (31.3)	40 (33.1)	10 (25.6)
Gövde, n (%)	6 (3.8)	5 (4.1)	1(2.6)
Kol, n (%)	15 (9.4)	7 (5.8)	8 (20.5)
Bacak, n (%)	10 (6.3)	6 (5.0)	4 (10.3)
Fleksural bölge, n (%)	5 (3.1)	4 (3.3)	1(2.6)
Genital bölge, n (%)	4 (2.5)	3 (2.5)	1(2.6)
Palmoplantar bölge, n (%)	5 (3.1)	2 (1.7)	3 (7.7)
Tırnak, n (%)	7 (4.4)	4 (3.3)	3 (7.7)
Yüz, n (%)	2 (1.3)	2 (1.7)	0 (0)

Hastalık şiddetinin değerlendirilmesi için hesaplanan VYA, PAŞİ, tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, eritrodermi öyküsü ve sayısı, hospitalizasyon öyküsü ve sayısı gibi parametreler değerlendirildi (Tablo 4.4). VYA tutulumu ortalaması % değeri psoriazisli hastalarda 3.50 ± 8.65 (ort $\pm$ SD), EBP’li hastalarda 3.34 ± 8.58 , GBP’li hastalarda ise 3.99 ± 8.96 olarak hesaplandı. PAŞİ skoru ortalaması tüm hastalarda 3.46 ± 6.42 , EBP’li hastalarda 3.16 ± 6.07 , GBP’li hastalarda ise 4.37 ± 7.43 olarak hesaplandı (Şekil 4.5 ve 4.6).

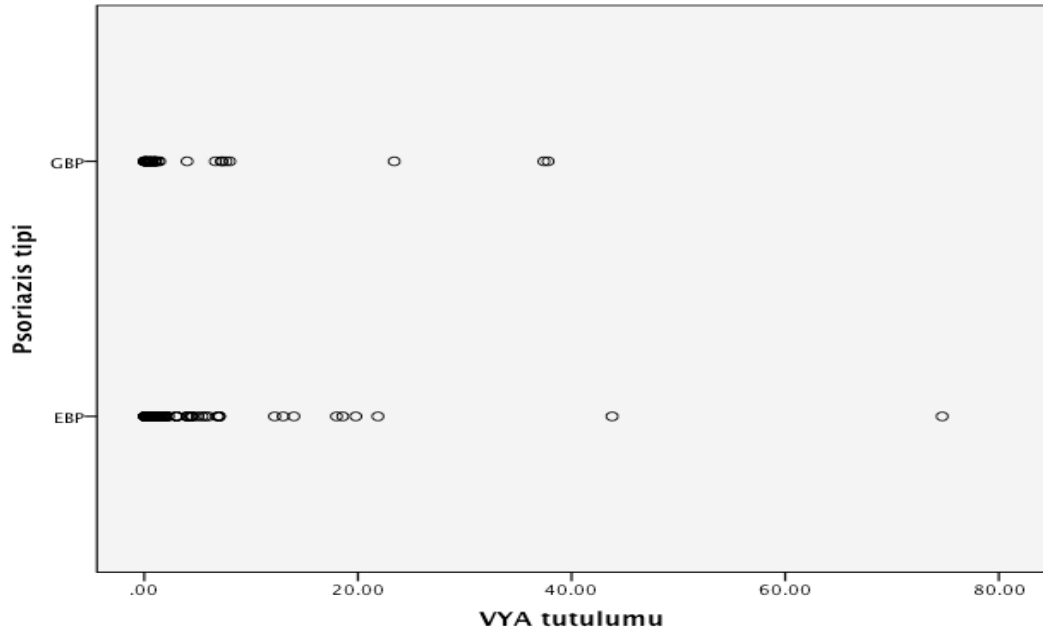
Tablo 4.4. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de hastalık şiddetini değerlendirmek için kullanılan parametrelerin incelenmesi.

Hastalık şiddeti	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
VYA ort±SD (aralık) (%)	3.50 ± 8.65 (0-74.5)	3.34 ± 8.58 (0.1-74.7)	3.99 ± 8.96 (0-37.8)	0.636
PAŞİ ort±SD (aralık)	3.46 ± 6.42 (0-53.10)	3.16 ± 6.07 (0.2-53.10)	4.37 ± 7.43 (0-36)	0.460
Toplam hastalık süresi ort±SD (aralık) (ay)	206.73 ± 138.46 (8-624)	240.12 ± 136.56 (12-624)	103.10 ± 82.14 (8-360)	<0.01
Tedavisiz aktif hastalık süresi ort±SD (aralık) (ay)	24.46 ± 49.59 (0-360)	28.62 ± 55.26 (0-360)	11.54 ± 20.57 (0-96)	0.083
Tedavili aktif hastalık süresi ort±SD (aralık) (ay)	28.29 ± 68.68 (0-492)	33.78 ± 77.57 (0-492)	11.26 ± 18.32 (0-72)	0.334
Hospitalizasyon öyküsü adet n, (%)	28 (17.5)	24 (19.8)	4 (10.3)	0.171
Hospitalizasyon sayısı ort±SD (aralık)	0.38 ± 1.25 (0-12)	0.35 ± 0.90 (0-5)	0.49 ± 1.99 (0-12)	0.380
Eritrodermi öyküsü adet n, (%)	12 (7.5)	11 (9.1)	1 (2.6)	0.296
Eritrodermi sayısı ort±SD (aralık)	0.13 ± 0.55 (0-5)	0.16 ± 0.61 (0-5)	0.05 ± 0.32 (0-2)	0.187

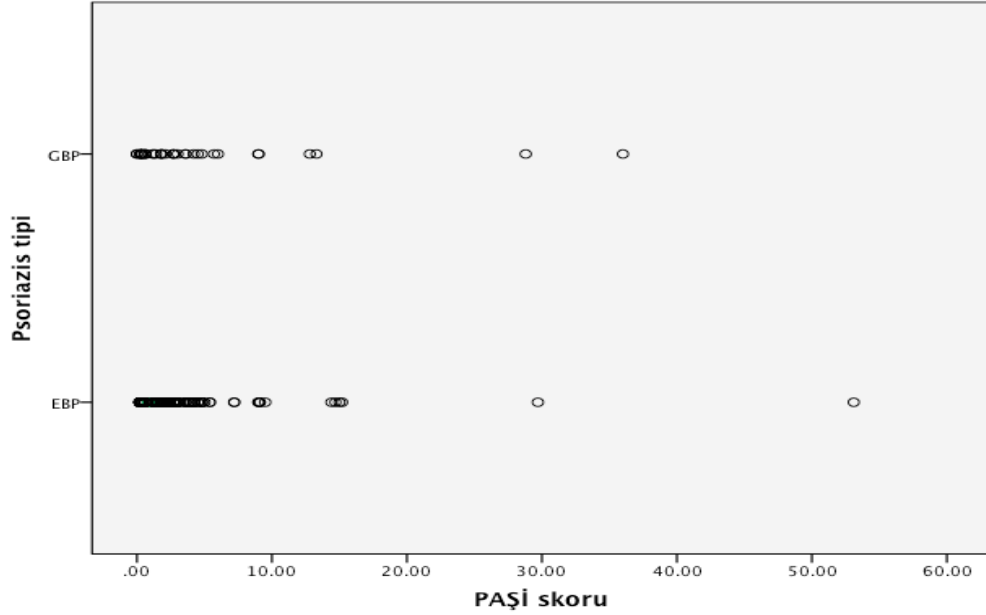
VYA: Vücut yüzey alanı

PAŞİ: Psoriazis alan şiddet indeksi

ort: ortalama



Şekil 4.5. EBP ve GBP’li hastaların VYA tutulumuna göre karşılaştırılması.



Şekil 4.6. EBP ve GBP’li hastaların PAŞİ skoruna göre karşılaştırılması.

VYA ve PAŞİ skoru bakımından EBP'li ve GBP'li hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.636$ ve $p=0.460$) (Tablo 4.4). Ortalama hastalık süresi psoriazisli hastalarda 206.73 ± 138.46 ay, EBP'li hastalarda 240.12 ± 136.57 ay, GBP'li hastalarda ise 103.10 ± 82.14 ay olarak izlendi. EBP'li hastalarda GBP'li hastalara kıyasla toplam hastalık süresi daha uzun olarak izlendi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0.01$). Tedavisiz aktif hastalık süresi psoriazisli hastalarda 24.46 ± 49.59 ay, EBP'li hastalarda 28.62 ± 55.26 ay, GBP'li hastalarda ise 11.54 ± 20.57 ay olarak izlendi.

EBP'li ve GBP'li hastalar arasında tedavisiz aktif hastalık süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.083$). Tedavi altındayken aktif hastalık süresi psoriazisli hastalarda 28.29 ± 68.67 ay, EBP'li hastalarda 33.78 ± 77.57 ay, GBP'li hastalarda ise 11.26 ± 18.33 ay olarak izlendi. EBP'li ve GBP'li hastalar arasında tedavi altındayken aktif hastalık süresi bakımından da istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.334$). Hospitalizasyon öyküsü varlığı ve sayısı psoriazisli hastalarda %17.5 ($n=28$) ve 0.38 ± 1.25 (0-12), EBP'li hastalarda %19.8 ($n=24$) ve 0.35 ± 0.90 (0-5), GBP'li hastalarda ise %10.3 ($n=4$) ve 0.49 ± 1.99 (0-12) olarak izlendi. EBP'li ve GBP'li hastalar arasında hospitalizasyon öyküsü ve sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.171$ ve $p=0.380$). Eritrodermi öyküsü ve sayısı hastalarda %7.5 ($n=12$) ve 0.13 ± 0.55 (0-5), EBP'li hastalarda %9.1 ($n=11$) ve 0.16 ± 0.61 (0-5), GBP'li hastalarda ise %2.6 ($n=1$) ve 0.05 ± 0.32 (0-2) olarak saptandı. EBP'li ve GBP'li hastalar arasında eritrodermi öyküsü ve sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.296$ ve $p=0.187$).

Psoriazisli hastaların %54.3'ünde ($n=87$), EBP'li hastaların %56.1'inde ($n=68$), GBP'li hastaların ise %48.7'sinde ($n=19$) tırnak tutulumu olduğu görüldü (Tablo 4.5). Tırnak tutulumu varlığı açısından EBP'li ve GBP'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.415$). Tırnak tutulumu başlangıç yaşı açısından bakıldığında tırnak tutulumu başlangıç yaşı psoriazisli hastalarda 34.29 ± 12.93 , EBP'li hastalarda 29.51 ± 10.23 ve GBP'li hastalarda ise 49.85 ± 7.33 (37-70) olarak bulundu. GBP'li hastalarda tırnak tutulumu yaşının EBP'li hastalara göre daha ileri olduğu görüldü ($p<0.01$).

Tablo 4.5. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de tırnak tutulumu varlığı ve tırnak tutulumu başlangıç yaşının incelenmesi.

Tırnak tutulumu	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Tırnak tutulumu varlığı n, (%)	87 (54.3)	68 (56.1)	19 (48.7)	0.415
Tırnak tutulumu yaşı ort±SD (aralık) (yıl)	34.29 ± 12.93 (10-70)	29.51 ± 10.23 (10-62)	49.85 ± 7.33 (37-70)	<0.01

Hastalar psoriazis tırnak tutulumu bakımından çukurlanma (pitting), subungual hiperkeratoz, distal onikoliz ve yağ lekesi belirtisi için değerlendirildi (Tablo 4.6). Pitting psoriazisli hastaların %13.7’sinde (n=22), EBP’li hastaların %14’ünde (n=17) ve GBP’li hastaların ise %12.8’inde (n=5) izlendi. Subungual hiperkeratoz psoriazisli hastaların %3.8’inde (n=6), EBP’li hastaların %5’inde (n=6) izlendi, GBP’li hastalarda ise tırnak muayenesinde subungual hiperkeratoz izlenmedi. Distal onikoliz ise psoriazisli hastaların % 6.3’ünde (n=10), EBP’li hastaların %5’inde (n=6) ve GBP’li hastaların ise %10.3’ünde (n=4) saptandı. Yağ lekesi belirtisi psoriazisli hastaların %4.8’inde (n=7), EBP’li hastaların %5’inde (n=6) ve GBP’li hastaların %2.6’sında (n=1) gözlemlendi. EBP’li ve GBP’li hastalar arasında pitting, subungual hiperkeratoz, distal onikoliz ve yağ lekesi belirtisi varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.846, p=0.337, p=0.259 ve p=1.000).

Psoriazisli hastalarda, EBP’li ve GBP’li hastalarda psoriazis başlangıç yaşı ile tırnak lezyonlarının gelişimi arasındaki süre değerlendirildi (Tablo 4.7). Psoriazis başlangıç yaşı ile tırnak lezyonlarının gelişimi arasındaki süre psoriazisli hastalarda 7.4 ± 8.1 yıl, EBP’li hastalarda 9.06 ± 8.5 yıl, GBP’li hastalarda ise 2.1 ± 3.0 yıl olduğu görüldü. GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla psoriazis başlangıcı ile tırnak tutulumunun gelişimi arasında geçen sürenin istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü (p<0,01).

Tablo 4.6. Psoriazisli hastalarda, EBP’de ve GBP’de tırnak tutulum tiplerinin incelenmesi.

Tırnak tutulumu tipi	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Pitting n, (%)	22 (13.8)	17 (14)	5 (12.8)	0.846
Subungual hiperkeratoz n, (%)	6 (3.8)	6 (5)	0 (0)	0.337
Distal onikoliz n, (%)	10 (6.3)	6 (5)	4 (10.3)	0.259
Yağ lekesi belirtisi n, (%)	7 (4.8)	6 (5)	1 (2.3)	1

Tablo 4.7. Tırnak tutulumu ile psoriazis başlangıç yaşı, PsA varlığı, tedavisiz aktif hastalık süresi ve tedavi altındayken aktif hastalık süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Tırnak tutulumu ile psoriazis başlangıç yaşı ort±SD (aralık) (yıl)	7.4 ± 8.1 (4-37)	9.06 ± 8.5 (0-37)	2.1 ± 3.0 (4-9)	-, <0.01 ⁺
Tırnak tutulumu ve PsA varlığı n (%)	28 (17.5)	8 (6.6)	5 (12.8)	0.072*, 0.041⁺
Tırnak tutulumu ile tedavi altındayken aktif hastalık süresi ortalama (ay)	30.63 ± 9.1	35 ± 48.32	16 ± 19.3	0.639*, <0.01⁺
Tırnak tutulumu ile tedavisiz aktif hastalık süresi ortalama (ay)	30.22 ± 9.8	34 ± 50.1	17 ± 18.2	0.027*, <0.01⁺

p*: Psoriazisli hastalar

p⁺: EBP ve GBP arası karşılaştırma

Saçlı deri tutulumu ile tırnak tutulumu arasındaki ilişki değerlendirilirken

hastalarda, EBP’de ve GBP’de saçlı deri tutulumu ile tırnak tutulumu arasında istatistiksel anlamlı ilişki olmadığı görüldü ($p=0.606$, $p=0.701$, $p=0.935$). Ayrıca EBP’li hastalarla GBP’li hastalar arasında saçlı deri tutulumu ile tırnak tutulumu arasında ilişki varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.320$). Tırnak tutulumu varlığı ile PsA varlığı arasındaki ilişki değerlendirilirken psoriazisli hastalarda ve GBP’li hastalarda tırnak tutulumu varlığı ile PsA varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0.072$, $p=0.554$). EBP’li hastalarda ise tırnak tutulumu varlığı ile PsA varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.026$).

Psoriazisli hastalarda, EBP’li ve GBP’li hastalarda tedavi altındayken aktif hastalık süresi ile tırnak tutulumu varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi ($p=0.639$, $p=0.710$, $p=0.350$). Tırnak tutulumu olan EBP’li hastalarda tedavi altındayken aktif hastalık süresinin ortalama 35 ± 48.32 ay olduğu görüldü. Tırnak tutulumu olan GBP’li hastalarda ise tedavi altındayken aktif hastalık süresinin ortalama 16 ± 19.3 ay olduğu görüldü. GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla tırnak tutulumu olan hastalarda tedavi altındayken aktif hastalık süresinin istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü ($p<0.01$). Tırnak tutulumu olan psoriazisli hastalarda tedavisiz aktif hastalık süresi ortalama 30.22 ± 9.8 ay, tırnak tutulumu olan EBP’li hastalarda tedavisiz aktif hastalık süresi ortalama 34 ± 50.1 ay, tırnak tutulumu olan GBP’li hastalarda tedavisiz aktif hastalık süresi ortalama 17 ± 18.2 ay olarak saptandı. Psoriazisli hastalarda, EBP’li ve GBP’li hastalarda tırnak tutulumu varlığı ile tedavisiz aktif süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptandı ($p=0.027$, $p=0.045$ ve $p=0.016$). Buna göre tedavisiz aktif hastalık süresi arttıkça tırnak tutulumu riski de artmaktaydı. GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla tırnak tutulumu olan bireylerde tedavisiz aktif hastalık süresinin istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü ($p<0.01$).

PsA tanısı psoriazisli hastaların %25.6’sında ($n=41$), EBP’li hastaların %27.3’ünde ($n=33$) GBP’li hastaların ise %20.5’inde ($n=8$) mevcuttu. EBP’li ve GBP’li hastalar arasında PsA varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.057$). PsA başlangıç yaşı hastalarda 38.98 ± 11.64 yıl, EBP’li hastalarda 37 ± 11.49 yıl, GBP’li hastalarda ise 47.13 ± 8.77 yıl olarak bulundu. GBP’de EBP’ye kıyasla PsA’nın daha ileri yaşta başladığı görüldü, gruplar arasında istatistiksel

anlamlı fark bulunmaktaydı ($p=0.025$).

Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de romatolojik sorgulama anketi yanıtları incelendi. EBP ve GBP’li hastalar arasında romatolojik sorgulama anketinde yanıtların incelemesinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Psoriazisli hastalar, EBP ve GBP’li hastalarda romatolojik sorgulama anket yanıtlarının değerlendirilmesi.

Romatolojik sorgulama	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Sabah tutukluğu n (%)	15 (9.4)	13 (10.7)	2 (5.1)	0.364
Kas-eklem ağrısı n (%)	15 (9.4)	11 (9.1)	4 (10.3)	0.761
Küçük eklem tutulumu n (%)	13 (8.1)	11 (9.1)	2 (5.1)	0.736
Entezit varlığı n (%)	22 (13.8)	17 (14)	5 (12.8)	0.846
Aksiyel tutulum n (%)	26 (16.2)	18 (14.9)	8 (20.5)	0.417

Psoriazis başlangıç yaşı ile PsA başlangıç yaşı arasındaki süre psoriazisli hastalarda 12.80 ± 11.46 yıl, EBP’li hastalarda 15.72 ± 10.36 yıl, GBP’li hastalarda ise 0.75 ± 7.36 yıl olarak bulundu (Tablo 4.9). GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla psoriazis başlangıcı ile PsA başlangıç yaşı arasındaki sürenin istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü ($p<0,01$). Saçlı deri tutulumu ile PsA varlığı arasındaki ilişki değerlendirilirken hem psoriazisli hastalarda, hem EBP’li hem de GBP’li hastalarda saçlı deri tutulumu ile PsA varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olmadığı görüldü ($p=0.211$, $p=0.139$, $p=0.078$).

Tablo 4.9. PsA başlangıç yaşı ile psoriasis başlangıç yaşı, saçlı deri tutulumu, tedavisiz aktif hastalık süresi ve tedavi altındayken aktif hastalık süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Psoriazis başlangıç yaşı ile PsA gelişimi arasındaki süre ort $\pm$ SD (aralık) (yıl)	12.80 $\pm$ 11.46 (15-34)	15.72 $\pm$ 10.36 (1-34)	0.75 $\pm$ 7.36 (1-15)	-, <0,01 ⁺
Saçlı deri tutulumu ve PsA n (%)	11 (6.9)	11 (9.1)	0	0.211*, 0.078 ⁺
PsA'lı hastalarda tedavi altındayken aktif hastalık süresi ortalama (ay)	28.34 $\pm$ 9.2	34 $\pm$ 20.1	6 $\pm$ 8.3	0.761*, 0.002 ⁺
PsA'lı hastalarda tedavisiz aktif hastalık süresi ortalama (ay)	27.98 $\pm$ 10.3	33 $\pm$ 15.1	9 $\pm$ 18.1	0.803*, <0.01 ⁺

p*: Psoriazisli hastalar

p⁺: EBP ve GBP' arası karşılaştırma

Psoriazisli hastalarda, EBP'li ve GBP'li hastalarda tedavi altındayken aktif hastalık süresi ile PsA varlığı arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmedi (p=0.761, p=0.710, p=0.350). PsA'sı olan EBP'li hastalarda tedavi altındayken aktif hastalık süresinin ortalama 34 $\pm$ 20.01 ay olduğu görüldü, bu değer PsA'sı olan GBP'li hastalarda ortalama 6 $\pm$ 8.3 ay idi. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla PsA'sı olan hastalarda tedavi altındayken aktif hastalık süresinin istatistiksel anlamlı olarak daha kısa olduğu görüldü (p=0.002). Psoriazisli hastalarda, EBP'li ve GBP'li hastalarda tedavisiz aktif hastalık süresi ile PsA varlığı arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı (p=0.803, p=0.410, p=0.890). PsA'sı olan EBP'li hastalarda tedavisiz aktif hastalık süresi ortalama 33 $\pm$ 15.1 ay, PsA'sı olan GBP'li hastalarda bu değer ortalama 9 $\pm$ 18.1 ay olduğu gözlemlendi. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla PsA'sı olan bireylerde tedavisiz aktif hastalık süresinin istatistiksel anlamlı olarak daha kısa

olduğu görüldü ($p<0.01$).

Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de sistolik ve diyastolik kan basıncı, boy, vücut ağırlığı, VKİ ve bel çevresi değerleri incelendi (Tablo 4.10). Sistolik kan basıncı hastalarda 118.17 ± 13.39 mm/Hg, EBP’li hastalarda 116.24 ± 12.46 mm/Hg, GBP’li hastalarda ise 124.18 ± 14.55 mm/Hg olarak izlendi. Sistolik kan basıncının GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p=0.005$).

Tablo 4.10. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de kan basıncı ve antropometrik ölçümlerin incelenmesi.

Kan basıncı ve antropometrik ölçümler	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Sistolik kan basıncı ort $\pm$ SD (aralık) (mm/Hg)	118.17 ± 13.39 (90-160)	116.24 ± 12.46 (90-150)	124.18 ± 14.55 (100-160)	0.005
Diyastolik kan basıncı ort $\pm$ SD (aralık) (mm/Hg)	79.31 ± 10.94 (50-120)	78.14 ± 10.02 (50-100)	82.95 ± 12.86 (60-120)	0.047
Boy ort $\pm$ SD (aralık) (cm)	169 ± 10.32 (149-191)	170 ± 10.01 (150-191)	166 ± 10.51 (149-189)	0.008
Vücut ağırlığı ort $\pm$ SD (aralık) (kg)	81.41 ± 17.12 (52-157)	81.50 ± 17.63 (52-157)	81.12 ± 15.64 (60-150)	0.948
Vücut kitle indeksi ort $\pm$ SD (aralık) (kg/m ²)	28.02 ± 4.93 (16.67-46.90)	27.62 ± 5.16 (16.67-46.90)	29.27 ± 3.94 (21.39-39.40)	0.020
Bel çevresi/erkek ort $\pm$ SD (aralık) (cm)	102.07 ± 13.55 (76-143)	101.13 ± 13.97 (76-143)	105.83 ± 11.31 (79-129)	0.190
Bel çevresi/kadın ort $\pm$ SD (aralık) (cm)	99.80 ± 13.29 (76-149)	98.67 ± 14.62 (76-149)	102.42 ± 9.29 (84-127)	0.282

Diyastolik kan basıncı psoriazisli hastalarda 79.31 ± 10.94 mm/Hg, EBP'li hastalarda 78.14 ± 10.02 mm/Hg, GBP'li hastalarda ise 82.95 ± 12.86 mm/Hg olarak izlendi. Diyastolik kan basıncının GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptandı ($p=0.047$). VKİ psoriazisli hastalarda 28.02 ± 4.93 kg/m², EBP'li hastalarda 27.62 ± 5.16 kg/m², GBP'li hastalarda ise 29.27 ± 3.94 kg/m² olarak hesaplandı. VKİ'nin GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla daha yüksek olduğu görüldü, bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0.020$).

Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP'de tam kan sayımı parametreleri incelendi (Tablo 4.11). Hemoglobin değerleri psoriazisli hastalarda 14.71 ± 1.46 (gr/dL), EBP'li hastalarda 14.85 ± 1.43 (gr/dL) ve GBP'li hastalarda 14.28 ± 1.48 (gr/dL) olarak bulundu. EBP'li hastalarda GBP'ye kıyasla ortalama hemoglobin değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.035$). Bu fark EBP ve GBP arasında mevcut cinsiyet ve yaş farkına bağlandı. RDW değerleri psoriazisli hastalarda $\% 13.99 \pm 1.64$, EBP'li hastalarda $\% 13.84 \pm 1.33$, GBP'li hastalarda ise $\% 14.46 \pm 2.34$ olarak bulundu. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla RDW değeri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.017$).

Tablo 4.11. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de tam kan sayımı parametrelerinin incelenmesi.

Tam kan sayımı parametreleri	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Hemoglobin (gr/dL) ort±SD (aralık)	14.71 ± 1.46 (9.6-17.6)	14.85 ± 1.43 (9.6-17.6)	14.28 ± 1.48 (11.0-17.2)	0.035
Lökosit (x10 ³ /µL) ort±SD (aralık)	7069 ± 1716.37 (3800-13400)	6973 ± 1701.75 (3900-11800)	7364 ± 1750.11 (3800-13400)	0.222
Trombosit (x10 ³ /µL) ort±SD (aralık)	230597±60028.87 (24600-424000)	227699 ±58982.59 (24600-381000)	239589 ± 63101.30 (137000-424000)	0.283
NLR ort±SD (aralık)	2.03 ± 1.04 0.20-8.14	2.04 ± 1.03 0.82-8.14	2.01 ± 1.09 0.20-5.25	0.857
MCV fl ort±SD (aralık)	87 ± 5.72 (54-100)	87.05 ± 5.6 (54-100)	86.8 ± 1.09 60.5-99.3	0.994
MPV fl ort±SD (aralık)	9.93 ± 15.15 (7-200)	10.36 ± 17.41 (7.2-200)	8.61 ± 0.84 (7-11.4)	0.555
RDW % ort±SD (aralık)	13.99±1.64 (12-27)	13.84 ± 1.33 (12-20.1)	14.46 ± 2.34 (12.5-27.1)	0.017

NLR: nötrofil lenfosit oranı, MCV: ortalama alyuvar hacmi

MPV : ortalama trombosit hacmi, RDW: eritrosit dağılım aralığı

Kan biyokimya parametrelerinden AST, ALT, GGT, ALP, ürik asit, kan üre azotu (BUN), kreatinin, açlık kan şekeri, vitamin parametrelerinden D vitamini, B12 ve folik asit, açlık lipid parametrelerinden total kolesterol, HDL, LDL, TG, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) ve CRP değerlendirildi (Tablo 4.12). AST değeri hastalarda 23.05 ± 8.26 U/L, EBP’li hastalarda 23.88 ± 8.19 U/L, GBP’li hastalarda ise 20.46 ± 8.04 U/L olarak gözlemlendi. EBP’li hastalarda GBP’ye kıyasla AST değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı (p=0.003).

Tablo 4.12. Hastalarda, EBP ve GBP’de kan biyokimyası ve açlık lipit parametreleri, ESR, CRP, ve vitamin değerlerinin incelenmesi.

Kan biyokimyası parametreleri	Psoriazisli Hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
AST (U/L) ort±SD (aralık)	23.05 ± 8.26 (11-52)	23.88 ± 8.19 (13-52)	20.46 ± 8.04 (11-48)	0.003
ALT (U/L) ort±SD (aralık)	25.92 ± 16.34 (5-104)	27.59 ± 11.33 (5-104)	20.74 ± 11.47 (10-64)	0.002
GGT (U/L) ort±SD (aralık)	27.76 ± 19.48 (9-173)	27.52 ± 20.21 (9-173)	28.47 ± 17.27 (9-85)	0.591
ALP (U/L) ort±SD (aralık)	79.93 ± 24.03 (24-181)	79.11 ± 23.69 (24-148)	82.44 ± 25.21 (45-181)	0.514
Ürik asit (mg/dL) ort±SD (aralık)	5.76 ± 1.90 (0.23-16.99)	5.81 ± 2.05 (0.23-16.99)	5.56 ± 1.20 (2.88-7.39)	0.595
BUN (mg/dL) ort±SD (aralık)	13.05 ± 3.64 (6.60-28.38)	12.46 ± 2.87 (6.60-18.79)	14.50 ± 4.83 (7.32-28.38)	0.005
Kreatinin (mg/dL) ort±SD (aralık)	0.73 ± 0.17 (0.47-1.31)	0.72 ± 0.15 (0.47-1.31)	0.77 ± 0.21 (0.48-1.30)	0.139
AKŞ (mg/dL) ort±SD (aralık)	97.75 ± 25.77 (68-260)	94.84 ± 22.37 (68-203)	106.65 ± 32.92 (77-260)	0.002
CRP (mg/L) ort±SD (aralık)	0.52 ± 0.81 (0.02-7.90)	0.45 ± 0.59 (0.02-5.59)	0.76 ± 1.28 (0.15-7.99)	0.006
ESR (mm/saat) ort±SD (aralık)	11.61 ± 9.52 (2-54)	10.30 ± 8.58 (2-37)	16.56 ± 11.30 (2-54)	0.001
Vitamin B12 (pg/mL) ort±SD (aralık)	297.26 ± 184.02 (116-1029)	300.02 ± 194.76 (116-1029)	290.29 ± 158.82 (116-765)	0.967
Vitamin D (ng/mL) ort±SD (aralık)	17.42 ± 12.87 (5.15-67.59)	15.82 ± 12.14 (5.15-67.59)	21.28 ± 14.12 (5.39-48.40)	0.144
Folik asit (ng/mL) ort±SD (aralık)	11.26 ± 5.45 (4.95-23.60)	10.85 ± 4.73 (4.95-23.50)	12.78 ± 9.91 (6.58-23.60)	0.892
TK (mg/dL) ort±SD (aralık)	197.14 ± 43.16 (117.00-333.00)	195.89 ± 43.35 (117.00-333.00)	201.23 ± 42.89 (122.00-307.00)	0.453
LDL (mg/dL) ort±SD (aralık)	132.97 ± 34.07 (54-230)	131.90 ± 34.06 (57-230)	136.38 ± 34.35 (54-218)	0.493
HDL (mg/dL) ort±SD (aralık)	47.69 ± 11.03 (26-104)	47.70 ± 11.24 (29-104)	47.68 ± 10.46 (26-76)	0.527
TG (mg/dL) ort±SD (aralık)	146.23 ± 73.51 (41-412)	144.91 ± 75.65 (41-412)	150.54 ± 66.91 (49-389)	0.693

TK: total kolesterol, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, TG: trigliserid

ALT değeri hastalarda 25.92 ± 16.34 U/L, EBP’li hastalarda 27.59 ± 11.33

U/L, GBP'li hastalarda 79.11 ± 23.69 U/L olarak izlendi. EBP'li hastalarda GBP'ye kıyasla ALT değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.002$).

Açlık kan şekeri değerleri hastalarda 97.75 ± 25.77 mg/dL, EBP'li hastalarda 94.84 ± 22.37 mg/dL, GBP'li hastalarda ise 106.65 ± 32.92 mg/dL olarak hesaplandı. GBP'li hastalarda açlık kan şekeri EBP'li hastalara kıyasla daha yüksek saptandı, istatistiksel anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0.002$) (Tablo 4.12). BUN değerleri psoriasisli hastalarda 13.05 ± 3.64 mg/dL, EBP'li hastalarda 12.46 ± 2.87 mg/dL, GBP'li hastalarda 14.50 ± 4.83 mg/dL olarak izlendi. BUN değeri GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla daha yüksek olarak bulundu, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.005$).

CRP değerleri hastalarda 0.52 ± 0.81 mg/dL, EBP'li hastalarda 0.45 ± 0.59 mg/dL, GBP'li hastalarda ise 0.76 ± 1.28 mg/dL olarak bulundu. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla CRP değerleri istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p=0.006$) (Tablo 4.12). ESR değerleri hastalarda 11.61 ± 9.52 mm/saat, EBP'li hastalarda 10.30 ± 8.58 mm/saat, GBP'li hastalarda ise 16.56 ± 11.30 mm/saat olarak hesaplandı. GBP'li hastalarda ESR değeri EBP'ye kıyasla daha yüksek bulundu, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$).

Psoriasisli hastalarda, EBP ve GBP'de eşlik eden inflamatuvar komorbiditelerden KVH, HT, DM, NAYKH, İBH, OB, MS, DLP öyküsü ve bu hastalıkların başlangıç yaşı, sigara ve alkol kullanımı ve süreleri incelendi (Tablo 4.13).

KVH varlığı psoriasisli hastalarda %2.5 ($n=4$), EBP'li hastalarda %0.8 ($n=1$), GBP'li hastalarda %7.7 ($n=3$) oranda görüldü. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla KVH öyküsünün daha sık olduğu saptandı. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.045$). KVH başlangıç yaşı hastalarda 50.75 ± 2.36 yıl, GBP'li hastalarda 50.67 ± 1.67 yıl idi. EBP'li hastalardan sadece bir bireyde KVH öyküsü olup, KVH başlangıç yaşı 51 idi. Sırası ile hasta yaşı, cinsiyeti HT, DM, İBH, NAYKH, KVH, DLP, MS, OB, PAŞİ, VYA, hastalık tipi (EBP ve GBP), toplam hastalık süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, toplam tedavi süresi ve sigara kullanımı gibi değişkenler regresyon analizine eklenerek bu faktörlerin kendi aralarındaki regresyon durumları incelendi,

Tablo 4.13. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de komorbidite sıklığının incelenmesi.

Komorbiditeler	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
KVH n (%)	4 (2.5)	1 (0.8)	3 (7.7)	0.045
KVH başlangıç yaşı ort±SD (min-maks) (yıl)	50.75 ± 2.36 (49-54)	51 51	50.67 ± 1.67 (49 -54)	0.929
HT n (%)	32 (20)	17 (14)	15 (38.5)	0.001
HT başlangıç yaşı ort±SD (min-maks) (yıl)	44.28 ± 8.23 (33-70)	41.53 ± 5.37 (33-53)	47.40 ± 9.87 (39-70)	0.165
DM n (%)	25 (15.6)	12 (9.9)	13 (33.3)	<0.01
DM başlangıç yaşı ort±SD (min-maks) (yıl)	42.68 ± 9.79 (28-65)	37.75 ± 7.70 (28-57)	47.23 ± 9.53 (38-65)	0.004
NAYKH n (%)	29 (18.1)	22 (18.2)	7 (17.9)	0.974
NAYKH başlangıç yaşı ort±SD (min-maks) (yıl)	39.21 ± 8.20 (20-59)	37.48 ± 8.34 (20-59)	44.43 ± 5.38 (38-53)	0.045
DLP n (%)	99 (61.9)	72 (59.5)	27 (69.2)	0.392
MS n (%)	47 (29.6)	30 (24.8)	17 (44.7)	0.022
OB n (%)	46 (28.7)	36 (29.8)	10 (25.6)	0.622
Sigara öyküsü n (%)	72 (45.0)	55 (45.5)	17 (43.6)	0.89
Sigara kullanım süresi ort±SD (min-maks) (paket/yıl)	17.80 ± 17.30 (1-87)	17.01 ± 18.07 (1-87)	20.39 ± 14.77 (1-50)	0.172
Alkol kullanımı n (%)	6 (3.8)	6 (5.0)	0 (0)	0.337

KVH: kardiyovasküler hastalık, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, NAYKH: non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı, DLP: dislipidemi, MS: Metabolik sendrom, OB: obezite

bu incelemenin sonucunda GBP varlığının KVH için bağımsız risk faktörü olduğu saptandı ($p<0.01$) (Tablo 4.14). Psoriazis tipinin GBP olmasının erkek cinsiyet varlığında KVH için %13.3 oranında risk oluşturmakta olduğu görüldü (Tablo 4.15). Yalnız başına GBP’nin ise KVH gelişimi için %3.6 oranında risk oluşturmakta olduğu görüldü. Psoriazis başlangıç yaşı 0. (4-10 yaş), 1. (11-20 yaş), 2. (21-30 yaş), 3. (31-40 yaş), 4. (41-50 yaş), 5. (51-60 yaş) ve 6. (60-67 yaş) dekat olmak üzere gruplanarak KVH gelişimi üzerine etkisi incelendi. Psoriazisin başlama dekatının arttıkça KVH gelişim riskinin de arttığı gözlemlendi, istatistiksel olarak gözlenen fark anlamlı idi ($p=0.036$).

DM varlığı psoriazisli hastalarda %15.6 oranında (n=25), EBP'li hastalarda %9.9 oranında (n=12), GBP'li hastalarda ise %33.3 oranında (n=13) izlendi. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla DM öyküsünün istatistiksel anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p<0.01$). DM başlangıç yaşı hastalarda 42.68 ± 9.79 yıl, EBP'li hastalarda 37.75 ± 7.70 yıl, GBP'li hastalarda ise 47.23 ± 9.53 yıl idi. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla DM başlangıç yaşının istatistiksel anlamlı olarak daha ileri olduğu gözlemlendi ($p=0.004$). Sırası ile hasta yaşı, cinsiyeti HT, DM, İBH, NAYKH, KVH, DLP, MS, OB, PAŞİ, VYA, hastalık tipi (EBP ve GBP), toplam hastalık süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, toplam tedavi süresi ve sigara kullanımı gibi değişkenlerin regresyon analizine eklenerek bu faktörlerin kendi aralarındaki regresyon durumları incelendi, incelemenin sonucunda psoriazis tipinin GBP olmasının DM için bağımsız bir risk faktörü olduğu saptandı ($p<0.01$) (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Psoriazisli hastalarda hastalık şiddeti parametrelerinin ve sistemik komorbiditelerin regresyon analizi ile incelenmesi.

Regresyon Analizi	HT	DM	IBH	NAYKH	KVH	DLP	MS	OB	TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ	TOPLAM HASTALIK SÜRESİ
HT	-	Etkili	-	-	-	Etkili	Etkili	Etkili	-	-
DM	-	-	-	Etkili	-	-	Etkili	-	-	-
IBH	-	-	-	-	-	-	-	-	Etkili	-
NAYKH	-	-	-	-	-	-	-	Etkili	Etkili	-
KVH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DLP	Etkili	-	-	-	-	-	Etkili	-	Etkili	-
MS	Etkili	Etkili	-	-	-	Etkili	-	-	-	-
OB	-	-	-	Etkili	-	-	-	-	-	-
PASİ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VYA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TİP	-	Etkili	-	-	Etkili	-	-	-	-	Etkili
CİNSİYET	-	-	-	Etkili	Etkili	-	-	Etkili	-	Etkili
TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ	-	-	Etkili	Etkili	-	-	-	-	-	-
HASTA YAŞI	Etkili	-	-	-	-	Etkili	-	-	Etkili	Etkili
TOPLAM HASTALIK SÜRESİ	-	-	-	-	-	-	-	-	Etkili	-
HASTALIKSIZ AKTİF TX SÜRESİ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Etkili
HASTALIKLI AKTİF TX SÜRESİ	-	-	-	-	-	-	Etkili	-	-	Etkili
SİGARA KULLANIMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

“-“: değişkenler arasında ilişki bulunamamıştır.

tx: tedavi

Psoriasis tipinin GBP olmasının HT ve MS varlığı ile birlikte DM gelişimi için %23.7 oranında risk oluşturmakta olduğu görüldü (Tablo 4.15). Yalnız başına psoriasis tipinin GBP olmasının DM için %7.7 risk oluşturmakta olduğu görüldü. Psoriasisin başlama dekatının arttıkça DM gelişim riskinin de arttığı gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.007$). EBP ile GBP’li hastalar arasında aktif hastalık süresi açısından bakıldığında DM varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.778$, $p=0.606$) (Tablo 4.16).

Tablo 4.15. Psoriasisli hastalarda hastalık tipinin (EBP, GBP) hastalık şiddeti parametreleri ve sistemik komorbiditelerin regresyon katsayılarının incelenmesi.

Regresyon Katsayıları	HT	DM	IBH	NAYKH	KVH	DLP	MS	OB	TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ	TOPLAM HASTALIK SÜRESİ
HT	-	0.158	-	-	-	-	0.225	0.177	-	-
DM	-	-	-	0.167	-	-	0.235	-	-	-
IBH	-	-	-	-	-	-	-	-	0.217	-
NAYKH	-	-	-	-	-	-	-	0.219	0.249	-
KVH	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DLP	0.231	-	-	-	-	-	0.557	-	-0.194	-
MS	0.402	0.309	-	-	-	0.632	-	-	-	-
OB	-	-	-	0.220	-	-	-	-	-	-
PAŞİ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VYA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
TİP	-	0.168	-	-	0.248	-	-	-	-	-0.747
CİNSİYET	-	-	-	-0.265	0.163	-	-	0.182	-	0.101
TOPLAM TEDAVİ SÜRESİ	-	-	0.236	0.250	-	-	-	-	-	-
HASTA YAŞI	0.403	-	-	-	-	0.224	-	-	1.009	0.663
TOPLAM HASTALIK SÜRESİ	-	-	-	-	-	-	-	-	-0.516	-
HASTALIKSIZ AKTİF TX SÜRESİ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.156
HASTALIKLI AKTİF TX SÜRESİ	-	-	-	-	-	-	0.123	-	-	0.188
SİGARA KULLANIMI	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
R Square Değeri	0.288	0.237	0.056	0.200	0.133	0.451	0.538	0.115	0.325	0.620
p Değeri	0.000	0.000	0.003	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

HT varlığı psoriasisli hastalarda %20 (n=32), EBP’li hastalarda, %14 (n=17), GBP’li hastalarda ise %38.5 (n=15) oranında görüldü. GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla HT öyküsünün istatistiksel anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p=0.001$). Psoriasisli hastalarda HT başlangıç yaşı 44.28 ± 8.23 yıl iken bu değer EBP’li hastalarda 41.53 ± 5.37 yıl, GBP’li hastalarda ise 47.40 ± 9.87 yıl idi. EBP’li hastalarda GBP’li hastalar arasında HT gelişim yaşı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.165$). Sırası ile hasta yaşı, cinsiyeti HT, DM, İBH, NAYKH, KVH, DLP, MS, OB, PAŞİ, VYA, hastalık tipi (EBP ve GBP), toplam hastalık süresi,

Tablo 4.16. Komorbiditeler ile toplam hastalık süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi ve tedavi altındayken aktif hastalık süresi arasındaki ilişkinin incelenmesi.

Psoriazisli hastalarda gözlenen komorbiditeler	Psoriazisli hastalar	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
KVH'sı olan hastalar				
Psoriazis hastalık süresi	158 ± 120.1	468 ± 122	54.67 ± 80	0.267*, >0.05 ⁻
Tedavi altında aktif hastalık süresi	6.50 ± 60.1	0	8.67 ± 13.1	0.476*, >0.05 ⁻
Tedavisiz aktif hastalık süresi	7.50 ± 35.1	0	10 ± 16.3	0.606*, >0.05 ⁻
HT'si olan hastalar				
Psoriazis hastalık süresi	219.69 ± 110	316.88 ± 121	109.53 ± 80	0.778*, <0.01 ⁺
Tedavi altında aktif hastalık süresi	33.50 ± 70.3	51.53 ± 70.1	13.07 ± 8.1	0.606*, 0.142 ⁺
Tedavisiz aktif hastalık süresi	20.16 ± 40.2	26.65 ± 54.3	12.80 ± 18.1	0.443*, 0.766 ⁺
DM'si olan hastalar				
Psoriazis hastalık süresi	220 ± 140.2	312 ± 131.3	135 ± 102.3	0.596*, 0.002 ⁺
Tedavi altında aktif hastalık süresi	29.84 ± 60.3	43.58 ± 72.2	17.15 ± 13.3	0.033*, 0.225 ⁺
Tedavisiz aktif hastalık süresi	20.48 ± 30.1	19.67 ± 48.2	21.23 ± 18.3	0.406*, 0.611 ⁺
NAYKH'sı olan hastalar				
Psoriazis hastalık süresi	210 ± 110.3	239.23 ± 127	118.29 ± 100	0.706*, 0.028 ⁺
Tedavi altında aktif hastalık süresi	21.55 ± 30.1	20.18 ± 34.1	25.86 ± 15.1	0.793*, 0.469 ⁺
Tedavisiz aktif hastalık süresi	26.59 ± 47.6	31.50 ± 53.7	11.14 ± 19.2	0.834*, 0.469 ⁺
DLP'si olan hastalar				
Psoriazis hastalık süresi	224.95 ± 122	266.37 ± 121	114.48 ± 78	0.03*, <0.01 ⁺
Tedavi altında aktif hastalık süresi	20.86 ± 60.2	23.44 ± 67.1	13.96 ± 20.2	0.635*, 0.810 ⁺
Tedavisiz aktif hastalık süresi	21.93 ± 49.2	25.24 ± 53.2	13.11 ± 20.1	0.173*, 0.462 ⁺
MS'i olan hastalar				
Psoriazis hastalık süresi	233.66 ± 115	296.10 ± 111	123.47 ± 60	0.171*, <0.01 ⁺
Tedavi altında aktif hastalık süresi	27.17 ± 71	32.17 ± 70.3	18.35 ± 19.2	0.033*, 0.857 ⁺
Tedavisiz aktif hastalık süresi	19.21 ± 50.1	19.30 ± 52.2	19.06 ± 18.9	0.413*, 0.589 ⁺
OB'si olan hastalar				
Psoriazis hastalık süresi	236.59 ± 138	271 ± 122	112.7 ± 82	0.111*, 0.002 ⁺
Tedavi altında aktif hastalık süresi	28.93 ± 60.2	34.19 ± 56.1	10 ± 15.2	0.485*, 0.423 ⁺
Tedavisiz aktif hastalık süresi	25.85 ± 45.3	31.69 ± 50.2	4.80 ± 19.2	0.414*, 0.200 ⁺

*: komorbidite olan ve olmayan psoriazisli hastalar, ⁺EBP ile GBP'li hastalar, süre ortalama. ay olarak verilmiştir

tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, toplam tedavi süresi ve sigara kullanımı gibi değişkenler regresyon analizine eklenerek bu faktörlerin kendi aralarındaki regresyon durumları incelendi .Bu inceleme sonucunda psoriasis tipinin HT için bağımsız bir risk faktörü olmadığı görüldü (Tablo 4.14). Psoriazisin başlama dekatının arttıkça HT gelişim riskinin de arttığı gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.001$). EBP ile GBP'li hastalar arasında aktif hastalık süresi açısından bakıldığında HT varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.606$, $p=0.443$) (Tablo 4.16).

NAYKH başlangıç yaşı psoriasisli hastalarda 39.21 ± 8.20 yıl, EBP'li hastalarda 37.48 ± 8.34 yıl, GBP'li hastalarda ise 44.43 ± 5.38 yıl olduğu gözlemlendi. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla NAYKH başlangıç yaşının istatistiksel anlamlı olarak daha ileri olduğu gözlemlendi ($p=0.045$). Sırası ile hasta yaşı, cinsiyeti HT, DM, İBH, NAYKH, KVH, DLP, MS, OB, PAŞİ, VYA, hastalık tipi (EBP ve GBP), toplam hastalık süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, toplam tedavi süresi ve sigara kullanımı gibi değişkenler regresyon analizine eklendi ve bu faktörlerin kendi aralarındaki regresyon durumları incelendi. Bu inceleme sonucunda da psoriasis tipinin NAYKH için bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü. Psoriazisin başlama dekatının arttıkça NAYKH gelişim riskinin artmadığı gözlemlendi ($p=0.194$). EBP ile GBP'li hastalar arasında aktif hastalık süresi açısından bakıldığında NAYKH varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.793$, $p=0.834$) (Tablo 4.16).

MS varlığı hastalarda %29.6 ($n=47$), EBP'li hastalarda %24.8 ($n=30$), GBP'li hastalarda ise %44.7 ($n=17$) oranda olduğu görüldü. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla MS varlığının istatistiksel anlamlı olarak daha sık olduğu görüldü ($p=0.022$). Sırası ile hasta yaşı, cinsiyeti HT, DM, İBH, NAYKH, KVH, DLP, MS, OB, PAŞİ, VYA, hastalık tipi (EBP ve GBP), toplam hastalık süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, toplam tedavi süresi ve sigara kullanımı gibi değişkenler regresyon analizine eklendi ve bu faktörlerin kendi aralarındaki regresyon durumları incelendi bu inceleme sonucunda psoriasis tipinin MS için bağımsız risk faktörü olmadığı görüldü (Tablo 4.14). Psoriazisin başlama dekatının arttıkça MS gelişim riskinin arttığı gözlemlendi, istatistiksel olarak anlamlı

fark saptandı ($p=0.003$). EBP ile GBP'li hastalar arasında aktif hastalık süresi açısından bakıldığında MS varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.857$, $p=0.889$) (Tablo 4.16).

İBH EBP'li olmak üzere sadece bir hastada vardı ve başlangıç yaşı 37 idi.

DLP varlığı psoriazisli hastalarda %61.9 ($n=99$), EBP'li hastalarda %59.5 ($n=72$), GBP'li hastalarda ise %69.2 ($n=27$) oranda olduğu görüldü (Tablo 4.12). EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında DLP varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.392$). Benzer şekilde yapılan regresyon analizinin sonucunda psoriazis tipinin DLP için bağımsız risk faktörü olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.13). Psoriazisin başlama dekatı ile DLP gelişim riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.158$). EBP ile GBP'li hastalar arasında aktif hastalık süresi açısından bakıldığında DLP varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.462$, $p=0.810$) (Tablo 4.16).

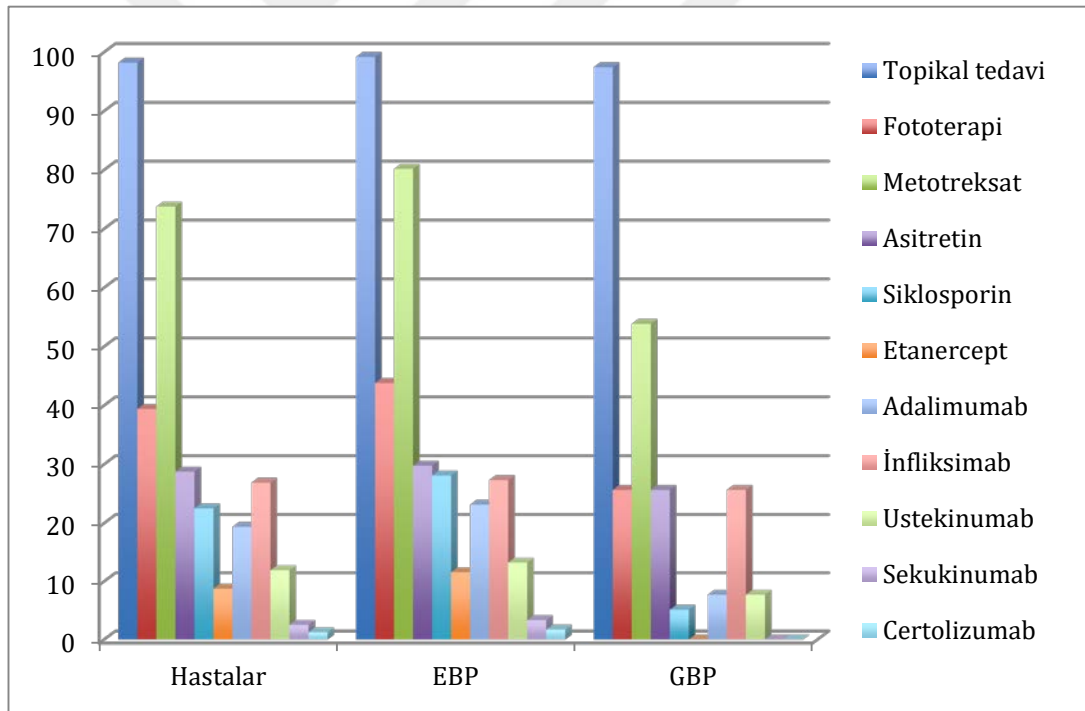
OB varlığı psoriazisli hastalarda %28.7 ($n=46$), EBP'li hastalarda %29.8 ($n=36$), GBP'li hastalarda %25.6 ($n=10$) oranda izlendi. EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında OB varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.392$). Benzer şekilde yapılan regresyon analizi sonucunda psoriazis tipinin OB için bağımsız risk faktörü olmadığı gözlemlendi (Tablo 4.13). Psoriazisin başlama dekatı ile OB gelişim riski arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ($p=0.644$). EBP ile GBP'li hastalar arasında aktif hastalık süresi açısından bakıldığında OB varlığı açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.200$, $p=0.423$) (Tablo 4.16).

Sigara kullanımı psoriazisli hastalarda %45 ($n=72$), EBP'li hastalarda %29.8 ($n=36$), GBP'li hastalarda ise %25.6 ($n=10$) oranda olduğu görüldü. Sigara kullanım süresi ise psoriazisli hastalarda 17.80 ± 17.30 paket/yıl, EBP'li hastalarda 17.01 ± 18.07 paket/yıl, GBP'li hastalarda ise 20.39 ± 14.77 paket/yıl olarak hesaplandı. EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında sigara kullanımı varlığı ve süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.392$, $p=0.172$).

Alkol kullanımı oranının psoriazisli hastalarda %3.8 ($n=6$), EBP'li hastalarda %5 ($n=6$) olduğu görüldü. GBP'li hastalar arasında alkol kullanım öyküsü olan birey yoktu. EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında alkol kullanımı varlığı arasında

anlamli istatistiksel fark saptanmadı ($p=0.037$).

Psoriazisli hastalarda, EBP'li ve GBP'li hastalarda kullanılan topikal tedaviler, fototerapi ve konvansiyonel tedaviler incelendi (Tablo 4.17) (Şekil4.7). Hastaların topikal tedavi süresi psoriazisli hastalarda 75.88 ± 69.86 ay, EBP'de 94.65 ± 69.14 ve GBP'de ise 17.64 ± 26.98 olarak bulundu. EBP'li hastalarda topikal tedavi kullanım süresinin GBP'li hastalara kıyasla daha uzun olduğu görüldü ($p<0.01$). Fototerapi öyküsü ise psoriazisli hastalarda %39.4 ($n=63$), EBP'li hastalarda %43.8 ($n=53$), GBP'li hastalarda %25.6 ($n=10$) olarak bulundu. EBP'li hastalarda fototerapi kullanımının GBP'li hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi ($p=0.044$).



Şekil 4.7. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP'de uygulanan tedaviler

Tablo 4.17. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de uygulanan topikal, fototerapi ve konvansiyonel tedavilerin incelenmesi.

Tedavi	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Topikal tedavi n (%)	157 (98.1)	119 (99.2)	38 (97.4)	0.570
Topikal tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	75.88 ± 69.86 (0-360)	94.65 ± 69.14 (0-360)	17.64 ± 26.98 (0-120)	<0.01
Fototerapi n (%)	63 (39.4)	53 (43.8)	10 (25.6)	0.044
Fototerapi süresi ort±SD (aralık) (ay)	7.88 ± 7.27 (0.25-24)	7.69 ± 7.21 (0.25-24)	8.87 ± 7.86 (0.25-24)	0.865
Konvansiyonel tedavi				
Metotreksat n (%)	118 (73.8)	97 (80.2)	21 (53.8)	0.001
Metotreksat tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	19.63 ± 27.53 (0.25-200)	18.73 ± 28.07 (0.25-200)	23.81 ± 25.09 (4-120)	0.059
Asitretin n (%)	46 (28.8)	36 (29.8)	10 (25.6)	0.622
Asitretin tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	16.44 ± 22.21 (0.25-120)	16.95 ± 22.75 (0.25-120)	14.60 ± 21.21 (1-72)	0.470
Siklosporin n (%)	36 (22.5)	34 (28.1)	2 (5.1)	0.003
Siklosporin tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	10.70 ± 7.47 (0.50-24)	10.69 ± 7.49 (0.5-24)	11.00 ± 9.89 (4-18)	0.971

Psorazisli hastaların %73.8’inde (n=118), EBP’li hastaların %80.2’sinde (n=97) ve GBP’li hastaların ise %53.9’unda (n=21) metotreksat kullanım öyküsü mevcuttu. EBP’li hastalarda metotreksat kullanım öyküsünün GBP’li hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (p=0.001). Metotreksat kullanım süresi psoriazisli hastalarda 19.63 ± 27.53 ay, EBP’li hastalarda 18.73 ± 28.07 ay, GBP’li hastalarda ise 23.81 ± 25.09 ay olup, metotreksat kullanım süresi açısından EBP’li hastalar ile GBP’li hastalar arasında anlamlı fark görülmedi (p=0.059).

Siklosporin kullanım öyküsü psoriazisli hastalarda %22.5 (n=36), EBP’li

hastalarda %28.1 (n=34), GBP'li hastalarda ise %5.1 (n=2) olarak gözlemlendi. EBP'li hastalarda siklosporin kullanım öyküsünün GBP'li hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (p=0.003). Siklosporin kullanım süresi psoriazisli hastalarda 10.70 ± 7.47 ay, EBP'li hastalarda 10.69 ± 7.49 ay, GBP'li hastalarda ise 11.00 ± 9.89 ay olduğu gözlemlendi. EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında siklosporin kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.971).

Psoriazisli hastalarda, EBP'li ve GBP'li hastalarda kullanılan biyolojik ajan tedavileri incelendi (Tablo 4.18) (Şekil4.7). Psoriazisli hastalarda biyolojik ajan kullanım oranının %49.4 (n=74), EBP'li hastalarda %53.7 (n=65), GBP'li hastalarda ise %35.9 (n=14) olduğu görüldü. Toplam biyolojik ajan kullanım süresinin ise psoriazisli hastalarda 41.88 ± 5.34 ay, EBP'li hastalarda 40.27 ± 34.42 ay, GBP'li hastalarda ise 49.35 ± 39.84 ay olduğu gözlemlendi. EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında biyolojik ajan kullanım öyküsü ve biyolojik ajan kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.053, p=0.348).

Tablo 4.18. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP’de uygulanan biyolojik ajan tedavilerinin incelenmesi.

Tedavi	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Biyolojik ajan n (%)	79 (49.4)	65 (53.7)	14 (35.9)	0.053
Biyolojik ajan süresi ort±SD (aralık) (ay)	41.88 ± 35.34 (1-171)	40.27 ± (3-171)	49.35 ± (1-156)	0.348
Etanersept n (%)	14 (8.8)	14 (11.6)	0 (0.0)	0.023
Etanersept tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	18.28 ± 26.61 (0.5-96)	18.28 ± 26.61 (0.5-96)	0 (0.0)	-
Adalimumab n (%)	31 (19.4)	28 (23.1)	3 (7.7)	0.034
Adalimumab tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	20.54 ± 20.43 (3-72)	19.10 ± 20.35 (3-72)	34.00 ± (12-48)	0.159
İnfliksımab n (%)	43 (26.9)	33 (27.3)	10 (25.6)	0.842
İnfliksımab tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	44.18 ± 38.49 (1-168)	42.63 ± 36.74 (3-168)	49.30 ± 45.57 (1-156)	0.810
Ustekinumab n (%)	19 (11.9)	16 (13.2)	3 (7.7)	0.569
Ustekinumab tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	20.68 ± 12.50 (3-44)	20.06 ± (3-44)	24.00 ± 12.00 (12-36)	0.634
Sekukinumab n (%)	4 (2.5)	4 (3.3)	0 (0.0)	0.573
Sekukinumab tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	3.50 ± 1.73 (2-6)	3.50 ± 1.73 (2-6)	0	-
Sertolizumab n (%)	2 (1.2)	2 (1.7)	0 (0.0)	1.000
Sertolizumab tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	7.50 ± 6.36 (3-12)	7.50 ± 6.36 (3-12)	0	-

Psoriazisli hastalarda etanersept kullanım öyküsü % 8.5 (n=14), EBP’li hastalarda %11.57 (n=14) idi. GBP’li hastalar arasında etanersept kullanan hasta yoktu. EBP’li hastalarda etanersept kullanım öyküsünün GBP’li hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (p=0.023).

Adalimumab kullanım öyküsü psoriazisli hastalarda % 19.4 (n=31), EBP'li hastalarda %23.1 (n=28), GBP'li hastalarda ise %7.7 (n=3) oranında gözlemlendi. EBP'li hastalarda adalimumab kullanım öyküsünün GBP'li hastalara kıyasla istatistiksel anlamlı olarak daha fazla olduğu gözlemlendi (p=0.034).

Psoriazisli, EBP'li ve GBP'li hastaların toplam sistemik tedavi süresi ve mevcut tedavi süresi incelendi (Tablo 4.19). Toplam sistemik tedavi süresi psoriazisli hastalarda 42.09 ± 44.41 ay, EBP'li hastalarda 44.41 ± 45.76 ay, GBP'li hastalarda ise 34.91 ± 39.65 ay olduğu gözlemlendi. EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında sistemik tedavi kullanım süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.158). Mevcut tedavi süresi psoriazisli hastalarda 21.71 ± 25.08 ay, EBP'li hastalarda 21.02 ± 25.39 ay, GBP'li hastalarda ise 23.87 ± 24.28 ay olduğu gözlemlendi. EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında mevcut tedavi süresi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.237).

Tablo 4.19. Psoriazisli hastalarda, EBP ve GBP'de toplam ve mevcut tedavi sürelerinin incelenmesi.

Tedavi süresi	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)	P
Toplam sistemik tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	42.09 ± 44.41 (1-246)	44.41 ± 45.76 (0-246)	34.91 ± 39.65 (0-156)	0.158
Mevcut tedavi süresi ort±SD (aralık) (ay)	21.71 ± 25.08 (0.25-168)	21.02 ± 25.39 (0.25-168)	23.87 ± 24.28 (1-120)	0.237

Psoriazisli hastalar, EBP'li hastalar ve GBP'li hastalar çalışmaya dahil edildikleri an itibari ile kullanmakta oldukları tedaviler açısından incelendi (Tablo 4.20). EBP'li ve GBP'li hastalarda kullanılan mevcut tedaviler bakımından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.300).

Tablo 4.20. Psoriazisli, EBP ve GBP’de mevcut tedavi dağılımının incelenmesi.

Tedavi tipi	Psoriazisli hastalar (n=160)	EBP (n=121)	GBP (n=39)
Tedavisiz n (%)	26 (16.3)	18 (14.9)	8 (20.5)
Topikal kortikosteroid n (%)	13 (8.1)	9 (7.4)	4 (11.1)
Fototerapi n (%)	3 (19.1)	1 (0.8)	2 (5.1)
Konvansiyonel tedavi n (%)	41 (25.6)	29 (24)	12 (30.8)
Biyolojik ajan tedavisi n (%)	64 (40)	53 (43.8)	11 (28.2)
Konvansiyonel tedavi+fototerapi n (%)	1 (0.6)	1 (0.8)	0
Konvansiyonel tedavi+ biyolojik ajan n (%)	12 (7.5)	10 (8.2)	2 (5.1)

5. TARTIŞMA

Mevcut literatür incelendiğinde; EBP ve GBP’de klinik prezentasyon ve genetik yatkınlık açısından karşılaştırma yapılan çalışmalarda EBP’de aile öyküsünün daha sık olduğu bildirilmiştir (7,60,61). Ayrıca çalışmalarda EBP’de GBP’ye kıyasla psoriasis gelişimi ile HLA-Cw gen lokusu ilişkisinin daha sık olduğu da görülmüştür (8,243). Çalışmamızda da EBP’li hastalarda aile öyküsünün GBP’li hastalara kıyasla daha sık olduğu görüldü. Bu sonuç ailesel olarak genetik yatkınlık zemininde gelişen psoriasisın daha erken yaşta prezente olması ile açıklanabilmektedir. Akrabalık derecesine göre aile hikayesinin değerlendirildiği bir çalışmaya ise ulaşılabilen literatür dahilinde rastlanmadı. Çalışmamızda ailede psoriasis hikayesinin akrabalık derecesi açısından varlığına bakıldığında EBP’li ve GBP’li hastalar arasında fark bulunmamaktaydı. Her iki grupta soygeçmişte psoriasis öyküsünün en sık 1. dereceli akrabalarda olduğu gözlemlenmiştir.

Psoriasisın başlangıç yerine göre değerlendirildiği çalışmalara bakıldığında Heredi ve ark. EBP’li hastalarda psoriasis lezyonlarının en sık saçlı deride başladığını, Chularojanamontri ve ark. ise hem EBP hem de GBP’li hastalarda psoriatic lezyonların en sık saçlı deride başladığını gözlemlemişlerdir (57,61). Bizim çalışmamızda ise EBP’li hastaların psoriasis lezyonlarının en sık saçlı deriden, GBP’li hastaların ise en sık ekstremitte ekstansör yüzeylerindne başlamış olduğu görüldü. Psoriasis başlangıç yeri açısından iki psoriasis tipi arasındaki farklılık değerlendirildiğinde GBP’de lezyonların başlangıç bölgesinin ekstremitte ekstansör yüzlerinin olması bu tip psoriasisın etyolojisinde köbnerizasyon gibi travmatik ve çevresel faktörlerin daha çok tetikleyici rol oynayabileceğini akla getirmektedir. EBP’de erken dönemde ortaya çıkan psoriasis lezyonlarının herhangi bir tetikleyici çevresel faktör olmadan da ailesel kümülatif gen yatkınlık yükü ile kolaylaşarak ortaya çıktığı öne sürülebilir.

Ejaz ve ark.’nın EBP ile GBP’li hastaların klinik prezentasyonunu karşılaştırdığı çalışmasında, EBP’li ve GBP’li hastalar arasında PAŞİ değerinde istatistiksel anlamlı fark olmadığı görülmüştür (56). Diğer bir çalışmada da Taylandlı EBP’li ve GBP’li hastalarda PAŞİ skorları arasında anlamlı istatistiksel fark

bulunamamıştır (57). Heredi ve ark. ise EBP'li ve GBP'li hastalarda hastalık şiddeti değerlendirilmesi için PAŞİ, VYA ve uygulanan sistemik tedavi sürelerini karşılaştırmış ve yine EBP'li ve GBP'li hastalar arasında fark bulamamışlardır (61). Literatürde EBP'nin daha şiddetli seyrettiğini bildiren çalışmalar da mevcuttur. Ferrandiz ve ark.'nın yaptığı 1774 psoriazisli hastayı içeren gözlemsel çalışmada VYA ve PAŞİ skoruna göre değerlendirilen hastalık şiddetinin GBP'li hastalara kıyasla EBP'li hastalarda daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (7). Gudjonsson ve ark. ise HLA-Cw*0602 pozitif ve negatif psoriazisli hastaların klinik özelliklerini karşılaştırmış, HLA-Cw*0602 pozitif olan hastalarda psoriazisin daha erken yaşta başladığını görmüşlerdir HLA-Cw*0602 pozitif olan hastaların VYA değerlerinin de HLA-Cw*0602 negatif olan hastalara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızda da diğer etnik popülasyonlarda görüldüğü gibi EBP ve GBP arasında hastalık şiddetini değerlendirdiğimiz VYA, PAŞİ, tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, sistemik tedavi süresi, hospitalizasyon sayısı ve öyküsü, eritrodermi sayısı ve öyküsü açısından farklılık olmadığı görülmüştür.

Psoriazisli hastaların yaklaşık %13-50'sinde tırnak tutulumu görülür. Yaş ilerledikçe hastalık süresinin artması ile bu oranın %80-90'a kadar arttığı bildirilmektedir (244). Literatürde EBP'li ve GBP'li hastalarda tırnak tutulumu açısından mevcut veriler çelişkilidir. Ferrandiz ve ark. ve Stuart ve ark. EBP'de, Gudjonsson ve ark. Mallbris ve ark. ise GBP'de tırnak tutulumunun daha sık olduğunu bildirmişlerdir (7,55,59,245). Heredi ve ark., Ejaz ve ark. ve Chularojanamontri ve ark. ise EBP'li ve GBP'li hastaların klinik özelliklerini karşılaştıran çalışmalarında EBP ile GBP arasında tırnak tutulumu varlığı açısından anlamlı fark gözlemlememişlerdir (56,57,61). Çalışmamızda da EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında tırnak tutulumu varlığı açısından fark yoktu. Ayrıca çalışmamızda EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında tırnak tutulumu tipi açısından da fark görülmemiştir.

Literatürde psoriaziste tırnak tutulumu ile PsA varlığı arasında pozitif korelasyon olduğu bildirilmiştir (246). EBP ve GBP'li hastaların klinik özelliklerini karşılaştıran çalışmalarda da psoriazisli hastalarda tırnak tutulumu ile PsA arasında korelasyon olduğu görülse de, EBP ve GBP'li hastalar arasında bu korelasyon

bakımından anlamlı sonuçlar elde edilememiştir (56). GBP'den farklı olarak sadece EBP'de tırnak tutulumu varlığında PsA riskinin artması EBP'nin genetik zemininden kaynaklanan inflamatuvar faktör ve ortak yolların etkisi ile PsA'ya da benzer şekilde yatkınlık oluşturmaları ile açıklanabilir. Klinik olarak gözlemlenen bu fark EBP ve GBP'nin farklı inflamatuvar süreçlerle giden iki ayrı klinik tip olduğunu düşündürmektedir.

EBP'li ve GBP'li hastalarda psoriasis başlangıcı ile tırnak lezyonlarının gelişimi arasındaki süre değerlendirildiğinde, GBP'li hastalarda bu sürenin 2.1 ± 3.0 yıl, EBP'li hastalarda ise bu sürenin 9.06 ± 8.5 yıl olduğu, aradaki farkın belirgin şekilde GBP'de daha kısa olduğu görülmüştür. Bu sonuç GBP'li hastalarda hastalığın ve sıklığı artmış olan diğer inflamatuvar komorbiditelerin yarattığı hastalık yükünün daha fazla olması ile açıklanabilir. Ayrıca tırnak tutulumu olan hastalarda tedavisiz ve tedavi altındaki aktif hastalık süresinin EBP'ye kıyasla GBP'de daha kısa olması ve bu duruma rağmen GBP'li hastalarda tırnak tutulumunun daha kısa sürede gelişmesi dikkat çekicidir. Bu sonuç da GBP'de EBP'ye kıyasla tırnak tutulumuna yol açan psoriatic inflamatuvar yükün daha fazla ve şiddetli olduğunu düşündürmektedir.

PsA'nın psoriasisli hastaların yaklaşık %5-30'unda görüldüğü bilinmektedir (45). Literatürde PsA sıklığının bu kadar geniş aralıkta saptanmasının nedenlerinden biri psoriatic eklem tutulumunun belirlenmesinde farklı kriterlerin kullanılması ile açıklanmaya çalışılmaktadır (7). Çalışmaların çoğunda EBP ile GBP'li hastalar arasında PsA varlığı açısından anlamlı fark izlenmemiştir (7,56,57). Heredi ve ark. yaptığı çalışmada VKİ ve cinsiyete göre düzeltme yaptıktan sonra PsA'nın GBP'ye kıyasla EBP'de anlamlı olarak daha sık olduğu görülmüştür. EBP'li hastalarda PsA gelişme riskinin daha yüksek olduğu, yaş ilerledikçe PsA gelişme riskinin düştüğü, 75 yaş ve üzeri ise PsA gelişme riskinin tamamen kaybolduğu gösterilmiştir (61). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bazı çalışmalara benzer olacak şekilde EBP ile GBP arasında PsA varlığı açısından fark görülmemiştir. Ayrıca çalışmamızda EBP'li ve GBP'li hastalar arasında romatolojik sorgulama anket yanıtlarında da fark izlenmemiştir. Bu sonuçlar EBP ile GBP arasında PsA kliniği bakımından fark olmadığını düşündürmektedir. EBP'li ve GBP'li hastalarda psoriasis başlangıcı ile

PsA gelişimi arasındaki süre değerlendirildiğinde, GBP'li hastalarda bu sürenin 0.75 ± 7.36 yıl olduğu, EBP'li hastalardaki 15.72 ± 10.36 yıla kıyasla anlamlı derecede daha kısa olduğu görülmüştür. Tırnak tutulumunda görüldüğü gibi tedavisiz ve tedavi altındayken aktif hastalık süresi GBP'de daha kısa olmasına rağmen GBP'li hastalarda PsA'nın çok daha kısa sürede geliştiği saptanmıştır. Bu sonuçlar da GBP'de EBP'ye kıyasla inflamatuvar yükün daha fazla olduğunu ve GBP'de psoriasisin daha kısa sürede inflamatuvar etkiler göstererek tırnak, eklem gibi deri dışı organlarda hasar oluşturabileceğini desteklemektedir.

EBP ile GBP'nin klinik prezentasyonlarındaki farklılıklar araştırılırken antropometrik ölçümlerden VKİ'nin ve fizik muayene bulgularından sistolik ve diyastolik kan basıncının GBP'li hastalarda daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu fark GBP'nin DM, HT, KVH, MS gibi farklı inflamatuvar komorbiditelerle daha sık birlikte seyretmesi ile açıklanabilmektedir. GBP'de EBP'ye kıyasla açlık kan şekeri ve BUN değerleri de daha yüksek bulunmuştur. GBP'de EBP'ye kıyasla inflamatuvar belirteçlerden ESR, CRP ve RDW gibi parametrelerin de daha yüksek saptanması eşlik eden sistemik komorbiditelerin psoriatik inflamasyonu arttırdığını desteklemektedir.

EBP'de ise GBP'ye kıyasla AST ve ALT değerleri daha yüksek saptanmıştır. Bu sonuç değerlendirilirken bakılan spot laboratuvar tetkiklerin hastalık tanılarını yansıtmadığı göz önüne alınmalıdır, çalışmamızda hastalar mevcut tanı konulmuş komorbiditeleri açısından karşılaştırıldıkları için ALT ve AST değerlerinde yükseklik saptanan hastalarda bu yüksekliğin olası bir NAYKH varlığına veya hastanın o dönemde kullanmış olabileceği hepatotoksik bir ilaca veya enfeksiyona da bağlı olabildiği düşünülmelidir. Bu nedenle bu değerlerin farklılığı üzerinde ileri yorum yapılamamıştır.

Psoriasis hastalarında KVH riskinin arttığı bilinmektedir (66). Heredi ve ark. 255 EBP'li ve 122 GBP'li hastayı değerlendirmiş ve EBP ile GBP arasında KVH gelişim riski açısından anlamlı fark bulamamıştır (61). Çalışmamızda ise GBP'li hastalarda KVH öyküsü EBP'li hastalara kıyasla anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. GBP'nin daha ileri yaşlı hastalarda olması ve EBP'den farklı olarak daha sık inflamatuvar komorbiditeler ile eşlik etmesi nedeniyle sadece psoriasisin KVH

gelişimi üzerine etkisini inceleyebilmek için regresyon modeli oluşturularak yapılan incelemelerde de GBP tipinde hastalığın KVH gelişimi için bağımsız risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu etki EBP’de saptanamamıştır. Psoriasis başlangıç yaşı dekat olarak ilerledikçe de yani hasta daha geç yaşta psoriasis geliştirdikçe KVH gelişim riskinin de artmakta olduğu saptanmıştır. Dolayısı ile özellikle geç yaşlarda başlayan psoriasis ile başvuran hastalar değerlendirilirken bu hastaların KVH açısından EBP’li hastalara göre daha büyük risk taşıdıkları göz önüne alınmalı ve son dönem güncel yönergelerde de önerildiği gibi KVH açısından gerekli incelemeler için hastaların yönlendirilmesi planlanmalıdır.

Geniş kapsamlı retrospektif kesitsel çalışmalarda psoriasisli hastalarda DM prevalansının yüksek olduğu, bu ilişkinin psoriasis şiddeti ile doğru orantılı olduğu saptanmıştır (71,134). Çalışmamızda GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla DM öyküsünün daha sık olduğu gözlemlenmiştir. GBP’li hastalarda AKŞ değerlerinin de daha yüksek olduğu görülmüştür. Heredi ve ark.’nın yaptığı çalışmada psoriasis tipi ile DM arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmasa da, GBP’de DM prevalansının çalışmamıza benzer olarak belirgin şekilde yüksek olduğu gözlemlenmiştir. GBP’nin daha ileri yaşlı hastalarda olması ve EBP’den farklı olarak daha sık inflamatuvar komorbiditelere eşlik etmesi nedeniyle sadece psoriasisin DM gelişimi üzerine etkisini inceleyebilmek için regresyon analizi kullanılmış ve GBP’nin DM gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gözlenmiştir. GBP’de EBP’ye kıyasla toplam hastalık süresinin daha kısa olmasına rağmen DM’nin daha sık olduğu görülmüştür. Ayrıca psoriasis başlangıç dekatının arttıkça DM gelişim riskinin arttığı da saptanmıştır.

Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda HT prevalansının arttığı gösterilse de, geniş hasta sayılı çalışmalarda OB ve sigara gibi risk faktörleri de gözönüne alındığında psoriasis ile HT arasında anlamlı bir ilişki net olarak gösterilememektedir (71,96,114,115). Çalışmamızda GBP’li hastalarda EBP’ye kıyasla HT sıklığının istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur. EBP’den farklı olarak daha sık inflamatuvar komorbiditelerin eşlik etmesi nedeniyle sadece GBP’nin HT gelişimi üzerine etkisini incelendiğinde GBP varlığının HT için bağımsız risk faktörü olmadığı görülmüştür. Yine de GBP’de EBP’ye kıyasla toplam

hastalık süresinin daha kısa olmasına rağmen HT'nin daha sık olması dikkat çekicidir. Psoriasis yaşının dekatlarla artışı ile HT gelişim riskinde artış olması da arada muhtemel bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. KVH ve DM gibi hastalıklar psoriasis gibi ortak inflamatuvar yollardan beslense de, HT'nun bu hastalıklara benzer şekilde bir inflamatuvar hastalık olup olmadığı konusunda ortak bir görüş bulunmamaktadır. Ancak HT sistemik inflamatuvar hastalıklar olan KVH ve ateroskleroz gibi hastalıkların sonucunda da gelişebilmektedir. Çalışmamızda psoriasis ile HT arasındaki bağımsız ilişkinin net olarak gösterilememesi bu hastalığın direkt olarak inflamasyonla ilişkili olmamasına, inflamatuvar hastalıklara sekonder gelişen bir süreç olmasına bağlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda psoriasisli hastalarda NAYKH prevalansının yaş, cinsiyet ve VKİ bakımından uyumlu kontrollere kıyasla 2 kat arttığı gözlemlenmiştir (159). Ulaşabildiğimiz kadarıyla EBP ile GBP arasında NAYKH gelişimi açısından karşılaştırma yapan literatür verisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda EBP ile GBP arasında NAYKH varlığı açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Psoriasis tipinin NAYKH için bağımsız risk faktörü olmadığı görülmüştür. Psoriasis başlangıç yaşı dekatı arttıkça da NAYKH gelişim riskinin değişmediği görülmüştür. NAYKH'nın psoriasis tipi ile ilişkisinin bulunmaması karşılaştırmalar yapılırken kesitsel yöntemle yürüttüğümüz çalışmamızda gerçek NAYKH insidansına ulaşmamızı sağlayacak verilerin araştırılamamış olmasına bağlanmıştır.

Çalışmalarda psoriasisli hastalarda MS prevalansının arttığı gösterilmiştir (83–87). Çalışmamızda GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla MS varlığının daha sık olduğu görüldü. Psoriasis tipinin ise MS için bağımsız bir risk faktörü olmadığı saptandı. Psoriasis başlangıç yaşı dekatın arttıkça MS gelişim riskinin arttığı görüldü. MS'nin GBP'de daha sık görülmesi ve psoriasis başlangıç yaşı arttıkça MS gelişim riskinde artış saptanması GBP'de sıklıkla diğer komorbiditelerin de bulunması ile açıklanabilir. Literatürde psoriasis tipleri ile (EBP ve GBP) MS gelişim riskini değerlendiren çalışma bildiğimiz kadarıyla bulunmamaktadır.

Psoriasisli hastalarda DLP sıklığının arttığı, DLP riskinin ise psoriasis şiddeti ile orantılı olduğu bilinmektedir (125–127). Çalışmamızda EBP'li hastalarla GBP'li hastalar arasında DLP varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır.

Benzer şekilde GBP’de EBP’ye kıyasla toplam hastalık süresinin daha kısa olmasına rağmen DLP daha sık görülmüştür. Literatürde psoriasis tipleri ile (EBP ve GBP) DLP gelişim riskini değerlendiren çalışma bulunmamakla birlikte, bu ilişkinin çalışmamızda da gösterilememiş olması hastaların kullandığı antilipidemik tedavilere ve hasta sayısı azlığına bağlanmıştır.

Psoriasisle obezite arasında ilişki ilk kez 1995 yılında Christopher ve Henseler tarafından saptanmıştır (94). Armstrong ve ark.’nın yaptığı meta-analizde ise psoriasis şiddetinin OB ile korele olduğu görülmüştür (98). OB’nin psoriasis gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (99). Çalışmamızda EBP’li hastalarla GBP’li hastalar arasında OB varlığı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmasa da, VKİ değerinin GBP’de EBP’ye kıyasla istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmamızdaki sonuçlar ile çelişen çalışmalara bakıldığında Heredi ve ark.’nın 255 EBP’li hasta ve 122 GBP’li hastayı dahil ettiği çalışmada OB gelişimi açısından EBP ile GBP arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur. Özellikle ileri yaş GBP’li hastalarda OB sıklığının arttığı gösterilmiştir.

.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. EBP'li hastalarda GBP'li hastalara kıyasla ailede psoriasis varlığı daha sık izlenmiştir.
2. Hem EBP hem de GBP'de ailede psoriasis varlığı en sık 1. derece akrabalarda izlenmiştir.
3. EBP ile GBP arasında hastalık şiddeti açısından bakılan (PAŞİ, VYA, sistemik tedavi süresi, tedavisiz aktif hastalık süresi, tedavi altındayken aktif hastalık süresi, hospitalizasyon öyküsü ve sayısı, eritrodermi öyküsü ve sayısı) gibi parametrelerde anlamlı fark bulunmamaktadır.
4. EBP'de psoriatik lezyonların başlangıç yeri en sık saçlı deri iken, GBP'de ise en sık başlangıç yerinin ekstremitte ekstansör yüzleri olduğu saptanmıştır. Bu durum BP'nin daha çok genetik zeminde geliştiği, GBP'nin ise sistemik inflamatuvar komorbiditler varlığında artan inflamatuvar yük ile travma gibi çevresel faktörler ile tetiklendiğini düşündürmektedir.
5. EBP ile GBP arasında tırnak tutulumu varlığı ve tırnak tutulumu tipine göre fark bulunmamaktadır.
6. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla tırnak tutulumunun psoriasis başlangıcından daha kısa sürede gelişmekte olduğu izlenmiştir. Bu bulgu GBP'nin daha şiddetli bir inflamatuvar hastalık olduğunu düşündürmektedir.
7. EBP ile GBP arasında PsA varlığı bakımından fark bulunmamaktadır.
8. GBP'li hastalarda EBP'ye kıyasla PsA daha kısa sürede gelişmektedir. Bu bulgu GBP'nin daha şiddetli ve hızlı bir inflamatuvar süreç ile hedef organ hasarına yol açtığını düşündürmektedir.
9. GBP'de EBP'ye kıyasla CRP, ESR ve RDW gibi inflamatuvar belirteçler daha yüksektir.
10. GBP'de KVH ve DM daha sıktır ve psoriasis tipinin GBP olması yalnız başına KVH ve DM için bağımsız bir risk faktörüdür.

11. GBP’de EBP’ye kıyasla HT ve MS sıklığı artmıştır ancak hastalık tipi HT ve MS için bağımsız risk faktörü değildir.

12. Psoriasis başlangıç yaşı dekatı ilerledikçe KVH, DM, HT ve MS gelişim riski artmaktadır.

Sonuç olarak, EBP ve GBP etyolojik olarak, klinik prezentasyonda, laboratuvar bulguları bakımından ve sistemik komorbiditeler açısından birbirinden farklılıklar gösteren iki ayrı psoriasis tipidir. EBP’de aile hikayesi daha sıktır. EBP’nin en sık başlangıç yeri saçlı deridir. GBP’de ise aile hikayesi sık olmayıp, psoriasis lezyonları ekstremiteler ekstansör yüzleri gibi köbnerizasyona açık alanlardan başlamaktadır. Dolayısıyla GBP travma gibi çevresel faktörlerden daha çok etkilendiği düşünülebilir.

GBP aktif hastalık süresi daha kısa olmasına rağmen EBP ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha kısa sürede tırnak tutulumu ve PsA’ya yol açabilmektedir. Bu nedenle GBP’nin daha hızlı ve şiddetli inflamasyon ile seyrettiği düşünülmüştür.

GBP’de KVH, HT, DM ve MS gibi sistemik komorbiditeler daha sıktır. GBP’nin KVH ve DM için bağımsız risk faktörü olduğu görülmüştür. Dolayısıyla GBP’nin sistemik komorbiditelerle etkileşerek daha şiddetli bir inflamatuvar hastalık oluşturan psoriasis tipi olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Queiro R, Tejón P, Alonso S, Coto P. Age at disease onset: a key factor for understanding psoriatic disease. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 J;53(7):1178–85.
2. Strohal R, Kirby B, Puig L, Psoriasis Expert Panel, Girolomoni G, Kragballe K, et al. Psoriasis beyond the skin: an expert group consensus on the management of psoriatic arthritis and common co-morbidities in patients with moderate-to-severe psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(12):1661–9.
3. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. Clinical practice guideline for an integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013;27(11):1387–404.
4. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073-1113.
5. Boehncke W-H. Systemic Inflammation and Cardiovascular Comorbidity in Psoriasis Patients: Causes and Consequences. *Front Immunol*. 2018;9:579.
6. 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.
7. Ferrándiz C, Pujol RM, García-Patos V, Bordas X, Smandía JA. Psoriasis of early and late onset: a clinical and epidemiologic study from Spain. *J Am Acad Dermatol*. 2002;46(6):867–73.
8. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients-an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126(4):740–5.

9. Lysell J, Padyukov L, Kockum I, Nikamo P, Ståhle M. Genetic association with ERAP1 in psoriasis is confined to disease onset after puberty and not dependent on HLA-C*06. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):411–7.
10. Liu Y, Helms C, Liao W, Zaba LC, Duan S, Gardner J, et al. A Genome-Wide Association Study of Psoriasis and Psoriatic Arthritis Identifies New Disease Loci. *PLoS Genet.* 2008;4(4):e1000041.
11. Bolognia JL. *Dermatology*, 4th edition. van de Kerkhof PCM, editor. 2018. 138-159 p.
12. Kalkan G. Psoriazisde komorbiditeler: Psoriazisin sistemik hastalık olarak kabul edilmesi ve güncel yaklaşım. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol.* 2017;51:71–7.
13. Boehncke W-H, Schön MP. Psoriasis. *Lancet.* 2015;386(9997):983–94.
14. Furue M, Kadono T. Psoriasis: Behind the scenes. *J Dermatol.* 2016;43(1):4–8.
15. Yaylı S, Topbaş M, Aksu Arıca D, Tuğcugil S, Çapkın E, Bahadır S. Trabzon ilinde psoriasis prevalansı. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerol.* 2016;50:141–4.
16. Andressen C, Henseler T. Inheritance of psoriasis. Analysis of 2035 family histories. *Hautartz.* 1982;33(4):214-7
17. Capon F. The Genetic Basis of Psoriasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18(12):2526.
18. Bowcock AM, Krueger JG. Getting under the skin: the immunogenetics of psoriasis. *Nat Rev Immunol.* 2005;5(9):699–711.
19. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Genetics of Psoriasis. *Dermatol Clin.* 2015;33(1):1–11.
20. Dand N, Mucha S, Tsoi LC, Mahil SK, Stuart PE, Arnold A, et al. Exome-wide association study reveals novel psoriasis susceptibility locus at TNFSF15 and rare protective alleles in genes contributing to type I IFN signalling. *Hum Mol Genet.* 2017;26(21):4301–13.

21. Nair RP, Duffin KC, Helms C, Ding J, Stuart PE, Goldgar D, et al. Genome-wide scan reveals association of psoriasis with IL-23 and NF-kappaB pathways. *Nat Genet.* 2009 Feb 25;41(2):199–204.
22. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium & the Wellcome Trust Case Control Consortium 2 A, Strange A, Capon F, Spencer CCA, Knight J, Weale ME, et al. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* 2010;42(11):985–90.
23. Ainali C, Valeyev N, Perera G, Williams A, Gudjonsson JE, Ouzounis CA, et al. Transcriptome classification reveals molecular subtypes in psoriasis. *BMC Genomics.* 2012;13(1):472.
24. Tian S, Krueger JG, Li K, Jabbari A, Brodmerkel C, Lowes MA, et al. Meta-analysis derived (MAD) transcriptome of psoriasis defines the pathogenesis of disease. *PLoS One.* 2012;7(9):e44274.
25. Pivarcsi A, Ståhle M, Sonkoly E. Genetic polymorphisms altering microRNA activity in psoriasis-a key to solve the puzzle of missing heritability? *Exp Dermatol.* 2014;23(9):620–4.
26. Sonkoly E, Ståhle M, Pivarcsi A. MicroRNAs: novel regulators in skin inflammation. *Clin Exp Dermatol.* 2008;33(3):312–5.
27. Lerman G, Avivi C, Mardoukh C, Barzilai A, Tessone A, Gradus B, et al. MiRNA Expression in Psoriatic Skin: Reciprocal Regulation of hsa-miR-99a and IGF-1R. *PLoS One.* 2011;6(6):e20916.
28. Lande R, Botti E, Jandus C, Dojcinovic D, Fanelli G, Conrad C, et al. The antimicrobial peptide LL37 is a T-cell autoantigen in psoriasis. *Nat Commun.* 2014;5(1):5621.
29. Mahil SK, Capon F, Barker JN. Update on psoriasis immunopathogenesis and targeted immunotherapy. *Semin Immunopathol.* 2016;38(1):11–27.
30. Ganguly D, Chamilos G, Lande R, Gregorio J, Meller S, Facchinetti V, et al. Self-RNA-antimicrobial peptide complexes activate human dendritic cells

through TLR7 and TLR8. *J Exp Med*. 2009;206(9):1983–94.

31. Hollox EJ, Huffmeier U, Zeeuwen PLJM, Palla R, Lascorz J, Rodijk-Olthuis D, et al. Psoriasis is associated with increased β -defensin genomic copy number. *Nat Genet*. 2008;40(1):23–5.
32. Jansen PAM, Rodijk-Olthuis D, Hollox EJ, Kamsteeg M, Tjabringa GS, de Jongh GJ, et al. Beta-defensin-2 protein is a serum biomarker for disease activity in psoriasis and reaches biologically relevant concentrations in lesional skin. *PLoS One*. 2009;4(3):e4725.
33. Gambichler T, Kobus S, Kobus A, Tigges C, Scola N, Altmeyer P, et al. Expression of antimicrobial peptides and proteins in etanercept-treated psoriasis patients. *Regul Pept*. 2011;167(2-3):163–6.
34. Lamkanfi M, Dixit VM. Mechanisms and Functions of Inflammasomes. *Cell*. 2014;157(5):1013–22.
35. Dinarello CA. IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(1 Pt 1):11–24.
36. Chung Y, Chang SH, Martinez GJ, Yang XO, Nurieva R, Kang HS, et al. Critical regulation of early Th17 cell differentiation by interleukin-1 signaling. *Immunity*. 2009;30(4):576–87.
37. Xia Y-P, Li B, Hylton D, Detmar M, Yancopoulos GD, Rudge JS. Transgenic delivery of VEGF to mouse skin leads to an inflammatory condition resembling human psoriasis. *Blood*. 2003;102(1):161–8.
38. Terui T, Ozawa M, Tagami H. Role of neutrophils in induction of acute inflammation in T-cell-mediated immune dermatosis, psoriasis: a neutrophil-associated inflammation-boosting loop. *Exp Dermatol*. 2000;9(1):1–10.
39. Stratis A, Pasparakis M, Rupec RA, Markur D, Hartmann K, Scharffetter-Kochanek K, et al. Pathogenic role for skin macrophages in a mouse model of keratinocyte-induced psoriasis-like skin inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2094–104.

40. Wang H, Peters T, Kess D, Sindrilaru A, Oreshkova T, Van Rooijen N, et al. Activated macrophages are essential in a murine model for T cell-mediated chronic psoriasiform skin inflammation. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2105–14.
41. Fuentes-Duculan J, Suárez-Fariñas M, Zaba LC, Nogales KE, Pierson KC, Mitsui H, et al. A subpopulation of CD163-positive macrophages is classically activated in psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2010;130(10):2412–22.
42. Garritsen FM, Kraag DE, de Graaf M. Guttate psoriasis triggered by perianal streptococcal infection. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42(5):536–8.
43. Liao W, Singh R, Lee K, ucmağ derya, Brodsky M, Atanelov Z, et al. Erythrodermic psoriasis: pathophysiology and current treatment perspectives. *Psoriasis Targets Ther*. 2016;Volume 6:93–104.
44. Cordan Yazıcı A. Tırnak psoriazisi ve tedavisi. *Türkiye Klin J Dermatology-Special Top*. 2008;1(3):31–7.
45. Nestle FO, Kaplan DH, Barker J. Psoriasis. *N Engl J Med*. 2009;361(5):496–509.
46. Amherd-Hoekstra A, Näher H, Lorenz H-M, Enk AH. Psoriatic arthritis: a review. *J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft*. 2009;8(5):332–9.
47. Bruce I. *Rheumatology*. 3rd ed. 2003. 1241-52 p.
48. Doğan S, Atakan N, Koç Yıldırım S, Kalyoncu U, Erden A. Evaluation of psoriasis patients with a rheumatologic questionnaire efficiently aids in early detection of psoriatic arthritis. *Turkderm-Turk Arch Dermatol Venereol*. 2017;51:88–91.
49. Gottlieb AB, Chaudhari U, Baker DG, Perate M, Dooley LT. The National Psoriasis Foundation Psoriasis Score (NPF-PS) system versus the Psoriasis Area Severity Index (PASI) and Physician's Global Assessment (PGA): a comparison. *J Drugs Dermatol*. 2003;2(3):260–6.
50. Bilaç C, Turhan Şahin M, Öztürkcan S. Dermatolojide hastalık şiddeti skora sistemleri. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerol*. 2016;50:42–

- 53.
51. Akan T, Akyol A, Alper S, Aydemir E, Atakan N, Baykal C, et al. Türkiye Psoriasis Tedavi Kılavuzu-2016. *Turkderm - Arch Turk Dermatol Venerol*. 2016;50(suppl 1):1–56.
52. Gudjonsson JE, Karason A, Runarsdottir EH, Antonsdottir AA, Hauksson VB, Jónsson HH, et al. Distinct clinical differences between HLA-Cw*0602 positive and negative psoriasis patients--an analysis of 1019 HLA-C- and HLA-B-typed patients. *J Invest Dermatol*. 2006;126(4):740–5.
53. Wongpiyabovorn J, Hirankarn N, Ruchusatsawat K, Yooyongsatit S, Asawanonda P, Poovorawan Y. Association of the interleukin-10 distal promoter (-2763A/C) polymorphism with late-onset psoriasis. *Clin Exp Dermatol*. 2008;33(2):186–9.
54. Guinot C, Latreille J, Perrussel M, Doss N, Dubertret L, French Psoriasis Group. Psoriasis: characterization of six different clinical phenotypes. *Exp Dermatol*. 2009;18(8):712–9.
55. Gudjónsson JE, Kárasón 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. *J Invest Dermatol*. 2002;118(2):362–5.
56. Ejaz A, Raza N, Iftikhar N, Iftikhar A, Farooq M. Presentation of early onset psoriasis in comparison with late onset psoriasis: a clinical study from Pakistan. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(1):36–40.
57. Chularojanamontri L, Kulthanan K, Suthipinittharm P, Jiamton S, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, et al. Clinical differences between early- and late-onset psoriasis in Thai patients. *Int J Dermatol*. 2015;54(3):290–4.
58. Fan X, Yang S, Sun LD, Liang YH, Gao M, Zhang KY, et al. Comparison of clinical features of HLA-Cw*0602-positive and -negative psoriasis patients in a Han Chinese population. *Acta Derm Venereol*. 2007;87(4):335–40.
59. Stuart P, Malick F, Nair RP, Henseler T, Lim HW, Jenisch S, et al. Analysis

of phenotypic variation in psoriasis as a function of age at onset and family history. *Arch Dermatol Res.* 2002;294(5):207–13.

60. Kwon HH, Kwon IH, Youn J Il. Clinical study of psoriasis occurring over the age of 60 years: is elderly-onset psoriasis a distinct subtype? *Int J Dermatol.* 2012;51(1):53–8.
61. Herédi E, Csordás A, Clemens M, Ádám B, Gáspár K, Törőcsik D, et al. The prevalence of obesity is increased in patients with late compared with early onset psoriasis. *Ann Epidemiol.* 2013;23(11):688–92.
62. Grozdev I, Korman N, Tsankov N. Psoriasis as a systemic disease. *Clin Dermatol.* 2014;32(3):343–50.
63. Boehncke W-H, Boehncke S. More than skin-deep: the many dimensions of the psoriatic disease. *Swiss Med Wkly.* 2014;144:w13968.
64. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(4):1073–113.
65. Takeshita J, Grewal S, Langan SM, Mehta NN, Ogdie A, Van Voorhees AS, et al. Psoriasis and comorbid diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(3):393–403.
66. Armstrong EJ, Harskamp CT, Armstrong AW. Psoriasis and Major Adverse Cardiovascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000062.
67. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, Heslinga M, McInnes IB, Peters MJL, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):17–28.
68. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad*

- Dermatol. 2006;55(5):829–35.
69. Ludwig RJ, Herzog C, Rostock A, Ochsendorf FR, Zollner TM, Thaci D, et al. Psoriasis: a possible risk factor for development of coronary artery calcification. *Br J Dermatol*. 2007;156(2):271–6.
 70. Fernández-Armenteros JM, Gómez-Arbonés X, Buti-Soler M, Betriu-Bars A, Sanmartín-Novell V, Ortega-Bravo M, et al. Psoriasis, metabolic syndrome and cardiovascular risk factors. A population-based study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2019;33(1):128–35.
 71. Gelfand JM, Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *JAMA*. 2006;296(14):1735–41.
 72. Ogdie A, Yu Y, Haynes K, Love TJ, Maliha S, Jiang Y, et al. Risk of major cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis, psoriasis and rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(2):326–32.
 73. Mallbris L, Akre O, Granath F, Yin L, Lindelöf B, Ekbom A, et al. Increased risk for cardiovascular mortality in psoriasis inpatients but not in outpatients. *Eur J Epidemiol*. 2004;19(3):225–30.
 74. Malerba M, Gisondi P, Radaeli A, Sala R, Calzavara Pinton PG, Girolomoni G. Plasma homocysteine and folate levels in patients with chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol*. 2006;155(6):1165–9.
 75. Daudén E, Castañeda S, Suárez C, García-Campayo J, Blasco AJ, Aguilar MD, et al. [Integrated approach to comorbidity in patients with psoriasis. Working Group on Psoriasis-associated Comorbidities]. *Actas Dermosifiliogr*. 2012;103 Suppl 1:1–64.
 76. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart

- Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
77. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*. 2003;107(3):391–7.
 78. Festa A, D’Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*. 2000;102(1):42–7.
 79. Ryan C, Kirby B. Psoriasis Is a Systemic Disease with Multiple Cardiovascular and Metabolic Comorbidities. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):41–55.
 80. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17(1):101.
 81. Gennuso KP, Gangnon RE, Thraen-Borowski KM, Colbert LH. Dose-response relationships between sedentary behaviour and the metabolic syndrome and its components. *Diabetologia*. 2015;58(3):485–92.
 82. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med*. 2003;163(4):427–36.
 83. GELFAND JM, YEUNG H. Metabolic Syndrome in Patients with Psoriatic Disease. *J Rheumatol Suppl*. 2012;89(0):24–8.
 84. Ferdinando LB, Fukumoto PK, Sanches S, Fabricio LHZ, Skare TL. Metabolic syndrome and psoriasis: a study in 97 patients. *Rev Assoc Med Bras*. 2018;64(4):368–73.
 85. Salunke AS, Nagargoje MV, Belgaumkar VA, Tolat SN, Chavan RB.

- Association of Metabolic Syndrome in Chronic Plaque Psoriasis Patients and their Correlation with Disease Severity, Duration and Age: A Case Control Study from Western Maharashtra. *J Clin Diagnostic Res.* 2017;11(8):WC06–10.
86. Chularojanamontri L, Wongpraparut C, Silpa-Archa N, Chaweeikulrat P. Metabolic syndrome and psoriasis severity in South-East Asian patients: An investigation of potential association using current and chronological assessments. *J Dermatol.* 2016;43(12):1424–8.
 87. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(4):654–62.
 88. Milčić D, Janković S, Vesić S, Milinković M, Marinković J, Ćirković A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol.* 2017;92(1):46–51.
 89. Gisondi P, Tessari G, Conti A, Piaserico S, Schianchi S, Peserico A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriasis: a hospital-based case-control study. *Br J Dermatol.* 2007;157(1):68–73.
 90. Krueger JG, Bowcock A. Psoriasis pathophysiology: current concepts of pathogenesis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64(suppl_2):ii30–6.
 91. Langan SM, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Kimmel SE, Mehta NN, et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Patients with Psoriasis: A Population-Based Study in the United Kingdom. *J Invest Dermatol.* 2012;132(3):556–62.
 92. Rodríguez-Zúñiga MJM, García-Perdomo HA. Systematic review and meta-analysis of the association between psoriasis and metabolic syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(4):657–66.e8.
 93. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet.* 2005;366(9492):1197–209.
 94. Henseler T, Christophers E. Disease concomitance in psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32(6):982–6.

95. Sommer DM, Jenisch S, Suchan M, Christophers E, Weichenthal M. Increased prevalence of the metabolic syndrome in patients with moderate to severe psoriasis. *Arch Dermatol Res.* 2006;298(7):321–8.
96. Cohen AD, Sherf M, Vidavsky L, Vardy DA, Shapiro J, Meyerovitch J. Association between Psoriasis and the Metabolic Syndrome. *Dermatology.* 2008;216(2):152–5.
97. Dreiher J, Weitzman D, Davidovici B, Shapiro J, Cohen AD. Psoriasis and dyslipidaemia: a population-based study. *Acta Derm Venereol.* 2008;88(6):561–5.
98. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutr Diabetes.* 2012;2(12):e54–e54.
99. Huerta C, Rivero E, Rodríguez LAG. Incidence and Risk Factors for Psoriasis in the General Population. *Arch Dermatol.* 2007;143(12):1559–65.
100. Setty AR, Curhan G, Choi HK. Obesity, Waist Circumference, Weight Change, and the Risk of Psoriasis in Women. *Arch Intern Med.* 2007;167(15):1670.
101. Jensen P, Zachariae C, Christensen R, Geiker NRW, Schaad BK, Stender S, et al. Effect of Weight Loss on the Severity of Psoriasis. *JAMA Dermatology.* 2013;149(7):795.
102. Clark L, Lebwohl M. The effect of weight on the efficacy of biologic therapy in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58(3):443–6.
103. Puig L. Obesity and psoriasis: body weight and body mass index influence the response to biological treatment. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2011;25(9):1007–11.
104. Herron MD, Hinckley M, Hoffman MS, Papenfuss J, Hansen CB, Callis KP, et al. Impact of obesity and smoking on psoriasis presentation and management. *Arch Dermatol.* 2005;141(12):1527–34.

105. Leino M, Mustonen A, Mattila K, Koulu L, Tuominen R. Perceived impact of psoriasis on leisure-time activities. *Eur J Dermatol*. 2010;24(2):224–8.
106. Mallbris L, Granath F, Hamsten A, Ståhle M. Psoriasis is associated with lipid abnormalities at the onset of skin disease. *J Am Acad Dermatol*. 2006;54(4):614–21.
107. Gisondi P, Cotena C, Tessari G, Girolomoni G. Anti-tumour necrosis factor- α therapy increases body weight in patients with chronic plaque psoriasis: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2008;22(3):341–4.
108. Gisondi P, Conti A, Galdo G, Piaserico S, De Simone C, Girolomoni G. Ustekinumab does not increase body mass index in patients with chronic plaque psoriasis: a prospective cohort study. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):1124–7.
109. Mahé E, Reguiai Z, Barthelemy H, Quiles-Tsimaratos N, Chaby G, Girard C, et al. Evaluation of risk factors for body weight increment in psoriatic patients on infliximab: a multicentre, cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(2):151–9.
110. Rivers JP, Powell-Wiley TM, Dey AK, Rodante JA, Chung JH, Joshi AA, et al. Visceral Adiposity in Psoriasis is Associated With Vascular Inflammation by ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron-Emission Tomography/Computed Tomography Beyond Cardiometabolic Disease Risk Factors in an Observational Cohort Study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11(2 Pt 2):349–57.
111. Koebnick C, Black MH, Smith N, Der-Sarkissian JK, Porter AH, Jacobsen SJ, et al. The association of psoriasis and elevated blood lipids in overweight and obese children. *J Pediatr*. 2011;159(4):577–83.
112. Zhu KJ, He SM, Zhang C, Yang S, Zhang XJ. Relationship of the body mass index and childhood psoriasis in a Chinese Han population: a hospital-based study. *J Dermatol*. 2012;39(2):181–3.

113. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA*. 2014;311(5):507–20.
114. Gelfand JM, Dommasch ED, Shin DB, Azfar RS, Kurd SK, Wang X, et al. The Risk of Stroke in Patients with Psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(10):2411–8.
115. Neimann AL, Shin DB, Wang X, Margolis DJ, Troxel AB, Gelfand JM. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2006;55(5):829–35.
116. Han C, Robinson DW, Hackett M V, Paramore LC, Fraeman KH, Bala M V. Cardiovascular disease and risk factors in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2167–72.
117. Cohen A, Weitzman D, Dreiher J. Psoriasis and Hypertension: A Case-Control Study. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(1):23–6.
118. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147–51.
119. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. The association between psoriasis and hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(3):433–43.
120. Takeshita J, Wang S, Shin DB, Mehta NN, Kimmel SE, Margolis DJ, et al. Effect of psoriasis severity on hypertension control: a population-based study in the United Kingdom. *JAMA dermatology*. 2015;151(2):161–9.
121. Rosmarin DM, Lebwohl M, Elewski BE, Gottlieb AB, National Psoriasis Foundation. Cyclosporine and psoriasis: 2008 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(5):838–53.
122. Brauchli YB, Jick SS, Curtin F, Meier CR. Association between beta-blockers, other antihypertensive drugs and psoriasis: population-based case-control

- study. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1299–307.
123. Wu S, Han J, Li W-Q, Qureshi AA. Hypertension, Antihypertensive Medication Use, and Risk of Psoriasis. *JAMA Dermatology*. 2014;150(9):957.
 124. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract*. 2017;23(Suppl. 2):1–87.
 125. Kaye JA, Li L, Jick SS. Incidence of risk factors for myocardial infarction and other vascular diseases in patients with psoriasis. *Br J Dermatol*. 2008;159(4):895–902.
 126. Al-Mutairi N, Al-Farag S, Al-Mutairi A, Al-Shiltawy M. Comorbidities associated with psoriasis: An experience from the Middle East. *J Dermatol*. 2010;37(2):146–55.
 127. Prodanovich S, Kirsner RS, Kravetz JD, Ma F, Martinez L, Federman DG. Association of psoriasis with coronary artery, cerebrovascular, and peripheral vascular diseases and mortality. *Arch Dermatol*. 2009;145(6):700–3.
 128. Vahlquist C, Selinus I, Vessby B. Serum lipid changes during acitretin (etretin) treatment of psoriasis and palmo-plantar pustulosis. *Acta Derm Venereol*. 1988;68(4):300–5. A
 129. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G, Coady S, D’Agostino RB, Gibbons R, et al. Reprint: 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk. *J Am Pharm Assoc (2003)*. 2013;63(25):e4.
 130. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(25):2889–934.
 131. Elmetts CA, Leonardi CL, Davis DMR, Gelfand JM, Lichten J, Mehta NN, et al. Joint AAD-NPF guidelines of care for the management and treatment of

- psoriasis with awareness and attention to comorbidities. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(4):1073-1113.
132. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl. 1):S13–27.
 133. Olufadi R, Byrne CD. Clinical and laboratory diagnosis of the metabolic syndrome. *J Clin Pathol*. 2007;61(6):697–706.
 134. Augustin M, Reich K, Glaeske G, Schaefer I, Radtke M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: Analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol*. 2010;90(2):147–51.
 135. Mehta NN, Azfar RS, Shin DB, Neimann AL, Troxel AB, Gelfand JM. Patients with severe psoriasis are at increased risk of cardiovascular mortality: cohort study using the General Practice Research Database. *Eur Heart J*. 2010;31(8):1000–6.
 136. Armstrong AW, Harskamp CT, Armstrong EJ. Psoriasis and the Risk of Diabetes Mellitus. *JAMA Dermatology*. 2013;149(1):84.
 137. Azfar RS, Seminara NM, Shin DB, Troxel AB, Margolis DJ, Gelfand JM. Increased Risk of Diabetes Mellitus and Likelihood of Receiving Diabetes Mellitus Treatment in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2012;148(9):995–1000.
 138. Armstrong AW, Guérin A, Sundaram M, Wu EQ, Faust ES, Ionescu-Ittu R, et al. Psoriasis and risk of diabetes-associated microvascular and macrovascular complications. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(6):968–77.e2.
 139. Yeung H, Takeshita J, Mehta NN, Kimmel SE, Ogdie A, Margolis DJ, et al. Psoriasis Severity and the Prevalence of Major Medical Comorbidity. *JAMA Dermatology*. 2013;149(10):1173.
 140. Dowlatshahi EA, Wakkee M, Arends LR, Nijsten T. The prevalence and odds of depressive symptoms and clinical depression in psoriasis patients: a systematic review and meta-analysis. *J Invest Dermatol*. 2014;134(6):1542–

- 51.
141. Dalgard FJ, Gieler U, Tomas-Aragones L, Lien L, Poot F, Jemec GBE, et al. The psychological burden of skin diseases: a cross-sectional multicenter study among dermatological out-patients in 13 European countries. *J Invest Dermatol*. 2015;135(4):984–91.
142. Olivier C, Robert Pd, Daihung D, Urbà G, Catalin Mp, Hywel W, et al. The Risk of Depression, Anxiety, and Suicidality in Patients With Psoriasis. *Arch Dermatol*. 2010;146(8):891–5.
143. Singh S, Taylor C, Kornmehl H, Armstrong AW. Psoriasis and suicidality: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(3):425–432.
144. Daudén E, Griffiths C, Ortonne J-P, Kragballe K, Molta C, Robertson D, et al. Improvements in patient-reported outcomes in moderate-to-severe psoriasis patients receiving continuous or paused etanercept treatment over 54 weeks: the CRYSTEL study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009:1374–82.
145. Kimball AB, Edson-Heredia E, Zhu B, Guo J, Maeda-Chubachi T, Shen W, et al. Understanding the Relationship Between Pruritus Severity and Work Productivity in Patients With Moderate-to-Severe Psoriasis: Sleep Problems Are a Mediating Factor. *J Drugs Dermatol*. 2016;15(2):183–8.
146. Langley RG, Tsai T-F, Flavin S, Song M, Randazzo B, Wasfi Y, et al. Efficacy and safety of guselkumab in patients with psoriasis who have an inadequate response to ustekinumab: results of the randomized, double-blind, phase III NAVIGATE trial. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):114–23.
147. Menter A, Augustin M, Signorovitch J, Yu AP, Wu EQ, Gupta SR, et al. The effect of adalimumab on reducing depression symptoms in patients with moderate to severe psoriasis: a randomized clinical trial. *J Am Acad Dermatol* . 2010;62(5):812–8.
148. Strober B, Gooderham M, de Jong EMGJ, Kimball AB, Langley RG, Lakdawala N, et al. Depressive symptoms, depression, and the effect of

- biologic therapy among patients in Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(1):70–80.
149. Cohen A, Dreiher J, Birkenfeld S. Psoriasis associated with ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2009;23(5):561–5.
 150. Li W-Q, Han J-L, Chan AT, Qureshi AA. Psoriasis, psoriatic arthritis and increased risk of incident Crohn's disease in US women. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(7):1200–5.
 151. Makredes M, Robinson D, Bala M, Kimball AB. The burden of autoimmune disease: a comparison of prevalence ratios in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2009;61(3):405–10.
 152. Persson PG, Leijonmarck CE, Bernell O, Hellers G, Ahlbom A. Risk indicators for inflammatory bowel disease. *Int J Epidemiol*. 1993;22(2):268–72.
 153. Yates VM, Watkinson G, Kelman A. Further evidence for an association between psoriasis, Crohn's disease and ulcerative colitis. *Br J Dermatol*. 1982;106(3):323–30.
 154. Denadai R, Teixeira FV, Saad-Hossne R. The onset of psoriasis during the treatment of inflammatory bowel diseases with infliximab: should biological therapy be suspended? *Arq Gastroenterol*. 2013;49(2):172–6.
 155. Fréling E, Baumann C, Cuny J-F, Bigard M-A, Schmutz J-L, Barbaud A, et al. Cumulative incidence of, risk factors for, and outcome of dermatological complications of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: a 14-year experience. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(8):1186–96.
 156. Guerra I, Pérez-Jeldres T, Iborra M, Algaba A, Monfort D, Calvet X, et al. Incidence, Clinical Characteristics, and Management of Psoriasis Induced by Anti-TNF Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Nationwide Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(4):894–901.
 157. Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PDR, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody,

- for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Gut*. 2012;61(12):1693–700.
158. Leroith D. Pathophysiology of the Metabolic Syndrome: Implications for the Cardiometabolic Risks Associated With Type 2 Diabetes. *Am J Med Sci*. 2012;343(1):13–6.
 159. Abedini R, Salehi M, Lajevardi V, Beygi S. Patients with psoriasis are at a higher risk of developing nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Exp Dermatol*. 2015;40(7):722–7.
 160. Pongpit J, Porntharukchareon S, Kaewduang P, Promson K, Stitchantrakul W, Petraksa S, et al. Liver Stiffness Measurement in Psoriasis: Do Metabolic or Disease Factors Play the Important Role? *Biomed Res Int*. 2016;2016:1–6.
 161. Ogdie A, Grewal SK, Noe MH, Shin DB, Takeshita J, Chiesa Fuxench ZC, et al. Risk of Incident Liver Disease in Patients with Psoriasis, Psoriatic Arthritis, and Rheumatoid Arthritis: A Population-Based Study. *J Invest Dermatol*. 2018;138(4):760–7.
 162. Brauchli YB, Jick SS, Miret M, Meier CR. Psoriasis and risk of incident cancer: an inception cohort study with a nested case-control analysis. *J Invest Dermatol*. 2009;129(11):2604–12.
 163. Chen Y-J, Wu C-Y, Chen T-J, Shen J-L, Chu S-Y, Wang C-B, et al. The risk of cancer in patients with psoriasis: A population-based cohort study in Taiwan. *J Am Acad Dermatol*. 2011;65(1):84–91.
 164. Frentz G, Olsen JH. Malignant tumours and psoriasis: a follow-up study. *Br J Dermatol*. 1999;140(2):237–42.
 165. Hannuksela-Svahn A, Pukkala E, Läärä E, Poikolainen K, Karvonen J. Psoriasis, its treatment, and cancer in a cohort of Finnish patients. *J Invest Dermatol*. 2000;114(3):587–90.
 166. Chiesa Fuxench ZC, Shin DB, Ogdie Beatty A, Gelfand JM. The Risk of Cancer in Patients With Psoriasis: A Population-Based Cohort Study in the Health Improvement Network. *JAMA Dermatology*. 2016;152(3):282–90.

167. Kim K, Bang S-Y, Lee H-S, Bae S-C. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(1):13–24.
168. Paul CF, Ho VC, McGeown C, Christophers E, Schmidtman B, Guillaume J-C, et al. Risk of malignancies in psoriasis patients treated with cyclosporine: a 5 y cohort study. *J Invest Dermatol*. 2003;120(2):211–6.
169. Dommasch ED, Abuabara K, Shin DB, Nguyen J, Troxel AB, Gelfand JM. The risk of infection and malignancy with tumor necrosis factor antagonists in adults with psoriatic disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2011;64(6):1035–50.
170. Leonardi C, Papp K, Strober B, Reich K, Asahina A, Gu Y, et al. The Long-Term Safety of Adalimumab Treatment in Moderate to Severe Psoriasis. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12(5):321–37.
171. Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EMGJ, Guenther L, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(12):1441–8.
172. Chi C-C, Wang J, Chen Y-F, Wang S-H, Chen F-L, Tung T-H. Risk of incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in patients with psoriasis: A nationwide population-based cohort study. *J Dermatol Sci*. 2015;78(3):232–8.
173. Chiu H-Y, Huang H-L, Li C-H, Yin Y-J, Chen H-A, Hsu S-T, et al. Increased risk of glomerulonephritis and chronic kidney disease in relation to the severity of psoriasis, concomitant medication, and comorbidity: a nationwide population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):146–54.
174. Wan J, Wang S, Haynes K, Denburg MR, Shin DB, Gelfand JM. Risk of moderate to advanced kidney disease in patients with psoriasis: population based cohort study. *BMJ*. 2013;347:f5961–f5961.
175. Grewal SK, Wan J, Denburg MR, Shin DB, Takeshita J, Gelfand JM. The risk of IgA nephropathy and glomerular disease in patients with psoriasis: a

- population-based cohort study. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1366–9.
176. Dervisoglu E, Akturk AS, Yildiz K, Kiran R, Yilmaz A. The spectrum of renal abnormalities in patients with psoriasis. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(2):509–14.
 177. Egeberg A, Khalid U, Gislason GH, Mallbris L, Skov L, Hansen PR. Psoriasis and Sleep Apnea: A Danish Nationwide Cohort Study. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(5):663–71.
 178. Shalom G, Dreiherr J, Cohen A. Psoriasis and obstructive sleep apnea. *Int J Dermatol* [Internet]. 2016 Nov [cited 2019 Mar 3];55(11):e579–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27420909>
 179. Yang Y-W, Kang J-H, Lin H-C. Increased risk of psoriasis following obstructive sleep apnea: a longitudinal population-based study. *Sleep Med*. 2012;13(3):285–9.
 180. Maari C, Bolduc C, Nigen S, Marchessault P, Bissonnette R. Effect of adalimumab on sleep parameters in patients with psoriasis and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Dermatolog Treat*. 2014;25(1):57–60.
 181. Strober BE, Sobell JM, Duffin KC, Bao Y, Guérin A, Yang H, et al. Sleep quality and other patient-reported outcomes improve after patients with psoriasis with suboptimal response to other systemic therapies are switched to adalimumab: results from PROGRESS, an open-label Phase IIIB trial. *Br J Dermatol*. 2012;167(6):1374–81.
 182. Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AKW, Yip ACA, Yong VFL, Tiew PY, et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med*. 2017;11(4):285–98.
 183. Li X, Kong L, Li F, Chen C, Xu R, Wang H, et al. Association between Psoriasis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145221.
 184. Chiang Y-Y, Lin H-W. Association between psoriasis and chronic obstructive pulmonary disease: a population-based study in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol*

Venereol. 2012;26(1):59–65.

185. Shantsila E, Watson T, Lip GYH. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disorders. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(7):741–52.
186. Bowden DW, Rudock M, Ziegler J, Lehtinen AB, Xu J, Wagenknecht LE, et al. Coincident linkage of type 2 diabetes, metabolic syndrome, and measures of cardiovascular disease in a genome scan of the diabetes heart study. *Diabetes.* 2006;55(7):1985–94.
187. Das SK, Elbein SC. The search for type 2 diabetes susceptibility loci: the chromosome 1q story. *Curr Diab Rep.* 2007;7(2):154–64.
188. Parker A, Meyer J, Lewitzky S, Rennich JS, Chan G, Thomas JD, et al. A gene conferring susceptibility to type 2 diabetes in conjunction with obesity is located on chromosome 18p11. *Diabetes.* 2001;50(3):675–80.
189. Suviolahti E, Lilja HE, Pajukanta P. Unraveling the complex genetics of familial combined hyperlipidemia. *Ann Med.* 2006;38(5):337–51.
190. Voiculescu VM, Solomon I, Popa A, Draghici CC, Dobre M, Giurcaneanu C, et al. Gene polymorphisms of TNF-238G/A, TNF-308G/A, IL10-1082G/A, TNFAIP3, and MC4R and comorbidity occurrence in a Romanian population with psoriasis. *J Med Life.* 2018;11(1):69–74.
191. Quaranta M, Burden AD, Griffiths CEM, Worthington J, Barker JN, Trembath RC, et al. Differential contribution of CDKAL1 variants to psoriasis, Crohn's disease and type II diabetes. *Genes Immun.* 2009;10(7):654–8.
192. Campalani E, Allen MH, Fairhurst D, Young HS, Mendonca CO, Burden AD, et al. Apolipoprotein E gene polymorphisms are associated with psoriasis but do not determine disease response to acitretin. *Br J Dermatol.* 2006;154(2):345–52.
193. Lønnberg AS, Skov L. Co-morbidity in psoriasis: mechanisms and implications for treatment. *Expert Rev Clin Immunol.* 2017;13(1):27–34.
194. Harvey ZH, Chen Y, Jarosz DF. Protein-Based Inheritance: Epigenetics

- beyond the Chromosome. *Mol Cell*. 2018;69(2):195–202.
195. Chandra A, Ray A, Senapati S, Chatterjee R. Genetic and epigenetic basis of psoriasis pathogenesis. *Mol Immunol*. 2015;64(2):313–23.
 196. Cornell RC, Stoughton RB. Use of glucocorticosteroids in psoriasis. *Pharmacol Ther*. 1980;11(3):497–508.
 197. American Academy of Dermatology Work Group A, Menter A, Korman NJ, Elmetts CA, Feldman SR, Gelfand JM, 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.
 198. Samarasekera EJ, Sawyer L, Wonderling D, Tucker R, Smith CH. Topical therapies for the treatment of plaque psoriasis: systematic review and network meta-analyses. *Br J Dermatol*. 2013;168(5):954–67.
 199. Krueger GG, O'Reilly MA, Weidner M, Dromgoole SH, Killey FP. Comparative efficacy of once-daily flurandrenolide tape versus twice-daily diflorasone diacetate ointment in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(2 Pt 1):186–90.
 200. van de Kerkhof PCM. An Update on Topical Therapies for Mild-Moderate Psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33(1):73–7.
 201. Menter A, Korman NJ, Elmetts 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;60(4):643–59.
 202. Lebwohl M. The role of salicylic acid in the treatment of psoriasis. *Int J Dermatol*. 1999;38(1):16–24.
 203. Zhang P, Wu MX. A clinical review of phototherapy for psoriasis. *Lasers Med Sci*. 2018;33(1):173–80.
 204. Ibbotson SH, Bilsland D, Cox NH, Dawe RS, Diffey B, Edwards C, et al. An

- update and guidance on narrowband ultraviolet B phototherapy: a British Photodermatology Group Workshop Report. *Br J Dermatol*. 2004;151(2):283–97.
205. Henseler T, Wolff K, Hönigsmann H, Christophers E. Oral 8-methoxypsoralen photochemotherapy of psoriasis. The European PUVA study: a cooperative study among 18 European centres. *Lancet*. 1981;1(8225):853–7.
 206. Yamauchi PS, Rizk D, Kormeili T, Patnaik R, Lowe NJ. Current systemic therapies for psoriasis: where are we now? *J Am Acad Dermatol*. 2003;49(2 Suppl):S66–77.
 207. Strober BE, Menon K. Folate supplementation during methotrexate therapy for patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):652–9.
 208. Nast A, Gisondi P, Ormerod AD, Saiag P, Smith C, Spuls PI, et al. European S3-Guidelines on the systemic treatment of psoriasis vulgaris--Update 2015--Short version--EDF in cooperation with EADV and IPC. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015;29(12):2277–94.
 209. Altomare G, Ayala F, Bardazzi F, Bellia G, Chimenti S, Colombo D, et al. Cyclosporine in psoriasis: comparison of a 25-year real-world Italian experience to current European guidelines. *G Ital Dermatol Venereol*. 2016;151(4):432–5.
 210. Hazarika D. Generalized pustular psoriasis of pregnancy successfully treated with cyclosporine. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2009;75(6):638.
 211. Chiricozzi A, Panduri S, Dini V, Tonini A, Gualtieri B, Romanelli M. Optimizing acitretin use in patients with plaque psoriasis. *Dermatol Ther*. 2017;30(2):e12453.
 212. Gollnick HP. Oral retinoids--efficacy and toxicity in psoriasis. *Br J Dermatol*. 1996;135 Suppl 49:6–17.
 213. Bae Y-SC, Van Voorhees AS, Hsu S, Korman NJ, Lebwohl MG, Young M, et al. Review of treatment options for psoriasis in pregnant or lactating women: From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation. *J Am Acad*

Dermatol. 2012;67(3):459–77.

214. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356(9227):385–90.
215. Gisondi P, Del Giglio M, Cotena C, Girolomoni G. Combining etanercept and acitretin in the therapy of chronic plaque psoriasis: a 24-week, randomized, controlled, investigator-blinded pilot trial. *Br J Dermatol*. 2008;158(6):1345–9.
216. Gambichler T, Tigges C, Scola N, Weber J, Skrygan M, Bechara FG, et al. Etanercept plus narrowband ultraviolet B phototherapy of psoriasis is more effective than etanercept monotherapy at 6 weeks. *Br J Dermatol*. 2011;164(6):1383–6.
217. Puig Sanz L, Sáez E, Lozano MJ, Bordas X, Carrascosa JM, Gallardo F, et al. Reactions to infliximab infusions in dermatologic patients: consensus statement and treatment protocol. Working Group of the Grupo Español de Psoriasis de la Academia Española de Dermatología y Venereología. *Actas Dermosifiliogr*. 2009;100(2):103–12.
218. Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, Pangan AL, Kupper H, Fitzpatrick SB, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2005;65(7):889–94.
219. Croxtall JD. Ustekinumab. *Drugs*. 2011;71(13):1733–53.
220. Yzet C, Dupas J-L, Fumery M. Ustekinumab and Anti-TNF Combination Therapy in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol*. 2016;111(5):748–9.
221. Dong J, Goldenberg G. New biologics in psoriasis: an update on IL-23 and IL-17 inhibitors. *Cutis*. 2017;99(2):123–7.
222. Adsit S, Zaldivar ER, Sofen H, Dei-Cas I, Maldonado-García C, Peñaranda EO, et al. Secukinumab is Efficacious and Safe in Hispanic Patients with

- Moderate-to-Severe Plaque Psoriasis: Pooled Analysis of Four Phase 3 Trials. *Adv Ther.* 2017;34(6):1327–39.
223. Patel DD, Lee DM, Kolbinger F, Antoni C. Effect of IL-17A blockade with secukinumab in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(suppl 2):iii116–23.
 224. Naldi L, Griffiths CEM. Traditional therapies in the management of moderate to severe chronic plaque psoriasis: an assessment of the benefits and risks. *Br J Dermatol.* 2005;152(4):597–615.
 225. Kalb RE, Strober B, Weinstein G, Lebwohl M. Methotrexate and psoriasis: 2009 National Psoriasis Foundation Consensus Conference. *J Am Acad Dermatol.* 2009;60(5):824–37.
 226. Prodanovich S, Prodanowich S, Ma F, Taylor JR, Pezon C, Fasihi T, et al. Methotrexate reduces incidence of vascular diseases in veterans with psoriasis or rheumatoid arthritis. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):262–7.
 227. Ahlehoff O, Skov L, Gislason G, Gniadecki R, Iversen L, Bryld LE, et al. Cardiovascular outcomes and systemic anti-inflammatory drugs in patients with severe psoriasis: 5-year follow-up of a Danish nationwide cohort. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015;29(6):1128–34.
 228. Chládek J, Grim J, Martínková J, Simková M, Vaníèková J, Koudelková V, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of low-dose methotrexate in the treatment of psoriasis. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(2):147–56.
 229. Feutren G, Mihatsch MJ. Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl J Med.* 1992;326(25):1654–60.
 230. Gilbert SC, Emmett M, Menter A, Silverman A, Klintmalm G. Cyclosporine therapy for psoriasis: serum creatinine measurements are an unreliable predictor of decreased renal function. *J Am Acad Dermatol.* 1989;21(3):470–4.

231. Stanley TL, Zanni M V., Johnsen S, Rasheed S, Makimura H, Lee H, et al. TNF- α Antagonism with Etanercept Decreases Glucose and Increases the Proportion of High Molecular Weight Adiponectin in Obese Subjects with Features of the Metabolic Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E146–50.
232. Dominguez H, Storgaard H, Rask-Madsen C, Steffen Hermann T, Ihlemann N, Baunbjerg Nielsen D, et al. Metabolic and vascular effects of tumor necrosis factor-alpha blockade with etanercept in obese patients with type 2 diabetes. *J Vasc Res.* 2005;42(6):517–25.
233. Yazdani-Biuki B, Stelzl H, Brezinschek HP, Hermann J, Mueller T, Krippel P, et al. Improvement of insulin sensitivity in insulin resistant subjects during prolonged treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(9):641–2.
234. Eder L, Joshi AA, Dey AK, Cook R, Siegel EL, Gladman DD, et al. Association of Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment With Reduced Indices of Subclinical Atherosclerosis in Patients With Psoriatic Disease. *Arthritis Rheumatol.* 2018;70(3):408–16.
235. Piaserico S, Osto E, Famoso G, Zanetti I, Gregori D, Poretto A, et al. Treatment with tumor necrosis factor inhibitors restores coronary microvascular function in young patients with severe psoriasis. *Atherosclerosis.* 2016;251:25–30.
236. Jókai H, Szakonyi J, Kontár O, Marschalkó M, Szalai K, Kárpáti S, et al. Impact of effective tumor necrosis factor-alfa inhibitor treatment on arterial intima-media thickness in psoriasis: results of a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(4):523–9.
237. Tam L-S, Li EK, Shang Q, Tomlinson B, Li M, Leung Y-Y, et al. Tumour necrosis factor alpha blockade is associated with sustained regression of carotid intima-media thickness for patients with active psoriatic arthritis: a 2-year pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(4):705–6.

238. Pina T, Corrales A, Lopez-Mejias R, Armesto S, Gonzalez-Lopez MA, Gómez-Acebo I, et al. Anti-tumor necrosis factor-alpha therapy improves endothelial function and arterial stiffness in patients with moderate to severe psoriasis: A 6-month prospective study. *J Dermatol*. 2016;43(11):1267–72.
239. Wu JJ, Poon K-YT. Association of gender, tumor necrosis factor inhibitor therapy, and myocardial infarction risk in patients with psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(4):650–1.
240. Wu JJ, Guérin A, Sundaram M, Dea K, Cloutier M, Mulani P. Cardiovascular event risk assessment in psoriasis patients treated with tumor necrosis factor- α inhibitors versus methotrexate. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76(1):81–90.
241. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement: Executive Summary. *Crit Pathw Cardiol*. 2005;4(4):198–203.
242. WHO | Obesity. WHO. 2014
243. Karvonen J. HL-A antigens in psoriasis with special reference to the clinical type, age of onset, exacerbations after respiratory infections and occurrence of arthritis. *Ann Clin Res*. 1975;7(5):301–11.
244. Zaias N. Psoriasis of the nail. A clinical-pathologic study. *Arch Dermatol*. 1969 May;99(5):567–79.
245. Mallbris L, Larsson P, Bergqvist S, Vingård E, Granath F, Ståhle M. Psoriasis phenotype at disease onset: clinical characterization of 400 adult cases. *J Invest Dermatol*. 2005;124(3):499–504.
246. Serarslan G, Güler H, Karazincir S. The relationship between nail- and distal phalangeal bone involvement severity in patients with psoriasis. *Clin Rheumatol*. 2007;26(8):1245–7.

8. EKLER

Ek 1. ARAŞTIRMA AMAÇLI ÇALIŞMA İÇİN AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

(Hekimin Açıklaması)

Sedef hastalığıyla ilgili yeni bir araştırma yapmaktayız. Araştırmanın ismi “*Erken ve Geç Başlangıçlı Psoriazisli Hastaların Sistemik İnflamatuvar Komorbiditeler Açısından Karşılaştırılması*”dır.

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

Bu araştırmayı yapmak istememizin nedeni, erken yaşta başlayan (tip I) sedef hastalığı ile geç yaşta başlayan sedef hastalığı arasında (tip II) psoriatik artrit (eklem hastalığı) kalp hastalığı, kalp hastalığına yatkınlık, yüksek tansiyon, diabetes mellitus, obezite, metabolik sendrom (obezite, tansiyon yüksekliği, kan kolesterol değerlerinde değişiklik), inflamatuvar bağırsak hastalığı, yağlı karaciğer hastalığı, dislipidemi (kolesterol değerlerinde değişiklik) gibi sistemik rahatsızlıkların gelişme riskini değerlendirmektir. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı’nda gerçekleştirilecek bu çalışmaya katılmanız araştırmanın başarısı için önemlidir.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Doç. Dr. Sibel Doğan Günaydın, Dr. Leyla Huseynova tarafından size sedef hastalığınız, sedefe yönelik aldığınız tedavi, diğer hastalıklarınızı, ailenizde sedef hastalığı ile ilgili sorular sorulacaktır. Son 6 ay içindeki Hacettepe Üniversitesi Deri ve Zührevi hastalıkları Anabilim Dalı’nda rutin müayeneniz sırasında bakılmış olan kan değerleriniz ve ölçülmüş olan kan tansiyonunuz, bel çevreniz, boyunuz ve kilonuz not edilecektir. Muayene sonucunda doktorunuz uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız.

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır.

Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Bu çalışmaya katılmayı reddedebilirsiniz. Bu araştırmaya katılmak tamamen isteğe bağlıdır ve reddettiğiniz takdirde size uygulanan tedavide herhangi bir değişiklik olmayacaktır. Yine çalışmanın herhangi bir aşamasında onayınızı çekmek hakkına da sahipsiniz.

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

Sayın Doç.Dr. Sibel Doğan Günaydın ve Dr. Leyla Huseynova tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılacağına inanıyorum. Araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim)* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Leyla Huseynova'yı 03123051706/1704 (iş) veya 05078086764 (cep) no'lu telefonlardan ve HÜTF Dermatoloji Anabilim Dalı adresinden arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Görüşme tanığı

Adı, soyadı:

Adres:

Tel:

İmza:

Katılımcı ile görüşen hekim

Adı soyadı, unvanı:

Adres:

Tel:

İmza



Ek 2. Olgu Rapor Formu**ERKEN VE GEÇ BAŞLANGIÇLI PSORİAZİSLİ HASTALARIN SİSTEMİK
İNFLAMATUVAR KOMORBİDİTELER AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI****OLGU RAPOR FORMU****Demografik bilgiler:**

Form No:

Cinsiyet:

Tel No:

Yaş:

Psoriasis ile ilgili bilgiler:☐ Psoriasis başlangıç yaşı:☐ PsA başlangıç yaşı:☐ Psoriasis başlangıç yeri:☐ Ailede psoriasis varlığı: /kim:☐ Tırnak tutulumu varlığı:☐ Ailede psoriasis başlangıç yaşı:☐ Tırnak tutulum yaşı:☐ Ailede PsA varlığı: /kim☐ PsA varlığı:**HASTALIK ŞİDDETİ DEĞERLENDİRİLMESİ:**

Hastalık süresi:

Aktif hastalık süresi (VYA>%3)

- lezyonların aktif olup tedavisiz kaldığı süre
- tedavi alırken lezyonların olduğu süre

Psoriasis nedeniyle hospitalizasyon varlığı ve sayısı :

Eritrodermi hikayesi ve sayısı:

TEDAVİ:

Şimdiye kadar kullandığı tedaviler ve süreleri:

- o Topikal tedavi
- o Fototerapi
- o Konvansiyonel sistemik tedavi
 - o Mtx
 - o Siklosporin
 - o Asitretin
 - o Biyolojik ajan

Şu an kullandığı tedavi ve süresi:

ÖZGEÇMİŞ/KOMORBİDİTE/BAŞLAMA YAŞI

- | | |
|---|--|
| ☐ Hipertansiyon | ☐ Dislipidemi |
| ☐ Diabetes mellitus | ☐ Metabolik sendrom |
| ☐ İnflamatuvar bağırsak hastalığı | ☐ Obezite |
| ☐ Non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı | ☐ Sigara (paket/yıl) |
| ☐ Aterosklerotik kardiyovaskular hastalık: | ☐ Alkol |
| Miyokard enfarktüsü | ☐ Diğer sistemik hastalıkları |
| Balon anjioplasti | |
| Koroner arter stent öyküsü | |
| Periferik arter hastalığı | |
| Serebrovaskular olay | |
| Koroner bypass ameliyatı | |

Kullanılan ilaçlar:**SON 6 AY İÇERİSİNDEKİ RUTİN DERMATOLOJİK MUAYENESİ SIRASINDAKİ BİLGİLERİ:****ROMATOLOJİK SORGULAMA**

- ☐ Sabah tutukluğu
- ☐ İstirahatte kas eklem ağrısı
- ☐ Küçük eklem ağrısı/şişliği/hassasiyeti
- ☐ Entezit şikayeti (topuğuna basamam vb)
- ☐ Aksiyel tutulum şikayeti (boyun ağrısı)
- ☐ Diğer:

FİZİK MUAYENE:

- ☐ Kan basıncı:
- ☐ Bel çevresi:
- ☐ Vücut kitle indeksi:

Dermatolojik muayene:

- ☐ Saçlı deri:
- ☐ Gövde
- ☐ Ekstremiteler
- ☐ Palmoplantar bölge:
- ☐ Tırnak:
- ☐ Genital bölge

☐ PAŞİ: ☐ VYA:

Son 6 ayda rutin bakılmış laboratuvar tetkik sonuçları:

- ☐ Tam kan:
- ☐ Kan biyokimyası:
- ☐ CRP:
- ☐ Açlık kan şekeri:
- ☐ Total kolesterol:
- ☐ HDL:
- ☐ LDL:
- ☐ TG:

Ek 3. Etik Kurul Onayı



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 - 2050

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 20 KASIM 2018 SALI
Toplantı No : 2018/27
Proje No : GO 18/ 1057 (Değerlendirme Tarihi: 20.11.2018)
Karar No : GO 18/1057-30

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Sibel Doğan GÜNAYDIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Leyla HÜSEYNOVA'nın uzmanlık tezi olan, GO 18/1057 kayıt numaralı, *"Erken ve Geç Başlangıçlı Psoriasisli Hastaların Sistemik İnflamatuvar Komorbiditeler Açısından Karşılaştırılması"* başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, 25 Kasım 2018-01 Haziran 2019 tarihleri arasında geçerli olmak üzere etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Doç. Dr. Gözde GİRGIN (Üye) |
| 2. Prof. Dr. Sevdâ F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SARIL (Üye) | İZİNLİ
12. Doç. Dr. Çan Ebru KURT (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Neçdet SAGLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| İZİNLİ | 14. Dr. Öğr. Üyesi Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | İZİNLİ |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Dr. Öğr. Üyesi Müge DEMİR (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGEL (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | 17. Av. Meltem ONURLU (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) | |